DOI: 10.21870/0131-3878-2016-25-3-57-65

Изучение эффективности фотодинамической терапии экспериментальной опухоли РС-1 с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6

Каплан М.А.¹, Галкин В.Н.¹, Романко Ю.С.¹, Осипчук Ю.С.¹, Дрожжина В.В.¹,
Малова Т.И.², Ольшевская В.А.³

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск;

² ООО «БЕТА-ГРАНД», Москва;

³ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва

Исследования выполнены на беспородных крысах с имплантированным подкожно альвеолярным раком печени РС-1. Целью исследования явилось изучение динамики накопления липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6 в опухоли и здоровой ткани для определения оптимального времени проведения фотодинамической терапии и изучение эффективности фотодинамической терапии с этим фотосенсибилизатором в зависимости от дозы последнего: в I группе вводили фотосенсибилизатор в дозе 2,5 мг/кг, во II группе – 5,0 мг/кг. Параметры лазерного излучения опухоли были одинаковыми в обеих основных группах животных (плотность энергии E составила 150 Дж/см², плотность мощности P_s – 0,25 Вт/см²). Эффективность воздействия оценивали по полной регрессии опухоли, коэффициенту абсолютного прироста опухоли у экспериментальных животных с продолженным ростом опухоли в сравнении с интактной контрольной (III) группой. В результате проведенного исследования установлено оптимальное время проведения фотодинамической терапии после введения фотосенсибилизатора (2,5 часа) и показана зависимость эффективности фотодинамической терапии от дозы препарата, определена его оптимальная доза (5 мг/кг) при заданных параметрах. Полученные результаты экспериментально обосновывают возможность эффективного применения липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6 для проведения фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, борированный хлорин е6, липосомальная форма, лазерное излучение, альвеолярный рак печени, коэффициент абсолютного прироста опухоли, показатель торможения роста опухоли, полная регрессия, индекс контрастности.

Введение

Терапевтические свойства света использовались при лечении заболеваний более трёх тысяч лет. И только с прошлого века начинается использование их преимуществ в медицине в связи с развитием фотодинамической терапии (ФДТ) [1]. Эта медицинская технология заключается во введении в организм фотосенсибилизатора (ФС), с последующим облучением видимым светом нетепловой интенсивности в диапазоне 400–760 нм, что приводит к серии каскадных реакций, и в конечном итоге – к образованию активных форм кислорода. Фотоповреждение происходит при ФДТ по так называемым I и II типам реакций. При I типе реакций молекулы ФС в триплетном состоянии взаимодействуют напрямую с молекулами биологического субстрата, в результате чего образуются радикалы биосубстрата и ФС, которые вступают, в свою очередь, во взаимодействие с молекулярным кислородом. При этом образуются свободные радикалы, играющие роль активных окислителей биологических структур [2]. В реакциях II типа энергия молекулы возбуждённого ФС передаётся сразу молекуле кислорода, в результате чего образуется

Каплан М.А.* – зав. отд., д.м.н., проф.; Галкин В.Н. – директор, д.м.н., проф.; Романко Ю.С. – зав. отд., д.м.н., проф.; Осипчук Ю.С. – научн. сотр.; Дрожжина В.В. – научн. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Малова Т.И. – директор. ООО «БЕТА-ГРАНД». Ольшевская В.А. – ст. научн. сотр., к.х.н. ИНЭОС РАН.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: +7 (484) 399-30-26; e-mail: kaplan@mrrc.obninsk.ru.

синглетный кислород, который, благодаря своему свойству очень сильного окислителя биомолекул, является цитотоксическим для живых клеток [3]. Реакции I типа играют незначительную роль в фотохимических процессах *in vivo*. Основную роль исполняют реакции II типа, это – опосредованное повреждение клеток [4]. Наиболее эффективными ФС являются те, которые имеют интенсивные полосы поглощения в красном диапазоне видимого спектра [5]. После того, как первое поколение ФС получило одобрение со стороны регулирующих органов, стало очевидным, что существует потребность в новых соединениях с улучшенными фотохимическими свойствами и меньшим количеством побочных эффектов. Так были разработаны ФС второго поколения с более высокими коэффициентами поглощения в области 600-800 нм и высоким квантовым выходом образования синглетного кислорода [6]. В это поколение входят порфирины, фталоцианины, хлорины и бактериохлорины [5]. Среди них производные хлорина всё больше применяются в качестве потенциальных ФС для ФДТ [7].

Эффективность ФДТ в значительной степени зависит от степени селективного накопления ФС в злокачественных клетках. Современные тенденции – разработка так называемого третьего поколения ФС [5], получаемых из ФС второго поколения, с улучшенными таргетными свойствами, и применяемых при направленной ФДТ, которая основана на точной доставке ФС к патологически измененным тканям. Для этой цели используют моноклональные антитела. В качестве носителей выступают лиганды к рецепторам опухолевых клеток, например, таким как рецептор липопротеинов низкой плотности [8, 9]. При лечении гормональнозависимых опухолей мишенью могут служить эстрогеновые или бензодиазепиновые рецепторы [10, 11]. В качестве носителей также используют наночастицы [8, 12, 13] и липосомы [14]. Показано, что липосомы значительно увеличивают фотосенсибилизирующую эффективность некоторых агентов ФДТ [15, 16]. Применение липосомальных форм гидрофобных и амфифильных ФС способствует увеличению эффективности ФДТ, уменьшению токсичности ФС и увеличению защищённости ФС от воздействия на них обмена веществ и иммунных реакций [17]. Из-за этого липосомы считаются ценными носителями ФС для усиления клинических эффектов ФДТ [18-20].

Представленные выше данные послужили основой для проведения нашего исследования, целью которого явился подбор оптимальной дозы фотосенсибилизатора с оценкой её эффективности и обоснованием выбора при изучении результативности фотодинамической терапии экспериментальной модели опухоли альвеолярного рака печени PC-1 (PC-1) с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6 (ЛБХ-Е6).

В задачу исследования входило изучение динамики накопления ЛБХ-Е6 в опухоли PC-1 и здоровой ткани и изучение эффективности ФДТ опухоли PC-1 крыс с использованием разных доз ФС и одинаковых параметров лазерного облучения: плотность энергии $E - 150 \text{ Дж/см}^2$, плотность мощности $P_s - 0,25 \text{ Вт/см}^2$). Эти параметры облучения были выбраны исходя из результатов ранее проведённых нами исследований с использованием различных ФС, в том числе, и с ФС хлоринового ряда (борированный хлорин, фотодитазин, фотолон, радахлорин). При данных параметрах лазерного облучения отмечалась высокая противоопухолевая эффективность при незначительном воздействии на здоровые ткани, что выражалось в более быстром заживлении язвенной поверхности и восстановлении повреждённой нормальной ткани.

Материалы и методы

Исследования проведены на 42 беспородных крысах. В качестве экспериментальной модели опухоли использовали РС-1 крыс, которую перевивали в область бедра под кожу в виде кусочков опухоли донора на 11-13 день после перевивки, когда опухоль достигала 1,2-1,6 см в диаметре. Перед перевивкой депилировали шерстный покров.

В процессе исследования проводили:

I. Изучение динамики накопления ЛБХ-Е6 в опухоли и здоровой ткани крыс.

На рис. 1 представлен спектр поглощения ЛБХ-Е6.

Рис. 1. Спектр поглощения ЛБХ-Е6.

В связи с поставленной задачей крысам с РС-1 вводили внутривенно ЛБХ-Е6 в дозе 2,5 мг/кг. Уровень накопления ЛБХ-Е6 в опухолевой и здоровой тканях изучали с помощью лазерной электронно-спектральной установки для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля ФДТ (ЛЭСА-01 – «Биоспек»). Волоконно-оптическим измерительным зондом установки проводили измерения из трёх точек опухоли: центральной и двух периферических. Накопление в здоровой ткани измеряли на здоровой ткани бедра с опухолью (контроль № 1) и на противоположном бедре без ЛБХ-Е6 (контроль № 2). Перед измерением шерстный покров депилировали. Измерения проводили до введения ЛБХ-Е6, далее – с интервалом через 30 минут в течение 4,5 часов и через 24 часа после введения ЛБХ-Е6. При изучении селективности накопления ЛБХ-Е6 в опухоли по отношению к здоровой ткани определяли индекс контрастности (опухоль/здоровая ткань).

II. Изучение эффективности ФДТ РС-1 с использованием ЛБХ-Е6.

В опыте животные были разбиты на 2 группы. ЛБХ-Е6 вводили внутривенно из расчета 0,2 мл 2,5% раствора/100 г массы животного, в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг. Далее через 2,5 часа опухоль облучали с использованием полупроводникового медицинского лазерного аппарата «Аткус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург) с длиной волны излучения 662 ± 1 нм. Диаметр светового пятна составлял 2,0 см. Объем опухоли измеряли до проведения ФДТ (V_0), и на 3, 7, 10, 14 и 21 сутки после лечения.

Параметры лазерного излучения были одинаковыми в обеих группах: плотность энергии лазерного излучения E составила 150 Дж/см^2 , плотность мощности P_s – $0,25 \text{ Вт/см}^2$. Во время облучения животные находились под общим тиопенталовым наркозом.

Результативность ФДТ оценивали:

1. по коэффициенту абсолютного прироста опухоли (К);
2. по торможению роста опухоли (ТРО, %);
3. по количеству животных с полной регрессией (ПР, %).

За полную регрессию опухоли принимали отсутствие видимой и пальпируемой опухоли.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием компьютерной программы «Statistica», непараметрических методов для независимых групп (описательная статистика, метод U-теста Манна-Уитни).

Работу с лабораторными животными осуществляли согласно протоколу исследований в соответствии с Женевской конвенцией 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных» и Хельсинкской декларацией 2000 г. о гуманном отношении к животным.

Результаты и обсуждение

I. Результаты изучения динамики накопления ЛБХ-Е6 в РС-1 и здоровой ткани крыс представлены на рис. 2 и оказались следующими.

Уровень и селективность накопления ФС в новообразовании, скорость его выведения из нормальной ткани являются важнейшими характеристиками для ФДТ. Они влияют на эффективность лечения и на вероятность снижения побочных эффектов.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что в течение 4 часов после внутрибрюшинного введения ЛБХ-Е6 в дозе $2,5 \text{ мг/кг}$ происходит постепенное увеличение уровня накопления его как в опухоли, так и в здоровой ткани. Максимальный уровень накопления ЛБХ-Е6 в опухоли наблюдался через 4 часа после его введения. Самый высокий показатель индекса контрастности наблюдали через 2,5 часа. Этот 2,5 часовой интервал между введением ЛБХ-Е6 и облучением опухоли оказался оптимальным для проведения ФДТ.

Рис. 2. Уровень накопления и индекс контрастности ЛБХ-Е6 в РС-1 и здоровой ткани крыс.

II. Результаты изучения эффективности ФДТ РС-1 с использованием ЛБХ-Е6 представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фотодинамическая терапия РС-1 с использованием ЛБХ-Е6

Схема опыта	Основные показатели	Сроки наблюдений				
		3 сутки	7 сутки	10 сутки	14 сутки	21 сутки
ФДТ с 2,5 мг/кг ФС	К ПР (%) n	Полная регрессия опухоли у 100% животных			2,03 ± 1,03 85,7 n=2	9,57 ± 5,14 78,4 n=3
ФДТ с 5,0 мг/кг ФС	К ПР (%) n	Полная регрессия опухоли у 100% животных				
Контроль	К	0,48 ± 0,10	1,94 ± 0,40	4,96 ± 0,84	10,41 ± 1,62	23,25 ± 6,26

К – коэффициент прироста опухоли; ПР (%) – полная регрессия опухоли; n – количество животных.

Из табл. 1 видно, что после ФДТ с использованием ФС в дозе 2,5 мг/кг в течение 10 суток у 100% животных наблюдалась ПР опухоли (группа № 1). На 14 сутки после ФДТ наблюдался продолженный рост у 2-х животных (14,3%). На конец наблюдения (21 сутки после ФДТ) процент ПР опухоли составлял 78,4. Притом у этих животных коэффициент абсолютного прироста опухоли был значительно ниже по сравнению с данным показателем в контрольной группе (группа № 3) ($p < 0,035$).

После ФДТ с использованием ФС в дозе 5,0 мг/кг во все сроки наблюдения отмечалась ПР опухоли (рис. 3-8) у всех животных (группа № 2).

Рис. 3. Опухоль РС-1 до введения ФС.

Рис. 4. ФДТ через 2,5 часа после введения ФС.

Рис. 5. Некроз тканей (7 сутки после ФДТ).

Рис. 6. Формирование толстой корки (10 сутки после ФДТ).

Рис. 7. Начало заживления
(14 сутки после ФДТ).

Рис. 8. Появление грануляций
(21 сутки после ФДТ).

Таким образом, наибольшая эффективность ФДТ опухоли РС-1 с использованием ЛБХ-Е6 была получена при параметрах лазерного излучения: плотность энергии лазерного излучения E составила 150 Дж/см^2 , плотность мощности P_s – $0,25 \text{ Вт/см}^2$, доза введённого ЛБХ-Е6 – $5,0 \text{ мг/кг}$.

Заключение

Оптимальное время проведения лазерного облучения после внутрибрюшинного введения липосомального борированного хлорина е6 наступает через 2,5 часа, когда индекс контрастности достигает своего максимального значения.

Максимально эффективная схема ФДТ РС-1 с использованием ЛБХ-Е6, приводящая к полной регрессии опухоли у 100% животных при наблюдении до 21 суток исследования после ФДТ, – внутрибрюшинное введение липосомального борированного хлорина е6 в дозе $5,0 \text{ мг/кг}$ при следующих параметрах лазерного излучения: плотность мощности лазерного излучения – $0,25 \text{ Вт/см}^2$, плотность энергии – 150 Дж/см^2 .

Анализируя представленные результаты, мы можем констатировать, что ЛБХ-Е6 является высокоэффективным ФС, показавшим 100% результативность при проведении ФДТ такой агрессивной опухоли как РС-1.

Литература

1. **Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M.** The history of photodetection and photodynamic therapy //Photochem. Photobiol. 2001. V. 74, N 5. P. 656-669.
2. **Foote C.S.** Definition of type I and type II photosensitized oxidation //Photochem. Photobiol. 1991. N 54. P. 659-672.
3. **Hatz S., Lambert J.D., Ogilby P.R.** Measuring the lifetime of singlet oxygen in a single cell: addressing the issue of cell viability //Photochem. Photobiol. Sci. 2007. V. 6, N 10. P. 1106-1116.
4. **Niedre M., Patterson M.S., Wilson B.C.** Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells in vitro and tissues in vivo //Photochem. Photobiol. 2002. V. 75, N 4. P. 382-391.
5. **Bonnett R.** Chemical Aspects of Photodynamic Therapy. Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 2000. 324 p.
6. **Ben-Hur E., Geacintov N.E., Studamire B., Kenney M.E., Horowitz B.** The effect of irradiance on virus sterilization and photodynamic damage in red blood cells sensitized by phthalocyanines //Photochem. Photobiol. 1995. V. 61, N 2. P. 190-195.
7. **Zhang D., Wu M., Zeng Y., Wu L., Wang Q., Han X., Liu X., Liu J.** Chlorin e6 Conjugated Poly(dopamine) Nanospheres as PDT/PTT Dual-Modal Therapeutic Agents for Enhanced Cancer Therapy //ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015. V. 7, N 15. P. 8176-8187.
8. **Konan Y.N., Gurny R., Allemann E.** State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy //J. Photochem. Photobiol. B: Biology. 2002. V. 66, N 2. P. 89-106.
9. **Polo L., Valduga G., Jori G., Reddi E.** Low-density lipoprotein receptors in the uptake of tumour photosensitizers by human and rat transformed fibroblasts //Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2002. V. 34, N 1. P. 10-23.
10. **Dougherty T.J., Sumlin A.B., Greco W.R., Weishaupt K.R., Vaughan L.A., Pandey R.K.** The role of the peripheral benzodiazepine receptor in photodynamic activity of certain pyropheophorbide ether photosensitizers: albumin site II as a surrogate marker for activity //Photochem. Photobiol. 2002. V. 76, N 1. P. 91-97.
11. **Swamy N., James D.A., Mohr S.C., Hanson R.N., Ray R.** An estradiol-porphyrin conjugate selectively localizes into estrogen receptor-positive breast cancer cells //Bioorg. Med. Chem. 2002. V. 10, N 10. P. 3237-3243.
12. **El-Daly S.M., Gamal-Eldeen A.M., Abo-Zeid M.A., Borai I.H., Wafay H.A., Abdel-Ghaffar A.R.** Photodynamic therapeutic activity of indocyanine green entrapped in polymeric nanoparticles //Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2013. V. 10, N 2. P. 173-185.
13. **Jin S., Zhou L., Gu Z., Tian G., Yan L., Ren W., Yin W., Liu X., Zhang X., Hu Z., Zhao Y.** A new near infrared photosensitizing nanoplatform containing blue-emitting up-conversion nanoparticles and hypocrellin A for photodynamic therapy of cancer cells //Nanoscale. 2013. V. 5, N 23 P. 11910-11918.
14. **Smirnova Z.S., Oborotova N.A., Makarova O.A., Orlova O.L., Polozkova A.P., Kubasova I.Y., Luk'yanets E.A., Meerovich G.A., Zimakova N.I., Kuz'min S.G., Vorozhtsov G.N., Baryshnikov A.Y.** Efficiency and pharmacokinetics of photosense: a new liposomal photosensitizer formulation based on aluminum sulfophthalocyanine //Pharm. Chem. J. 2005. V. 39, N 7. P. 341-344.
15. **Damoiseau X., Schuitmaker H.J., Lagerberg J.W., Hoebeke M.** Increase of the photosensitizing efficiency of the Bacteriochlorin a by liposome-incorporation //J. Photochem. Photobiol. B. 2001. V. 60, N 1. P. 50-60.
16. **Lang K., Mosinger J., Wagnerová D.M.** Photophysical properties of porphyrinoid sensitizers non-covalently bound to host molecules; models for photodynamic therapy //Coord. Chem. Rev. 2004. N 248. P. 321-350.
17. **Hoebeke M.** The importance of liposomes as models and tools in the understanding of photosensitization mechanism //J. Photochem. Photobiol. B. Biol. 1995. N 28. P. 189-196.
18. **Bourré L., Thibaut S., Fimiani M., Ferrand Y., Simonneaux G., Patrice T.** In vivo photosensitizing efficiency of a diphenylchlorin sensitizer: interest of a DMPC liposome formulation //Pharmacol. Res. 2003. N 47. P. 253-261.

19. Igarashi A., Konno H., Tanaka T., Nakamura S., Sadzuka Y., Hirano T., Fujise Y. Liposomal photofrin enhances therapeutic efficacy of photodynamic therapy against the human gastric cancer //Toxicol. Lett. 2003. V. 145, N 2. P. 133-141.
20. Derycke A.S., de Witte P.A. Liposomes for photodynamic therapy //Adv. Drug. Deliv. Rev. 2004. V. 56, N 1. P. 17-30.

Study of effectiveness of photodynamic therapy for PC-1 experimental tumors with a liposomal form of boronated derivative of chlorine e6 photosensitizer

Kaplan M.A.¹, Galkin V.N.¹, Romanko Yu.S.¹, Osipchuk Yu.S.¹, Drozhzhina V.V.¹,
Malova T.I.², Ol'shevskaya V.A.³

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² Company LLC "VETA-GRAND", Moscow;

³ A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow

For studies inbred rats with subcutaneously implanted liver cancer alveolar PC-1 were used. The aim of this study was to investigate the dynamics of the accumulation of liposomal form of borated chlorin e6 in the tumor and healthy tissue to determine the optimal time for the photodynamic therapy, and to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy with the photosensitizer depending on its dose: in the group I the photosensitizer was administered at the dose of 2.5 mg/kg, in the group II the dose was 5.0 mg/kg. Laser radiation parameters delivered to both groups were similar (E energy density was 150 J/cm², power density Ps – 0.25 W/cm²). Efficiency of the treatment was assessed by completeness of tumor regression, rate of tumor growth in animals with continued tumor growth. As a result of the study optimal time for photodynamic therapy following administration of the photosensitizer was found to be 2.5 hours, and the effective dose – 5 mg/kg. Experimental results suggest possibility to increase therapeutic efficiency of laser radiation with the use of a liposomal form of boron derivative of chlorine e6.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, chlorin e6 borated, liposomal form, the laser radiation, alveolar carcinoma of the liver, the ratio of the absolute growth of the tumor, the rate of tumor growth inhibition, complete regression, index contrast.

References

1. Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M. The history of photodetection and photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 2001, vol. 74, no. 5, pp. 656-669.
2. Foote C.S. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem. Photobiol.*, 1991, no. 54, pp. 659-672.
3. Hatz S., Lambert J.D., Ogilby P.R. Measuring the lifetime of singlet oxygen in a single cell: addressing the issue of cell viability. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2007, vol. 6, no. 10, pp. 1106-1116.
4. Niedre M., Patterson M.S., Wilson B.C. Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells in vitro and tissues in vivo. *Photochem. Photobiol.*, 2002, vol. 75, no. 4, pp. 382-391.
5. Bonnett R. Chemical Aspects of Photodynamic Therapy. Amsterdam, *Gordon and Breach Science Publishers*, 2000. 324 p.

Kaplan M.A. – Head of Dep., MD, Prof.; Galkin V.N. – Director, MD, Prof.; Romanko Yu.S. – Head of Dep., MD, Prof.; Osipchuk Yu.S. – Research Assistant; Drozhzhina V.V. – Research Assistant. A. Tsyb MRRC. Malova T.I. – Director. LLC "VETA-GRAND. Ol'shevskaya V.A. – Senior Researcher, C. Sc., Chem. INEOS RAS.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: +7 (484) 399-30-26; e-mail: kaplan@mrcc.obninsk.ru.

6. **Ben-Hur E., Geacintov N.E., Studamire B., Kenney M.E., Horowitz B.** The effect of irradiance on virus sterilization and photodynamic damage in red blood cells sensitized by phthalocyanines. *Photochem. Photobiol.*, 1995, vol. 61, no. 2, pp. 190-195.
7. **Zhang D., Wu M., Zeng Y., Wu L., Wang Q., Han X., Liu X., Liu J.** Chlorin e6 Conjugated Poly(dopamine) Nanospheres as PDT/PTT Dual-Modal Therapeutic Agents for Enhanced Cancer Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, vol. 7, no. 15, pp. 8176-8187.
8. **Konan Y.N., Gurny R., Allémann E.** State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 2002, vol. 66, no. 2, pp. 89-106.
9. **Polo L., Valduga G., Jori G., Reddi E.** Low-density lipoprotein receptors in the uptake of tumour photosensitizers by human and rat transformed fibroblasts. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2002, vol. 34, no. 1, pp. 10-23.
10. **Dougherty T.J., Sumlin A.B., Greco W.R., Weishaupt K.R., Vaughan L.A., Pandey R.K.** The role of the peripheral benzodiazepine receptor in photodynamic activity of certain pyropheophorbide ether photosensitizers: albumin site II as a surrogate marker for activity. *Photochem. Photobiol.*, 2002, vol. 76, no. 1, pp. 91-97.
11. **Swamy N., James D.A., Mohr S.C., Hanson R.N., Ray R.** An estradiol-porphyrin conjugate selectively localizes into estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, vol. 10, no. 10, pp. 3237-3243.
12. **El-Daly S.M., Gamal-Eldeen A.M., Abo-Zeid M.A., Borai I.H., Wafay H.A., Abdel-Ghaffar A.R.** Photodynamic therapeutic activity of indocyanine green entrapped in polymeric nanoparticles. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2013, vol. 10, no. 2, pp. 173-185.
13. **Jin S., Zhou L., Gu Z., Tian G., Yan L., Ren W., Yin W., Liu X., Zhang X., Hu Z., Zhao Y.** A new near infrared photosensitizing nanoplatfrom containing blue-emitting up-conversion nanoparticles and hypocrellin A for photodynamic therapy of cancer cells. *Nanoscale*, 2013, vol. 5, no. 23, pp. 11910-11918.
14. **Smirnova Z.S., Oborotova N.A., Makarova O.A., Orlova O.L., Polozkova A.P., Kubasova I.Y., Luk'yanets E.A., Meerovich G.A., Zimakova N.I., Kuz'min S.G., Vorozhtsov G.N., Baryshnikov A.Y.** Efficiency and pharmacokinetics of photosense: a new liposomal photosensitizer formulation based on aluminum sulfophthalocyanine. *Pharm. Chem. J.*, 2005, vol. 39, no. 7, pp. 341-344.
15. **Damoiseau X., Schuitmaker H.J., Lagerberg J.W., Hoebeke M.** Increase of the photosensitizing efficiency of the Bacteriochlorin a by liposome-incorporation. *J. Photochem. Photobiol. B.*, 2001, vol. 60, no. 1, pp. 50-60.
16. **Lang K., Mosinger J., Wagnerová D.M.** Photophysical properties of porphyrinoid sensitizers non-covalently bound to host molecules; models for photodynamic therapy. *Coord. Chem. Rev.*, 2004, no. 248, pp. 321-350.
17. **Hoebeke M.** The importance of liposomes as models and tools in the understanding of photosensitization mechanisms. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 1995, no. 28, pp. 189-196.
18. **Bourré L., Thibaut S., Fimiani M., Ferrand Y., Simonneaux G., Patrice T.** In vivo photosensitizing efficiency of a diphenylchlorin sensitizer: interest of a DMPC liposome formulation. *Pharmacol. Res.*, 2003, no. 47, pp. 253-261.
19. **Igarashi A., Konno H., Tanaka T., Nakamura S., Sadzuka Y., Hirano T., Fujise Y.** Liposomal photofrin enhances therapeutic efficacy of photodynamic therapy against the human gastric cancer. *Toxicol. Lett.*, 2003, vol. 145, no. 2, pp. 133-141.
20. **Derycke A.S., de Witte P.A.** Liposomes for photodynamic therapy. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2004, vol. 56, no. 1, pp. 17-30.