



С.С. Круглов, А.В. Панченко, Т.Л. Нехаева, М.Л. Тындык, Е.И. Федорос

Эффективность комбинированного применения фотодинамической терапии с цисплатином при терапии меланомы В16 у мышей линии С57BL/6

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

S.S. Kruglov, A.V. Panchenko, T.L. Nekhaeva, M.L. Tyndyk, E.I. Fedoros

Efficiency of the Combined Photodynamic Therapy with Cisplatin in the Treatment of B16 Melanoma in C57BL/6 Mice

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Фотодинамическая терапия — один из современных методов лечения опухолевых и предопухолевых заболеваний. Данный метод имеет ряд ограничений, одним из направлений преодоления которых может быть его комбинирование с химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами.

Цель исследования. Изучить возможности сочетания фотодинамической терапии с цисплатином на модели меланомы В16 у мышей линии С57BL/6.

Материалы и методы. Нами проведена оценка возможности сочетания фотодинамического противоопухолевого воздействия с использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда Радахлорин® и цисплатина на модели меланомы В16 у мышей линии С57BL/6. Фотоактивацию проводили лазерным излучением с длиной волны 662 нм с дозой облучения 300 Дж/см².

Результаты. Торможение роста опухоли по сравнению с контрольной группой было максимальным на 7 сутки и составило 42 % в группе фотодинамической терапии ($p < 0,01$), 60 % в группе с введением цисплатина за 30 минут до фотодинамической терапии ($p < 0,001$), 57 % в группе с введением цисплатина через 24 часа после фотодинамической терапии ($p < 0,001$) и 31 % ($p < 0,05$) в группе с введением только цисплатина. Средняя продолжительность жизни животных до достижения опухолью объема 4 см³ составила 9,8 ± 0,6 суток в контроле, 9,3 ± 1,7 суток в группе с фотодинамической терапией ($p = 0,9829$), 8,9 ± 0,8 суток в группе, получавшей цисплатин ($p = 0,3247$), 10,3 ± 2,8 суток при введении цисплатина за 30 минут до фотодинамической терапии ($p = 0,1309$) и 12,7 ± 2,1 суток при введении цисплатина через 24 часа после проведения фотодинамической терапии ($p = 0,0214$).

Заключение. Комбинированное применение фотодинамической терапии Радахлорином® с введением цисплатина на модели меланомы В16 позволило получить аддитивный противоопухолевый эффект и увеличение продолжительности жизни.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; меланома В16; мышь; цисплатин; Радахлорин®

Для цитирования: Круглов С.С., Панченко А.В., Нехаева Т.Л., Тындык М.Л., Федорос Е.И. Эффективность комбинированного применения фотодинамической терапии

Introduction. Photodynamic therapy is one of the modern methods for treating tumor and pre-tumor diseases. This method has several limitations, which may be overcome by combining it with chemotherapeutic antitumor agents.

Aim. To investigate the potential of combining photodynamic therapy with cisplatin in a B16 melanoma model in C57BL/6 mice.

Materials and methods. We evaluated the possibility of combining photodynamic antitumor treatment using the chlorine photosensitizer Radachlorin® and cisplatin in a B16 melanoma model in C57BL/6 mice. Photoactivation was performed using 662 nm laser irradiation at a dose of 300 J/cm².

Results. Tumor growth inhibition compared to the control group was maximal at 7 days and amounted to 42 % in the photodynamic therapy group ($p < 0.01$), 60 % in the cisplatin group administered 30 minutes before photodynamic therapy ($p < 0.001$), 57 % in the cisplatin group administered 24 hours after photodynamic therapy ($p < 0.001$), and 31 % ($p < 0.05$) in the cisplatin-only group. The mean survival time of animals until the tumor reached a volume of 4 cm³ was 9.8 ± 0.6 days in the control group, 9.3 ± 1.7 days in the photodynamic therapy group ($p = 0.9829$), 8.9 ± 0.8 days in the cisplatin group ($p = 0.3247$), 10.3 ± 2.8 days when cisplatin was administered 30 minutes before photodynamic therapy ($p = 0.1309$), and 12.7 ± 2.1 days when cisplatin was administered 24 hours after photodynamic therapy ($p = 0.0214$).

Conclusion. The combined use of Radachlorin® photodynamic therapy with cisplatin in the B16 melanoma model resulted in an additive anti-tumor effect and an increase in survival.

Keywords: photodynamic therapy; B16 melanoma; mouse; cisplatin; Radachlorin®

For citation: Kruglov SS, Panchenko AV, Nekhaeva TL, Tyndyk ML, Fedoros EI. Efficiency of the combined photodynamic therapy with cisplatin in the treatment of B16 melanoma

с цисплатином при терапии меланомы B16 у мышей линии C57BL/6. Вопросы онкологии. 2023;69(5):850–854. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-850-854

in C57BL/6 mice. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):850–854. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-850-854

✉ Контакты: Круглов Степан Сергеевич, oncokss@gmail.com

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — современный метод лечения опухолевых и предопухолевых заболеваний, применяемый в клинической практике. Он основан на накоплении фотосенсибилизатора (ФС) в ткани с последующим воздействием оптическим излучением на длине волны поглощения ФС [1]. Данный метод может быть применен как радикальный в лечении предопухолевых заболеваний и на начальных стадиях злокачественных новообразований (рак кожных покровов и слизистых оболочек и др.) или как паллиативный в схемах комбинированного и комплексного лечения поздних стадий злокачественных новообразований [1]. В основном ФДТ применяется в лечении предопухолевых заболеваний полости рта, вульвы и шейки матки, доброкачественных и злокачественных новообразований кожи, злокачественных новообразований головы и шеи, легкого, пищевода, при терапии меланомы и её метастазов, а также злокачественных образований других локализаций [1, 2]. Сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности применения ФДТ у пациентов с меланомой отсутствуют [2]. Опыт применения ФДТ при меланоме свидетельствует о необходимости исследований модификации метода для повышения его эффективности [3, 4]. Одним из направлений повышения эффективности метода ФДТ является его комбинирование с химиотерапевтическими противоопухолевыми средствами. В качестве перспективного средства в сочетании с ФДТ в лечении опухолей рассматривается цисплатин и его модификации [5]. При этом органические комплексы платины способны сами выступать в качестве фотосенсибилизаторов [6]. При моделировании опухолевого роста на лабораторных животных одной из распространенных перевиваемых опухолей является меланома B16, которая также рекомендована для оценки эффективности фотосенсибилизаторов. Целью данной работы была оценка эффективности комбинированного лечения меланомы B16 при различном временном сочетании ФДТ и цисплатина у мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы

Животные. Исследование проведено на 46 мышах самцах линии C57BL/6 средним весом $19,7 \pm 0,6$ г (Филиал НИЦ «Курчатовский Институт» — ПИЯФ — питомник лабораторных животных «Раполово», Россия). Живот-

ных содержали в пластиковых клетках (тип II) во внутреннем помещении со стандартизированными условиями (12:12 часовой режим искусственного освещения, приточно-вытяжная вентиляция, температура воздуха 20–25 °С). Мыши получали стандартный комбинированный корм для лабораторных грызунов и питьевую воду ad libitum. Все манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и прочих научных целях (Страсбург, 1986 г.). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 20 от 19.11.2020).

Гуманные критерии. Для уменьшения страдания животных в эксперименте мы использовали ряд критериев, при выявлении которых выполняли эвтаназию: достижение опухолью объема 4 см³ и более, полная анорексия в течение 24 ч., слабость/невозможность получения корма или воды, потеря более 15 % исходной массы тела [7]. Если животное подвергалось эвтаназии до конца эксперимента, эта дата считалась датой гибели. Эвтаназия проводилась методом ингаляции CO₂. За животными вели ежедневное наблюдение.

Моделирование опухолевого процесса. Штамм меланомы B16 (коллекция ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России) размораживали и вводили внутримышечно двум мышам-донорам C57BL/6. Через 10 дней после трансплантации клеток сформировавшуюся опухоль иссекали в асептических условиях, измельчали протиранием через металлическое сито, готовили 10 % взвесь опухолевых клеток в 0,9 % NaCl и немедленно перевивали мышам-реципиентам в объеме 0,2 мл путем подкожной инъекции. Использовали инсулиновый шприц с иглой размером 26 G, срез иглы обращали к наружной поверхности тела. После перевивки регистрировали размеры опухоли, при достижении опухолью линейного размера в одном из измерений 10 мм животных рандомизированно распределяли в опытные группы (соответствует среднему объему опухоли в группах 0,4 см³). Такой размер опухоли был выбран для уменьшения погрешности измерения при подкожной локализации опухоли и стандартизации оценки эффективности воздействий, применяемых в лаборатории.

Таким образом были сформированы пять групп животных: «Контроль» (без дополнительных воздействий), группа «ФДТ» (выполнялось введение фотосенсибилизатора и его фотоактивация в день включения в группу), группа «ЦП + ФДТ» (введение цисплатина за 30 мин. до выполнения фотоактивации фотосенсибилизатора), группа «ФДТ+ЦП» (введение цисплатина через 24 ч. после фотоактивации фотосенсибилизатора) и группа «ЦП» (введение цисплатина в день включения в группу).

Результаты оценивали по общепринятым показателям [8]: измеряли и рассчитывали объем опухолевого узла, торможение роста опухоли (T%), продолжительность жизни. День рандомизации принят за нулевой для расчетов показателей.

Препараты. Цисплатин в виде раствора для инъекций 0,5 мг/мл вводили внутривенно в дозе 4 мг/кг, в группе «ЦП + ФДТ» за 30 мин. до ФДТ, в группе «ФДТ + ЦП» через 24 ч. после ФДТ, в группе «ЦП» в день включения в группу.

В качестве фотосенсибилизатора был использован препарат хлороинового ряда Радахлорин®. Дозу применяли на

основании ранее проведенных нами исследований [9]. Радахлорин® в дозе 10 мг/кг вводили внутривенно за 6 ч. до проведения фотоактивации.

Лазерное облучение опухолей выполняли аппаратом Алод. Лазерное излучение с длиной волны 662 нм подводили световодом с линзой для наружного облучения, которым формировали равномерное пятно в зоне воздействия необходимого диаметра с перекрытием краев опухоли по 1 мм. Плотность мощности не превышала 700 мВт/см², мощность излучения составляла 1 Вт, время воздействия от 13 до 18 мин. (в зависимости от размера опухоли). Плотность энергии, или доза облучения во всех сеансах составила 300 Дж/см². Наркоз во время ФДТ проводили изофлураном наркозным аппаратом Ugo Basile Gas Anesthesia machine.

Статистическая обработка данных. Данные исследования обрабатывали с помощью программного обеспечения MS Excel 2016, GraphPad Prism 7.0. Анализ выживаемости проводили построением кривых Каплана – Майера с применением логрангового критерия (Мантеля – Кокса). Множественные сравнения групп проведены с применением дисперсионного анализа с поправкой на множественные сравнения в пост-тесте Туки. Минимальный уровень значимости принят $p < 0,05$.

Результаты

Развитие опухоли в контрольной группе после рандомизации характеризовалось погрешным ростом в направлении к подлежащим тканям, быстрым увеличением объема, что отразилось в выживаемости животных до достижения опухоли 4 см³: СПЖ = $9,8 \pm 0,6$ сут., медиана — 10 сут. (рис. 1). Выживаемость животных в группе ФДТ статистически значимо не отличалась от контрольной группы: СПЖ = $9,3 \pm 1,7$ сут., ме-

диана — 11 сут. ($p = 0,9829$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). Сходной были показатели выживаемости и в группе, получавшей цисплатин: СПЖ = $8,9 \pm 0,8$ сут., медиана — 9 сут. ($p = 0,3247$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). При комбинированном воздействии цисплатином за 30 мин. и проведении ФДТ наблюдали тенденцию по увеличению показателей выживаемости: СПЖ = $10,3 \pm 2,8$ сут., медиана — 13 сут. ($p = 0,1309$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). Статистически значимое увеличение выживаемости было получено при выполнении ФДТ с введением цисплатина через 24 ч.: СПЖ = $12,7 \pm 2,1$; медиана — 11 сут. ($p = 0,0214$, логранговый тест по сравнению с контрольной группой). Комбинирование ФДТ с последующим введением цисплатина увеличивало продолжительность жизни экспериментальных животных.

Изменения объема опухоли согласуются с данными продолжительности жизни животных с меланомой В16 (табл. 1). Максимальное ТРО отмечали на 7 сут.: 42 % — в группе ФДТ ($p < 0,01$), 60 % — в группе ЦП + ФДТ ($p < 0,001$), 57 % — в группе ФДТ + ЦП ($p < 0,001$) и 31 % — ($p < 0,05$) в группе ЦП. На 11 сут. ТРО статистически значимо было больше в обеих группах комбинированного применения ФДТ и цисплатина по сравнению с группами ФДТ и ЦП отдельно (табл. 1). Эффект комбинированного применения ФДТ и ЦП по ТРО является аддитивным.

Таблица 1. Параметры роста меланомы В16 и численность животных в группах на разных сроках опыта

Группа	Параметры	Сутки опыта					
		0	4	7	11	14	18
Контроль	Средний объем, см ³	0,43 ± 0,04	1,32 ± 0,13	2,99 ± 0,24	4,32 ± 0,43	3,24 ± 0,00	-
	N	15	15	13	8	1	0
ФДТ	Средний объем, см ³	0,36 ± 0,08	1,41 ± 0,16	1,73 ± 0,26 **	2,89 ± 0,35 **	4,00 ± 0,12	4,20 ± 0,00
	N	7	5	5	5	3	1
	ТРО, %	15	-7	42	33	-23	-
ЦП+ФДТ	Средний объем, см ³	0,36 ± 0,10	1,19 ± 0,29	1,19 ± 0,29 ***, #	1,83 ± 0,28 ***, &, ###	2,69 ± 0,40	3,63 ± 0,79
	N	6	4	4	4	4	4
	ТРО, %	15	10	60	58	17	-
ФДТ+ЦП	Средний объем, см ³	0,35 ± 0,08	1,13 ± 0,20	1,29 ± 0,32 ***, #	1,99 ± 0,36 ***, &, ###	2,25 ± 0,54	2,63 ± 0,58
	N	7	7	6	6	4	3
	ТРО, %	19	14	57	54	31	-
ЦП	Средний объем, см ³	0,44 ± 0,12	1,23 ± 0,15	2,06 ± 0,3 *	4,37 ± 0,78	-	-
	N	7	7	7	5	0	0
	ТРО, %	-2	7	31	-1	-	-

Примечание:

*, **, *** — различия с контрольной группой при $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$;

& — различия с группой ФДТ при $p < 0,05$;

— различия с группой ЦП при $p < 0,001$.

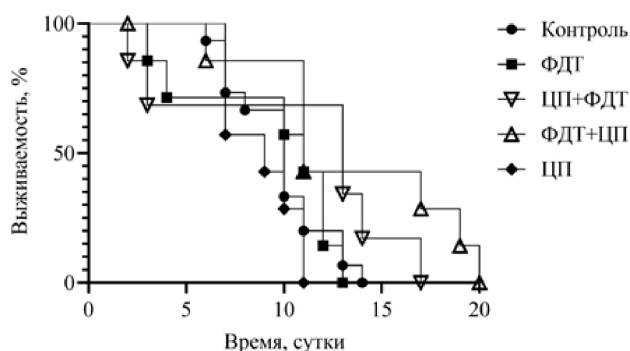


Рис. 1. Выживаемость мышей с меланомой V16 в различных группах (при достижении опухолью объема 4 см³ выполняли эвтаназию). Контроль — группа без дополнительных воздействий; ЦП + ФДТ — группа с введением цисплатина за 30 мин до ФДТ; ФДТ + ЦП — группа с введением цисплатина через 24 ч после ФДТ; ФДТ — группа с введением фотосенсибилизатора и его фотоактивации; ЦП — группа с введением цисплатина

Таким образом, проведенное исследование показало значительное увеличение эффективности лечения при комбинации ФДТ с цисплатином. При этом наибольшей эффективностью обладало введение цисплатина после ФДТ. Сами ФДТ и введение ЦП не оказали значимого противоопухолевого эффекта в этой модели.

Обсуждение

В нашем исследовании меланома V16 оказалась малочувствительной к воздействию ФДТ. Это может быть обусловлено тем, что поражение опухоли зависит от глубины проникновения света (в зависимости от длины волны и ФС от нескольких миллиметров до одного сантиметра) — основного фактора, ограничивающего возможности метода [1]. Мы начинали воздействие ФДТ при достижении опухолью линейного размера 10 мм, что соответствует максимальному проникновению света. Кроме того, при меланоме снижение эффективности ФДТ связано с содержанием меланина, поглощающего свет и оказывающему антиоксидантный эффект [4]. Однако применение ФДТ может иметь преимущества у пожилых пациентов, т. к. метод показывает лучшую переносимость, в частности у таких пациентов с базальноклеточной карциномой на нижних конечностях [10].

Также в нашей модели меланома V16 обладала низкой чувствительностью к действию цисплатина, однако комбинированное воздействие цисплатином как до, так и после ФДТ обладало значительным аддитивным эффектом. Это может быть обусловлено сочетанием различных механизмов противоопухолевого действия комбинантов. Важно отметить, что фармакокинетика платины характеризуется быстрым достижением максимальной концентрации при внутрибрюшинном введении [11]. Т. е. при вве-

дении цисплатина за 30 мин. до ФДТ можно ожидать его накопления в опухоли на момент проведения ФДТ. Известно, что комплексы платины с органическими лигандами являются активными фотосенсибилизаторами, причем применение таких комплексов эффективно и в отношении резистентных к цисплатину опухолей, в частности клеток EJ-R [6]. При ФДТ механизм противоопухолевого действия включает непосредственное повреждение клеточных структур с запуском апоптоза или приводящее к некрозу опухолевой клетки (в течение минут от начала облучения), повреждения сосудистой системы опухолевого очага и окружающих тканей (возникновение в них стаза и тромбоза), а также активацию противоопухолевого иммунитета, торможение развития иммунодефицитных состояний [12, 13]. Поскольку торможение роста опухоли при сочетании ФДТ с цисплатином отмечалось не на первых сутках после воздействия, а на 7 и 11 сутки, то можно предполагать, что эффект комбинации мог быть реализован за счет механизмов с отдаленным временным действием, вероятно иммунных. Таким образом, проведенное нами исследование указывает на возможность значительного увеличения эффективности современных методов лечения злокачественных новообразований путем их рационального сочетания, что требует дальнейших доклинических и клинических исследований в данном направлении.

Заключение

Комбинированное применение ФДТ фотосенсибилизатором хлоринового ряда Радахлорином[®] с введением цисплатина позволяет получить аддитивный противоопухолевый эффект и увеличение продолжительности жизни на модели меланомы V16.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении исследования.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов:

Круглов С.С. — проведение экспериментов, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;

Панченко А.В. — анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;

Нехаева Т.Л. — идея исследования, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

Тындык М.Л. — проведение экспериментов, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;
Федорос Е.И. — идея исследования, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

Kruglov S.S. — conducted experiments, collected and initially processed materials, performed statistical analysis and data interpretation, prepared illustrations;

Panchenko A.V. — analyzed and interpreted the data, drafted the manuscript, provided final article approval;

Nekhaeva T.L. — conceived the research idea, critically reviewed the manuscript, and provided final article approval;

Tyndyk M.L. — conducted experiments, collected and initially processed materials, performed statistical analysis and data interpretation, prepared illustrations;

Fedoros E.I. — conceived the research idea, critically reviewed the manuscript, and provided final article approval.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дунаевская ВВ, Церковский ДА, Татарчук ТФ, Гончарук ИВ. Фотодинамическая терапия в клинической онкологии (аналитический обзор и собственный опыт). *Клінічна онкологія*. 2020;39(3):1-8 [Dunaevskaya VV, Tzerkovsky DA, Tatarchuk TF, Goncharuk IV. Photodynamic therapy in clinical oncology. *Clinical Oncology*. 2020;39(3):1-8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39-3.27393>.
2. Кирсанова ОВ. Обзор эффективности применения фотодинамической терапии для лечения взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями кожи // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(1):42-7 [Kirsanova OV. Efficacy of photodynamic therapy in treatment of adult patients with skin cancer. *Farmakoeconomika Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(1):42-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.42-47>.
3. Балдуева ИА, Новик АВ, Нехаева ТЛ, и др. Перспективы активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой, резистентных к стандартным методам лечения. *Вопросы онкологии*. 2017;63(2):336-45 [Baldueva IA, Novik AV, Nekhaeva TL, et al. Perspectives in active specific immunotherapy with autologous immature dendritic cells combined with photodynamic therapy and cyclophosphamide in patients with disseminated melanoma resistant to standard therapy. *Voprosy Onkologii*. 2017;63(2):336-45 (In Russ.)].
4. Гельфонд МЛ, Барчук АС, Васильев ДВ, Стуков АН. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003;2(4):67-71 [Gelfond ML, Barchuk AS, Vasiljev DV, Stukov AN. PDT opportunities in oncology practice. *Russian Journal of Biotherapy*. 2003;2(4):67-71 (In Russ.)].
5. Gusti-Ngurah-Putu EP, Huang L, Hsu YC. Effective combined photodynamic therapy with lipid platinum chloride nanoparticles therapies of oral squamous carcinoma tumor inhibition. *J. Clin Med*. 2019;8(12):2112. <https://doi.org/10.3390/jcm8122112>.
6. Doherty RE, Sazanovich IV, McKenzie LK, et al. Photodynamic killing of cancer cells by a Platinum (II) complex with cyclometallating ligand. *Sci. Rep*. 2016;6(1):22668. <https://doi.org/10.1038/srep22668>.
7. Wallace J. Humane endpoints and cancer research. *ILAR Journal*. 2000;41(2):87-93. <https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.87>.
8. Трещалина ЕМ, Жукова ОС, Герасимова ГК, и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1*. Москва: Гриф и К. 2012:640-54 [Treshchalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK et al. Guidelines for the preclinical study of the antitumor activity of drugs. Part 1. Moscow: Grif and K. 2012:640-54 (In Russ.)].
9. Круглов СС, Гельфонд МЛ, Тындык МЛ, и др. Методические аспекты проведения фотодинамической терапии солидной карциномы Эрлиха у мышей линии BALB/C с различной локализацией опухоли. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(6):82-92 [Kruglov SS, Gelfond ML, Tyndyk ML et al. Methodological Aspects of Photodynamic Therapy of Ehrlich Solid Carcinoma in BALB/C Mouse Strain with Various Tumor Localization. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(6):82-92 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-6-82-92>.
10. Roozeboom MH, Nelemans PJ, Mosterd K, et al. Photodynamic therapy vs. topical imiquimod for treatment of superficial basal cell carcinoma: A subgroup analysis within a noninferiority randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):739-45. <https://doi.org/10.1111/bjd.13299>.
11. Kireeva G, Kruglov S, Maydin M, et al. Modeling of chemoperfusion vs. intravenous administration of cisplatin in Wistar rats: Adsorption and tissue distribution. *Molecules*. 2020;25(20):4733. <https://doi.org/10.3390/molecules25204733>.
12. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part two – cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2005;2(1):1-23. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00030-X).
13. Коршунова ОВ, Плехова НГ. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;4:15-9. [Korshunova OV, Plekhova NG. Photodynamic therapy in oncology: Present and future. *Pacific Medical Journal*. 2020;4(4):15-9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-15-19>.

Поступила в редакцию 31.03.2023
Прошла рецензирование 01.06.2023
Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Круглов Степан Сергеевич / Kruglov Stepan Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4637>,
эл. почта: oncokss@gmail.com.

Панченко Андрей Владимирович / Panchenko Andrey Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>.

Нехаева Татьяна Леонидовна / Nekhaeva Tatyana Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>.

Тындык Маргарита Леонидовна / Tyndyk Margarita Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>.

Федорос Елена Ивановна / Fedoros Elena Ivanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>.