

14. Brix K. V., Esbaugh A. J., Grosell M. The toxicity and physiological effects of copper on the freshwater pulmonate snail, *Lymnaea stagnalis* // Comp. Biochem. Physiol., Pt. C: Toxicol. Pharmacol. 2011. Vol. 154. № 3. P. 261–267.
15. Шевцова С. Н. Отсутствие эффектов низких концентраций сульфата кобальта на репродуктивные показатели *Lymnaea stagnalis* // Сахаровские чтения 2011 года: Экологические проблемы XXI века: материалы 11-й Междунар. науч. конф. (Минск, 19–20 мая 2011 г.): в 2 ч. Минск, 2011. Ч. 1. С. 273.
16. Шевцова С. Н. Эффекты ацетата кадмия на рост, выживаемость и показатели воспроизводства пресноводного моллюска *Lymnaea stagnalis* // Молодежь в науке – 2011 (приложение к журналу «Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі»): в 5 ч. Ч. 3. Сер. биол. наук. Минск, 2012. С. 203–207.
17. Donald K. S. Seasonal gametogenesis and egg laying in the prosobranch gastropods *Nucella lamellose*, *Nucella emarginata*, *Searlesia dira*, and *Amphissa Columbiana*: Ph. D. Thesis. Oregon, 1977.
18. Coeurdassier M., De Vauflery A., Badot P. M. Bioconcentration of cadmium and toxic effects on life-history traits of pond snails (*Lymnaea palustris* and *Lymnaea stagnalis*) in laboratory bioassays // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2003. Vol. 45. № 1. P. 102–109.
19. Lefcort H., Freedman Z., House S., Pendleton M. Hormetic effects of heavy metals in aquatic snails: is a little bit of pollution good? // Ecohealth. 2008. Vol. 5. № 1. P. 10–17.
20. Lam P. K. S. Effects of cadmium on the consumption and absorption rates of a tropical freshwater snail, *Radix plicatulus* // Chemosphere. 1996. Vol. 32. № 11. P. 2127–2132.
21. Sieratowicz A., Stange D., Schulte-Oehlmann U., Oehlmann J. Reproductive toxicity of bisphenol A and cadmium in *Potamopyrgus antipodarum* and modulation of bisphenol A effects by different test temperature // Environ. Pollut. 2011. Vol. 159. № 10. P. 2766–2774.
22. Gomot A. Toxic effects of cadmium on reproduction, development, and hatching in the freshwater snail *Lymnaea stagnalis* for water quality monitoring // Ecotoxicol. Environ. Saf. 1998. Vol. 41. № 3. P. 288–297.
23. Ansaldo M., Nahabedian D. E., Di Fonzo C., Wider E. A. Effect of cadmium, lead and arsenic on the oviposition, hatching and embryonic survival of *Biomphalaria glabrata* // Sci. Total Environ. 2009. Vol. 407. № 6. P. 1923–1928.

Поступила в редакцию 01.04.13.

Светлана Николаевна Шевцова – младший научный сотрудник Института генетики и цитологии НАН Беларуси.

Сергей Евгеньевич Дромашко – доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией моделирования генетических процессов Института генетики и цитологии НАН Беларуси.

УДК 577.357.464.23

Т. Е. ЗОРИНА, И. В. ЯНКОВСКИЙ, И. Е. КРАВЧЕНКО, Т. В. ШМАН, В. П. ЗОРИН

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЭТЕРИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРИНА e_6 И ОСОБЕННОСТИ ИХ НАКОПЛЕНИЯ В КЛЕТКАХ

Исследованы фотофизические характеристики и фотосенсибилизирующая активность этерифицированных производных хлорина e_6 и их липосомальных форм (ЛФ). Показано, что в липидных везикулах все исследованные фотосенсибилизаторы находятся преимущественно в мономерном состоянии и сохраняют фотохимическую активность. Исследование дозозависимой активности фотосенсибилизаторов показало, что введение хлоринов в суспензию клеток в ЛФ значительно снижает их цитотоксичность. Скорость накопления ЛФ хлоринов в клетках существенно зависит от концентрации сывороточных белков. При этом увеличение концентрации сыворотки в среде инкубации оказывает разнонаправленное влияние на процессы окрашивания клеток ЛФ производных хлорина e_6 . Показано, что липосомальные формы этерифицированных производных хлорина e_6 проявляют высокую фотодинамическую активность и могут быть успешно использованы в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; фотосенсибилизаторы; липосомальные формы; хлорины.

Photophysical characteristics and photosensitizing activity of chlorin e_6 esters and their liposomal forms (LF) have been investigated. It was shown that in lipid vesicles all investigated photosensitizers are predominantly in the monomeric state and possess high photochemical activity. Study of dose-dependent photosensitizer activity showed that the introduction of chlorins in the cell suspension in the LF significantly reduces their cytotoxicity. The rate of chlorins LF accumulation in cells depends on the concentration of serum proteins. The increase of the serum concentration in the incubation medium has a nonunique effect on processes of LF chlorins accumulation by cells. It was shown that the liposomal formulations of chlorin e_6 esters exhibit high photodynamic activity and can be successfully used as photosensitizers for photodynamic therapy.

Key words: photodynamic therapy; photosensitizers; liposomal formulations; chlorines.

В течение последних 40 лет сформировался и развивается клинический метод – фотодинамическая терапия (ФДТ), состоящий в последовательных операциях системного или местного введения фотосенсибилизатора (ФС) в организм и облучения светом лазера патологического очага на длине волны, соответствующей длинноволновому максимуму поглощения ФС. Появление фотосенсибилизаторов нового поколения, в частности хлоринового ряда, обладающих высокой селективностью, низкой токсичностью, хорошими фотофизическими свойствами, а также совершенствование лазерной техники открывают перспективы широкого внедрения метода ФДТ в различные отрасли медицины. Одной из важных задач такого подхода является повышение селективности накопления ФС в патологическом очаге. Для этой цели используются различные приемы: химическая модификация периферических за-

местителей ФС, присоединение ФС к моноклональным антителам против опухолеассоциированных антигенов, образование комплексов ФС с липопротеинами, использование ФС в виде липосомальных препаратов и др. [1, 2].

Химическая модификация хлорина e_6 (Хл e_6) – замена боковых карбоксильных групп в молекуле Хл e_6 на метильные, аминные группы позволила создать новые сенсibilizаторы с улучшенными фармакокинетическими характеристиками [3, 4]. Однако при такой модификации повышается гидрофобность молекул и появляются сложности при введении ФС *in vivo*. Для работы с гидрофобными ФС в биологических системах необходимо применение специальных систем, носителей, приемов. Удобными носителями, адаптированными для условий *in vivo*, являются липосомы из синтетических липидов. Показано, что ФС в липосомальной форме имеют высокую эффективность при ФДТ онкологических, офтальмологических, урологических патологий [1, 5].

Неполярные производные хлорина e_6 (ПХл e_6) характеризуются высоким сродством к липидному бислою, сохраняют мономерное состояние и фотосенсibilizирующую активность даже при высоких степенях окраски везикул [6]. Однако развитие методов ФДТ с использованием липосомальных форм в настоящее время сдерживается из-за отсутствия полного понимания того, какие характеристики препаратов и каким образом определяют их фармакокинетическое поведение, а также способность сенсibilizировать различные типы клеток и тканей.

В связи с этим представляет интерес детальное изучение процессов взаимодействия липосомальных форм (ЛФ) производных Хл e_6 с клетками и определение параметров, обеспечивающих оптимальные условия для использования ЛФ хлоринов для целей ФДТ.

Материал и методика

Синтез хлоринов проводили по модифицированной методике Фишера и Орта [7]. При синтезе неполярных хлоринов, диметилового эфира Хл e_6 (ДМЭ) и триметилового эфира Хл e_6 (ТМЭ), в качестве исходных субстанций использовали феофитин или Хл e_6 . Чистоту Хл e_6 и его производных контролировали хроматографически. Структурные формулы исследуемых хлоринов представлены на рис. 1.

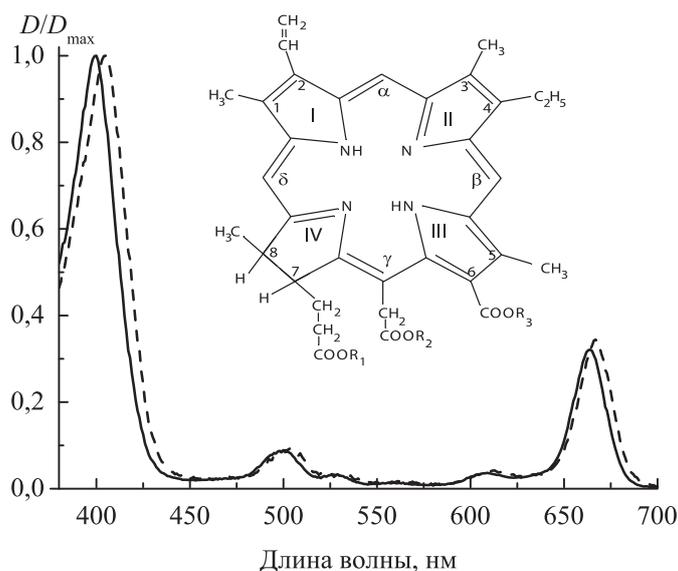


Рис. 1. Структурные формулы хлорина e_6 , его производных и спектры поглощения ДМЭ в ацетоне и экстракционных липосомах из ДМФХ. Структурные формулы – Хл e_6 : $R_1=R_2=R_3=H$; ДМЭ: $R_1=H$, $R_2=R_3=CH_3$; ТМЭ: $R_1=R_2=R_3=CH_3$. Спектры поглощения: — ДМЭ в ацетоне; - - - ДМЭ в экстракционных липосомах из ДМФХ. Соотношение ДМЭ:ДМФХ = 1:40

Липосомы, нагруженные хлоринами в определенном соотношении липид:пигмент, готовили из синтетического насыщенного липида димиристоилфосфатидилхолина (ДМФХ) производства Sigma (США) на ручном экструдере Avanti Mini-Extruder по методу Бенгема, используя поликарбонатные мембранные фильтры Nuclepore® (Whatman, Великобритания) с порами 100 нм.

Исследования спектров электронного поглощения проводили с помощью спектрофотометра Solar PV 1251с (Минск, Беларусь). Спектрально-флуоресцентные характеристики пигментов исследовали на спектрофлуориметре Solar SFL-1211А (Минск, Беларусь). Время жизни флуоресценции пигментов измеряли на импульсном флуориметре PRA-3000 (Канада), работающем в режиме счета фотонов.

Исследование процессов накопления пигментов в клетках проводили на проточном цитофлуориметре FC 500 (Beckman Coulter, США) согласно стандартной методике [8]. В качестве источника возбуждения использовался аргоновый лазер с длиной волны 488 нм ($W = 20$ мВт). Характеристики процессов накопления ФС клетками определяли на основании измерений интенсивности флуоресценции в полосе испускания хлоринов. Число поврежденных клеток в образцах устанавливали по данным теста с пропидиумом иодидом (PI). Средние значения интенсивности флуоресценции клеточных популяций в каждом временном интервале рассчитывали с помощью статистического пакета программ СХР.

Данные представляли как средние значения \pm стандартная ошибка ($M \pm m$). Все представленные данные являются результатом не менее трех повторных экспериментов.

Результаты и их обсуждение

Исследование спектрально-флуоресцентных свойств этанольных растворов хлоринов показало, что замена карбоксильных групп в молекуле Хл e_6 на метильные (см. рис. 1) не приводит к существенным изменениям абсорбционных и флуоресцентных характеристик пигментов. Значения квантовых выходов флуоресценции и времени жизни флуоресценции в органических растворителях для Хл e_6 и его этерифицированных производных близки. При переводе хлоринов в водный раствор (фосфатно-солевой буфер Дюльбекко, рН 7,2) величина их квантового выхода флуоресценции снижается (табл. 1). Этот эффект, вероятно, связан с агрегацией молекул ФС в водной среде и особенно сильно проявляется для ДМЭ и ТМЭ, поскольку эти соединения более гидрофобны по сравнению с Хл e_6 [9].

Таблица 1

Спектрально-флуоресцентные характеристики хлорина e_6 и его этерифицированных производных

ФС	λ_{\max}^* , нм	Квантовый выход флуоресценции, %			Время жизни флуоресценции, нс		
		Ацетон	ФСБ рН 7,4**	ЭСТ***	Ацетон	ФСБ рН 7,4	ЭСТ
Хл e_6	668	19,2 \pm 1,0	15,5 \pm 1,0	16,7 \pm 1,0	5,3 \pm 0,03	4,5 \pm 0,04	4,8 \pm 0,03
ДМЭ	670	18,0 \pm 1,0	1,3 \pm 1,0	15,5 \pm 1,0	5,2 \pm 0,04	2,4 \pm 0,10	4,8 \pm 0,02
ТМЭ	670	18,2 \pm 1,0	–	9,2 \pm 1,0	5,2 \pm 0,03	–	4,3 \pm 0,03

Примечание. * Длина волны λ_{\max} представлена для растворов хлоринов в ацетоне; ** ФСБ – фосфатно-солевой буфер Дюльбекко, рН 7,2; *** ЭСТ – время инкубирования хлоринов с ЭСТ – 40 мин.

Ранее было показано, что связывание хлоринов с белками сыворотки крови, биологическими мембранами, везикулами сопровождается дезагрегацией молекул исследуемых ФС [6, 9]. Инкубирование ПХл e_6 в среде с эмбриональной сывороткой телят (ЭСТ) приводит к увеличению квантового выхода и времени жизни флуоресценции хлоринов (см. табл. 1). Величина квантового выхода флуоресценции ФС, связанных с белками, существенно зависит от времени инкубирования и для Хл e_6 , ДМЭ и ТМЭ через 40 мин инкубирования составляет соответственно 16,7 \pm 1,0; 15,5 \pm 1,0; 9,2 \pm 1,0. Эти данные показывают, что скорость связывания хлоринов с белками сыворотки существенно зависит от структуры молекул ФС, при этом часть молекул ТМЭ в растворе ЭСТ на протяжении длительного времени находится в агрегированном состоянии. При более продолжительном инкубировании с белками сыворотки крови (в течение 6–10 ч) происходит увеличение относительного уровня флуоресценции ТМЭ до значений, соответствующих флуоресценции мономерных форм фотосенсибилизатора.

Включение ПХл e_6 в липосомы позволяет сохранить мономерное состояние ФС в водных растворах. Спектрально-флуоресцентные характеристики ДМЭ и ТМЭ в составе липидных везикул, приготовленных экструзионным способом, практически не изменяются при увеличении степени нагрузки в диапазоне 1:1000–1:20. Не наблюдается существенных различий в характере спектров электронного поглощения ДМЭ и ТМЭ в ацетоне и в липосомах из ДМФХ (см. рис. 1). Смещение максимумов в полосе Соре и длинноволновой полосе на 3–4 нм, вероятно, связано с особенностями микроокружения молекул в составе липидной матрицы. Анализ величины линейного дихроизма и степени поляризации флуоресценции пигментов, включенных в липосомальные мембраны, проведенный ранее, показал, что молекулы ДМЭ и ТМЭ локализованы в мембране липосом и располагаются в неполярном окружении углеводородной фазы в области концевых остатков жирнокислотных цепей фосфолипидов [9, 10]. В липосомах, окрашенных хлоринами, квантовый выход флуоресценции и время жизни флуоресценции близки к значению, характерному для растворов пигментов в органических растворителях (табл. 2). Небольшой батохромный сдвиг максимума спектра флуоресценции связан с изменением полярности окружения молекул ФС.

**Спектрально-флуоресцентные и фотофизические характеристики
липосомальных форм этерифицированных производных хлорина e₆**

ЛФ хлоринов*	λ_{max} , нм	Квантовый выход флуоресценции, %	Время жизни флуоресценции, нс	Относительный квантовый выход генерации синглетного кислорода $^1\text{O}_2^{**}$		
				Отношение хлорины/липид		
				1:25	1:100	1:200
Хл e ₆	672	16,3±1,0	5,2±0,03	0,89±0,04	0,94±0,03	1,0±0,02
ДМЭ	680	16,9±1,0	5,1±0,06	0,97±0,03	1,08±0,02	1,15±0,02
ТМЭ	680	17,1±1,0	5,2±0,02	1,01±0,02	1,13±0,03	1,21±0,03

Примечание. * ЛФ – липосомальные формы хлоринов, соотношение ДМФХ:хлорин – 40:1; ** относительная скорость фотосенсибилизированного окисления ДФБФ в суспензии униламеллярных липидных везикул из ДМФХ. Скорость окисления ДФБФ в липосомах, окрашенных Хл e₆ в отношении пигмент:липид 1:200, принята за 1.

Ранее было показано, что значения квантовых выходов генерации $^1\text{O}_2$ для Хл e₆ и его этерифицированных производных в мономерной форме практически одинаковы и составляют 0,5±0,1. В водных растворах фотосенсибилизирующая активность ПХл e₆ значительно снижается. Нами была проведена оценка величины квантового выхода генерации $^1\text{O}_2$ (Φ_{Δ}) Хл e₆ и его производными в липосомальных мембранах при различной степени нагрузки липосом хлоринами. Величину Φ_{Δ} определяли по скорости реакции фотосенсибилизированного окисления дифенилизобензофурана (ДФБФ). Измерения скоростей фотосенсибилизированного окисления ДФБФ в суспензиях липидных везикул с различной степенью нагрузки ПХл e₆ позволили установить, что относительный выход синглетного кислорода практически не зависит от концентрации ФС в липосомах (см. табл. 2).

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение ДМЭ и ТМЭ в липосомальные везикулы предотвращает агрегацию неполярных пигментов и сохраняет их фотохимическую активность. На основании этого можно сделать заключение о возможности использования ЛФ хлоринов для работы с биологическими объектами в водных растворах.

Включение ПХл e₆ в ЛФ значительно снижает их темновую цитотоксичность. Исследование дозозависимой активности ФС показало, что темновая токсичность ЛФ ДМЭ и ТМЭ при инкубировании более 3 ч практически не проявлялась до концентраций $5 \cdot 10^{-5}$ М, тогда как при концентрации $2 \cdot 10^{-5}$ М по тесту с PI через 60 мин погибает более 40 % клеток в присутствии ДМЭ (табл. 3).

Таблица 3

**Цитотоксичность ДМЭ и ТМЭ, введенных в суспензию клеток Raji, в органических растворителях
и в составе экструзионных липосом**

Пигмент	Концентрация пигмента, М					Число погибших клеток в контрольном образце	Время, мин
	2·10 ⁻⁶	5·10 ⁻⁶	1·10 ⁻⁵	2·10 ⁻⁵	5·10 ⁻⁵		
	Число погибших клеток, (N _i /N ₀)						
ДМЭ	3,4	3,7	4,5	41,1	96,4	3,0	60
ТМЭ	3,7	3,5	3,8	5,0	84,8		
ДМЭ-ДМФХ	3,5	4,0	3,3	4,2	4,8		
ТМЭ-ДМФХ	3,2	3,4	3,9	3,5	4,1		
ДМЭ	5,1	4,9	22,5	79,0	97,2		
ТМЭ	3,5	4,4	4,6	20,8	95,0	3,2	210
ДМЭ-ДМФХ	4,4	4,6	4,7	5,0	5,3		
ТМЭ-ДМФХ	4,0	4,2	4,5	4,1	4,5		

Примечание. Число погибших клеток (N_i/N₀) определяли по тесту с PI. Соотношение пигмент:ДМФХ=1:40. Концентрация ЭСТ – 5 %. Температура инкубирования – 37 °С. Среда инкубирования – IMDM.

Липосомальные формы исследованных хлоринов имеют высокую фотосенсибилизирующую активность. При малых дозах облучения (1,1 Дж/см²) при концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ М число погибших клеток Raji (время накопления хлоринов – 60 мин) составляло для липосомальных форм ДМЭ и ТМЭ соответственно 80 и 38 %. Анализ результатов исследования накопления ФС в клетках показал, что различия в фототоксичности хлоринов могут быть связаны с зависимостью эффективности включения пигментов в клетки от их гидрофобности (полярности).

Результаты исследования накопления ДМЭ и ТМЭ, введенных в суспензию культуральных клеток Raji в органических растворителях и в составе липосом, показали, что кинетики их накопления в клетках существенно различаются: для ДМЭ характерно быстрое, в течение первых 10–15 мин, увеличение концентрации в клетках с последующим выходом на плато, в случае ТМЭ наблюдается медленное, на

протяжении нескольких часов, возрастание концентрации ФС в клетках (рис. 2). При введении в составе ЛФ уровень накопления ДМЭ несколько снижается по сравнению с ДМЭ, введенным в растворе, тогда как при использовании ЛФ ТМЭ характерно увеличение скорости накопления пигмента по отношению к скорости накопления ТМЭ, введенного без липосом.

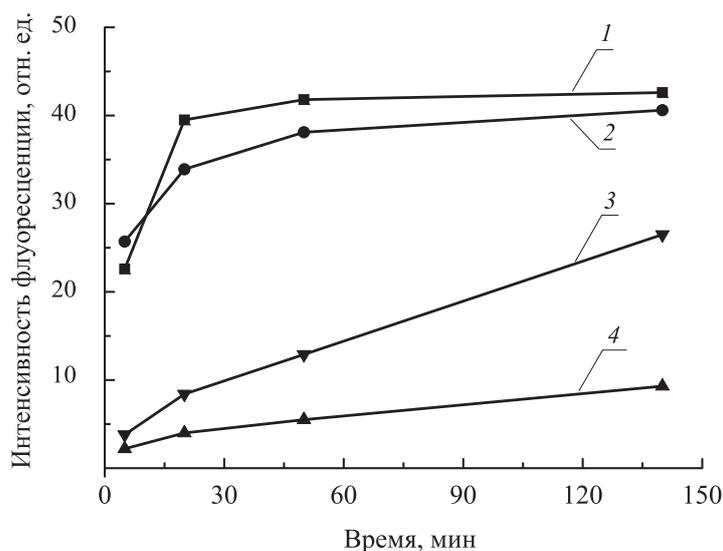


Рис. 2. Накопление производных Хл e_6 , введенных в суспензию клеток Raji, в органических растворителях и в составе экструзионных липосом: 1 – ДМЭ; 2 – ДМЭ–ДМФХ; 3 – ТМЭ–ДМФХ; 4 – ТМЭ. Соотношение ДМЭ (ТМЭ):ДМФХ=1:40. Концентрация ЭСТ – 5 %. Концентрация хлоринов $C_{\text{ДМЭ,ТМЭ}} = 2 \cdot 10^{-6}$ М. Концентрация клеток – $1 \cdot 10^6$ клеток/мл

Скорость накопления ЛФ хлоринов в клетках существенно зависит от концентрации сывороточных белков. Увеличение концентрации ЭСТ в среде инкубации оказывает разнонаправленное влияние на процессы окрашивания клеток липосомальными формами ПХл e_6 (рис. 3). Добавление ЭСТ в количестве от 5 до 20 % слабо влияет на кинетику связывания клетками ДМЭ. Для Хл e_6 в присутствии сыворотки наблюдается существенное снижение скорости и уровня равновесного окрашивания клеток в сравнении с бессывороточной средой. В случае липосомальных форм ТМЭ добавление 20 % сыворотки приводит к увеличению в 1,8–2,0 раза скорости накопления фотосенсибилизатора в клетках.

Процессы распределения порфириновых сенсibilизаторов в суспензии липидных везикул, в клеточных системах определяются их относительным сродством к мембранным структурам, константами скоростей, характеризующих скорость миграции порфиринов между различными центрами связывания, а также способностью проникать через биологические мембраны. Количественное определение данных характеристик показало, что степень аффинности к липосомальным и клеточным мембранам, определяемая величиной коэффициента распределения мембрана:среда, для различных производных Хл e_6 изменяется на несколько порядков [9]. Наибольшим сродством к мембранным структурам характеризуются неполярные фотосенсибилизаторы ДМЭ и ТМЭ. Скорость миграции ФС между различными центрами связывания также сильно зависит от степени полярности хлоринов, при этом константы скоростей межмембранного и трансмембранного перемещения изменяются разнонаправленно. Если перемещение 50 % молекул ТМЭ между различными липидными везикулами осуществляется в течение десятков минут, то в случае полярного Хл e_6 для этого требуется всего несколько секунд. В то же время трансмембранная диффузия ТМЭ и ДМЭ осуществляется со скоростью в десятки и сотни раз большей в сравнении с полярным Хл e_6 [9, 10]. При рассмотрении процессов распределения ФС в средах, содержащих сыворотку крови, необходимо дополнительно учитывать взаимодействие ФС и их липосомальных форм с основными транспортными белками плазмы.

Наши данные подтверждают предположение ряда авторов [1, 11] о том, что фотодинамический эффект определяется сенсibilизатором, связанным с клеточными структурами. При этом особенности накопления ЛФ ДМЭ и ТМЭ в присутствии сывороточных белков, описанные выше, могут быть обусловлены активизацией процессов связывания ФС с клеткой при увеличении скорости перераспределения на клетки за счет контактных взаимодействий, а также за счет активного транспорта (например, процессов, связанных с эндоцитозом липопротеинов низкой плотности) [9, 12].

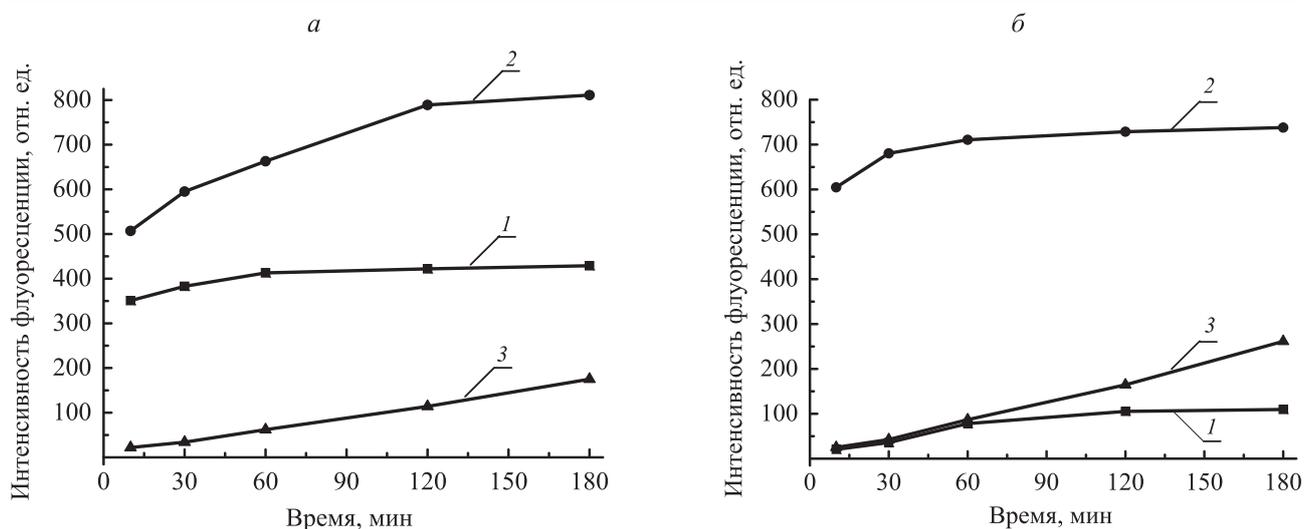


Рис. 3. Кинетика накопления Хл e_6 и липосомальных форм ДМЭ и ТМЭ в культуральных клетках Raji в среде: а – без ЭСТ, б – с 10 % ЭСТ: 1 – Хл e_6 ; 2 – ДМЭ; 3 – ТМЭ. Соотношение пигмент: ДМФХ=1:40. Концентрация хлоринов $C_{\text{ДМЭ,ТМЭ}} = 5 \cdot 10^{-6}$ М. Концентрация клеток – $1 \cdot 10^6$ клеток/мл

Таким образом, полученные результаты показывают, что липосомальные формы этерифицированных производных хлорина e_6 проявляют высокую фотодинамическую активность и могут быть успешно использованы в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. Результативность применения липосомальных форм существенно зависит от свойств сенсибилизатора.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант М12ФП-002).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Allison R. R., Sibata C. H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a chemical review // Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2010. Vol. 7. P. 61–75.
- Konan Y. N., Gurny R., Alleman E. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 2002. Vol. 66. P. 89–106.
- Gurinovich G. P., Zorina T. E., Melnov S. B., Melnova N. I., Gurinovich I. F., Grubina L. A., Sarzhevskaya M. V., Cherenkevich S. N. Photodynamic activity of chlorin e_6 and chlorin e_6 ethylenediamide *in vitro* and *in vivo* // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 1992. Vol. 13. P. 51–57.
- Зорин В. П., Хлудеев И. И., Зорина Т. Е., Саржевская М. В., Гуринович Г. П., Черенкевич С. Н. Исследование опухолетропности хлорина e_6 и его производных на мышцах линии Af с перевитой гепатомой А // Экспериментальная онкология. 1992. Т. 14. № 3. С. 39–43.
- Белый Ю. А., Терещенко А. В., Каплан М. А., Пупкова Т. Н. Фотодинамическая терапия при неоваскуляризации роговицы с фотосенсибилизатором Фотолон: обзор // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009. Т. 9. № 1. С. 4–15.
- Zorin V. P., Khludeyev I. I., Mikhalovsky I. S., Zorina T. E., Savitsky V. P., Mel'nov S. B., Kochubeyeva N. D., Kravchenko I. E. Kinetic characteristics of porphyrin distribution in the blood // Proceeding SPIE. Lazer Use in Oncology II. 2000. Vol. 4059. P. 139–146.
- Fischer H., Orth H. Die chemie des pyrrolis // Acad. Verlag. 1937. Bd. 1. P. 305.
- Ormerod M. G. Flow Cytometry: A Practical Approach. 2nd Edition. Oxford, 1994.
- Зорин В. П., Хлудеев И. И., Зорина Т. Е. Распределение порфириновых сенсибилизаторов между белковыми и клеточными элементами крови // Биофизика. 2000. Т. 45. № 2. С. 313–319.
- Zorin V. P., Mikhalovsky I. S., Zorina T. E., Cherenkevich S. N. Intraliposomal distribution of the trimethylester of chlorine e_6 with change in the phasic state of the lipid bilayer // Biophysics. 1995. Vol. 40. № 2. P. 299–305.
- Robertson C. A., Evans D. H., Abrahamse H. Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT // J. Photochem. Photobiol. 2009. Vol. 96. P. 1–8.
- Jory G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumor-targeting photosensitizers // Int. J. Biochem. 1993. Vol. 25. № 10. P. 1369–1375.

Поступила в редакцию 04.04.13.

Татьяна Евгеньевна Зорина – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ биофизики и биотехнологии.

Игорь Вячеславович Янковский – магистрант кафедры биофизики. Научный руководитель – кандидат биологических наук, доцент, заведующий НИЛ биофизики и биотехнологии В. П. Зорин.

Ирина Евгеньевна Кравченко – научный сотрудник НИЛ биофизики и биотехнологии.

Татьяна Викторовна Шман – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологических исследований научного отдела РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Владимир Петрович Зорин – кандидат биологических наук, доцент, заведующий НИЛ биофизики и биотехнологии.