

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115221>

Современные перспективы использования фотосенсибилизаторов с агрегационно-индуцированной эмиссией в лечении злокачественных новообразований

А.Е. Цеймах, А.Ф. Лазарев, Я.Н. Шойхет

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — один из важных методов неинвазивного лечения различных онкологических и инфекционных заболеваний. Она обычно осуществляется с использованием трёх основных компонентов: фотосенсибилизатора, света и кислорода. Ключевыми факторами для эффективного применения ФДТ служат реактогенные формы кислорода, которые вырабатываются при окислении фотосенсибилизаторов под воздействием светового облучения.

Для увеличения продукции реактогенных форм кислорода предложено использовать фотосенсибилизаторы с агрегационно-индуцированной эмиссией. На современном этапе в онкологии выделяют следующие методики ФДТ, в которых применяют фотосенсибилизаторы с агрегационно-индуцированной эмиссией: ФДТ, поглощающую ближнее инфракрасное излучение; активируемую ферментами или глутатионом ФДТ; гипоксическую ФДТ; синергетическую терапию. По сравнению с видимым светом ближнее инфракрасное излучение (700–1700 нм) продемонстрировало большую эффективность и безопасность за счёт уменьшенного фотоповреждения, меньшего рассеяния и более глубокого проникновения света. Разработка активируемых фотосенсибилизаторов является эффективным направлением преодоления неконтролируемой фототоксичности фотосенсибилизаторов при проведении длительной ФДТ *in vivo*, что обеспечивает контролируемую гибель опухолевых клеток. Концентрация кислорода в опухолевой ткани варьирует в зависимости от опухолевой прогрессии, ангиогенеза, метаболизма и метастазирования. Поэтому разработка фотосенсибилизаторов, способных эффективно флуоресцировать в условиях гипоксии, в том числе катализируя внутриклеточные субстраты с образованием кислорода и стимуляцией производства реактогенных форм кислорода через механизм типа I, стала потенциальным решением проблемы ФДТ солидных опухолей.

Терапевтическая эффективность одного метода ФДТ, как и большинства методов лечения в современной онкологии, ограничена. Поэтому значимым направлением является разработка многофункциональных лечебных систем для синергетической терапии опухолей. Синергетическая химиотерапия и ФДТ — важное направление лечения в онкологии. Комбинация ФДТ и иммунотерапии также является перспективным направлением лечения злокачественных новообразований.

Очевидны перспективы ФДТ в онкологии не как отдельного метода, а как части комплексного мультимодального лечения, включающего химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое лечение и иммунотерапию.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; фотосенсибилизаторы; агрегационно-индукционная эмиссия; злокачественные новообразования.

Как цитировать:

Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Современные перспективы использования фотосенсибилизаторов с агрегационно-индуцированной эмиссией в лечении злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал. 2022. Т. 27, № 3. С. 127–135.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115221>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115221>

Modern outlook for the use of photosensitizers with aggregation-induced emission in treatment of malignant tumors

Alexander E. Tseimakh, Alexander F. Lazarev, Yakov N. Shoykhet

Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is actively developing, becoming one of the important methods of non-invasive treatment of various oncological and infectious diseases. It is usually carried out using three main components: a photosensitizer, light, and oxygen. The key factors for the effective use of PDT are reactogenic oxygen species, which are produced during the oxidation of photosensitizers under the influence of light irradiation.

To increase the production of reactogenic oxygen species, a technique was proposed for creating photosensitizers with aggregation-induced emission. At the present stage in oncology, the following PDT methods using photosensitizers with aggregation-induced emission are distinguished: PDT, absorbing near infrared radiation; enzyme- or glutathione-activated PDT; hypoxic PDT, and synergistic therapy.

Compared to visible light, near infrared radiation (700–1700 nm) has been shown to be more effective and safer due to reduced photodamage, less scattering, and deeper light penetration. The development of activated photosensitizers is an effective way to overcome the uncontrolled phototoxicity of photosensitizers during long-term PDT in vivo, providing controlled death of tumor cells. The oxygen concentration in tumor tissue varies depending on tumor progression, angiogenesis, metabolism, and metastasis. Therefore, the development of photosensitizers capable of effectively fluorescing under hypoxic conditions, including catalyzing intracellular substrates with the formation of oxygen and stimulating the production of reactogenic oxygen species through the type I mechanism, has become a potential solution to the problem of PDT of solid tumors.

The therapeutic efficacy of a single PDT method, as well as most treatment methods in modern oncology, is limited. Therefore, a significant direction is the development of multifunctional treatment systems for synergistic therapy of tumors. Synergistic chemotherapy and PDT is an important area of treatment in oncology. The combination of PDT and immunotherapy is also a promising direction in the treatment of malignant neoplasms.

There are obvious prospects for PDT in oncology not as a separate method of treatment, but as part of a complex multimodal treatment, including chemotherapy, radiation therapy, surgical treatment, and immunotherapy.

Keywords: photodynamic therapy; photosensitizers; aggregation-induced emission; malignant tumors.

To cite this article:

Tseimakh AE, Lazarev AF, Shoykhet YaN. Modern outlook for the use of photosensitizers with aggregation-induced emission in treatment of malignant tumors. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(3):127–135. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco115221>

ВВЕДЕНИЕ

В 1903 году австрийский фармаколог Герман фон Таппейнер обнаружил, что фотосенсибилизаторы можно использовать в сочетании с воздействием света для уничтожения клеток, и определил этот процесс как фотодинамическая терапия (ФДТ). В её основу легла фотодинамическая реакция, в ходе экспериментов с которой Герман фон Таппейнер выявил кислородозависимость ФДТ и сформулировал основные принципы действия фотохимического эффекта [1, 2]. В последующие десятилетия ФДТ активно развивалась, став одним из важных методов неинвазивного лечения различных онкологических и инфекционных заболеваний. ФДТ обычно осуществляется с использованием трёх основных компонентов: фотосенсибилизатора, света и кислорода. Каждый компонент не является токсичным для человеческого организма сам по себе, а процесс гибели раковых клеток и микроорганизмов при ФДТ можно контролировать путём изменения длины волны, интенсивности и диапазона облучения света, потенцируя эффект противоопухолевой [3–5] и антибактериальной терапии [6–8]. Ключевым фактором для эффективного применения ФДТ служат реактогенные формы кислорода (РФК), которые вырабатываются при окислении фотосенсибилизаторов под воздействием светового облучения. Гибель клеток, вызванная РФК, хорошо изучена. Поскольку РФК образуются в клетке, они могут реагировать с клеточными компонентами, такими как липиды, белки, нуклеиновые кислоты и углеводы [9], что приводит к метаболическим и клеточным нарушениям и достижению противоопухолевого эффекта за счёт повреждения органеллы и подавления клеточной

пролиферации, блокирования сигнального пути и ингибирования клеточного цикла. Соответственно, три основные модели клеточной гибели, вызванной РФК при ФДТ, включают некроз, апоптоз и аутофагию [10, 11].

Как правило, реакция клеток на повреждение зависит от нескольких факторов, таких как выбранный фотосенсибилизатор, применяемая доза света и состояние клеточного метаболизма. Используемый фотосенсибилизатор играет решающую роль во всем процессе ФДТ. Ранее было разработано множество фотосенсибилизаторов с участием неорганических и органических материалов. При этом с точки зрения биосовместимости и регуляции фотосенсибилизации органические фотосенсибилизаторы превосходят неорганические.

С развитием органических фотосенсибилизаторов в последние десятилетия был хорошо изучен механизм фотосенсибилизации. Общий механизм фотосенсибилизации показан на диаграмме Яблонского (рис. 1) [12]. Поглощая фотон, фотосенсибилизатор переходит в более высокоэнергетическое состояние из синглетного основного состояния (S_0), зависящее от длины волны возбуждения, после чего переходит в низшее возбуждённое одиночное состояние (S_1) для последующих фотофизических процессов, согласно правилу Каши [13]. Хотя возбуждённая молекула всегда претерпевает реакцию перехода $S_1 \rightarrow S_0$ путём высвобождения энергии через безызлучательный путь с выделением тепла или через радиационный распад с образованием флуоресценции, она также может быть переведена в низшее возбуждённое триплетное состояние (T_1) через $S_1 \rightarrow T_1$ (интерсистемный кроссинг), если разница энергий между S_1 и T_1 (ΔE_{ST}) достаточно мала или если их эффект спин-орбитальной связи (SOC) силён.

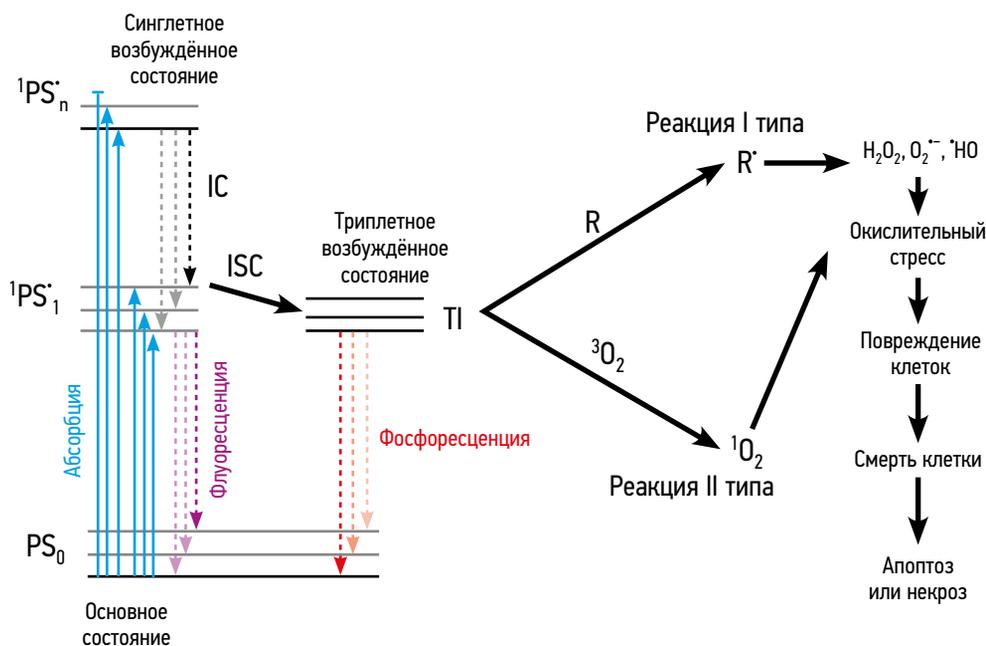


Рис. 1. Фотохимические реакции I и II типов при фотодинамической терапии (диаграмма Яблонского) [12].

Fig. 1. Photochemical reactions of types I and II in photodynamic therapy (Yablonsky diagram) [12].

По сравнению с состоянием S1 высокоэнергетический T1 демонстрирует более длительное время жизни из-за спинового T1→S0, что приводит к излучению фосфоресценции и возможному образованию РФК.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ С АГРЕГАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭМИССИЕЙ

По пути образования полученные РФК можно разделить на два типа — I и II. Как правило, РФК типа II синглетного кислорода (1O_2) может быть получена из возбуждённого триплетного состояния посредством переноса энергии, что является актуальным для большинства органических фотосенсибилизаторов, а РФК I типа, включая супероксидный анион ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($\cdot OH$) и перекись водорода (H_2O_2) и т.д., обычно получают с помощью одноэлектронной реакции окисления-восстановления с соседней молекулой кислорода через перенос электрона из возбуждённого триплетного состояния, что более эффективно для утилизации кислорода. Считается, что именно образование РФК I типа устраняет аноксию в микроокружении опухоли во время ФДТ.

Поэтому для повышения эффективности ФДТ важно разрабатывать фотосенсибилизаторы, которые усиливают продукцию РФК. Было предложено множество стратегий для повышения выработки РФК, где агрегация является одной из стратегий развития фотосенсибилизаторов путём содействия интерсистемному кроссингу [14]. При соответствующей агрегации способность к фотосенсибилизации различных традиционных фотосенсибилизаторов, таких как пентаметин-индоцианин [15], фталоцианин [1, 16] и порфирином [17], повышается. Однако из-за гидрофобности традиционные фотосенсибилизаторы агрегируют в физиологических условиях. Эффекты гашения затрудняют усиление образования РФК посредством агрегации из-за сильного π-π-взаимодействия в агрегатах [5]. Хотя учёные разработали ряд стратегий для балансировки пресловутых эффектов гашения и усиленной агрегации РФК, таких как молекулярная модификация [18] и выделение полимера [19], эти методы в значительной степени основывались на сложном химическом синтезе или низких концентрациях фотосенсибилизаторов в фотодинамических агентах. В 2001 году предложена концепция агрегатно-индуцированной эмиссии (АИЭ) [20–23]. Люминогены с эмиссионными характеристиками, индуцированными агрегацией (АИЭЛ), обычно флуоресцируют в растворе слабо, в то же время они проявляли бы интенсивную флуоресценцию, когда агрегировали, преодолевая препятствие в виде эффектов гашения по мере агрегации красителей и обеспечивая новые возможности конструирования функциональных люминогенов. Чтобы получить представление об АИЭ, было проведено множество исследований. Первичный механизм интерпретации АИЭ

состоит в ограничении внутримолекулярных движений, включая ограничение внутримолекулярных вращений и внутримолекулярных колебаний. Поскольку фотосенсибилизаторы были разработаны с характеристиками АИЭ, они могут быть использованы в высокой концентрации для проведения эффективной ФДТ без недостатков эффектов гашения. Поэтому фотосенсибилизаторы с АИЭ хорошо изучены. Был опубликован ряд обзоров, подводящих итоги разработки АИЭ-активных фотосенсибилизаторов и последующей ФДТ с точки зрения прогресса в области онкологии [24–32].

В качестве преимуществ ФДТ по сравнению с традиционными методами лечения рака, такими как лучевая терапия и химиотерапия, можно назвать безопасность и неинвазивность. Фотосенсибилизаторы, генерирующие РФК при определённой длине волны светового облучения, широко применяют для ФДТ злокачественных опухолей. Однако эффективность ФДТ зависит от производительности этих фотосенсибилизаторов, поэтому разработка более производительных имеет важное значение для улучшения результатов применения данного метода.

На современном этапе в онкологии выделяют следующие методики ФДТ, использующие фотосенсибилизаторы с АИЭ: ФДТ, поглощающую ближнее инфракрасное излучение (БИК-излучение); активируемую ФДТ; гипоксическую ФДТ; синергетическую терапию.

Фотодинамическая терапия, поглощающая ближнее инфракрасное излучение

По данным работ [33, 34], по сравнению с видимым светом БИК-излучение (700–1700 нм) продемонстрировало большую эффективность и безопасность за счёт уменьшенного фотоповреждения, меньшего рассеяния и более глубокого проникновения света.

Поэтому фотосенсибилизаторы как с возбуждением, так и с флуоресценцией в ближней инфракрасной области являются идеальными реагентами для ФДТ, и всё больше и больше исследований проводится для разработки новых БИК-поглощающих фотосенсибилизаторов. Y. Li с соавт. [35] подготовили серию молекул с излучением в дальнем красном и ближнем ИК-диапазонах, хорошим двухфотонным поглощением и эффективной генерацией РФК путём модификации электронодонорной группы дифениламина через богатый электронами карбазольный цикл с различными электроноакцепторными группами (малонитрил, изофорон, метилпиридиниевая соль и 3-циано-4-фенил-2(5H)-фуранон). Был продемонстрирован высокий потенциал АИЭ-активных фотосенсибилизаторов в качестве агентов двухфотонной флуоресцентной визуализации для проведения ФДТ под визуальным контролем, что особенно важно в условиях ограниченной видимости и возможности взаимодействия оператора с тканью, например при эндоскопическом доступе.

Эффективность БИК-поглощающей ФДТ в генерации РФК, а также возможность хорошей визуализации

позволяют сделать вывод о большом потенциале этой методики как мощного и безопасного терапевтического средства в лечении злокачественных новообразований, особенно при операциях из мини-инвазивного эндоскопического доступа.

Активируемая фотодинамическая терапия

Разработка активируемых фотосенсибилизаторов является эффективным направлением преодоления их неконтролируемой фототоксичности при проведении длительной ФДТ *in vivo* (что обеспечивает контролируемую гибель опухолевых клеток). В связи с быстрым делением и активным метаболизмом раковых клеток микроокружение опухоли всегда содержит гиперэкспрессированные факторы, такие как H_2O_2 , глутатион (GSH), ион водорода и некоторые ферменты, знание о которых легло в основу активируемой ФДТ [36–38]. Y. Wang и соавт. [39] синтезировали АИЭ-активный фотосенсибилизатор ($\lambda_{abs}=480$ нм, $\lambda_{em}=690$ нм) с последующим его переносом на карбоксилат железа (III). Когда наночастицы полученного фотосенсибилизатора достигали места опухоли, внутриопухолевый H_2O_2 дезорганизовывал наночастицы и высвобождал загруженный фотосенсибилизатор на поверхность опухоли, запуская процесс ФДТ. Глутатион считается восстанавливающим агентом, балансирующим продукцию внутриклеточных РФК и поддерживающим высокую концентрацию благодаря энергичному метаболизму.

Ферменты являются ещё одним фактором, используемым для конструирования активируемой ФДТ. S. Ji и соавт. [40] синтезировали АИЭ-активный фотосенсибилизатор TPE-Py-FpYGrYGrY путём модификации короткого пептида с тремя тирозинфосфатами (pY). Благодаря остаточному гидрофильному фосфотирозину TPE-Py-FpYGrYGrY растворяется в воде, что приводит к слабой флуоресценции и незначительному образованию РФК под действием ферментов опухоли.

Гипоксическая фотодинамическая терапия

Концентрация кислорода в опухолевой ткани варьирует в зависимости от опухолевой прогрессии, ангиогенеза, метаболизма и метастазирования. При этом гипоксия микроокружения новообразования является характерным признаком солидных опухолей. Всё более очевидно, что эффективность ФДТ, которая полагается на традиционные фотосенсибилизаторы, ограничена из-за кислородной зависимости фотохимической реакции [41]. Поэтому разработка фотосенсибилизаторов, способных эффективно флуоресцировать в условиях гипоксии, в том числе катализируя внутриклеточные субстраты с образованием кислорода и стимуляцией производства РФК через механизм типа I, стала потенциальным решением проблемы ФДТ солидных опухолей.

X. Zhao и соавт. [41] синтезировали обогащённый электронами MeOTPPM ($\lambda_{abs}=452$ нм, $\lambda_{em}=667$ нм) с донорно-акцепторной структурой и предложили концепцию

«большого эффекта внутримолекулярного переноса заряда в богатых электронами анионах-π + АИЭЛ». При такой формуле происходит более эффективная генерация свободнорадикальных РФК. Благодаря своей структуре синтезированный MeOTPPM легко генерировал РФК типа I, проявляя независимость от O_2 и показывая хорошие терапевтические результаты ФДТ в гипоксической среде. Кроме того, MeOTPPM специфически нацелен на митохондрии без помощи каких-либо дополнительных лигандов-мишеней, и избирательное накопление в раковых клетках сделало его более эффективным против рака при ФДТ.

L. Shi и соавт. [42] разработали гибридные наносферы без носителя, содержащие АИЭ-активный фотосенсибилизатор, ионы железа и ингибитор Bcl-2 для ФДТ гипоксической опухоли. На основе этой стратегии внутриклеточная концентрация O_2 была увеличена с помощью Fe^{3+} -производной реакции Фентона. Более того, ингибирование продукции белка Bcl-2 привело к повышению концентрации РФК в опухоли, что синергетически повысило эффективность ФДТ.

Синергетическая терапия

Терапевтическая эффективность одного метода ФДТ, как и большинства методов лечения в современной онкологии, ограничена. Поэтому значимым направлением является разработка многофункциональных лечебных систем для синергетической терапии опухолей. X. Yi и соавт. [43] разработали чувствительные к восстановлению мицеллы совместной доставки для комбинированной терапии, при которой химиотерапевтический препарат паклитаксел был модифицирован в амфифильный полимер через дисульфидные связи, образуя чувствительное к восстановлению полимерное пролекарство, которое самособирается в мицеллы в водной среде раствора, а затем инкапсулировали АИЭ-активный фотосенсибилизатор через гидрофобное взаимодействие. В результате, когда РФК и паклитаксел объединили, баланс между агрегацией микротрубочек и дезагрегацией был нарушен паклитакселем, что привело к сбою репликации и в конечном счёте — к апоптозу раковых клеток. Этот механизм использован в препарате хлорамбуцил (на момент написания статьи не зарегистрирован в РФ).

Анализ цитотоксичности показал, что противораковая активность полученных наночастиц была значительно улучшена синергетической комбинированной терапией [43].

Комбинация ФДТ и иммунотерапии также является перспективным направлением лечения злокачественных новообразований [44, 45]. В процессах сочетанной ФДТ и иммунотерапии кальретикулин будет перемещаться на клеточную мембрану из эндоплазматического ретикула при стимуляции РФК, облегчающих рекрутирование, распознавание дендритных клеток и отправку иммунокомпетентных клеток для усиления иммунного

ответа хозяина [46, 47]. На основании этого J. Li с соавт. [48] синтезировали АИЭ-активный фотосенсибилизатор с митохондриальным таргетингом. Митохондриальный окислительный стресс усилился и привёл к иммуногенной гибели опухолевых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве неинвазивного метода лечения фотодинамическая терапия широко используется при лечении злокачественных новообразований. Фотосенсибилизаторы являются наиболее важной частью процесса фотодинамической терапии. Однако ограничения традиционных фотосенсибилизаторов очевидны, в том числе эффекты гашения в агрегированном состоянии, короткая длина волны поглощения, плохо проиндуцируемые реактогенные формы кислорода и кислородная зависимость. В отличие от традиционных фотосенсибилизаторов, АИЭ-активные фотосенсибилизаторы позволяют в некоторой степени преодолеть эти ограничения, придавая методу большую гибкость и возможность дальнейшей модификации. Многие АИЭ-активные фотосенсибилизаторы были разработаны для лечения рака с такими функциями, как яркое излучение, эффективная генерация реактогенных форм кислорода, флуоресценция в дальнем и ближнем инфракрасном диапазоне. Будущим методом представляется использование АИЭ-активных фотосенсибилизаторов через мини-инвазивный доступ под визуальной флуоресценцией в опухолях трудной локализации, в том числе в солидных опухолях с плохим прогнозом и низкой эффективностью традиционной химиотерапии, такими как рак поджелудочной железы. При этом очевидны перспективы фотодинамической терапии в онкологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li X., Lee D., Huang J.D., Yoon J. Phthalocyanine-assembled nanodots as photosensitizers for highly efficient type I photoreactions in photodynamic therapy // *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018. Vol. 57, N 31. P. 9885–9890. doi: 10.1002/anie.201806551
- Tappenier H.V. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen // *Muench Med Wochenschr.* 1903. Vol. 47. P. 2042–2044.
- Sun Y., Zhao D., Wang G., et al. Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development // *Acta Pharm Sin B.* 2020. Vol. 10, N 8. P. 1382–1396. doi: 10.1016/j.apsb.2020.01.004
- Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future // *Chem Rec.* 2017. Vol. 17, N 8. P. 775–802. doi: 10.1002/tcr.201600121
- Bonnett R. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy // *Chem Soc Rev.* 1995. N 1. P. 19–33.
- Sun J., Hu F., Ma Y., et al. AIE-based systems for imaging and image-guided killing of pathogens in handbook of aggregation-induced emission. Vol. 3. In: Tang Y., Tang B.Z., editors. *Handbook of aggregation-induced emission.* Hoboken: John Wiley & Sons Ltd, 2022. P. 297–327. doi: 10.1002/9781119643098.ch52

не как отдельного метода, а как части комплексного мультимодального лечения, включающего химиотерапию, лучевую терапию, оперативные вмешательства и иммунотерапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.Е. Цеймах — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; А.Ф. Лазарев — редактирование статьи; Я.Н. Шойхет — редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. A.E. Tseimakh — analyzed data, wrote the manuscript with input from all authors; A.F. Lazarev — oversaw the project; Ya.N. Shoykhet — oversaw the project. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

- Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Piskorz J., Mielcarek J. Porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria // *Eur J Med Chem.* 2019. Vol. 175. P. 72–106. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.057
- Oyim J., Omolo C.A., Amuhaya E.K. Photodynamic antimicrobial chemotherapy: advancements in porphyrin-based photosensitizer development // *Front Chem.* 2021. Vol. 9. P. 635344. doi: 10.3389/fchem.2021.635344
- Martínez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease // *Biochimie.* 1995. Vol. 77, N 3. 147–161. doi: 10.1016/0300-9084(96)88119-3
- Plaetzer K., Kiesslich T., Verwanger T., Krammer B. The modes of cell death induced by PDT: an overview // *Med Laser App.* 2003. Vol. 18, N 1. P. 7–19. doi: 10.1078/1615-1615-00082
- Mroz P.Ya., Klavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer // *Cancers (Basel).* 2011. Vol. 3, N 2. P. 2516–2539. doi: 10.3390/cancers3022516
- Wang G., Gu X., Tang B.Z. Chapter 17 AIEgen-based photosensitizers for photodynamic therapy. In: Gu X., Tang B.Z., editors. *Aggregation-induced emission applications in biosensing, bioimaging and biomedicine.* Vol. 2. Berlin, 2022. P. 485–522.

13. Kasha M. Energy transfer mechanisms and the molecular excitation model for molecular aggregates // *Radiat Res.* 1963. Vol. 20. P. 55–70.
14. Yang L, Wang X, Zhang G, et al. Aggregation-induced intersystem crossing: a novel strategy for efficient molecular phosphorescence // *Nanoscale.* 2016. Vol. 8, N 40. P. 17422–17426. doi: 10.1039/c6nr03656b
15. Ji C., Gao Q., Dong X., et al. Size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemo-photodynamic therapy // *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018. Vol. 57, N 35. P. 11384–11388. doi: 10.1002/anie.201807602
16. Lee E., Li X., Oh J., et al. A boronic acid-functionalized phthalocyanine with an aggregation-enhanced photodynamic effect for combating antibiotic-resistant bacteria // *Chem Sci.* 2020. Vol. 11, N 22. P. 5735–5739. doi: 10.1039/d0sc01351j
17. Hsieh M.C., Chien C.H., Chang C.C., Chang T.C. Aggregation induced photodynamic therapy enhancement based on linear and non-linear excited FRET of fluorescent organic nanoparticles // *J Mater Chem B.* 2013. Vol. 1, N 18. P. 2350–2357. doi: 10.1039/c3tb00345k
18. Uchoa A.F., de Oliveira K.T., Baptista M.S., et al. Chlorin photosensitizers sterically designed to prevent self-aggregation // *J Org Chem.* 2011. Vol. 76, N 21. P. 8824–8832. doi: 10.1021/jo201568n
19. Tada D.B., Baptista M.S. Photosensitizing nanoparticles and the modulation of ROS generation // *Front Chem.* 2015. Vol. 3. P. 33. doi: 10.3389/fchem.2015.00033
20. Luo J., Xie Z., Lam J.W., et al. Aggregation-induced emission of 1-methyl-1,2,3,4,5-pentaphenylsilole // *Chem Commun (Camb).* 2001. N 18. P. 1740–1741. doi: 10.1039/b105159h
21. Hong Y., Lam J.W., Tang B.Z. Aggregation-induced emission // *Chem Soc Rev.* 2011. Vol. 40, N 11. P. 5361–5388. doi: 10.1039/c1cs15113d
22. Mei J., Hong Y., Lam J.W., et al. Aggregation-induced emission: the whole is more brilliant than the parts // *Adv Mater.* 2014. Vol. 26, N 31. P. 5429–5479. doi: 10.1002/adma.201401356
23. Mei J., Leung N.L., Kwok R.T., et al. Aggregation-induced emission: together we shine, united we soar! // *Chem Rev.* 2015. Vol. 115, N 21. P. 11718–11940. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00263
24. Zha M., Yang G., Li Y., et al. Recent advances in aiegen-based photodynamic therapy and immunotherapy // *Adv Healthc Mater.* 2021. Vol. 10, N 24. P. 2101066. doi: 10.1002/adhm.202101066
25. Wang S., Wang X., Yu L., Sun M. Progress and trends of photodynamic therapy: from traditional photosensitizers to AIE-based photosensitizers // *Photodiagn Photodyn Ther.* 2021. Vol. 34. P. 102254. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102254
26. Wang L., Hu R., Qin A., Tang B.Z. Conjugated polymers with aggregation-induced emission characteristics for fluorescence imaging and photodynamic therapy // *ChemMedChem.* 2021. Vol. 16, N 15. P. 2330–2338. doi: 10.1002/cmdc.202100138
27. Liu S., Feng G., Tang B.Z., Liu B. Recent advances of AIE light-up probes for photodynamic therapy // *Chem Sci.* 2021. Vol. 12, N 19. P. 6488–6506. doi: 10.1039/d1sc00045d
28. He Z., Tian S., Gao Y., et al. Luminescent AIE dots for anticancer photodynamic therapy // *Front Chem.* 2021. Vol. 9. P. 672917. doi: 10.3389/fchem.2021.672917
29. Chen H., Wan Y., Cui X., et al. Recent advances in hypoxia-overcoming strategy of aggregation-induced emission photosensitizers for efficient photodynamic therapy // *Adv Healthc Mater.* 2021. Vol. 10, N 24. P. 210607. doi: 10.1002/adhm.202101607
30. Dai J., Wu X., Ding S., et al. Aggregation-induced emission photosensitizers: from molecular design to photodynamic therapy // *J Med Chem.* 2020. Vol. 63, N 5. P. 1996–2012. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b02014
31. Zhang R., Duan Y., Liu B. Recent advances of AIE dots in NIR imaging and phototherapy // *Nanoscale.* 2019. Vol. 11, N 41. P. 19241–19250. doi: 10.1039/c9nr06012j
32. Hu F., Xu S., Liu B. Photosensitizers with aggregation-induced emission: materials and biomedical applications // *Adv Mater.* 2018. Vol. 30, N 45. P. 1801350. doi: 10.1002/adma.201801350
33. Tu Y., Zhao Z., Lam J.W.Y., Tang B.Z. Aggregate science: much to explore in the meso world // *Matter.* 2021. N 4. P. 338–349.
34. Gu B., Wu W., Xu G., et al. Precise two-photon photodynamic therapy using an efficient photosensitizer with aggregation-induced emission characteristics // *Adv Mater.* 2017. Vol. 29, N 28. doi: 10.1002/adma.201701076
35. Li Y., Tang R., Liu X., et al. Bright aggregation-induced emission nanoparticles for two-photon imaging and localized compound therapy of cancers // *ACS Nano.* 2020. Vol. 14, N 12. P. 16840–16853. doi: 10.1021/acs.nano.0c05610
36. Lovell J.F., Liu T.W., Chen J., Zheng G. Activatable photosensitizers for imaging and therapy // *Chem Rev.* 2010. Vol. 110, N 5. P. 2839–2857. doi: 10.1021/cr900236h
37. Xiong Y., Xiao C., Li Z., Yang X. Engineering nanomedicine for glutathione depletion-augmented cancer therapy // *Chem Soc Rev.* 2021. Vol. 50, N 10. P. 6013–6041. doi: 10.1039/d0cs00718h
38. Yang N., Xiao W., Song X., et al. Recent advances in tumor microenvironment hydrogen peroxide-responsive materials for cancer photodynamic therapy // *Nanomicro Lett.* 2020. Vol. 12, N 1. P. 15. doi: 10.1007/s40820-019-0347-0
39. Wang Y., Shi L., Wu W., et al. Tumor-activated photosensitization and size transformation of nanodrugs // *Adv Funct Mater.* 2021. Vol. 31, N 16. P. 2010241. doi: 10.1002/adfm.202010241
40. Ji S., Gao H., Mu W., et al. Enzyme-instructed self-assembly leads to the activation of optical properties for selective fluorescence detection and photodynamic ablation of cancer cells // *J Mater Chem B.* 2018. Vol. 6, N 17. P. 2566–2573. doi: 10.1039/c7tb02685d
41. Zhao X., Dai Y., Ma F., et al. Molecular engineering to accelerate cancer cell discrimination and boost AIE-active type I photosensitizer for photodynamic therapy under hypoxia // *Chem Eng J.* 2021. Vol. 410. P. 128133. doi: 10.1016/j.cej.2020.128133
42. Shi L., Hu F., Duan Y., et al. Hybrid nanospheres to overcome hypoxia and intrinsic oxidative resistance for enhanced photodynamic therapy // *ACS Nano.* 2020. Vol. 14, N 2. P. 2183–2190. doi: 10.1021/acs.nano.9b09032
43. Yi X., Dai J., Han Y., et al. A high therapeutic efficacy of polymeric prodrug nano-assembly for a combination of photodynamic therapy and chemotherapy // *Commun Biol.* 2018. Vol. 1. P. 202. doi: 10.1038/s42003-018-0204-6
44. Wang G., Zhou L., Zhang P., et al. Fluorescence self-reporting precipitation polymerization based on aggregation-induced emission for constructing optical // *Angew Chem Int Ed Engl.* 2020. Vol. 59, N 25. P. 10122–10128. doi: 10.1002/anie.201913847
45. Galluzzi L., Buqué A., Kepp O., et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease // *Nat Rev Immunol.* 2017. Vol. 17, N 2. P. 97–111. doi: 10.1038/nri.2016.107
46. Yang W., Zhang F., Deng H., et al. Smart nanovesicle-mediated immunogenic cell death through tumor microenvironment modulation for effective photodynamic immunotherapy // *ACS Nano.* 2020. Vol. 14, N 1. P. 620–631. doi: 10.1021/acs.nano.9b07212

47. Chen C., Ni X., Jia S., et al. Massively evoking immunogenic cell death by focused mitochondrial oxidative stress using an aie lumino-gen with a twisted molecular structure // *Adv Mater.* 2019. Vol. 31, N 52. P. e1904914. doi: 10.1002/adma.201904914

REFERENCES

- Li X, Lee D, Huang JD, Yoon J. Phthalocyanine-assembled nanodots as photosensitizers for highly efficient type I photoreactions in photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018;57(31):9885–9890. doi: 10.1002/anie.201806551
- Tappenier HV. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen. *Muench Med Wochenschr.* 1903;47:2042–2044.
- Sun Y, Zhao D, Wang G, et al. Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(8):1382–1396. doi: 10.1016/j.apsb.2020.01.004
- Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future. *Chem Rec.* 2017;17(8):775–802. doi: 10.1002/tcr.201600121
- Bonnett R. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chem Soc Rev.* 1995;(1):19–33.
- Sun J, Hu F, Ma Y, et al. AIE-based systems for imaging and image-guided killing of pathogens in handbook of aggregation-induced emission. Vol. 3. In: Tang Y, Tang BZ, editors. *Handbook of aggregation-induced emission.* Hoboken: John Wiley & Sons Ltd; 2022. P. 297–327. doi: 10.1002/9781119643098.ch52
- Sobotta L, Skupin-Mrugalska P, Piskorz J, Mielcarek J. Porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria. *Eur J Med Chem.* 2019;175:72–106. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.057
- Oyim J, Omolo CA, Amuhaya EK. Photodynamic antimicrobial chemotherapy: advancements in porphyrin-based photosensitizer development. *Front Chem.* 2021;9:635344. doi: 10.3389/fchem.2021.635344
- Martínez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie.* 1995;77(3):147–161. doi: 10.1016/0300-9084(96)88119-3
- Plaetzer K, Kiesslich T, Verwanger T, Krammer B. The modes of cell death induced by PDT: an overview. *Med Laser App.* 2003;18(1):7–19. doi: 10.1078/1615-1615-00082
- Mroz P, Yaroslavsky A, Kharkwal GB, Hamblin MR. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. *Cancers (Basel).* 2011;3(2):2516–2539. doi: 10.3390/cancers3022516
- Wang G, Gu X, Tang BZ. Chapter 17 AIEgen-based photosensitizers for photodynamic therapy. Vol. 2. In: Gu X, Tang BZ, editors. *Aggregation-induced emission applications in biosensing, bioimaging and biomedicine.* Berlin; 2022. P. 485–522.
- Kasha M. Energy transfer mechanisms and the molecular excitation model for molecular aggregates. *Radiat Res.* 1963;20:55–70.
- Yang L, Wang X, Zhang G, et al. Aggregation-induced intersystem cROSSing: a novel strategy for efficient molecular phosphorescence. *Nanoscale.* 2016;8(40):17422–17426. doi: 10.1039/c6nr03656b
- Ji C, Gao Q, Dong X, et al. Size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemo-photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018;57(35):11384–11388. doi: 10.1002/anie.201807602
- Lee E, Li X, Oh J, et al. A boronic acid-functionalized phthalocyanine with an aggregation-enhanced photodynamic effect for combating antibiotic-resistant bacteria. *Chem Sci.* 2020;11(22):5735–5739. doi: 10.1039/d0sc01351j
- Li J., Ou H., Ding D. Recent progress in boosted PDT induced immunogenic cell death for tumor immunotherapy // *Chem Res Chin Univ.* 2021. Vol. 37. P. 83–89. doi: 10.1007/s40242-021-0402-5
- Hsieh MC, Chien CH, Chang CC, Chang TC. Aggregation induced photodynamic therapy enhancement based on linear and nonlinear excited FRET of fluorescent organic nanoparticles. *J Mater Chem B.* 2013;1(18):2350–2357. doi: 10.1039/c3tb00345k
- Uchoa AF, de Oliveira KT, Baptista MS, et al. Chlorin photosensitizers sterically designed to prevent self-aggregation. *J Org Chem.* 2011;76(21):8824–8832. doi: 10.1021/jo201568n
- Tada DB, Baptista MS. Photosensitizing nanoparticles and the modulation of ROS generation. *Front Chem.* 2015;3:33. doi: 10.3389/fchem.2015.00033
- Luo J, Xie Z, Lam JW, et al. Aggregation-induced emission of 1-methyl-1,2,3,4,5-pentaphenylsilole. *Chem Commun (Camb).* 2001;(18):1740–1741. doi: 10.1039/b105159h
- Hong Y, Lam JW, Tang BZ. Aggregation-induced emission. *Chem Soc Rev.* 2011;40(11):5361–5388. doi: 10.1039/c1cs15113d
- Mei J, Hong Y, Lam JW, et al. Aggregation-induced emission: the whole is more brilliant than the parts. *Adv Mater.* 2014;26(31):5429–5479. doi: 10.1002/adma.201401356
- Mei J, Leung NL, Kwok RT, et al. Aggregation-induced emission: together we shine, united we soar! *Chem Rev.* 2015;115(21):11718–11940. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00263
- Zha M, Yang G, Li Y, et al. Recent advances in aiegen-based photodynamic therapy and immunotherapy. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(24):2101066. doi: 10.1002/adhm.202101066
- Wang S, Wang X, Yu L, Sun M. Progress and trends of photodynamic therapy: from traditional photosensitizers to AIE-based photosensitizers. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2021;34:102254. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102254
- Wang L, Hu R, Qin A, Tang BZ. Conjugated polymers with aggregation-induced emission characteristics for fluorescence imaging and photodynamic therapy. *ChemMedChem.* 2021;16(15):2330–2338. doi: 10.1002/cmdc.202100138
- Liu S, Feng G, Tang BZ, Liu B. Recent advances of AIE light-up probes for photodynamic therapy. *Chem Sci.* 2021;12(19):6488–6506. doi: 10.1039/d1sc00045d
- He Z, Tian S, Gao Y, et al. Luminescent AIE dots for anticancer photodynamic therapy. *Front Chem.* 2021;9:672917. doi: 10.3389/fchem.2021.672917
- Chen H, Wan Y, Cui X, et al. Recent advances in hypoxia-overcoming strategy of aggregation-induced emission photosensitizers for efficient photodynamic therapy. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(24):210607. doi: 10.1002/adhm.202101607
- Dai J, Wu X, Ding S, et al. Aggregation-induced emission photosensitizers: from molecular design to photodynamic therapy. *J Med Chem.* 2020;63(5):1996–2012. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b02014
- Zhang R, Duan Y, Liu B. Recent advances of AIE dots in NIR imaging and phototherapy. *Nanoscale.* 2019;11(41):19241–19250. doi: 10.1039/c9nr06012j
- Hu F, Xu S, Liu B. Photosensitizers with aggregation-induced emission: materials and biomedical applications. *Adv Mater.* 2018;30(45):1801350. doi: 10.1002/adma.201801350
- Tu Y, Zhao Z, Lam JWY, Tang BZ. Aggregate science: much to explore in the meso world. *Matter.* 2021;(4):338–349.

34. Gu B, Wu W, Xu G, et al. Precise two-photon photodynamic therapy using an efficient photosensitizer with aggregation-induced emission characteristics. *Adv Mater.* 2017;29(28). doi: 10.1002/adma.201701076
35. Li Y, Tang R, Liu X, et al. Bright aggregation-induced emission nanoparticles for two-photon imaging and localized compound therapy of cancers. *ACS Nano.* 2020;14(12):16840–16853. doi: 10.1021/acsnano.0c05610
36. Lovell JF, Liu TW, Chen J, Zheng G. Activatable photosensitizers for imaging and therapy. *Chem Rev.* 2010;110(5):2839–2857. doi: 10.1021/cr900236h
37. Xiong Y, Xiao C, Li Z, Yang X. Engineering nanomedicine for glutathione depletion-augmented cancer therapy. *Chem Soc Rev.* 2021;50(10):6013–6041. doi: 10.1039/d0cs00718h
38. Yang N, Xiao W, Song X, et al. Recent advances in tumor microenvironment hydrogen peroxide-responsive materials for cancer photodynamic therapy. *Nano-Micro Lett.* 2020;12(1):15. doi: 10.1007/s40820-019-0347-0
39. Wang Y, Shi L, Wu W, et al. Tumor-activated photosensitization and size transformation of nanodrugs. *Adv Funct Mater.* 2021;31(16):2010241. doi: 10.1002/adfm.202010241
40. Ji S, Gao H, Mu W, et al. Enzyme-instructed self-assembly leads to the activation of optical properties for selective fluorescence detection and photodynamic ablation of cancer cells. *J Mater Chem B.* 2018;6(17):2566–2573. doi: 10.1039/c7tb02685d
41. Zhao X, Dai Y, Ma F, et al. Molecular engineering to accelerate cancer cell discrimination and boost AIE-active type I photosensitizer for photodynamic therapy under hypoxia. *Chem Eng J.* 2021;410:128133. doi: 10.1016/j.cej.2020.128133
42. Shi L, Hu F, Duan Y, et al. Hybrid nanospheres to overcome hypoxia and intrinsic oxidative resistance for enhanced photodynamic therapy. *ACS Nano.* 2020;14(2):2183–2190. doi: 10.1021/acsnano.9b09032
43. Yi X, Dai J, Han Y, et al. A high therapeutic efficacy of polymeric prodrug nano-assembly for a combination of photodynamic therapy and chemotherapy. *Commun Biol.* 2018;1:202. doi: 10.1038/s42003-018-0204-6
44. Wang G, Zhou L, Zhang P, et al. Fluorescence self-reporting precipitation polymerization based on aggregation-induced emission for constructing optical nanoagents. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2020;59(25):10122–10128. doi: 10.1002/anie.201913847
45. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(2):97–111. doi: 10.1038/nri.2016.107
46. Yang W, Zhang F, Deng H, et al. Smart nanovesicle-mediated immunogenic cell death through tumor microenvironment modulation for effective photodynamic immunotherapy. *ACS Nano.* 2020;14(1):620–631. doi: 10.1021/acsnano.9b07212
47. Chen C, Ni X, Jia S, et al. Massively evoking immunogenic cell death by focused mitochondrial oxidative stress using an AIE luminogen with a twisted molecular structure. *Adv Mater.* 2019;31(52):e1904914. doi: 10.1002/adma.201904914
48. Li J, Ou H, Ding D. Recent progress in boosted PDT induced immunogenic cell death for tumor immunotherapy. *Chem Res Chin Univ.* 2021;37:83–89. doi: 10.1007/s40242-021-0402-5

ОБ АВТОРАХ

* **Цеймах Александр Евгеньевич**, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 656038, Барнаул, пр-т Ленина,
д. 40;
ORCID: 0000-0002-1199-3699;
eLibrary SPIN: 5795-0530;
e-mail: alevtsei@rambler.ru

Лазарев Александр Федорович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@akzs.ru

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор, член-
корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0002-5253-4325;
eLibrary SPIN: 6379-3517;
e-mail: starok100@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Alexander E. Tseimakh**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate
Professor;
address: 40 Lenina avenue, 656038 Barnaul, Russian Federation;
ORCID: 0000-0002-1199-3699;
eLibrary SPIN: 5795-0530;
e-mail: alevtsei@rambler.ru

Alexander F. Lazarev, MD, Dr. Sc. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-1080-5294;
eLibrary SPIN: 1161-8387;
e-mail: lazarev@akzs.ru

Yakov N. Shoykhet, MD, Dr. Sc. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-5253-4325;
eLibrary SPIN: 6379-3517;
e-mail: starok100@mail.ru