

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

ТЕПЛОВОЙ ЭФФЕКТ ИК-ИЗЛУЧЕНИЯ 1273 НМ ПРИ ПРЯМОЙ ФОТОГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА ДЛЯ ТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.В. Клименко, В.С. Бурдаков,
Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко

THERMAL EFFECT OF IR RADIATION AT 1273 NM DURING DIRECT PHOTOGENERATION OF SINGLET OXYGEN FOR SOLID TUMORS THERAPY

А.А. Богданов

Кандидат физико-математических наук,
заместитель директора по научной работе
ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
Orcid: 0000-0002-7887-4635.

Ан.А. Богданов

Научный сотрудник.
Orcid: 0000-0002-0824-6633.

В.В. Клименко

Младший научный сотрудник.
Orcid: 0000-0002-6234-0604.

В.С. Бурдаков

Научный сотрудник.

Н.А. Верлов

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.

В.М. Моисеенко

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Orcid: 0000-0003-4807-7915.

A.A. Bogdanov

PhD, Deputy director for science, Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical
Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia,
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A.
Orcid: 0000-0002-7887-4635.

An.A. Bogdanov

Researcher.
Orcid: 0000-0002-0824-6633.

V.V. Klimenko

Junior researcher.
Orcid: 0000-0002-6234-0604.

V.S. Burdakov

Researcher.

N.A. Verlov

PhD, Leading researcher.

V.M. Moiseyenko

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD,
Director, Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized
Types of Medical Care (Oncological).
Orcid: 0000-0003-4807-7915.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20050,
<https://rscf.ru/project/22-25-20050/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответ-
ствии с Соглашением от 15 апреля 2022 г. № 51/2022.

Синглетный кислород, представляющий собою электронно-возбужденное состояние нормального триплетного кислорода, обладает цитотоксическим действием. Генерация синглетного кислорода в результате фотодинамического воздействия применяется для терапии солидных опухолей. Методы прямой фотогенерации синглетного кислорода в тканях инфракрасными лазерами могут стать эффективной альтернативой фотодинамической терапии. Перспективным направлением является использование импульсных режимов лазерного облучения 1273 нм с высокой пиковой плотностью мощности. Такие режимы минимизируют тепловое воздействие и позволяют получать высокие пиковые скорости генерации синглетного кислорода. В настоящей работе мы использовали физико-математическую модель для описания генерации синглетного кислорода с учетом распределения интенсивности излучения и температуры в биологических тканях. В результате численного моделирования были рассчитаны такие режимы прямой фотогенерации синглетного кислорода лазером 1273 нм при облучении широким пучком (радиус 5 мм) биоткани, которые не приводят к разогреву до биокритических температур выше 42,5°C, но позволяют получать цитотоксические количества синглетного кислорода. На биомиметирующем геле было показано, что используемые режимы облучения (средняя плотность мощности ~1 Вт/см²) не приводят к разогреву места воздействия выше биокритических температур. Полученные результаты могут служить необходимым основанием для дальнейших исследований прямой фотогенерации синглетного кислорода в живых системах с целью разработки инновационных методов терапии солидных опухолей и их внедрения в практическую онкологию.

Ключевые слова: ИК-излучение, тепловой эффект, синглетный кислород, прямая фотогенерация, цитотоксический эффект.

Singlet oxygen is an electronically excited state of normal triplet oxygen that has cytotoxic effects. The generation of singlet oxygen as a result of photodynamic therapy is used for the treatment of solid tumors. Methods of singlet oxygen direct photogeneration in tissues using infrared lasers can become an effective alternative to photodynamic therapy. The use of pulsed laser irradiation at 1273 nm with high peak power density is a promising direction. Such modes minimize thermal effects and allow for high peak rates of singlet oxygen generation. In this study, a physical-mathematical model was used to describe the generation of singlet oxygen, taking into account the distribution of radiation intensity and temperature in biological tissues. As a result of numerical modeling, modes of direct photogeneration of singlet oxygen by a 1273 nm laser were calculated when irradiating a wide beam (radius 5 mm) of biological tissue, which did not lead to heating above the biocritical temperature of 42.5°C, but allowed for the generation of cytotoxic amounts of singlet oxygen. On a bio-mimicking gel, it was shown that the irradiation modes used (average power density ~1 W/cm²) did not lead to heating of the site of exposure above biocritical temperatures. The obtained results are a necessary basis for further research on direct photogeneration of singlet oxygen in living systems with the aim of developing innovative methods for the therapy of solid tumors and their implementation in practical oncology.

Key words: infrared radiation, heat effect, singlet oxygen, direct photogeneration, cytotoxic effect.

Введение

Синглетный кислород (¹O₂) является электронно-возбужденным состоянием нормального триплетного кислорода (³O₂). Биологическое значение ¹O₂ стало понятным в последние десятилетия благодаря появлению методов генерации ¹O₂ в различном окружении и исследованиям его реакций с биологическими молекулами [1–4]. В низких концентрациях ¹O₂ играет определенную роль в передаче сигналов и регуляции клеточных процессов, обладая биомодулирующими свойствами [1, 4]. ¹O₂, наряду с другими активными формами кислорода, также участвует в возникновении и прогрессировании ряда заболеваний и старении [3, 4]. С другой стороны, взаимодействие ¹O₂ с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, приводящее к окислительному повреждению, делает ¹O₂ биотоксическим и цитотоксическим агентом [3, 5]. Например, генерация ¹O₂ в результате фотодинамического воздействия может быть эффективным способом лечения как бактериальных и вирусных инфекций, так и злокачественных новообразований [6, 7].

На сегодняшний день была продемонстрирована возможность прямой фотогенерации ¹O₂ за

счет возбуждения ³O₂ в различных растворителях излучением инфракрасного диапазона с длинами волн в окрестностях 765, 1064 и 1273 нм [8–12]. В то же время для достижения цитотоксических кумулятивных концентраций ¹O₂ в биологической среде (например, при облучении опухолевой ткани), необходимо использовать высокие плотности мощности излучения, приводящие к нежелательному разогреву до биокритических температур, – в первую очередь, за счет поглощения в инфракрасном спектре молекулами воды [12]. В пилотных экспериментах на опухолевой клеточной линии рака молочной железы MCF-7 с использованием сфокусированного до диаметра ~300 мкм инфракрасного лазерного излучения плотностью мощности 50–500 Вт/см² для возбуждения ³O₂, была показана принципиальная возможность цитотоксического эффекта ¹O₂, не связанного с нагревом среды [13]. В последующих работах была подтверждена возможность цитотоксического эффекта от прямой фотогенерации ¹O₂ инфракрасным лазерным излучением [14, 15]. Нашей группой также было показано, что облучение сфокусированным лазерным пучком 1273 нм с диаметром 100–1000 мкм

и плотностью мощности 10–200 Вт/см² опухолевых клеток человеческой эритролейкемии K562 и рака шейки матки HeLa достоверно приводит к цитотоксическому эффекту в зоне облучения, не вызванному термическим воздействием [16]. Однако площадь облучаемой поверхности в указанных примерах является недостаточной для возможного применения в клинической практике, а кроме того, тепловые эффекты при переходе от клеточного образца (клетки на поверхности в водной среде) к живой ткани будут иметь большее значение за счет иной термокомпенсации и рассеяния среды.

В недавней работе [17] проведенные компьютерные симуляции показали, что облучение поверхности кожи радиусом 5 мм лазером 1267 нм с интенсивностью 100 мВт (плотность мощности ~125 мВт/см²) в течение 10 минут не приводит к биокритическому разогреву поверхности выше 42,5°С. Моделирование такого процесса для излучения 1273 нм - спектрального пика возбуждения ³O₂, включая получение информации о кумулятивных концентрациях ¹O₂, представляется важной задачей. В настоящей работе мы использовали данные и математическую модель из работы [17] и провели численное моделирование прямой фотогенерации ¹O₂ при облучении 1273 нм в биологической среде, включая моделирование тепловых эффектов лазерного воздействия в биоткани, а также экспериментально исследовали воздействие лазера 1273 нм на биоимитирующем геле.

Материалы и методы

Модель прямой фотогенерации ¹O₂ излучением 1273 нм в биологической среде

Модель прямой фотогенерации ¹O₂ представляет собой систему дифференциальных уравнений (1) – (4), позволяющих проводить расчет кумулятивной концентрации ¹O₂ при воздействии лазерного излучения 1273 нм по глубине биоткани:

$$\frac{d[{}^1O_2]}{dt} = \xi I(z, t) [{}^3O_2(t)] \quad (1)$$

$$\frac{d[{}^3O_2]}{dt} = -\xi I(z, t) [{}^3O_2(t)] + g \left(1 - \frac{[{}^3O_2(t)]}{[{}^3O_2(0)]} \right) \quad (2)$$

$$[{}^1O_2]_c = \int_0^t \xi I(z, t) [{}^3O_2] dt \quad (3)$$

$$I(z, t) = K \cdot I_0(t) \cdot e^{-\mu_{eff} \cdot z} \quad (4)$$

где [¹O₂] (М) – концентрация ¹O₂, [¹O₂]_c (М) – кумулятивная концентрация ¹O₂, [³O₂] (М) – концентрация ³O₂, ξ ((с•Вт/см²)⁻¹) – коэффициент скорости генерации ¹O₂ при плотности мощности 1 мВт/см² и концентрации растворенного ³O₂ 1 мкМ, ξ=(4,3±0,1) • 10⁻⁵ ((с•Вт/см²)⁻¹) [16], g (мкМ/с) – максимальный приток молекулярного кислорода, g=1,5 [18], μ_{eff} (1/см) – эффективный показатель поглощения, μ_{eff}=3,1 см⁻¹ [17], I(z,t) (Вт/см²) – плотность мощности плоскопа-

раллельного пучка лазерного излучения по глубине ткани, мВт/см², I₀ (Вт/см²) – плотность мощности лазерного излучения на поверхности, К – коэффициент усиления за счет обратного рассеяния света в ткани, K=3,28 [19], z (см) – глубина.

Модель теплового воздействия лазерного излучения 1273 нм на биоткань

Для численного анализа воздействия лазерного излучения на биоткани была использована модель теплопереноса на основе уравнения теплопроводности [17]. Уравнение теплопроводности описывает распределение температуры внутри ткани в зависимости от времени и пространственных координат:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + Q_{bio} + Q_{laser} \quad (5)$$

где ρ (кг/см³) – плотность; C_p (Дж • (кг•К)⁻¹) – удельная теплоемкость, C_p = Дж • (кг•К)⁻¹; k (Вт • (м•К)⁻¹) – теплопроводность; T (К) – температура ткани; t (с) – время облучения, Q_{bio} (Вт/м³) – перфузия и метаболический нагрев (Вт/м³); Q_{laser} (Вт/м³) – нагрев от поглощенного лазерного излучения.

Тепловой поток, связанный с метаболическими процессами и перфузией, может быть представлен как:

$$Q_{bio} = \rho_b C_{pb} \omega_b (T_b - T) + Q_{met} \quad (6)$$

где ρ_b (кг/м³) – плотность крови, ρ_b=1210 кг/см³; C_{pb} (Дж • (кг•К)⁻¹) – специфический нагрев от крови, C_{pb} = 2240 Дж • (кг•К)⁻¹, ω_b (1/с) – скорость перфузии крови, ω_b = 0,002 с⁻¹, T_b (К) – температура артериальной крови, T_b = 310 К; Q_{met} (Вт/м³) – метаболический нагрев, Q_{met} = 368 Вт/м³ [17].

Нагрев за счет поглощения лазерного излучения в ткани описывается уравнением:

$$Q_{laser} = \mu_a I_0(t) \cdot e^{-\mu_{eff} \cdot z} \quad (7)$$

где μ_a (1/см) – коэффициент поглощения μ_a=1,2 см⁻¹, μ_{eff} (1/см) – эффективный показатель поглощения, μ_{eff}=3,1 см⁻¹ [17], I₀ (Вт/см²) – плотность мощности лазерного излучения на поверхности, z (см) – глубина.

Установка для исследования теплового воздействия излучения 1273 нм на биоимитирующем геле

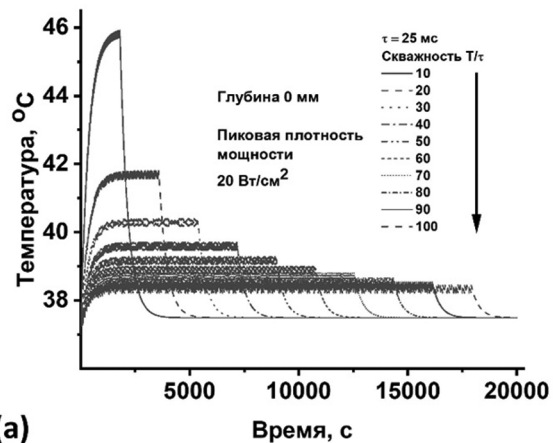
В качестве геля, имитирующего биоткань, использовали 1,5% агар агар (Molecular meal, КНР). Значения теплоемкости и теплопроводности такого геля близки к значениям для тканей человека [20–22]. Сборку установки осуществляли следующим образом. Внешний контур жидкостного термостата (LOIP LT-208a, ДИАМ, РФ) выводили на алюминиевый радиатор, который погружали в пластиковый контейнер. В контейнер заливали гель, имитирующий биологическую ткань (1,5% агар агар). Через контур термостат – радиатор для моделирования перфузии и метаболического

нагрева пропускали термостатированную дистиллированную воду, добиваясь физиологической температуры геля ($37 \pm 0,5$) °C. Для определения температуры в зоне облучения на поверхности и в глубине размещали контактные датчики температуры (HANNA HI 98509 Checktemp 1, HANNA Instruments, Румыния). Для облучения использовали волоконный лазер RLM-20W-1273 (IPG Photonics, НТО «ИРЭ-Полюс», РФ) с длиной волны 1273 нм и спектральной шириной полосы 1 нм, максимальная мощность 20 Вт, в непрерывном и импульсном режимах работы лазера. Излучение фокусировали на поверхность в пятно диаметром 5 мм.

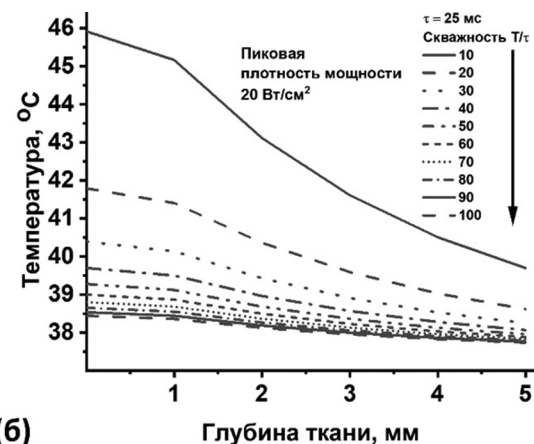
Результаты

На рисунке 1 представлены результаты моделирования нагрева биоткани на поверхности (рисунок 1(а)) и на глубине 5 мм (рисунок 1(б)) при облучении излучением 1273 нм в непрерывном режиме с плотностью мощности в диапазоне 1–10 Вт/см². Из рисунка видно, что нагрев пропорционален плотности мощности, а диапазон допустимых значений плотности мощности лежит в области между 1 и 2 Вт/см² (ближе к 1 Вт/см²).

Аналогичным образом мы провели моделирование нагрева биоткани на поверхности (рисунок 2(а)) и на глубине до 5 мм (рисунок 2(б)), представлены значения температуры в момент окончания облучения – доза 3600 Дж/см² при импульсном режиме облучения излучением 1273 нм с пиковой плотностью мощности 20 Вт/см² и длительностью импульса $\tau=25$ мс для различных значений скважности (отношения периода следования (повторения) импульсов T к длительности импульса τ). Из рисунка видно, что для такого значения пиковой плотности мощности диапазон допустимых значений скважности лежит между 10 и 20 (ближе к 20), что соответствует диапазону средней плотности мощности 1–2 Вт/см².



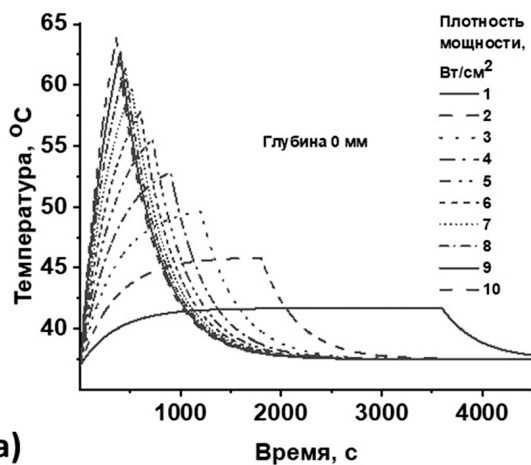
(а)



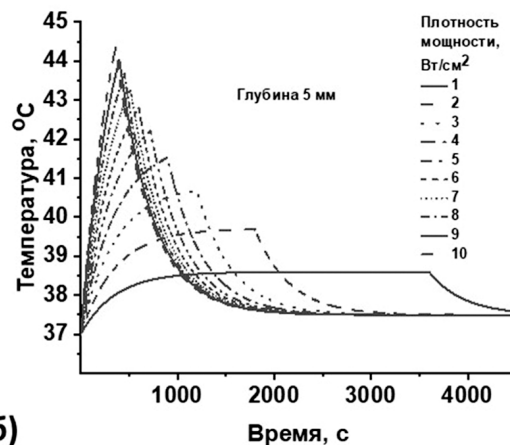
(б)

Рис. 1 – Результаты численного моделирования нагрева биоткани при воздействии лазерного облучения 1273 нм в непрерывном режиме при плотности мощности в диапазоне 1–10 Вт/см²: (а) зависимость температуры на поверхности биоткани от времени облучения, (б) зависимость температуры на глубине биоткани 5 мм от времени облучения. Доза облучения 3600 Дж/см²

Для импульсного облучения излучением 1273 нм с пиковой плотностью мощности 20 Вт/см², время импульса $\tau=25$ мс, скважность 20 (соответствует сред-



(а)



(б)

Рис. 2 – Результаты численного моделирования температуры биоткани при импульсном облучении лазером 1273 нм с пиковой плотностью мощности 20 Вт/см² и длительностью импульса $\tau=25$ мс для разных значений скважности: (а) зависимость температуры на поверхности биоткани от времени облучения, (б) зависимость температуры ткани на разной глубине в момент окончания облучения. Доза облучения 3600 Дж/см²

ней плотности мощности облучения 1 Вт/см^2) был выполнен расчет прямой фотогенерации $^1\text{O}_2$ в биоткани. Полученные зависимости генерируемой кумулятивной концентрации $^1\text{O}_2$ от времени облучения на поверхности биоткани и глубине 5 мм представлены на рисунке 3(а). Из рисунка видно, что эффективность генерации падает с глубиной проникновения излучения. С использованием биоимитирующего геля мы провели экспериментальное исследование воздействия излучения 1273 нм с пиковой плотностью мощности 20 Вт/см^2 , время импульса $\tau=25 \text{ мс}$, скважность 20 и 10 (соответствует средней плотности мощности облучения 1 и 2 Вт/см^2). Излучение фокусировали на поверхность в пятно диаметром 5 мм. На рисунке 3(б) представлены расчетные и экспериментальные зависимости изменения температуры поверхности от времени облучения. Видно, что результаты численного моделирования хорошо согласуются с данными эксперимента.

Обсуждение

Результаты численного моделирования облучения биоткани излучением 1273 нм в непрерывном режиме показали, что при плотности мощности излучения до 1 Вт/см^2 не происходит разогрева поверхности до биокритических температур (выше $42,5^\circ\text{C}$). Результаты хорошо согласуются с данными работы [17]. Отметим, что с точки зрения моделирования теплового эффекта (или прямой фотогенерации $^1\text{O}_2$) нет разницы между непрерывным и импульсным режимами облучения при одинаковых средних плотностях мощности. Однако только импульсный режим облучения позволяет достигать высоких пиковых скоростей генерации $^1\text{O}_2$ за счет высокой пиковой плотности мощности (в непрерывном режиме скорость не меняется).

Ранее нашей группой было показано, что импульсные режимы облучения при фотодинамическом воздействии на опухолевые сфериды, имеющие высокие пиковые скорости генерации $^1\text{O}_2$, обладают значимым преимуществом с точки зрения цитотоксичности над непрерывными режимами облучения [23]. Основываясь на этом, мы провели численное моделирование облучения биоткани излучением 1273 нм при пиковой плотности 20 Вт/см^2 , длительности импульса $\tau=25 \text{ мс}$ и различными значениями скважности. Был показан тот же результат, что и для непрерывного режима облучения. При средней плотности мощности излучения 1 Вт/см^2 (скважность 20) не происходило разогрева поверхности до биокритических температур. Для данного режима облучения было осуществлено моделирование генерации $^1\text{O}_2$ при длительном воздействии лазерного излучения 1273 нм и было показано, что, например, вблизи поверхности в таком режиме вполне возможно достижение 50%-летальной дозы накопленного $^1\text{O}_2$ для опухолевых клеток HeLa (1000 мкМ) [16] в течение 30 часов облучения.

Сравнение результатов численного моделирования с экспериментальными значениями температуры поверхности биоимитирующего геля при одинаковых использованных параметрах облучения показало хорошее соответствие и подтвердило возможность использования средней плотности мощности излучения 1 Вт/см^2 в импульсном режиме (пиковая плотность мощности 20 Вт/см^2 , длительность импульса $\tau=25 \text{ мс}$, скважность 20) для прямой фотогенерации синглетного кислорода в биоткани без нежелательного нагрева выше биокритических температур (выше $42,5^\circ\text{C}$).

Таким образом, в результате работы была показана принципиальная возможность использования лазерного излучения 1273 нм для создания цитотоксического эффекта в биоткани за счет прямой фотогенерации $^1\text{O}_2$. Несомненно, облучение поверхности диаметром $\sim 5 \text{ мм}$, как и длительное время облучения, необходимые для достижения цитотоксических концентраций $^1\text{O}_2$, говорят о необходимости проведения дополнительных исследований. В то же время

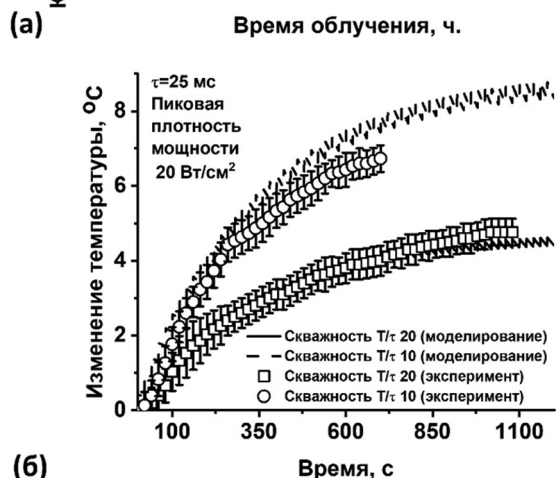
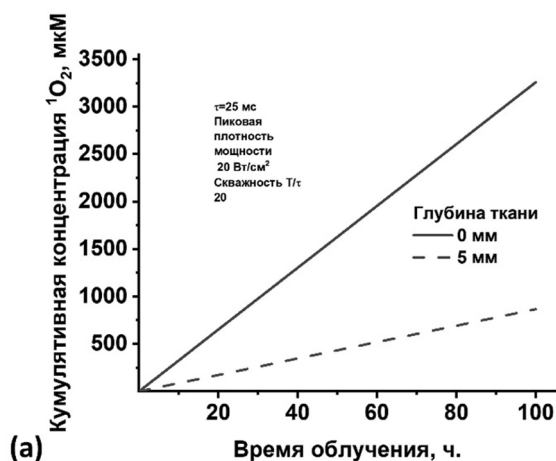


Рис. 3 – (а) Результаты численного моделирования прямой фотогенерации $^1\text{O}_2$ в биоткани при импульсном облучении лазером 1273 нм с пиковой плотностью мощности 20 Вт/см^2 , длительностью импульса $\tau=25 \text{ мс}$, скважностью 20. (б) Сравнение данных численного моделирования изменения температуры при импульсном облучении биоткани излучением 1273 нм с пиковой плотностью мощности 20 Вт/см^2 , время импульса $\tau=25 \text{ мс}$, скважность: 20, 10, с данными экспериментального измерения температуры на биоимитирующем геле при таких же условиях

преимущества прямой фотогенерации $^1\text{O}_2$ и полученные результаты, на наш взгляд, переводят решение об использовании излучения 1273 нм, например, для терапии солидных опухолей, в разряд технических – с надеждой на скорое внедрение в практику и на широкое применение.

Заключение

В настоящей работе с помощью численного моделирования и экспериментов на биоимитирующем

геле мы показали принципиальную возможность прямой фотогенерации цитотоксических кумулятивных концентрация $^1\text{O}_2$ в биоткани инфракрасным излучением 1273 нм без разогрева до биокритических температур. Полученные результаты можно рассматривать как необходимое основание для дальнейшего исследования прямой фотогенерации $^1\text{O}_2$ в биоткани с целью разработки инновационных методов терапии солидных опухолей и внедрения их в практическую онкологию.

Используемые сокращения:

$^1\text{O}_2$ – синглетный кислород;

$^3\text{O}_2$ – триплетный кислород.

Список литературы

1. *Devasagayam T.P., Kamat J.P.* Biological significance of singlet oxygen // *Indian J Exp Biol.* – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 680–92.
2. *Ogilby P.R.* Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun // *Chemical Society Reviews.* – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 3181–3209.
3. *Fujii J., Soma Y., Matsuda Y.* Biological Action of Singlet Molecular Oxygen from the Standpoint of Cell Signaling, Injury and Death // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, № 10. – P. 4085.
4. *Murotomi K., Umeno A., Shichiri M., Tanito M., Yoshida Y.* Significance of Singlet Oxygen Molecule in Pathologies // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2739.
5. *Schiff L.J., Eisenberg W.C., Dziuba J., Taylor K., Moore S.J.* Cytotoxic effects of singlet oxygen // *Environmental Health Perspectives.* – 1987. – Vol. 76. – P. 199–203.
6. *Mfouo-Tynga I.S., Mouinga-Ondeme A.G.* Photodynamic Therapy: A Prospective Therapeutic Approach for Viral Infections and Induced Neoplasia // *Pharmaceuticals.* – 2022. – Vol. 15, № 10. – P. 1273.
7. *Wysocki M., Czarczynska-Goslinska B., Ziental D., Michalak M., Güzel E., Sobotta L.* Excited State and Reactive Oxygen Species against Cancer and Pathogens: A Review on Sonodynamic and Sono-Photodynamic Therapy // *ChemMedChem.* – 2022. – Vol. 17, № 13. – P. e202200185.
8. *Blázquez-Castro A.* Direct ($1\text{O}(2)$) optical excitation: A tool for redox biology // *Redox Biol.* – 2017. – Vol. 13. – P. 39–59.
9. *Jockusch S., Turro N.J., Thompson E.K., Gouterman M., Callis J.B., Khalil G.E.* Singlet molecular oxygen by direct excitation // *Photochemical & Photobiological Sciences.* – 2008. – Vol. 7, № 2. – P. 235–239.
10. *Krasnovsky A.A., Kozlov A.S.* Photonics of dissolved oxygen molecules. Comparison of the rates of direct and photosensitized excitation of oxygen and reevaluation of the oxygen absorption coefficients // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* – 2016. – Vol. 329. – P. 167–174.
11. *Krasnovsky A.A., Kozlov A.S., Roumbal Y.V.* Photochemical investigation of the IR absorption bands of molecular oxygen in organic and aqueous environment // *Photochemical & Photobiological Sciences.* – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 988–997.
12. *Богданов А.А., Клименко В.В., Богданов А.А., Верлов Н.А., Моисеенко В.М.* Прямая фотогенерация синглетного кислорода в биологических средах для терапии рака // *Практическая онкология.* – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 39–47.
13. *Anquez F., El Yazidi-Belkoura I., Randoux S., Suret P., Courtade E.* Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen // *Photochem Photobiol.* – 2012. – Vol. 88, № 1. – P. 167–74.
14. *Saenko Y.V., Glushchenko E.S., Zolotovskii I.O., Sholokhov E., Kurkov A.* Mitochondrial dependent oxidative stress in cell culture induced by laser radiation at 1265 nm // *Lasers Med Sci.* – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 405–13.
15. *Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyron C., South A.P., Rafailov E.U.* Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells // *Scientific Reports.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 3484.
16. *Богданов А.А., Клименко В.В., Богданов А.А., Бурдаков В.С., Верлов Н.А., Моисеенко В.М., Дубина М.В.* Генерация синглетного кислорода лазерным ИК-излучением 1273 нм и оценка цитотоксического эффекта на опухолевых клеточных линиях // *Практическая онкология.* – 2023. – Т. 24, № 3. – С. in press.
17. *Dremin V., Novikova I., Rafailov E.* Simulation of thermal field distribution in biological tissue and cell culture media irradiated with infrared wavelengths // *Optics Express.* – 2022. – Vol. 30, № 13. – P. 23078–23089.
18. *Wang K.K., Finlay J.C., Busch T.M., Hahn S.M., Zhu T.C.* Explicit dosimetry for photodynamic therapy: macroscopic singlet oxygen modeling // *J Biophotonics.* – 2010. – Vol. 3, № 5-6. – P. 304–18.
19. *Jacques S.L.* How tissue optics affect dosimetry of photodynamic therapy // *J Biomed Opt.* – 2010. – Vol. 15, № 5. – P. 051608.

20. Zhang M., Che Z., Chen J., Zhao H., Yang L., Zhong Z., Lu J. Experimental Determination of Thermal Conductivity of Water–Agar Gel at Different Concentrations and Temperatures // Journal of Chemical & Engineering Data. – 2011. – Vol. 56, № 4. – P. 859–864.

21. Menikou G., Damianou C. Acoustic and thermal characterization of agar based phantoms used for evaluating focused ultrasound exposures // J Ther Ultrasound. – 2017. – Vol. 5. – P. 14.

22. Kato H., Hiraoka M., Ishida T. An agar phantom for hyperthermia // Med Phys. – 1986. – Vol. 13, № 3. – P. 396-8.

23. Богданов А., Клименко В., Князев Н., Богданов А.А., Верлов Н., Корнев А., Моисеенко В. Подавление роста опухолевых сфероидов при фотодинамическом воздействии в различных режимах: преимущество импульсного облучения // Global science. Development and novelty. – 2022. – С. 11–13.

References

1. Devasagayam T.P., Kamat J.P. Biological significance of singlet oxygen. Indian J Exp Biol. 2002; 40(6): 680-92.

2. Ogilby P.R. Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun. Chemical Society Reviews. 2010; 39(8): 3181-209.

3. Fujii J., Soma Y., Matsuda Y. Biological Action of Singlet Molecular Oxygen from the Standpoint of Cell Signaling, Injury and Death. Molecules. 2023; 28(10): 4085.

4. Murotomi K., Umeno A., Shichiri M., Tanito M., Yoshida Y. Significance of Singlet Oxygen Molecule in Pathologies. International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24(3): 2739.

5. Schiff L.J., Eisenberg W.C., Dziuba J., Taylor K., Moore S.J. Cytotoxic effects of singlet oxygen. Environmental Health Perspectives. 1987; 76: 199-203.

6. Mfjowo-Tynga I.S., Mouinga-Ondeme A.G. Photodynamic Therapy: A Prospective Therapeutic Approach for Viral Infections and Induced Neoplasia. Pharmaceuticals. 2022; 15(10): 1273.

7. Wysocki M., Czarczynska-Goslinska B., Ziental D., Michalak M., Güzel E., Sobotta L. Excited State and Reactive Oxygen Species against Cancer and Pathogens: A Review on Sonodynamic and Sono-Photodynamic Therapy. ChemMedChem. 2022; 17(13): e202200185.

8. Blázquez-Castro A. Direct (1)O(2) optical excitation: A tool for redox biology. Redox Biol. 2017; 13: 39-59.

9. Jockusch S., Turro N.J., Thompson E.K., Gouterman M., Callis J.B., Khalil G.E. Singlet molecular oxygen by direct excitation. Photochemical & Photobiological Sciences. 2008; 7(2): 235-9.

10. Krasnovsky A.A., Kozlov A.S. Photonics of dissolved oxygen molecules. Comparison of the rates of direct and photosensitized excitation of oxygen and reevaluation of the oxygen absorption coefficients. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2016; 329: 167-74.

11. Krasnovsky A.A., Kozlov A.S., Roumbal Y.V. Photochemical investigation of the IR absorption bands of molecular oxygen in organic and aqueous environment. Photochemical & Photobiological Sciences. 2012; 11(6): 988-97.

12. [Bogdanov A.A., Klimenko V.V., Bogdanov An.A., Verlov N.A., Moiseyenko V.M. Direct photogeneration of singlet oxygen in biological medium for cancer therapy. Practical oncology. 2023; 24(1): 39-47 (In Russ.)].

13. Anquez F., El Yazidi-Belkoura I., Randoux S., Suret P., Courtade E. Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen. Photochem Photobiol. 2012; 88(1): 167-74.

14. Saenko Y.V., Glushchenko E.S., Zolotovskii I.O., Sholokhov E., Kurkov A. Mitochondrial dependent oxidative stress in cell culture induced by laser radiation at 1265 nm. Lasers Med Sci. 2016; 31(3): 405-13.

15. Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyron C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. Scientific Reports. 2013; 3(1): 3484.

16. [Bogdanov A.A., Klimenko V.V., Bogdanov An.A., Burdakov V.S., Verlov N.A., Moiseyenko V.M., et al. Generation of Singlet Oxygen by Laser Infrared Radiation 1273 nm and Evaluation of Cytotoxic Effect on Tumor Cell Lines. Practical oncology. 2023; 24(3): in press (In Russ.)].

17. Dremine V., Novikova I., Rafailov E. Simulation of thermal field distribution in biological tissue and cell culture media irradiated with infrared wavelengths. Opt Express. 2022; 30(13): 23078-89.

18. Wang K.K., Finlay J.C., Busch T.M., Habn S.M., Zhu T.C. Explicit dosimetry for photodynamic therapy: macroscopic singlet oxygen modeling. J Biophotonics. 2010; 3(5-6): 304-18.

19. Jacques S.L. How tissue optics affect dosimetry of photodynamic therapy. J Biomed Opt. 2010; 15(5): 051608.

20. Zhang M., Che Z., Chen J., Zhao H., Yang L., Zhong Z., et al. Experimental Determination of Thermal Conductivity of Water–Agar Gel at Different Concentrations and Temperatures. Journal of Chemical & Engineering Data. 2011; 56(4): 859-64.

21. Menikou G., Damianou C. Acoustic and thermal characterization of agar based phantoms used for evaluating focused ultrasound exposures. J Ther Ultrasound. 2017; 5: 14.

22. Kato H., Hiraoka M., Ishida T. An agar phantom for hyperthermia. Med Phys. 1986; 13(3): 396-8.

23. [Bogdanov A.A., Klimenko V.V., Rnyazev N.A., Bogdanov An.A., Verlov N.A., Moiseyenko V.M., et al., editors. Suppression of tumor spheroid growth under photodynamic action in different modes: the advantage of pulsed radiation. Global science, Development and novelty; 2022 (In Russ.)].