

РОЛЬ МЕМБРАННЫХ ПЕРЕНОСЧИКОВ В НАКОПЛЕНИИ 5-АЛК-ИНДУЦИРОВАННОГО ПРОТОПОРФИРИНА IX В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

В.И. Иванова-Радкевич¹, О.М. Кузнецова¹, Е.В. Филоненко²

¹Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

²«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Одной из причин различий в эффективности фотодинамической терапии с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) при различных типах злокачественных новообразований могут быть особенности экспрессии в этих тканях мембранных транспортеров, участвующих в переносе самой 5-АЛК в опухолевые и нормальные клетки, а также в выведении из клеток предшественников фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ) – уро-, копро- и протопорфириногенов. Повышенная экспрессия первых связана с увеличением интенсивности синтеза ППИХ. При повышении экспрессии вторых наблюдается снижение скорости синтеза ППИХ. В настоящем обзоре описаны основные транспортеры 5-АЛК, уро-, копро- и протопорфириногенов, приведены данные об их экспрессии в различных тканях, обсуждены возможности прогнозирования эффективности фотодинамической терапии с учетом экспрессии указанных транспортеров в злокачественных тканях.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, 5-аминолевулиновая кислота, протопорфирин IX, трансмембранные переносчики.

Контакты: Иванова-Радкевич В.И., e-mail: ivanova-radkevich-vi@rudn.ru

Для цитирования: Иванова-Радкевич В.И., Кузнецова О.М., Филоненко Е.В. Роль трансмембранных переносчиков в накоплении 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX в опухолевых клетках // *Biomedical Photonics*. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 43–48. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-2-43-48.

THE ROLE OF MEMBRANE TRANSPORT PROTEINS IN 5-ALK-INDUCED ACCUMULATION OF PROTOPORPHYRIN IX IN TUMOR CELLS

Ivanova-Radkevich V.I.¹, Kuznetsova O.M.¹, Filonenko E.V.²

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Features of the expression of membrane importers of 5-ALA, as well as transporters involved in the removal of photoactive precursors of protoporphyrin IX (PPIX) (uro-, copro- and protoporphyrinogens), may cause differences in the effectiveness of photodynamic therapy of malignant neoplasms using 5-aminolevulinic acid (5-ALA). Increased expression of ALA transporters is associated with an increase in the intensity of PPIX synthesis. When the expression of PPIX exporters increases, there is a decrease in PPIX concentration. The review describes the main transporters of 5-ALA, uro-, copro- and protoporphyrinogens, provides data on their expression in various tissues, and discusses the possibility of predicting the effectiveness of photodynamic therapy considering the expression of the corresponding transport proteins in malignant tissues.

Key words: photodynamic therapy, 5-aminolevulinic acid, protoporphyrin IX, transmembrane transporters.

Contacts: Ivanova-Radkevich V.I., e-mail: ivanova-radkevich-vi@rudn.ru

For citations: Ivanova-Radkevich V.I., Kuznetsova O.M., Filonenko E.V. The role of membrane transport proteins in 5-ALA-induced accumulation of protoporphyrin IX in tumor cells, *Biomedical Photonics*, 2024, vol. 13, no. 2, pp. 43–48. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-2-43-48.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) широко применяется в России и во всем мире для лечения опухолевых и других опасных заболеваний [1,2,3,4,5]. В основе противоопухолевой ФДТ лежит селективное накопление в патологической ткани фотосенсибилизатора, который при облучении светом с длиной волны, соответствующей максимуму его поглощения, вызывает образование синглетного кислорода и других цитотоксических соединений, вызывающих повреждение структурных элементов опухолевой ткани [1,6].

Фотосенсибилизатор в составе лекарственного препарата может быть введен в организм пациента, а может быть синтезирован внутри клеток-мишеней из экзогенного предшественника. К таким предшественникам (профотосенсибилизаторам) относится 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК). 5-АЛК – эндогенное не фотоактивное соединение, промежуточный метаболит биосинтеза гема. После введения в организм пациента 5-АЛК попадает в опухолевые клетки и включается в синтез гема. При этом в нормальных клетках 5-АЛК быстро превращается в гем и используется для построения гемопротеинов. В то время как в опухолевых клетках синтез тормозится на последней стадии вследствие дефицита фермента феррохелатаза, который катализирует последнюю реакцию синтеза гема. Как результат, в клетке накапливается промежуточный продукт – фотоактивный протопорфирин IX (ППИХ) [1,6].

Способность экзогенной 5-АЛК индуцировать синтез фотоактивного ППИХ зависит от типа ткани (в частности, важно, насколько хорошо эта ткань васкуляризована) и от типа клеток. Одним из возможных объяснений разной интенсивности накопления ППИХ в разных клетках может быть разница в скорости поглощения клетками 5-АЛК и выведения клетками промежуточных продуктов синтеза гема (уропорфириногены, копропорфириногены, протопорфириногены) [7].

Экзогенная 5-АЛК может попадать в клетку путем активного транспорта через несколько транспортеров, в том числе через пептидные транспортеры PEPT1 и PEPT2, переносчик аминокислот PAT1, а также TauT и GAT2 [7]. Возникает вопрос, будет ли увеличенная экспрессия этих транспортеров способствовать повышенному поглощению 5-АЛК опухолевыми клетками по сравнению с нормальными и повлияет ли это на интенсивность накопления ППИХ. Также нельзя забывать о роли транспортеров, которые выводят из клеток промежуточные метаболиты синтеза гема [7]. В нашем обзоре мы хотели бы обсудить роль различных трансмембранных переносчиков в накоплении фотоактивного ППИХ.

PEPT1 (SLC15A1)

Пептидный транспортер PEPT1 наиболее широко известен, как переносчик образующихся при переваривании пищевых белков дипептидов и трипептидов через апикальную мембрану в энтероциты [8]. С технической точки зрения, все химические соединения, имеющие достаточ-

ное стерическое сходство с дипептидами или трипептидами, являются потенциальными субстратами для PEPT1 [8]. Вследствие этого PEPT1 может участвовать в трансмембранном переносе многих лекарств. 5-АЛК, хотя и не обладает пептидной связью в более узком смысле, но имеет кетометиленовую группу, которая представляет собой высокоаффинный субстрат для PEPT1/2 [8].

Еще в 1998 г. в исследовании Döring и соавт. был продемонстрирован прямой перенос 5-АЛК через мембрану ооцитов *Xenopus laevis* и дрожжевых клеток *Pichia pastoris*, экспрессирующих PEPT1 [9].

Считается, что PEPT1 вносит наибольший вклад в транспорт 5-АЛК через кишечный эпителий [10]. В 2016 г. исследованиях на мышах дикого типа по гену *Pept1* была показана значительная проницаемость клеток двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки для 5-АЛК при ее пероральном приеме. При этом у мышей с нокаутом *Pept1* проницаемость клеток тонкого кишечника была снижена в 10 раз, а пиковая концентрация 5-АЛК в плазме в 2 раза по сравнению с животными дикого типа [11]. Авторы исследования отмечают, что транспорт 5-АЛК в клетки органов ЖКТ происходил без видимого вклада других транспортеров, включая связанный с протоном аминокислотный транспортер 1 (PAT1). Вместе с тем PEPT1 оказывал незначительное влияние на распределение 5-АЛК по периферии тканей [11]. Это может свидетельствовать о том, что периферических тканях вклад других транспортеров в поступление 5-АЛК может быть более существенным.

Интересно, что у мышей дикого типа скорость переноса 5-АЛК через мембрану в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке была в 9-14 раз ниже, чем в толстой кишке, и эта разница соответствует паттерну экспрессии белка PEPT1, наблюдаемому у мышей [11,12].

Кроме энтероцитов PEPT1 также экспрессируется и в других периферических тканях: в желудке, мочевом пузыре, внепеченочных желчных протоках.

В 2003 г. было показано, что 5-АЛК проникает в клетки клетками холангиокарциномы человека SK-ChA-1 посредством транспортера PEPT1 [13]. Спустя 10 лет Chung и соавт. в своем исследовании подтвердили трансмембранный перенос 5-АЛК с участием PEPT1 в клеточных линиях холангиоцитов, полученных из карциномы желчных протоков [14].

В исследованиях на клетках рака желудка человека KCLS, NKPS и ТМК-1 эффективность 5-АЛК-индуцированной ФДТ также была связана с высокой экспрессией PEPT1 и одновременно низкой экспрессией АТФ-связывающего кассетного транспортера ABCG2 (участвует в выведении ППИХ через мембрану), которые совместно определяют эффективное образование и накопление ППИХ после экзогенного введения 5-АЛК [15]. Аналогичные результаты были получены и при исследовании образцов опухоли мочевого пузыря – накопление ППИХ было обусловлено повышенной экспрессией PEPT1 и пониженной – ABCG2 [10].

Интересное наблюдение было проведено в исследовании Lai и соавт. [16]: при высокой экспрессии PEPT1 в нормальных клетках легких W138, в клетках немелкоклеточного рака легких A549 PEPT1 не экспрессировался.

PEPT2 (SLC15A2)

PEPT2 широко экспрессируется в периферических тканях, особенно в почках, головном мозге и легких [11]. Показано, что PEPT2 играет центральную роль в реабсорбции 5-АЛК из клубочкового фильтрата в клетках проксимальных канальцев почек человека [17], а также участвует в поглощении 5-АЛК астроцитами новорожденных мышей [18].

PAT1 (SLC36A1)

Транспортер аминокислот PAT1 участвует в переносе через мембрану небольших нейтральных аминокислот, таких как пролин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК). По своей химической структуре 5-АЛК имеет сходство с ГАМК. На этом основана возможность переноса 5-АЛК через мембранные транспортеры, основным субстратом которых является ГАМК [19]. Несколько экспериментальных работ доказывают участие PAT1 в транспорте 5-АЛК. Так, ооциты *Xenopus laevis*, экспрессирующие PAT1, активнее поглощают 5-АЛК [20].

В исследовании Lai и соавт. [16] также, как и для PEPT1, была показана разница в экспрессии PAT1 в нормальных и злокачественных клетках, произошедших из одного органа: в здоровых клетках предстательной железы PrEC экспрессия была достаточно высокая, в то время как в клетках рака предстательной железы DU145 она практически отсутствовала.

TauT (SLC6A6) и GAT2 (SLC6A13)

Кроме PAT1, ГАМК также является субстратом для транспортеров TauT и GAT2, что вызывает вопросы о том, участвуют ли они в трансмембранном переносе 5-АЛК [7]. По некоторым данным, оба транспортера высоко экспрессируются во многих тканях человека, особенно в клетках головного мозга и печени [21]. Исследования других авторов показывают, что самые высокие уровни мРНК GAT2 обнаруживаются в печени и почках, тогда как уровни в мозжечке и коре головного мозга низкие [22]. Кроме того, высокие уровни транспортера обнаружены в желудке и сетчатке глаза [23].

В своем исследовании Tran и соавт. оценили 5-АЛК-индуцированное накопление протопорфирина в клетках рака толстой кишки DLD-1, клетках HeLa и HEK293. В отсутствие экзогенной 5-АЛК ППІХ не синтезировался. Авторами были использованы гомологи ГАМК для оценки эффективности переноса 5-АЛК. Ингибирующее действие гомологов ГАМК на 5-АЛК-индуцированное накопление ППІХ в клетках HeLa было меньше, чем это наблюдалось в случае клеток DLD-1. Нокадаун GAT2 в клетках HeLa приводил к незначительному снижению уровня ППІХ, что позволяет предположить, наличие альтернативных транспортеров в этих клетках. Нокадаун одновременно TauT и GAT2 в клетках HeLa приводил к

значительному снижению уровня ППІХ, что указывает на важную роль TauT в транспорте 5-АЛК в этих клетках [24]. Авторы также отмечают, что клетки почечной аденокарциномы HEK293 при избыточной экспрессии либо TauT, либо GAT2 индуцировали значительное увеличение продукции ППІХ. Результаты описанных экспериментов подтверждают значительный вклад транспортеров TauT и GAT2 в проникновение 5-АЛК в клетку [24,25].

Неопластические клетки проявляют повышенную потребность в определенных метаболитах, включая аминокислоты, и адаптируются к этой потребности не только за счет усиленной экспрессии транспортеров, но также за счет экспрессии изоформ, не обнаруженных в нормальных тканях. Основываясь на перекрывающихся специфичностях переносчиков аминокислот и нейромедиаторов, повышенная экспрессия этих транспортеров может объяснять большее накопление ППІХ в различных раковых клетках, включая клетки HeLa [24].

TSPO1/2

В трансмембранном переносе 5-АЛК участвует также белок TSPO. Он существует в виде двух изоформ: TSPO1 в основном локализуется во внешней мембране митохондрий, тогда как TSPO2 встречается в плазматической мембране эритроцитов. В работе Manseau и соавт. [26] было показано, что интенсивность 5-АЛК-индуцированного накопления ППІХ в клетках эритролейкемии (UT-7 и K562) снижалась при добавлении в среду специфического конкурентного ингибитора TSPO1/2 (шифр ингибитора PK 11195). PK 11195 не изменял активность ферментов биосинтеза гема. Из полученных данных авторы исследования сделали вывод, что лимитирующим фактором в синтезе гема было проникновение 5-АЛК через плазматическую мембрану. Вместе с тем PK 11195 не влиял на индуцированное порфобилиногеном (PBG) накопление ППІХ, что позволяет предположить, что TSPO2 является селективным переносчиком 5-АЛК. Еще одним доказательством роли TSPO2 в переносе 5-АЛК через мембрану является тот факт, что сверхэкспрессия TSPO2 на плазматической мембране клеток эритролейкемии увеличивала индуцированное 5-АЛК накопление ППІХ [26]. Описанные закономерности скорее важны для определения механизма и возможности влияния на развитие врожденной сидеробластной анемии, однако потенциально данные об экспрессии TSPO2 в других тканях могут быть использованы для прогнозирования эффективности ФДТ в тканях, экспрессирующих TSPO.

ABCG2

ABCG2 – белок, используемый для транспорта соединений против градиента их концентрации с использованием гидролиза АТФ в качестве источника энергии, идентифицирован как экспортер ППІХ и гема у млекопитающих [27]. Эти данные подтверждаются экспериментами с эктопически экспрессируемым ABCG2, который экспортирует ZnMP (цинк-содержащий мезопорфирин, используется как аналог гема в экспериментальных моделях)

в клетки K562 [28]. ABCG2 экспрессируется в широком спектре тканей, включая гемопоэтические стволовые клетки и эритроидные клетки-предшественники. Высокие концентрации белка обнаруживаются в двенадцатиперстной кишке, тонком и толстом кишечнике, прямой кишке, семенных пузырьках и эндометрии. Распределение транспортера в тканях, которые имеют преимущественно секреторную или барьерную функцию, приводит к мысли о том, что ABCG2 играет существенную роль в контроле распределения и воздействия на ткани эндобиотиков и ксенобиотиков, таких как антибиотики, стероиды, иммунодепрессанты (включая препараты против ВИЧ), флуоресцентные красители (например, Hoechst 33342), фотосенсибилизаторы (феофорбид А и ППІХ). Повышенную экспрессию ABCG2 связывают со множественной лекарственной устойчивостью при раке [29].

Уровень экспрессии ABCG2 особенно высок на ранних стадиях гемопоэза [30]. Так же, как и в FLVCR1-опосредованном экспорте гема, ABCG2, возможно, экспортирует и переносит гем к внеклеточным гем-связывающим белкам, таким как альбумин [31]. Однако, в отличие от FLVCR1, ABCG2 имеет широкий спектр субстратов, включая порфириновые и непорфириновые субстраты, что предполагает, что ABCG2 может не быть функциональной резервной копией FLVCR1.

Активность ABCG2, который используется для транспорта ППІХ, также влияет на интенсивность флуоресценции ППІХ. Так совместное применение 5-АЛК и Ko143, специфического ингибитора ABCG2, на модели культивируемых раковых клеток MCF-7 и MDA-MB 231 повышало интенсивность флуоресценции ППІХ по сравнению с культивируемыми нераковыми клетками MCF10A [32]. А в исследовании Nagiу и соавт. [10] было показано, что селективное накопление ППІХ в клетках рака мочевого пузыря обусловлено именно повышением экспрессии PEPT1 и снижением экспрессии ABCG2.

АВСВ6

АВСВ6 является гем-связывающим АТФ-зависимым транспортным белком, который способен взаимодействовать с различными тетрапирролами, такими как гем, копропорфирин III, ППІХ и растительный порфирин, феофорбид А. АВСВ6 может быть локализован как во внешней митохондриальной мембране, так и в плазматической [33]. Базальный уровень метаболитов метаболитов синтеза гема поддерживается АТФ-независимыми транспортерами, этого уровня достаточно для выживания организма. Но в условиях стресса необходима работа АТФ-зависимых транспортеров, таких как АВСВ6. При низком уровне транспортера происходит синтез цинк-протопорфирина IX, поэтому можно предположить участие этого транспортера и в гомеостазе железа [33].

Высокие концентрации транспортера обнаруживаются в желчном пузыре, яичках и придатках яичек [23].

FLVCR1

FLVCR1 является белком-экспортером и имеет узкий

спектр субстратов, включающий гем, ППІХ и копропорфирин. FLVCR1 локализован на поверхности плазматической мембраны [34]. FLVCR1 активно экспрессируется в различных кроветворных клетках, экспрессия на низком уровне обнаруживается в печени, поджелудочной железе и почках плода [35]. Эктопическая экспрессия FLVCR1 снижает внутриклеточные концентрации ППІХ. Это доказывают эксперименты с использованием ZnMP, который опосредует отток ППІХ в эпителиальных и кроветворных клетках почек крысы K562 [34]. Предполагается, что FLVCR1 в норме экспортирует гем, когда макрофаги фагоцитируют стареющие эритроциты. С учетом того, что ППІХ также является субстратом FLVCR1, вполне возможно, что отток ППІХ осуществляется с помощью этого транспортного белка. Alves и соавт. показали, что в ядродержащих предшественниках эритроцитов из костного мозга человека экспрессия FLVCR1 увеличивалась во время эритропоэза и достигала максимального уровня на промежуточной стадии созревания в условиях, при которых система гемоксигеназы была дефектна [36]. Вероятно, FLVCR1 может экспортировать избыток ППІХ или гема для предотвращения токсичности в условиях, при которых деградация гема не полностью индуцируется.

В одном из исследований транспортеров показано, что в дополнение к полноразмерному FLVCR1 (FLVCR1a) существует еще одна изоформа, FLVCR1b, которая представляет собой меньший белок, возможно локализующийся в митохондриях [37]. Сверхэкспрессия FLVCR1b увеличивает концентрацию цитозольного гема, тогда как нокадаун FLVCR1b приводит к накоплению гема в митохондриях, указывая на то, что FLVCR1b является экспортером митохондриального гема и, возможно, ППІХ [37].

Повышенная экспрессия FLVCR1 по данным целого ряда авторов обнаруживается при гепатоцеллюлярной карциноме и связана с более высокой стадией заболевания и сосудистой инвазией. FLVCR1 также играет ключевую роль в выживании, росте и миграции клеток при плоскоклеточной карциноме пищевода [38]. Учитывая высокую степень гомологии между FLVCR2 и FLVCR1 [39], возможно, что FLVCR2 также способствует оттоку ППІХ и гема. FLVCR2 экспрессируется в широком спектре тканей человека, включая печень, мозг и почки плода [40]. Однако в настоящее время прямая физиологическая роль FLVCR2 в транспорте ППІХ и гема не ясна.

MFRN

Митоферрины (MFRN) – транспортеры, участвующие в переносе ионов железа в митохондрии. Транспортируемые ионы железа в том числе используются для внутримитохондриального синтеза гема. По данным Hayashi и соавт. [41] уровень ионов железа в митохондриях опухолевых клеток может быть существенно ниже, чем в нормальных клетках. Это одна из причин (кроме низкой активности феррохелатазы), по которой избыток ППІХ, образовавшегося при экзогенном введении 5-АЛК, в нормальных клетках быстро утилизируется, а в опухо-

левых клетках сохраняется в течение более длительного срока. Такая разница в уровнях ионов железа объясняется пониженной экспрессией в опухолевых клетках митохондриальных переносчиков железа через митохондриальную мембрану. Практическим применением результатов этого исследования может быть увеличение эффективности ФДТ путем дополнительного введения препаратов железа в период проведения лечения: в нормальных клетках это приведет к снижению ППІХ, индуцированного экзогенным введением 5-АЛК, а в опухолевых клетках (за счет низкой экспрессии митохондриальных переносчиков) такого эффекта не будет [41].

Практическое применение

Оценка уровней экспрессии генов белков-транспортеров 5-АЛК и порфириногенов (прежде всего PEPT1 и ABCG2) при определенных условиях может быть использована для прогнозирования скорости и интенсивности накопления 5-АЛК-индуцированного ППІХ [8], при этом в

опухолевых тканях уровень накопления ППІХ может коррелировать с эффективностью ФДТ.

Кроме того, как показывают некоторые исследования [16], уровень экспрессии транспортеров 5-АЛК в нормальных клетках может быть выше или соответствовать таковому в опухолевых клетках аналогичного происхождения. Так, например, нормальные клетки легких (WI38) экспрессируют гораздо больше PEPT1, чем их злокачественные аналоги (A549) [16]. По мнению авторов исследования [16], для таких клеток ФДТ будет менее эффективна и будет выше риск развития фототоксичности. Авторы исследования предполагают, что может оказаться перспективным подход, при котором одновременно с ФДТ могут быть применены ингибиторы соответствующих транспортеров. Как показывают результаты экспериментов, подобная стратегия приводит к увеличению флуоресцентной контрастности между злокачественными и нормальными клетками: в нормальных клетках с высокой экспрессией транспортера ингибирующее действие проявляется сильнее [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Filonenko E. V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020 // *Biomed. Photonics*. – 2021. – Т. 10. – С. 4-22.
2. Zharkova N. N. et al. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS // *Photodynamic Therapy of Cancer II*. – SPIE, 1995. – Т. 2325. – С. 400-403.
3. Sokolov V. V. et al. Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM // *Photodynamic Therapy of Cancer II*. – SPIE, 1995. – Т. 2325. – С. 375-380.
4. Filonenko E. V. et al. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 9. – №. 4. – С. 31-39. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>.
5. Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of psoriasis // *Biomedical Photonics*. – 2023. – Т. 12. – №. 1. – С. 28-36. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-1-28-36.
6. Ivanova-Radkevich V. I. Biochemical basis of selective accumulation and targeted delivery of photosensitizers to tumor tissues // *Biochemistry (Moscow)*. – 2022. – Т. 87. – №. 11. – С. 1226-1242. <https://doi.org/10.1134/S0006297922110025>.
7. Lai H. W., Nakayama T., Ogura S. Key transporters leading to specific protoporphyrin IX accumulation in cancer cell following administration of aminolevulinic acid in photodynamic therapy/diagnosis // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Т. 26. – С. 26-33.
8. Brandsch M. Drug transport via the intestinal peptide transporter PepT1 // *Current opinion in pharmacology*. – 2013. – Т. 13. – №. 6. – С. 881-887.
9. Döring F. et al. Delta-aminolevulinic acid transport by intestinal and renal peptide transporters and its physiological and clinical implications // *The Journal of clinical investigation*. – 1998. – Т. 101. – №. 12. – С. 2761-2767.
10. Hagiya Y. et al. Expression levels of PEPT1 and ABCG2 play key roles in 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced tumor-specific protoporphyrin IX (PpIX) accumulation in bladder cancer // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2013. – Т. 10. – №. 3. – С. 288-295.
11. Xie Y., Hu Y., Smith D. E. The proton-coupled oligopeptide transporter 1 plays a major role in the intestinal permeability and absorption of 5-aminolevulinic acid // *British journal of pharmacology*. – 2016. – Т. 173. – №. 1. – С. 167-176.
12. Jappar D. et al. Significance and regional dependency of peptide transporter (PEPT) 1 in the intestinal permeability of glycylsarcosine: in situ single-pass perfusion studies in wild-type and Pept1 knockout mice // *Drug metabolism and disposition*. – 2010. – Т. 38. – №. 10. – С. 1740-1746.
13. Neumann J., Brandsch M. δ -Aminolevulinic acid transport in cancer cells of the human extrahepatic biliary duct // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2003. – Т. 305. – №. 1. – С. 219-224.
14. Chung C. W. et al. Aminolevulinic acid derivatives-based photodynamic therapy in human intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma cells //

REFERENCES

1. Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020, *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10, pp. 4-22.
2. Zharkova N.N. et al. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS, *Photodynamic Therapy of Cancer II*, SPIE, 1995, Vol. 2325, pp. 400-403.
3. Sokolov V.V. et al. Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM, *Photodynamic Therapy of Cancer II*, SPIE, 1995, Vol. 2325, pp. 375-380.
4. Filonenko E.V. et al. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 9(4), pp. 31-39. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>.
5. Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of psoriasis, *Biomedical Photonics*, 2023, Vol. 12(1), pp. 28-36. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-1-28-36.
6. Ivanova-Radkevich V. I. Biochemical basis of selective accumulation and targeted delivery of photosensitizers to tumor tissues, *Biochemistry (Moscow)*, 2022, Vol. 87(11), pp. 1226-1242. <https://doi.org/10.1134/S0006297922110025>.
7. Lai H. W., Nakayama T., Ogura S. Key transporters leading to specific protoporphyrin IX accumulation in cancer cell following administration of aminolevulinic acid in photodynamic therapy/diagnosis, *International Journal of Clinical Oncology*, 2021, Vol. 26, pp. 26-33.
8. Brandsch M. Drug transport via the intestinal peptide transporter PepT1, *Current opinion in pharmacology*, 2013, Vol. 13(6), pp. 881-887.
9. Döring F. et al. Delta-aminolevulinic acid transport by intestinal and renal peptide transporters and its physiological and clinical implications, *The Journal of clinical investigation*, 1998, Vol. 101(12), pp. 2761-2767.
10. Hagiya Y. et al. Expression levels of PEPT1 and ABCG2 play key roles in 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced tumor-specific protoporphyrin IX (PpIX) accumulation in bladder cancer, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2013, Vol. 10(3), pp. 288-295.
11. Xie Y., Hu Y., Smith D. E. The proton-coupled oligopeptide transporter 1 plays a major role in the intestinal permeability and absorption of 5-aminolevulinic acid, *British journal of pharmacology*, 2016, Vol. 173(1), pp. 167-176.
12. Jappar D. et al. Significance and regional dependency of peptide transporter (PEPT) 1 in the intestinal permeability of glycylsarcosine: in situ single-pass perfusion studies in wild-type and Pept1 knockout mice, *Drug metabolism and disposition*, 2010, Vol. 38(10), pp. 1740-1746.
13. Neumann J., Brandsch M. δ -Aminolevulinic acid transport in cancer cells of the human extrahepatic biliary duct, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, Vol. 305(1), pp. 219-224.
14. Chung C. W. et al. Aminolevulinic acid derivatives-based photodynamic therapy in human intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma

- European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2013. – Т. 85. – № 3. – С. 503-510.
15. Hagiya Y. et al. Pivotal roles of peptide transporter PEPT1 and ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCG2 in 5-aminolevulinic acid (ALA)-based photocytotoxicity of gastric cancer cells in vitro // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2012. – Т. 9. – №. 3. – С. 204-214.
 16. Lai H. W. et al. Novel strategy to increase specificity of ALA-Induced PpIX accumulation through inhibition of transporters involved in ALA uptake // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2019. – Т. 27. – С. 327-335.
 17. Tchernitchko D. et al. A variant of peptide transporter 2 predicts the severity of porphyria-associated kidney disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Т. 28. – №. 6. – С. 1924-1932.
 18. Xiang J. et al. PEPT2-mediated transport of 5-aminolevulinic acid and carnosine in astrocytes // *Brain research*. – 2006. – Т. 1122. – №. 1. – С. 18-23.
 19. Anderson C. M. H. et al. Transport of the photodynamic therapy agent 5-aminolevulinic acid by distinct H⁺-coupled nutrient carriers coexpressed in the small intestine // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2010. – Т. 332. – №. 1. – С. 220-228.
 20. Boll M. et al. Functional characterization of two novel mammalian electrogenic proton-dependent amino acid cotransporters // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Т. 277. – №. 25. – С. 22966-22973.
 21. Kristensen A. S. et al. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation // *Pharmacological reviews*. – 2011. – Т. 63. – №. 3. – С. 585-640.
 22. Zhou Y. et al. Deletion of the γ -aminobutyric acid transporter 2 (GAT2 and SLC6A13) gene in mice leads to changes in liver and brain taurine contents // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – Т. 287. – №. 42. – С. 35733-35746.
 23. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000115657-ABCB6/tissue>
 24. Tran T. T. et al. Neurotransmitter Transporter Family Including SLC 6 A 6 and SLC 6 A 13 Contributes to the 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Induced Accumulation of Protoporphyrin IX and Photodamage, through Uptake of ALA by Cancerous Cells // *Photochemistry and photobiology*. – 2014. – Т. 90. – №. 5. – С. 1136-1143.
 25. Bermudez Moretti M. et al. δ -aminolevulinic acid transport in murine mammary adenocarcinoma cells is mediated by BETA transporters // *British journal of cancer*. – 2002. – Т. 87. – №. 4. – С. 471-474.
 26. Manceau H. et al. TSPO2 translocates 5-aminolevulinic acid into human erythroleukemia cells // *Biology of the Cell*. – 2020. – Т. 112. – №. 4. – С. 113-126.
 27. Krishnamurthy P, Schuetz J. D. The ABC transporter Abcg2/Bcrp: role in hypoxia mediated survival // *Biometals*. – 2005. – Т. 18. – С. 349-358.
 28. Desuzingues-Mandon E. et al. ABCG2 transports and transfers heme to albumin through its large extracellular loop // *Journal of biological chemistry*. – 2010. – Т. 285. – №. 43. – С. 33123-33133.
 29. Horsey A. J. et al. The multidrug transporter ABCG2: still more questions than answers // *Biochemical Society Transactions*. – 2016. – Т. 44. – №. 3. – С. 824-830.
 30. Wu X. G., Peng S. B., Huang Q. Transcriptional regulation of breast cancer resistance protein // *Yi Chuan= Hereditas*. – 2012. – Т. 34. – №. 12. – С. 1529-1536.
 31. Krishnamurthy P. et al. The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Т. 279. – №. 23. – С. 24218-24225.
 32. Morita M. et al. Fluorescence-based discrimination of breast cancer cells by direct exposure to 5-aminolevulinic acid // *Cancer medicine*. – 2019. – Т. 8. – №. 12. – С. 5524-5533.
 33. Boswell-Casteel R. C., Fukuda Y., Schuetz J. D. ABCB6, an ABC transporter impacting drug response and disease // *The AAPS journal*. – 2018. – Т. 20. – С. 1-10.
 34. Quigley J. G. et al. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis // *Cell*. – 2004. – Т. 118. – №. 6. – С. 757-766.
 35. Quigley J. G. et al. Cloning of the cellular receptor for feline leukemia virus subgroup C (FeLV-C), a retrovirus that induces red cell aplasia // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2000. – Т. 95. – №. 3. – С. 1093-1099.
 36. Alves L. R. et al. Heme-oxygenases during erythropoiesis in K562 and human bone marrow cells // *PLoS One*. – 2011. – Т. 6. – №. 7. – С. e21358.
 37. Chiabrando D. et al. The mitochondrial heme exporter FLVCR1b mediates erythroid differentiation // *The Journal of clinical investigation*. – 2012. – Т. 122. – №. 12. – С. 4569-4579.
 38. Zhou S. et al. FLVCR1 predicts poor prognosis and promotes malignant phenotype in esophageal squamous cell carcinoma via upregulating CSE1L // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Т. 11. – С. 660955.
 39. Brown J. K., Fung C., Tailor C. S. Comprehensive mapping of receptor-functioning domains in feline leukemia virus subgroup C receptor FLVCR1 // *Journal of virology*. – 2006. – Т. 80. – №. 4. – С. 1742-1751.
 40. Duffy S. P. et al. The Fowler syndrome-associated protein FLVCR2 is an importer of heme // *Molecular and cellular biology*. – 2010. – Т. 30. – №. 22. – С. 5318-5324.
 41. Hayashi M. et al. The effect of iron ion on the specificity of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid // *PLoS One*. – 2015. – Т. 10. – №. 3. – С. e0122351.
 - cells, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013, Vol. 85(3), pp. 503-510.
 15. Hagiya Y. et al. Pivotal roles of peptide transporter PEPT1 and ATP-binding cassette (ABC) transporter ABCG2 in 5-aminolevulinic acid (ALA)-based photocytotoxicity of gastric cancer cells in vitro, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2012, Vol. 9(3), pp. 204-214.
 16. Lai H. W. et al. Novel strategy to increase specificity of ALA-Induced PpIX accumulation through inhibition of transporters involved in ALA uptake, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2019, Vol. 27, pp. 327-335.
 17. Tchernitchko D. et al. A variant of peptide transporter 2 predicts the severity of porphyria-associated kidney disease, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2017, Vol. 28(6), pp. 1924-1932.
 18. Xiang J. et al. PEPT2-mediated transport of 5-aminolevulinic acid and carnosine in astrocytes, *Brain research*, 2006, Vol. 1122(1), pp. 18-23.
 19. Anderson C. M. H. et al. Transport of the photodynamic therapy agent 5-aminolevulinic acid by distinct H⁺-coupled nutrient carriers coexpressed in the small intestine, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, Vol. 332(1), pp. 220-228.
 20. Boll M. et al. Functional characterization of two novel mammalian electrogenic proton-dependent amino acid cotransporters, *Journal of Biological Chemistry*, 2002, Vol. 277(25), pp. 22966-22973.
 21. Kristensen A. S. et al. SLC6 neurotransmitter transporters: structure, function, and regulation, *Pharmacological reviews*, 2011, Vol. 63(3), pp. 585-640.
 22. Zhou Y. et al. Deletion of the γ -aminobutyric acid transporter 2 (GAT2 and SLC6A13) gene in mice leads to changes in liver and brain taurine contents, *Journal of Biological Chemistry*, 2012, Vol. 287(42), pp. 35733-35746.
 23. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000115657-ABCB6/tissue>
 24. Tran T. T. et al. Neurotransmitter Transporter Family Including SLC 6 A 6 and SLC 6 A 13 Contributes to the 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Induced Accumulation of Protoporphyrin IX and Photodamage, through Uptake of ALA by Cancerous Cells, *Photochemistry and photobiology*, 2014, Vol. 90(5), pp. 1136-1143.
 25. Bermudez Moretti M. et al. δ -aminolevulinic acid transport in murine mammary adenocarcinoma cells is mediated by BETA transporters, *British journal of cancer*, 2002, Vol. 87(4), pp. 471-474.
 26. Manceau H. et al. TSPO2 translocates 5-aminolevulinic acid into human erythroleukemia cells, *Biology of the Cell*, 2020, Vol. 112(4), pp. 113-126.
 27. Krishnamurthy P, Schuetz J. D. The ABC transporter Abcg2/Bcrp: role in hypoxia mediated survival, *Biometals*, 2005, Vol. 18, pp. 349-358.
 28. Desuzingues-Mandon E. et al. ABCG2 transports and transfers heme to albumin through its large extracellular loop, *Journal of biological chemistry*, 2010, Vol. 285(43), pp. 33123-33133.
 29. Horsey A. J. et al. The multidrug transporter ABCG2: still more questions than answers, *Biochemical Society Transactions*, 2016, Vol. 44(3), pp. 824-830.
 30. Wu X. G., Peng S. B., Huang Q. Transcriptional regulation of breast cancer resistance protein, *Yi Chuan= Hereditas*, 2012, Vol. 34(12), pp. 1529-1536.
 31. Krishnamurthy P. et al. The stem cell marker Bcrp/ABCG2 enhances hypoxic cell survival through interactions with heme, *Journal of Biological Chemistry*, 2004, Vol. 279(23), pp. 24218-24225.
 32. Morita M. et al. Fluorescence-based discrimination of breast cancer cells by direct exposure to 5-aminolevulinic acid, *Cancer medicine*, 2019, Vol. 8(12), pp. 5524-5533.
 33. Boswell-Casteel R. C., Fukuda Y., Schuetz J. D. ABCB6, an ABC transporter impacting drug response and disease, *The AAPS journal*, 2018, Vol. 20, pp. 1-10.
 34. Quigley J. G. et al. Identification of a human heme exporter that is essential for erythropoiesis, *Cell*, 2004, Vol. 118(6), pp. 757-766.
 35. Quigley J. G. et al. Cloning of the cellular receptor for feline leukemia virus subgroup C (FeLV-C), a retrovirus that induces red cell aplasia, *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2000, Vol. 95(3), pp. 1093-1099.
 36. Alves L. R. et al. Heme-oxygenases during erythropoiesis in K562 and human bone marrow cells, *PLoS One*, 2011, Vol. 6(7), e21358.
 37. Chiabrando D. et al. The mitochondrial heme exporter FLVCR1b mediates erythroid differentiation, *The Journal of clinical investigation*, 2012, Vol. 122(12), pp. 4569-4579.
 38. Zhou S. et al. FLVCR1 predicts poor prognosis and promotes malignant phenotype in esophageal squamous cell carcinoma via upregulating CSE1L, *Frontiers in Oncology*, 2021, Vol. 11, pp. 660955.
 39. Brown J. K., Fung C., Tailor C. S. Comprehensive mapping of receptor-functioning domains in feline leukemia virus subgroup C receptor FLVCR1, *Journal of virology*, 2006, Vol. 80(4), pp. 1742-1751.
 40. Duffy S. P. et al. The Fowler syndrome-associated protein FLVCR2 is an importer of heme, *Molecular and cellular biology*, 2010, Vol. 30(22), pp. 5318-5324.
 41. Hayashi M. et al. The effect of iron ion on the specificity of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid, *PLoS One*, 2015, Vol. 10(3), e0122351.