

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006:615

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Куканов К. К.¹, Нечаева А. С.^{1, 2}, Улитин А. Ю.¹, Скляр С. С.¹,
Вершинин А. Э.¹, Диконенко М. В.¹, Политова А. О.¹, Папаян Г. В.²,
Олюшин В. Е.¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Куканов Константин Константинович,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014.
E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Диконенко Михаил Викторович,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014.
E-mail: mischa.tober2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.11.2023 и принята к печати
10.01.2024.

РЕЗЮМЕ

Выполнен обзор литературы, отражающий современное состояние и степень разработанности методики интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) в нейроонкологии. Представлены к обсуждению результаты наиболее значимых исследований, посвященных ФДТ в нейроонкологии. Проведен анализ научных публикаций по данной тематике в базах данных Pubmed, EMBASE, CochraneLibrary и eLibrary, вышедших с января 2000-го по декабрь 2022 года. Найдено 204 публикации в зарубежных источниках и 59 — в отечественных изданиях, в которых рассматриваются вопросы применения ФДТ в нейроонкологии. Анализ литературы показал, что в клинической практике интраоперационная ФДТ в нейроонкологии является важным инструментом, способствующим увеличению радикальности операции и локального контроля. Фундаментальное обоснование эффективности ФДТ заключается в изучении путей, ведущих к полной дедивитализации злокачественной опухоли, изучении механизмов локального и системного иммунного ответа. При этом субклеточные мишени при ФДТ обусловлены свойствами фотосенсибилизаторов (ФС). В многочисленных исследованиях показана противо-

опухолевая эффективность использования ФДТ с ФС на основе хлорина е6, 5-аминолевулиновой кислоты, производных порфиринов. Установлены механизмы действия и мишени этих ФС. В России в ряде исследований подтверждена клиническая эффективность ФДТ у групп нейроонкологических пациентов с глиальными опухолями и вторичными метастатическими опухолями, однако до сих пор метод не включен в клинические рекомендации по оказанию высокотехнологичной нейрохирургической помощи. Безусловно, необходима дальнейшая разработка методики ФДТ в нейроонкологии, особенно у пациентов с высоким риском рецидива и агрессивными опухолями ЦНС.

Ключевые слова: апоптоз, глиобластома, менингиома, метастазы, некроз, нейроонкология, рецидив, фотодинамическая терапия, фотодитазин, фотосенсибилизатор, 5-аминолевулиновая кислота.

Для цитирования: Куканов К.К., Нечаева А.С., Улитин А.Ю. и др. Достижения и перспективы дальнейшего развития технологии фотодинамической терапии в лечении церебральных опухолей. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(1):44-57. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-44-57. EDN: ZPQYNN

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR FURTHER DEVELOPMENT OF PHOTODYNAMIC THERAPY TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF CEREBRAL TUMORS

Kukanov K. K.¹, Nechaeva A. S.^{1,2}, Ulitin A. Yu.¹, Sklyar S. S.¹, Vershinin A. E.¹, Dikonenko M. V.¹, Politova A. O.¹, Papayan G. V.², Olyushin V. E.¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kukanov Konstantin K.,
Polenov Russian Scientific Research Institute of
Neurosurgery, Mayakovskogo str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.

E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Dikonenko Michail V.,
Polenov Russian Scientific Research Institute of
Neurosurgery, Mayakovskogo str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.

E-mail: mischa.tober2011@yandex.ru

Received 30 November 2023; accepted 10 January 2024.

Literature review reflects the current status and development status of intraoperative photodynamic therapy in neurooncology and discusses the results of the most important studies on photodynamic therapy (PDT). We searched the Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases for publications published between January 2000 and December 2022. Found 204 publications in foreign sources and 59 publications in domestic editions, dealing with the issues of photodynamic therapy in neurooncology. An analysis of the literature has shown that intraoperative PDT in neurooncology is an important tool that contributes to increasing the radicality of the operation and local control. The basic rationale for the effectiveness of PDT lies in the study of the pathways leading to the complete devitalization of a malignant tumor, the study of the mechanisms of the local and systemic immune response. In addition, subcellular targets in PDT are determined by the properties of photosensitizers (PS). Second generation PSs have already been introduced into clinical practice. The effectiveness of PDT using photoditazine, 5-aminolevulinic acid has been demonstrated. The mechanisms of action and targets of these PS have been established. In Russia, a number of studies have repeatedly shown and proved the clinical effectiveness of PDT in groups of neurooncological patients with glial tumors and secondary metastatic tumors, but so far, the method has not been included in the clinical guidelines for the provision of high-tech neurosurgical care. There is certainly a need for further development of PTD techniques in neurooncology, especially in patients at high risk of recurrence and aggressive CNS tumors.

Key words: apoptosis, glioblastoma, meningioma, metastasis, necrosis, neurooncology, photoditazine, photodynamic therapy, photosensitizer, recurrence, 5-ALA.

For citation: Kukanov KK, Nechaeva AS, Ulitin AY, et al. Achievements and prospects for further development of photodynamic therapy technology in the treatment of cerebral tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(1):44-57. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-44-57. EDN: ZPQYNN

Список сокращений: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ФДТ — фотодинамическая терапия, ФС — фотосенсибилизаторы, ЦНС — центральная нервная система.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложных задач в онкологии является лечение злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Средняя продолжительность жизни таких пациентов после операции даже на фоне проведения адъювантной терапии составляет, в среднем, для мультиформной глиобластомы 14 мес., для анапластической астроцитомы — 25 мес. Несмотря на успехи последних десятилетий в понимании фундаментальных основ механизмов нейроонкогенеза за последние 30 лет средняя продолжительность жизни пациентов увеличилась всего лишь на 2–4 мес. [1–3]. Именно поэтому необходима разработка альтернативных методов лечения пациентов нейроонкологического профиля.

Изучать и разрабатывать методики фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения злокачественных опухолей головного мозга в Российской Федерации начали в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова еще в 2001 году, где были заложены основы и получены первые патенты, разработан протокол применения ФДТ у пациентов с глиальными опухолями [4, 5]. За рубежом исследования по применению ФДТ в нейроонкологии были начаты еще в 1990-е [6]. Однако на настоящий момент во многих странах применение ФДТ для лечения злокачественных опухолей головного мозга так и остается в рамках исследовательской деятельности. Исключение составляет Япония, где с сентября 2013 года ФДТ была одобрена как новая и эффективная методика увеличения степени радикальности хирургического лечения злокачественных глиальных опухолей и включена в стандарты оказания медицинской помощи [7]. Также имеются литературные данные об эффективности интрао-

перационной ФДТ в лечении злокачественных менингиом (сообщается, что медиана выживаемости достигает 23 мес.), однако сообщения единичны, а группы пациентов малы [8].

На наш взгляд, на современном этапе разработки темы и дальнейшего развития технологии ФДТ в нейроонкологии актуальными направлениями являются: минимизация влияния на здоровые ткани, создание новых поколений фотосенсибилизаторов (ФС), оптимизация путей доставки ФС в целевые точки, разработка новых волоконно-оптических технологий. Основная цель данной публикации — представить современное состояние и степень разработанности темы интраоперационной ФДТ в нейроонкологии на основе анализа отечественной и зарубежной литературы, обсудить результаты наиболее значимых исследований, посвященных ФДТ. В обзоре рассматриваются принципы, преимущества и недостатки ФДТ в структуре комплексного лечения злокачественных опухолей головного мозга, виды ФС и способы их доставки в ЦНС, современные волоконно-оптические технологии в ФДТ, демонстрируются возможные направления дальнейшего развития технологии ФДТ в нейроонкологии.

Нами был осуществлен поиск работ в базах данных Pubmed, EMBASE, CochraneLibrary и eLibrary, вышедших в свет с января 2000 года по декабрь 2022 года, по запросу “photodynamic*[ti] AND therapy*[ti] AND (braintumor*[ti] OR gliom*[ti] OR glioblastoma*[ti] OR meningiom*[ti] OR brainmetast*[ti])” для зарубежных работ и ключевым словам «фотодинамическая терапия AND (глиобластом* OR глиом* OR менингиом* OR головного мозга OR внутримозговых метастаз*)» для отечественных. Во время поиска мы исключали повторяющиеся статьи в разных базах данных, включали только рецензируемые издания, исключая тезисы и публикации по материалам конференций.

В базах данных Pubmed, EMBASE, CochraneLibrary найдено 204 публикации, из них 26 обзорных статей, и только 2 систематических обзора, соответствующих требованиям международной системы PRISMA. В базе данных eLibrary вопросы ФДТ в нейроонкологии рассмотрены в 59 публикациях. В нашей работе проанализированы данные литературы как зарубежных, так и отечественных авторов.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ

Фотосенсибилизаторы (ФС) являются одними из трех основных компонентов ФДТ. Правильно подобранные ФС должны отвечать ряду требований, включая отсутствие системной токсичности,

селективное накопление в опухолевой ткани и активацию на длинах волн света, достаточного для глубокого проникновения в мозговую ткань, минимальное воздействие на окружающую мозговую ткань, удобство введения препарата в организм пациента, отчетливую видимую флуоресценцию при визуальной оценке степени накопления ФС [9].

По данным литературы, существуют три поколения фотосенсибилизирующих соединений [10, 11]. Молекулы первого поколения ФС (фотофрин, темпорфин, вертепорфин) состоят из естественно образованных порфиринов, включая гематопорфирин (HpD), эти соединения активируются на длинах волн около 400 нм [12]. Препараты первого поколения ФС обладают рядом существенных недостатков: во-первых, имеют невысокий квантовый выход синглетного кислорода и, как следствие, — меньшую эффективность; во-вторых, реализуют свое действие при длинах волн, близких по спектру к естественному свету, оказывая выраженное фототоксическое воздействие на кожу. ФС первого поколения имеют более длительный период полувыведения препарата в сравнении с ФС следующих поколений [13].

В нейроонкологии наиболее часто используются ФС второго поколения, такие как хлорины (фотодитазин, фоторан) и производные аминолевулиновой кислоты (аласене). Эти препараты активируются длиной волны > 600 нм и являются наиболее эффективными в генерации синглетных форм кислорода [14, 15]. В последнее время борированные производные порфиринов и хлоринов активно изучают в связи с перспективой их использования в ФДТ. Изучена способность борированных производных хлорина еб и порфирина (являющихся моно-, ди- или тетраанионами) проникать через плоские бислойные липидные мембраны [16]. Преимущество этих препаратов заключается в аккумуляции ФС главным образом в митохондриях опухолевых клеток, ввиду чего требуется меньше энергии света и нивелируются практически до нуля побочные эффекты, однако эти препараты имеют большую стоимость и применяются пока в экспериментах [15–17].

В настоящее время идет активная разработка ФС третьего поколения. Выделяют основные три группы ФС третьего поколения: нанотехнологичные (наночастицы, мезопористые структуры и пр.), генно-инженерные и конъюгированные с носителем (антитела против опухолевых антигенов, липосомы, везикулы). Ряд исследований показал, что ФС третьего поколения, конъюгированные со специфическими носителями, характеризуются наиболее выраженной специфичностью и тропностью к тканям злокачественных опухолей. Так,

например, нейропиплин-1, выступая как рецептор для эндотелиального фактора роста, воздействует на опухолевый неоангиогенез [18]. Конъюгация ФС с антителом к нейропиплину-1 позволит повысить захват ФС опухолевыми клетками. В 2020 году в работе Rajora A. K. использовали наночастицы аполипопротеина E3 (E3-шаперон транзита холестерина в мозге осуществляет связь с рецепторами липопротеинов низкой плотности клеток глиобластомы) для облегчения доставки ФС в ткань опухоли [19]. М. А. Шевцов и соавторы (2022 г.) продемонстрировали, что мембранно-связанный белок mHsp70 присутствует в опухолевых клетках глиобластомы, но не в здоровых клетках. Авторами также разработан препарат на основе антитела к mHsp70 — пептид RAS70, конъюгированный с ФС, что позволит в дальнейшем использовать его для интраоперационной флуоресцентной диагностики, а возможно и для ФДТ [20, 21].

МЕТОДЫ ДОСТАВКИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ К ГОЛОВНОМУ МОЗГУ

Оптимальный способ доставки лекарств должен быть безопасным, малоинвазивным, легким в освоении и применении. Основные и альтернативные пути доставки препаратов в головной мозг, применяемые в настоящее время: непосредственное введение активного вещества в опухолевую ткань, установка имплантируемой помповой системы, использование устройств для доставки препаратов с временным нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также трансназальное, внутривенное и пероральное введение лекарственных средств [22]. Внутривенный способ введения обладает рядом очевидных преимуществ, но сталкивается с проблемой преодоления молекулами активных веществ гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Последние научные достижения открывают возможности для преодоления таких ограничений с разной эффективностью. Одним из вариантов решения данного вопроса видится применение фонофореза. Ультразвук продемонстрировал потенциальную возможность доставки лекарств неинвазивно через ГЭБ точно в необходимую зону [22]. Использование таргетных наночастиц позволяет создать необходимую концентрацию препарата, сократить время доставки за счет улучшения растворимости и биодоступности гидрофобных соединений [23].

Помимо ГЭБ препятствием для доставки препаратов к опухоли является ее гетерогенное и динамично изменяющееся микроокружение. Известно, что микроциркуляторное русло в опу-

холях глиального ряда имеет проницаемость от 7 до 100 нм, что значительно меньше, чем у опухолей других локализаций (380–780 нм). Ученые предлагают для решения этой проблемы применять вирусы, выступающие в качестве векторов, которые доставляют интересующий исследователей агент [24]. В последнее время в молекулярной медицине возрос интерес к использованию квантовых точек (наноматериал со специфическими спектральными характеристиками), обладающих уникальными оптическими свойствами, обеспечивающими высокую чувствительность и селективность действия [25]. Также возможным перспективным решением может быть применение магнитных наночастиц [26]. Наночастицы золота, покрытые с помощью ковалентных связей гликанами, комплементарные к эндотелию сосудов головного мозга показали большой потенциал для доставки терапевтических средств в ЦНС [27, 28].

ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

При проведении ФДТ необходим свет определенной длины волны и высокой интенсивности, поглощение молекулами ФС квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимическим реакциям (реакции по типу I и II). На рисунке 1 представлена схема реакций, происходящих во время проведения ФДТ.

Изображенные схематично на рисунке 1 синглетные формы кислорода вызывают гибель клеток по механизму некроза и апоптоза [29–32]. Оба типа реакций происходят одновременно, а их воздействующее соотношение зависит от концентрации кислорода в тканях, pH среды и состава используемых веществ [33]. Проведение ФДТ на ложе удаленной опухоли повышает радикальность операции, так как глубина проникновения света по разным исследованиям лежит в пределах от 5 до 12 мм [34–36]. На эффективность ФДТ, а также на ее цитотоксичность влияют многие факторы, в том числе тип ФС, введенная доза ФС и света, а также наличие кислорода и временной промежуток между введением ФС и воздействием света [37, 38]. Известно, что клетки опухоли часто «гипоксичны», а основной путь метаболизма — анаэробный гликолиз, что представляет проблему, поскольку для ФДТ необходим триплет O_2 в основном состоянии. С целью решения данной проблемы в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова было предложено создавать управляемую гипероксию путем повышения парциального давления кислорода в кислородно-воздушной смеси до 60 %, что увеличивает образование синглетного кислорода (патент

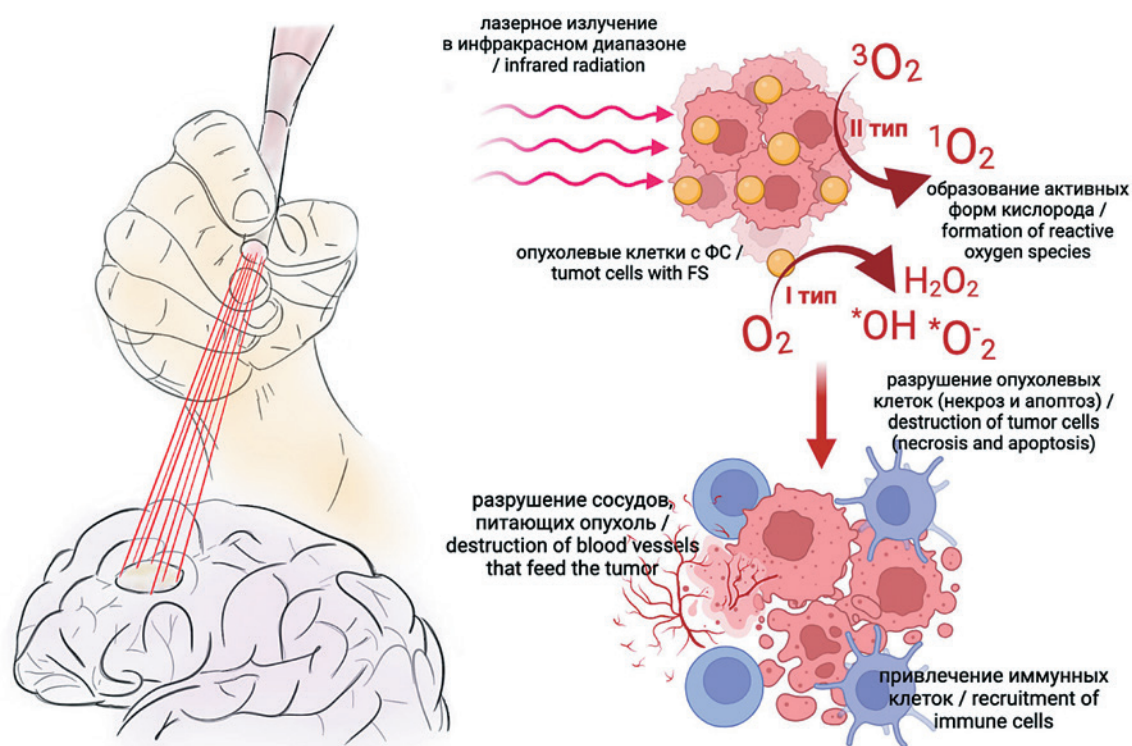
№ 2318542 от 10.03.2008) [5]. В работе Bartusik-Aebischer D. и соавторов (2022 г.) предложен генератор синглетного кислорода на основе волоконно-оптического метода для целенаправленной его доставки во время ФДТ. Цель идеи — разработка гетерогенного устройства для ФДТ, которое использует оптическое возбуждение молекул ФС, высвобождаемых с пористых концов полого микроструктурированного оптического волокна, по которым подается O_2 [39]. Суть заключается в разработке методологии связывания пористого кремния с имеющимся на рынке полым микроструктурированным оптическим волокном, оптимизации оптической связи между волокном и связанным ФС, поддержания пористости по всему связанному кремнию и высвобождения ФС из матрицы кремния путем облучения видимым светом.

Современным принципом ФДТ является применение одного источника лазерного излучения, который одновременно используется для фотодиагностики и ФДТ (принцип фототераностики), тем самым обеспечивается проведение спектроскопи-

ческого контроля изменения интенсивности флуоресценции ФС в процессе лазерного облучения. Так достигается контроль дозы ФДТ в режиме реального времени, что приводит к получению терапевтической дозы света в необходимой области и уменьшается фотоцитотоксичность на здоровые ткани [40].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Во многих исследованиях показана клиническая эффективность хирургической резекции опухоли в сочетании с ФДТ [41, 42]. В статье Stummer W. и коллег (2008 г.) описан случай лечения пациента с мультиформной глиобластомой левой лобной доли, прошедшего хирургическое лечение с радио- и химиотерапией. Через 12 мес. после резекции опухоли выявлен ее рецидив, ФДТ была проведена при повторной резекции. После перорального введения 5-АЛК в дозировке 20 мг/кг облучение производили с использованием диодного



Created in BioRender.com

Рис. 1. Схематическое изображение реакций, происходящих при проведении фотодинамической терапии

ФС — фотосенсибилизатор.

Figure 1. Scheme of the course of the reaction in photodynamic therapy

PS — photosensitizer.

лазера с длиной волны 633 нм (мощность 200 мВт/см) в непрерывном режиме (световая доза составила 1200 Дж/см²). Впоследствии пациент прожил 5 лет без рецидива опухоли [43]. Schwartz С. и соавторы (2015 г.) в своем исследовании описали группу из 15 пациентов, которые прошли ФДТ с 5-АЛК в дозировке от 20 до 30 мг/кг. Облучение проводили диодным лазером с длиной волны 633 нм, средняя световая доза составила 12,960 Дж. После ФДТ пациенты прошли стандартный протокол лечения с лучевой терапией и химиотерапией темозоломидом. Выживаемость пациентов сравнили с выживаемостью больных, которым не проводилась ФДТ. Пациенты, которым была проведена ФДТ, показали большую медиану выживаемости без рецидива — до 16 мес., в то время как во второй группе данный показатель составил 10,2 мес. ($p < 0,001$). У 6 пациентов в группе с ФДТ продолжительность жизни без рецидива составила более 30 мес. У 7 из 15 пациентов диагностированы осложнения в послеоперационном периоде: транзиторная афазия и эмболия легочной артерии [44].

В исследование А. Ю. Рынды с соавторами (2023 г.) вошел 161 пациент со злокачественной глиальной опухолью супратенториальной локализации, из них 80 больным была проведена ФДТ с использованием фотодитазина (1 мг/кг). Препарат вводили внутривенно на этапе индукции наркоза. Для облучения ложа удаленной опухоли использовали лазерную установку «Латус» (ООО «АТКУС», СПб) мощностью 2,5 Вт и длиной волны 662 нм. Облучение проводили в непрерывном режиме, длительность терапии зависела от площади ложа из расчета терапевтической световой дозы 180 Дж/см². Авторами работы было доказано, что ФДТ в структуре комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга достоверно увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с grade 4 глиомами — до $20,7 \pm 4,7$ мес. (группа сравнения — $13,5 \pm 2,3$ мес.; $p = 0,0002$); а также увеличивает медиану продолжительности жизни без рецидива для пациентов с grade 3 глиомами — до $21,7 \pm 3,4$ мес. (основная группа — $15,8 \pm 3,1$ мес.; $p = 0,0002$), а с grade 4 глиомами — до $11,1 \pm 2,1$ мес. (группа сравнения — $8,0 \pm 2,3$ мес.; $p = 0,0001$) [45].

Коллектив Королевской Мельбурнской больницы имеет самый большой клинический опыт по применению ФДТ в нейроонкологии, изучив свыше 350 пациентов с глиомами. В качестве ФС авторы использовали производные гематопорфирина в дозировке 5 мг/кг (внутривенное введение). А световая доза составила от 70 до 240 Дж/см². У пациентов, в схему лечения которых была включена ФДТ, 2-летняя выживаемость с впервые диа-

гностированными и рецидивирующими глиомами составила 28 % и 40 % соответственно, а 5-летняя выживаемость — 22 % и 34 % соответственно [46]. Что касается побочных эффектов ФДТ, то, как сообщает SamEljamel (2010 г.), из 150 пациентов, прошедших ФДТ с применением 5-АЛК и фотофрином, осложнения выявлены у 7 человек: у 3 (2 %) пациентов развился тромбоз глубоких вен при лечении фотофрином, ни одного при ФДТ, опосредованной 5-АЛК, у 2 (1,3 %) пациентов развилась фоточувствительность кожи из-за несоблюдения светозащиты в летние месяцы (0,6 % при ФДТ, опосредованной фотофрином). После ФДТ у 2 (1,3 %) больных развился отек головного мозга, потребовавший лечения (0,6 % при использовании фотофрина), а у одного (0,1 %) пациента развились некроз кожи и раневая ликворея из ранее облученного кожного лоскута (0,03 % при использовании фотофрина) [47]. Дополнительные сведения об использовании различных ФС и клинической эффективности ФДТ в нейроонкологии представлены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нейроонкологии высокая частота рецидивов злокачественных опухолей обусловлена как инвазивным типом роста опухоли, так и ее клеточной устойчивостью к традиционным методам адъювантной терапии [67, 68]. Возникающие в результате ФДТ каскадные механизмы обуславливают альтерацию клеточных мембран, приводят к необратимому повреждению и разрушению фотосенсибилизированных опухолевых клеток. ФДТ не только непосредственно воздействует на клетки опухоли, но также уменьшает васкуляризацию (кровоснабжение) опухоли, вызывает воспалительную реакцию, которая стимулирует локальный и даже системный иммунный ответ. ФДТ не влияет на внеклеточный матрикс, следовательно, процесс заживления тканей сопряжен с минимальным риском образования рубцов и спаечного процесса, снижается риск инфекционных осложнений [66]. ФДТ является предметом интенсивных исследований, хотя в нейроонкологии пока не получила повсеместного распространения, и лишь немногие лаборатории в Российской Федерации перешли к клиническому использованию [69–76].

ФДТ успешно применяется уже более двух десятилетий, однако, на наш взгляд, до сих пор остаются нерешенными следующие проблемы:

- необходима дальнейшая разработка ФС с большей селективностью аккумуляции в опухолевых клетках и тканях;
- проблема фоточувствительности кожи;

Таблица 1. Сводные сведения о клинической эффективности ФТД в нейроонкологии

Table 1. Summary of clinical effectiveness of FTD in neurooncology

Автор / год Authors / publication year	Число паци- ентов / Num- ber of pa- tients (n)	ФС, дозировка (мг/кг) / PS, dose (mg/kg)	Доза света, (Дж/см ²) / Lightdose, (J/ cm ²)	Нежелатель- ные реакции при и после ФДТ (да/нет) / Undesirable reactions during and after PDT (yes/ no)	Медиана общей выживаемости (мес.) / Overall survival median, (months)
Хлорины					
S. Stylli, 2005 [48]	78	Фотофрин I 5 мг/кг; Photofrin I 5 mg/kg	70–240	Нет No	14,3
H. Kostron, 2006 [49]	26	Фоскан 0,15 мг/кг; Foscan 0,15 mg/kg	20	Нет No	8,5
P. J. Muller, 2006 [50]	43	Фотофрин II 2 мг/кг; Photofrin II 2 mg/kg	120	Нет No	11
Y. Muragaki, 2013 [51]	13	Талапорфин натрия 40 мг/м ² ; Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	24,8
J. Akimoto, 2019 [52]	74	Талапорфин натрия 40 мг/м ² ; Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	25
A. Ю. Рында, 2023 [45]	80	Фотодитазин 1 мг/кг; Fotoditazin 1 mg/kg	180	Нет No	29,9
K. Shimizu, 2018 [53]	17	Талапорфин натрия 40 мг/м ² ; Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	Не указана No data
M. Nitta, 2018 [54]	30	Талапорфин натрия 40 мг/м ² ; Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	17,5
T. Kobayashi, 2022 [55]	70	Талапорфин натрия 40 мг/м ² ; Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	16,0
C. W. Teng, 2020 [56]	78 (кры- сы)	Нанокластеры цианина и хлорина 1мг/кг; Cyanine and chlorin nanocluster 1 mg/kg	30	Нет No	14,3
T. Maruyama, 2016 [57]	27	Талапорфин натрия 40мг/м ² ; Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	24,8
E. I. Kozlikina, 2020 [58]	1	Талапорфин натрия 40, мг/м ² ; Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	14,5

A. H. Sara, 2015 [59]	30	Фотолон 4 мг/кг; Fotolon 4 mg/kg	30	Нет No	15,0
J. Akimoto, 2016 [60]	27	Талапорфин натрия 2 мг/кг; Talaporfin sodium 2 mg/kg	27	Нет No	24,8
Порфирины					
W. Stummer, 2006 [61]	122	5-АЛК 20 мг/кг; 5-ALA 20 mg/kg	100	Нет No	15,2
S. W. Cramer, 2020 [62]	350	5-АЛК 20 мг/кг; 5-ALA 20 mg/kg	80–120	Нет No	16,1
S. Schipmann, 2020 [63]	30	5-АЛК, 20 мг/кг; 5-ALA, 20 mg/kg	100	Нет No	12,1
W. Stummer, 2008 [64]	1	5-АЛК 20 мг/кг; 5-ALA 20 mg/kg	100	Нет No	56
C. Schwartz, 2015 [65]	15	5-АЛК 30 мг/кг; 5-ALA 30 mg/kg	12,9	Нет No	32,4
K. Mahmoudi, 2019 [66]	10	5-АЛК 20 мг/кг; 5-ALA 20 mg/kg	80	Нет No	18,9

Примечание: ФДТ — фотодинамическая терапия; ФС — фотосенсибилизатор; 5-АЛК — 5-аминолевулиновая кислота.

Note: PDT — photodynamic therapy; PS — photosensitizer; 5-ALA — 5-aminolevulinic acid.

- проблема гипоксичности злокачественных опухолей.

Безусловно, имеется ряд преимуществ, которые обуславливают актуальность и дают стимул к дальнейшему развитию технологии ФДТ:

- малая концентрация «свободного» ФС в организме, быстрая элиминация;
- воздействие на опухолевые клетки, прилегающие к жизненно важным функциональным зонам головного мозга, недоступным для хирургии;
- возможность адаптировать существующие эндоскопические и микрооптические методы с новым оптоволоконным оборудованием.

Перспективой дальнейшей разработки темы ФДТ в нейроонкологии является создание гибридного волоконно-оптического программно-аппаратного комплекса на основе технологий, используемых в различных областях современной науки: органический синтез, физика, фотохимия, нанотехнология и искусственный интеллект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря высокой избирательности действия ФДТ терапия является очень многообещающей методикой по сравнению с классическими методами лечения, используемыми в области нейроонкологии. Несмотря на ограничения размера выборки и малое количество рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся данные свидетельствуют о положительном влиянии ФДТ на выживаемость пациентов с глиобластомой по сравнению со стандартной терапией.

Главным преимуществом метода ФДТ является его высокая эффективность и минимально инвазивный характер. Высокая селективность воздействия на клетки опухоли головного мозга при ФДТ, возможность спектроскопического контроля и объективизации динамики накопления ФС в процессе облучения позволяют говорить о ФДТ, как об эффективном методе локального контроля неопла-

стических процессов в головном мозге, что в свою очередь приводит к длительному безрецидивному периоду и улучшению качества жизни нейроонкологических пациентов. Такой подход в современной нейроонкологии может рассматриваться как вариант тераностики и имеет право называться «фотодинамическая тераностика».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128–4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». / The work was performed within the framework of state task No. 123021000128-4 "Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Urbanska K, et al. Glioblastoma multiforme — an overview // *Contemp. Oncol.* 2014. Vol. 18 (5). P. 307–312. DOI: 10.5114/wo.2014.40559.
2. Schneider T, et al. Gliomas in adults // *Dtsch. Arzteblatt Int.* 2010. Vol. 107 (45). P. 799–807. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0799.
3. Gerrard GE, et al. Neuro-oncology practice in the U.K. // *Clin. Oncol.* 2003. Vol. 15(8). P. 478–484. DOI: 10.1016/s0936-6555(03)00150-x.
4. Tigliev GS, Chesnokova EA, Olyushin VE, et al. A method of treating malignant brain tumors with a multifocal growth pattern. Patent RF, no. 2236270. 2004. In Russian [Тиглиев Г.С., Чеснокова Е.А., Олюшин В.Е. и др. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга с мультифокальным характером роста. Патент РФ № 2236270. 2004].
5. Comfort AV, Olyushin VE, Ruslyakova IA, et al. Method of photodynamic therapy for the treatment of glial tumors of the cerebral hemispheres. Patent RF, no. 2318542. 2008. In Russian [Комфорт А.В., Олюшин В.Е., Руслякова И.А. и др. Способ фотодинамической терапии для лечения глиальных опухолей больших полушарий головного мозга. Патент РФ № 2318542. 2008].
6. Noske DP, Wolbers JG, Sterenborg HJ. Photodynamic therapy of malignant glioma. A review of literature. // *ClinNeurolNeurosurg.* 1991. Vol. 93(4). P. 293–307. DOI: 10.1016/0303-8467(91)90094-6. PMID: 1665763.
7. Akimoto J. Photodynamic therapy for malignant brain tumors // *Neurol. Med. Chir.* 2016. Vol. 56 (4). P. 151–157. DOI: 10.2176/nmc.ra.2015-0296.
8. Ostrom QT, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013 // *Neuro-Oncology.* 2016. Vol. 18 (5). P. 1–75. DOI: 10.1093/neuonc/now207.
9. Quirk BJ, et al. Photodynamic therapy (PDT) in malignant brain tumors —Where do we stand? // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2015. Vol. 12(3). P. 530–544. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009.
10. Castano AP, et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one —Photosensitizers, photochemistry and cellular localization // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2004. Vol. 1(4). P. 279–293. DOI: 10.1016/s1572-1000(05)00007-4.
11. Josefsen LB, Boyle RW. Photodynamic therapy: Novel third-generation photosensitizers one step closer? // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 154(1). P. 1–3. DOI: 10.1038/bjp.2008.98.
12. Dolmans DE, et al. Photodynamic therapy for cancer // *Nature.* 2003. Vol. 3. P. 380–387. DOI: 10.1038/nrc1071.
13. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2010. Vol. 7(2). P. 61–75. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001.
14. Stepp H, Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma // *Lasers Surg. Med.* 2018. Vol. 50(5). P. 399–419. DOI: 10.1002/lsm.22933.
15. Bechet D, et al. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: A complementary approach to conventional therapies // *Cancer Treat. Rev.* 2014. Vol. 40(2). P. 229–241. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.07.004.
16. Abramova OB, Drozhzhina VV, Churikova TP, et al. Photodynamic therapy of experimental tumors of various morphological types with liposomal borated chlorin e6. // *Biomedical Photonics.* 2021. Vol. 10(3). P. 12–22. In Russian [Абрамова О.Б., Дрожжина В.В., Чурикова Т.П. и др. Фотодинамическая терапия экспериментальных опухолей различных морфологических типов с липосомальным борированным хлорином е6. // *Biomedical Photonics.* 2021. Т. 10, № 3. P. 12–22. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-12-22].
17. Hiramatsu R, et al. Application of a novel boronated porphyrin (H₂ OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT // *Lasers Surg. Med.* 2011. Vol. 43(1). P. 52–58. DOI: 10.1002/lsm.21026.
18. Miao HQ, et al. Neuropilin-1 expression by tumor cells promotes tumor angiogenesis and progression // *FASEB J.* 2000. Vol. 14(15). P. 2532–9. DOI: 10.1096/fj.00-0250com.
19. Rajora AK, et al. Recent Advances and Impact of Chemotherapeutic and

Antiangiogenic Nanoformulations for Combination Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. P. 592. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060592.

20. Yudintceva NM, Mikhrina AL, Nechaeva AS, Shevtsov MA. Assessment of heat-shock protein Hsp70 colocalization with markers of tumor stem-like cells. *Cell and Tissue Biology*. 2022. 16(5). C. 459–464. DOI: 10.1134/S1990519X22050108.

21. Tagaeva RB, Bobkov DE, Nechaeva AS, et al. Membrane-bound heat shock protein mHsp70 as a marker of malignant brain tumors. // *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*. 2023. Vol. 15(2). P. 98–101. In Russian [Тагаева Р.Б., Бобков Д.Е., Нечаева А.С. и др. Мембранно-связанный белок теплового шока mHsp70 как маркер злокачественных опухолей головного мозга. // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2023. Т. 15, № 2. С. 98–101. DOI: 10.56618/2071].

22. Deng CX. Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique // *Ther. Deliv*. 2010. Vol. 1(6). P. 819–848. DOI: 10.4155/tde.10.66.

23. Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: New opportunities for CNS drug delivery. // *Nat. Rev. Drug Discov*. 2016. Vol. 15. P. 275–292. DOI: 10.1038/nrd.2015.21.

24. Fecci PE, et al. Viruses in the treatment of brain tumors // *Neuroimaging Clin. of North America*. 2002. Vol. 12(4). P. 553–570. DOI: 10.1016/s1052-5149(02)00028-x.

25. Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain // *CNS Drugs*. 2017. Vol. 31. P. 109–133. DOI: 10.1007/s40263-016-0405-9.

26. Roet M, et al. Progress in euromodulation of the brain: A role for magnetic nanoparticles? // *Prog. Neurobiol*. 2019. Vol. 177. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.002.

27. Baek SK, et al. Photothermal treatment of glioma; an in vitro study of macrophage-mediated delivery of gold nanoshells // *Journal of Neuro-Oncology*. 2011. Vol. 104(2). P. 439–448. DOI: 10.1007/s11060-010-0511-3.

28. Male D, et al. Gold Nanoparticles for Imaging and Drug Transport to the CNS // *Int. Rev. Neurobiol*. 2016. Vol. 130. P. 155–198. DOI: 10.1016/bs.irn.2016.05.003.

29. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use. // *J. Natl. Cancer Inst*. 1993. Vol. 85. P. 443–456. doi.org/10.1093/jnci/85.6.443.

30. Lukšienė Ž. Photodynamic therapy: Mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment. // *Medicina*. 2003. Vol. 39. P. 1137–1150.

31. Vrouwenraets MB, et al. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy. // *Anticancer Res*. 2003. Vol. 23. P. 505–522.

32. Allison RR. Photodynamic therapy: Oncologic horizons // *Future Oncology*. 2014. Vol. 10(1). P. 123–142. DOI: 10.2217/fon.13.176.

33. Scheffer GL, et al. Specific detection of multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 and MDR3 P-glycoprotein with panel of monoclonal antibodies. // *Cancer Res*. 2000. Vol. 60. P. 5269–5277.

34. Schipmann S, et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. // *J. Neurosurg*. 2020. Vol. 134. P. 426–436.

35. Akimoto J, et al. First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma. // *Brain Tumor Pathol*. 2019. Vol. 36. P. 144–151.

36. Vermandel M, et al. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial. // *J. Neurooncol*. 2021. Vol. 152. P. 501–514.

37. Ricchelli F. Photophysical properties of porphyrins in biological membranes. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol*. 1995. Vol. 29. P. 109–118. doi.org/10.1016/1011-1344(95)07155-U.

38. Castano AP, et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three — Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis. Photodyn. Ther*. 2005. Vol. 2. P. 91–106. doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00060-8.

39. Bartusik-Aebischer D, et al. The Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Brain Tumors — A Review of the Literature. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. P. 6847. doi.org/10.3390/molecules27206847.

40. Efendiev K, Alekseeva P, Shiryaev A, et al. Near-infrared phototheranostics of tumors with protoporphyrin IX and chlorin e6 photosensitizers // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2023. Vol. 42. P. 103566. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2023.103566.

41. Tserkovsky DA, Maslakov EA, Bagrintsev DA, et al. The role of photodynamic therapy in the treatment of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors // *Biomedical Photonics*. 2018. Vol. 7(2). P. 37–49. In Russian [Церковский Д.А., Маслаков Е.А., Багринцев Д.А. и др. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга // *Biomedical Photonics*. 2018. Т. 7, № 2. С. 37–49. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49].

42. Stummer W, et al. Technical principles of microsurgical resection of malignant glioma tissue controlled by protoporphyrin-IX-fluorescence. // *Acta Neurochir*. 1998. Vol. 140. P. 995–1000. DOI: 10.1007/s007010050206.

43. Stummer W, et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report. // *J. Neurooncol.* 2008. Vol. 87. P. 103–109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x.
44. Schwartz C, et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma // *WHO IV. Neurooncology.* 2015. Vol. 17. P. 214–220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25.
45. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. The use of intraoperative photodynamic therapy in the structure of complex treatment of malignant gliomas. // *Journal “Problems of Neurosurgery” named after N. N. Burdenko.* 2023. Vol. 87(1). P. 25–34. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко.* 2023. Т. 87, № 1. С. 25–34. doi.org/10.17116/neiro20238701125].
46. Stummer W, Pitchmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. // *Lancet Oncol.* 2006. Vol.7. P. 392–401.
47. Eljamel S. Photodynamic applications in brain tumors: A comprehensive review of the literature. // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2010. Vol. 7. P. 76–85. doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.02.002.
48. Stylli SS, Kaye AH, MacGregor L, et al. Photodynamic therapy of high-grade glioma — long term survival. // *J. Clin. Neurosci.* 2005. Vol.12(4). P. 389–398.
49. Kostron H, Fiegele T, Akatuna E. Combination of «FOSCAN» mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors. // *Med. Laser Applic.* 2006. Vol. 21. P. 285–290.
50. Muller P, Wilson B. Photodynamic therapy of brain tumors--a work in progress // *Lasers Surg Med.* 2006. Vol. 38(5). P. 384–389.
51. Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. // *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 119(4). P. 845–852.
52. Akimoto J, et al. First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma. // *Brain Tumor Pathol.* 2019. Vol. 36. P. 144–151.
53. Shimizu K, Nitta M, Komori T, et al. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study. // *Frontiers in Neurology.* 2018. Vol. 9. P. 1–9. doi.org/10.3389/fneur.2018.00024.
54. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, et al. T. Role of photodynamic therapy using talaporfin sodium and a semiconductor laser in patients with newly diagnosed glioblastoma. // *J Neurosurg.* 2018. Vol. 7. P. 1–8. doi.org/10.3171/2018.7.JNS18422.
55. Kobayashi T, Nitta M, Shimizu K, et al. Therapeutic Options for Recurrent Glioblastoma- Efficacy of Talaporfin Sodium Mediated Photodynamic Therapy // *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14(2). P. 353. doi.org/10.3390/pharmaceutics14020353.
56. Teng CW, Amirshaghagh A, Cho SS, et al. Combined fluorescence-guided surgery and photodynamic therapy for glioblastoma multiforme using cyanine and chlorin nanocluster. // *J Neurooncol.* 2020. Vol.149. P. 243–252. doi.org/10.1007/s11060-020-03618-1.
57. Maruyama T, Muragaki Y, Nitta M, et al. Photodynamic therapy for malignant brain tumors. // *Japanese J Neurosurg.* 2016. Vol. 25. P. 895.
58. Kozlikina EI, et al. The Combined Use of 5-ALA and Chlorin e6 Photosensitizers for Fluorescence-Guided Resection and Photodynamic Therapy under Neurophysiological Control for Recurrent Glioblastoma in the Functional Motor Area after Ineffective Use of 5-ALA: Preliminary Results. // *Bioengineering.* 2022. Vol. 9. P. 104. doi.org/10.3390/bioengineering9030104
59. Hamid AS, Zimmermann W, et al. In vitro study for photodynamic therapy using Fotolon in glioma treatment. // *Proc. SPIE.* 2015. Vol. 9542. P. 13. doi.org/10.1117/12.2183884.
60. Akimoto J, Fukami S, Ichikawa M, et al. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium. // *Frontiers in Surgery.* 2019. Vol. 21. P. 6–12. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012.
61. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7. P. 392–401.
62. Cramer SW, Chen CC. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma. // *Front. Surg.* 2020. Vol. 6. P. 81. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00081.
63. Schipmann S, et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. // *J. Neurosurg.* 2020. Vol. 134. P. 426–436.
64. Stummer W, et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report. //

J. Neurooncol. 2008. Vol. 87. P. 103–109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x.

65. Schwartz C, et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma // WHO IV. Neurooncology. 2015. Vol. 17. P. 214–220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25.

66. Mahmoudi K, et al. 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of High-Grade Gliomas. // J. Neurooncol. 2019. Vol. 141. P. 595–607. doi.org/10.1007/s11060-019-03103-4.

67. Chen R, Aghi MK. Atypical meningiomas. // HandbClin Neurol. 2020. Vol. 170. P. 233–244. doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00043-4.

68. Kiesel B, et al. G. 5-ALA in suspected low-grade gliomas: Current Role, limitations, and new approaches. // Front. Oncol. 2021. Vol. 11. P. 699301. doi.org/10.3389/fonc.2021.699301.

69. Reshetov IV, Korenev SV, Romanko YuS. Forms of cell death and targets during photodynamic therapy. // Siberian Oncology Journal. 2022. Vol. 21(5). P. 149–154. In Russian [Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 149–154. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154].

70. Kukanov KK, Vorobyova OM, Zbrodskaya YuM, et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence, taking into account modern treatment methods (literature review). // Siberian Oncology Journal. 2022. Vol. 21 (4). P. 110–123. In Russian [Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и др. Интракраниальные менингиомы: клинко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 4. С. 110–123. doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123].

71. Rynda AYu, Rostovtsev DM, Olyushin VE, et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (report of two clinical cases). // Biomedical Photonics. 2020. Vol. 9(2). P. 45–54. In Russian [Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. и др. Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение о двух клинических случаях). // Biomedical Photonics. 2020. Т. 9, № 2. С. 45–54. DOI: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54].

72. Rynda AYu, Rostovtsev DM, Olyushin VE. Fluorescence-guided resection of astrocytic brain tumors — a review of the literature. // Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenova. 2018. Vol. 10(1). P. 97–110. In Russian [Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных

опухолей головного мозга — обзор литературы. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2018. Т. 10, № 1. С. 97–110].

73. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Fluorescence diagnostics with chlorin e6 in the surgery of low-grade gliomas. // Biomedical Photonics. 2021. Vol. 10(4). P. 35–43. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. // Biomedical Photonics. 2021. Т. 10, № 4. С. 35–43. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43].

74. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Results of using intraoperative fluorescent control with chlorin E6 during resection of glial brain tumors // Journal of Neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2021. Vol. 85(4). P.20–28. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты использования интраоперационного флуоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2021. Т. 85, № 4. С. 20–28. doi.org/10.17116/neiro20218504120].

75. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Comparative analysis of fluorescent navigation in surgery of malignant gliomas using 5-ALA and chlorin E6. // Surgery. Journal named after N. I. Pirogov. 2022. Vol. 1. P. 5–14. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2022. Т. 1. С. 5–14. doi.org/10.17116/hirurgia20220115].

76. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Possibilities of intraoperative fluorescent bioimaging of nerves in neurosurgical practice // Russian Neurosurgical Journal named after. prof. A. L. Polenova. 2023. Vol. 15(1). P. 12. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Возможности интраоперационной флуоресцентной биовизуализации нервов в нейрохирургической практике // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023. Т. 15, № 1. С. 12].

Информация об авторах:

Куканов Константин Константинович, к.м.н., врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; секретарь Ученого совета РНХИ им. проф. А. Л. Поленова;

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-нейрохирург Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий 4НХО РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скляр Софья Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург, онколог РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Вершинин Александр Эдуардович, врач-нейрохирург, аспирант РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диконенко Михаил Викторович, врач-нейрохирург, аспирант РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Политова Алина Олеговна, ординатор кафедры нейрохирургии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Папаян Гарри Вазгенович, к.т.н., старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Олюшин Виктор Емельянович, д.м.н., профессор, врач-нейрохирург, главный научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заслуженный врач России.

Authors information:

Kukanov Konstantin K., MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher at the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Junior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Ulitin Alexey Yu., Doctor of Medical Sciences, Professor, MD, Neurosurgeon, chief freelance specialist-neurosurgeon of the Saint Petersburg Health Committee, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of the Institute of Medical Education

Almazov National Medical Research Centre; Head of the 4th neurosurgical department of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Sklyar Sofia S., MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Vershinin Alexander E., MD, Neurosurgeon, graduate Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Dikonenko Michail V., MD, Neurosurgeon, graduate Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Politova Alina O., resident Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Papayan Harry V., Ph.D., Senior Researcher at the Research Institute of Microcirculation and Metabolism of the Myocardium, Almazov National Medical Research Centre;

Olyushin Victor E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Neurosurgeon, Chief Researcher of the Institute of Neuro-Oncology of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery.