

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 615.831:616.831-006.6

<https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-5-380-396>

Фотодинамическая терапия злокачественных глиом

А. Ю. Рында¹, В. Е. Олюшин¹, Д. М. Ростовцев¹, Ю. М. Забродская^{1, 3},
Г. В. Папаян^{1, 4}, А. Ю. Улитин^{1, 2, 3}

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, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Рында Артемий Юрьевич,
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: artemii.rynda@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Злокачественные глиомы относятся к числу наиболее смертельных и трудно поддающихся лечению видов опухолей, учитывая их агрессивность и инфильтративный характер роста, а также локализацию. Фотодинамическая терапия (ФДТ) — перспективный метод и направление, и представляет собой интраоперационную локальную терапию лазерным излучением, применяемую после хирургического удаления опухоли. **Цель исследования.** Проанализировать клинические результаты и прогноз у пациентов с глиобластомой, прошедших лечение с помощью ФДТ, в сравнении с пациентами, не получавшими ее. **Материалы и методы.** В данное ретроспективное исследование были включены пациенты с диагностированной глиобластомой, проходившие лечение в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в период с января 2011 г. по декабрь 2017 г. ФДТ включала облучение послеоперационной полости резекции полупроводниковым лазером с длиной волны 662 нм после внутривенной инъекции Фотодитазина. Основными показателями эффективности были частота рецидивов и продолжительность жизни, которые сравнивались в группах с ФДТ и без ФДТ.

Для определения прогностических факторов использовались однофакторный и многофакторный анализы. Кроме того, анализировались неблагоприятные события и прогностические факторы в группе ФДТ. **Результаты.** В группы с ФДТ и без ФДТ было включено 39 и 55 пациентов соответственно. Частота местных рецидивов была значительно ниже в группе с ФДТ, чем в группе без ФДТ (50,8 % против 84,1 %), частота отдаленных рецидивов и диссеминации была также ниже в группе пациентов с ФДТ, чем в группе без ФДТ (20,5 % против 44,3 %). Медиана безрецидивной выживаемости и общая выживаемость были значительно выше в группе с ФДТ, чем в группе без ФДТ (безрецидивная выживаемость: 11,9 против 7,6 месяца соответственно, и общая выживаемость: 21,5 против 13,1 месяца соответственно). Многофакторный анализ групп ФДТ показал, что более молодой возраст был независимым прогностическим фактором. **Выводы.** ФДТ с Фотодитазином обеспечивала эффективный локальный контроль с минимальными побочными эффектами. Продолжительность жизни пациентов, получавших ФДТ, была значительно выше, чем у больных, не получавших ФДТ.

Ключевые слова: выживаемость, глиобластома, злокачественные глиомы, результаты лечения, фотодинамическая терапия

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных глиом. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2025;5(5):380-396. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-5-380-396>; <https://elibrary.ru/gmbrul>

Photodynamic therapy of malignant gliomas

Artemii Yu. Rynda¹, Viktor E. Olyushin¹, Dmitry M. Rostovtsev¹,
Yulia M. Zabrodska^{1, 3}, Garry V. Papayan^{1, 4}, Aleksey Yu. Ulitin^{1, 2, 3}

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

² Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

³ North-Western state medical university named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Artemii Yu. Rynda,
A. L. Polenov RSRGN — branch of the
Almazov National Medical Research
Centre,
12 Mayakovskaya str., St. Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: artemii.rynda@mail.ru

ABSTRACT

Introduction. Malignant gliomas are among the most lethal and difficult to treat types of tumors, given their aggressiveness and infiltrative nature of growth, as well as localization. Photodynamic therapy (PDT) is a promising method and direction, and is an intraoperative local laser therapy used after surgical removal of the tumor. **Purpose of the study.** To analyze the clinical outcomes and prognosis in patients with glioblastoma treated with PDT compared to patients who did not

receive it. **Material and methods.** This retrospective study included patients diagnosed with glioblastoma treated at the Polenov Russian Scientific Research Institute from January 2011 to December 2017. PDT included irradiation of the postoperative resection cavity with a 662 nm semiconductor laser after intravenous injection of Photoditazine. The main efficacy indicators were recurrence rate and survival time, which were compared in the PDT and non-PDT groups. Univariate and multivariate analyses were used to determine prognostic factors. In addition, adverse events and prognostic factors were analyzed in the PDT group. **Results.** The PDT and non-PDT groups included 39 and 55 patients, respectively. The local recurrence rate was significantly lower in the PDT group than in the non-PDT group (50.8 % vs. 84.1 %), and the distant recurrence and dissemination rates were also lower in the PDT group than in the non-PDT group (20.5 % vs. 44.3 %). Median progression-free survival and overall survival were significantly higher in the PDT group than in the non-PDT group (recurrence-free survival: 11.9 vs. 7.6 months, respectively, and overall survival: 21.5 vs. 13.1 months, respectively). Multivariate analysis of the PDT groups showed that younger age was an independent prognostic factor. **Conclusion.** PDT with Photoditazine provided effective local control with minimal side effects. The survival time of patients treated with PDT was significantly higher than that of patients who did not receive PDT.

Keywords: glioblastoma, malignant gliomas, photodynamic therapy, survival, treatment results

For citation: Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Photodynamic therapy of malignant gliomas. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2025;5(5):380-396. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-5-380-396>; <https://elibrary.ru/gmbrul>

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы головного мозга — это первичные опухоли центральной нервной системы, возникающие из нейроглиальных клеток-предшественников. Это крайне агрессивные, гетерогенные опухоли, устойчивые к лечению [1–7]. На злокачественные глиомы приходится около 50 % первично диагностированных злокачественных внутричерепных опухолей. Хотя глиомы относительно редки в популяции, они связаны со значительной смертностью и с 5-летней относительной выживаемостью не более 5 % [1, 3, 8–15]. Злокачественные глиомы диффузно проникают и распространяются в паренхиму мозга, тракты белого вещества и периваскулярные пространства. Микроокружение злокачественных глиом состоит из стромальных клеток, опухолевых клеток, а также иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, и эти клетки вместе с внеклеточным матриксом регулируются и взаимодействуют между собой, способствуя формированию опухолевого микроокружения. При этом иммунная микросреда играет важную роль в развитии глиом [4, 9, 16–21]. Пациентов с глиомой обычно диагностируют на симптоматической стадии заболевания. Хотя в настоящее время не существует методов, излечивающих злокачественные глиомы,

исследователи во всем мире продолжают стремиться к более глубокому пониманию факторов, влияющих на развитие глиомы и ответ на лечение. Так, успешному лечению злокачественных глиом препятствует множество факторов, включая иммуносупрессивное микроокружение опухоли, гематоэнцефалический барьер и высокую гетерогенность опухоли [4, 7, 18–22]. Несмотря на достижения в нейрохирургических технологиях и методах, выживаемость пациентов с глиомой в последние годы остается относительно неизменной, и, таким образом, повышение эффективности лечения злокачественных глиом является актуальной задачей в медицине. Основные методы лечения глиом включают хирургию, лучевую терапию и химиотерапию [3, 8, 14, 17, 23–29]. К сожалению, эти методы часто сталкиваются с трудностями, возникающими из-за неполной резекции опухоли и рецидивов, а также системных побочных эффектов. В таких ситуациях фотодинамическая терапия (ФДТ) становится все более популярной как передовая терапевтическая стратегия, характеризующаяся меньшим количеством побочных эффектов, минимальной токсичностью и более контролируемым лечением [5, 8, 9, 13, 19, 27, 30–35]. Первые исследования применения ФДТ при глиомах высокой степени злокачественности показали многообещающие результаты в увеличении

медианной выживаемости и двухлетней выживаемости у пациентов с 18 % до 28 %. На начальном этапе развития ФДТ в онкологии основной целью было полное удаление опухоли, но со временем клиническое применение ФДТ в лечении злокачественных опухолей стало меняться [7, 9, 11, 16, 24, 28, 35–44]. Фотодинамическую терапию можно сочетать с адъювантными и дополнительными методами лечения, используемыми в клинике [5–17, 19, 24, 28, 44–50].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одноцентровое и носило ретроспективный характер. Оно было проведено на базе отделения нейроонкологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова (РНХИ им. проф. А. Л. Поленова). В данное исследование были включены лица с впервые диагностированной глиобластомой, проходившие лечение в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в период с января 2011 г. по декабрь 2018 г. Всего в исследование было включено 94 пациента. Основная группа включала 39 больных с глиобластомой, в лечение которой, помимо стандартных методов (хирургического лечения, лучевой и химиотерапии), входила интраоперационная ФДТ. В группу сравнения (контрольная группа) было включено 55 пациентов с глиобластомой, которые получали только стандартное лечение, без ФДТ.

В исследуемой группе было 22 (56,4 %) мужчины и 17 (43,6 %) женщин. В контрольной группе было 34 (61,8 %) мужчины и 21 (38,2 %) женщина. Средний возраст пациентов составил $56,7 \pm 7,8$ года. Медиана индекса Карновского перед операцией у пациентов составила 80 баллов. Всем больным перед операцией выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением гадолинием. Также все пациенты перед операцией были обследованы неврологом и терапевтом, офтальмологом. Всем пациентам выполнялась электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, проводился общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и коагулограмма.

Основная группа и группа контроля были репрезентативны по полу, возрасту, размеру опухоли до операции, индексу Карновского до операции, радикальности проведенного оперативного вмешательства ($p > 0,05$), объему проводимой послеоперационной адъювантной химиотерапии и лучевой терапии (программа STATISTICA 13.0 (StatSoft, США)).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Good Clinical Practice (GCP) («Директива о клинических испытаниях» 2001/20/EC; «Директива GCP» 2005/28/EC), стандартами Good Manufacturing Practice

(GMP) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом на базе РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (закключение № 4 от 17.12.2013).

Критериями включения в исследование были:

- информированное письменное согласие пациента;
- возраст 18–76 лет, оценка по шкале Карновского не менее 70 баллов;
- супратенториальное расположение опухоли;
- морфологически установленный диагноз «глиобластома».

Критериями исключения являлись:

- многоочаговое поражение (более 2 локализаций);
- наличие другого злокачественного заболевания;
- гиперчувствительность к порфиринам;
- ВИЧ-инфекция, наличие гепатита В или С;
- плохой прогноз, обусловленный, например, тяжелой ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью (NYHA III/IV), тяжелым плохо контролируемым диабетом, иммунодефицитом, остаточным неврологическим дефицитом после инсульта или другими серьезными сопутствующими системными расстройствами, несовместимыми с исследованием;
- любая активная инфекция;
- предшествующая антиангиогенная терапия;
- участие в другом интервенционном клиническом исследовании во время этого исследования или в течение 4 недель до начала этого исследования;
- беременность или кормление грудью.

По локализации опухоли: в лобной доле она располагалась у 23 (24,5 %) пациентов, в височной доле — у 37 (39,4 %), в теменной доле — у 29 (30,8 %), в затылочной доле — у 5 (5,3 %) человек. Опухоль располагалась в правом полушарии у 41 (43,6 %) пациента, у 53 (56,4 %) больных — в левом полушарии головного мозга.

Основная клиническая симптоматика была представлена общемозговой симптоматикой у 84 % пациентов, судорожным синдромом — у 25 %, двигательными нарушениями — у 31 %, речевыми нарушениями — у 17 %.

В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовали препарат отечественного производства Фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Россия) с действующим веществом хлорином е6 (рис. 2А), разведенный в 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела пациента; его вводили пациенту внутривенно ориентировочно за 2 часа до предполагаемого начала оперативного вмешательства.

Методика проведения ФДТ обычно имела следующую последовательность (рис. 1). За 2 часа до предполагаемой резекции опухоли пациенту внутривенно, капельно вводился ФС, предварительно разведенный

в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида из расчета 1 мг вещества хлорина еб на 1 кг массы тела пациента. Флакон с растворенным в нем хлорином еб помещали в светонепроницаемый материал для предотвращения преждевременного разрушения препарата под воздействием естественного света.

После максимально возможного удаления глиомы с учетом физиологической, функциональной дозволенности в ложе удаленной опухоли достигали тщательного гемостаза. Далее пострезекционную полость от удаленной опухоли заполняли физиологическим раствором и погружали в нее дистальный конец от источника лазерного излучения, имеющего специальную насадку. Параметры, задаваемые в источнике лазерного излучения для проведения ФДТ, были следующими: длина волны 662 нм, максимальная мощность 2,5 Вт, длительность облучения 15–20 минут (3 сеанса по 5 минут, с интервалом между сеансами 5 минут), суммарной средней дозой света в среднем около 180 Дж/см². При планировании процедуры введения источника лазерного излучения с последующим облучением опухоли нами было использовано специальное оборудование. Технически процедура была осуществима во всех предполагаемых случаях. Облучение выполняли с использованием лазера (Латус 2,5 (ООО «Аткус», Россия)) (рис. 2Д) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью

2,5 Вт, оптоволоконным кабелем (рис. 2С) и с использованием рассеивающих волокон (рис. 2В).

Для предотвращения возможного температурного повреждения ткани во время сеансов ФДТ производили непрерывное орошение полости удаленной опухоли физиологическим раствором. В течение суток после операции пациент находился в палате со слабым освещением и в темных очках — во избежание повреждения сетчатки глаза и кожных покровов от света, из-за частичного накопления ФС в коже и в светочувствительных элементах сетчатки глаза.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась стандартная адъювантная терапия (химиотерапия и лучевая терапия) согласно протоколу Stupp [5].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения STATISTICA 13.0 (StatSoft, США). Сравнение категориальных переменных между группами проводилось с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, в то время как различия в возрасте на момент постановки диагноза, размере опухоли и баллах по шкале Карновского оценивались с помощью t-критерия Стьюдента. Переменные со значениями $p < 0,05$ были введены в многофакторный логистический регрессионный анализ для определения

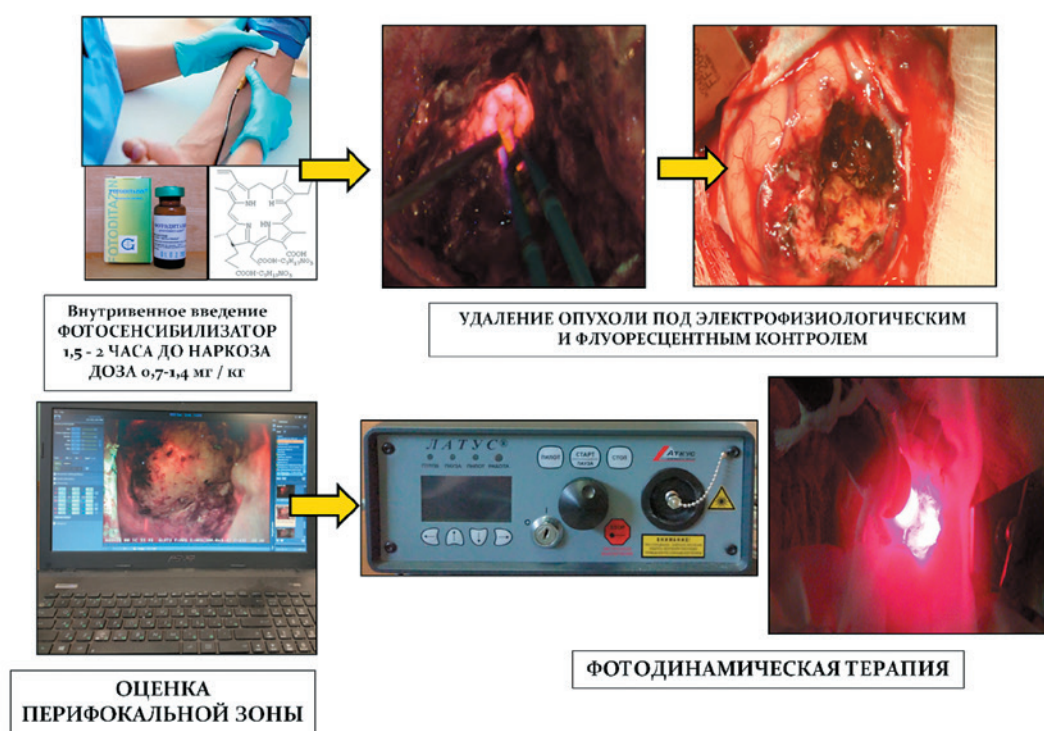


Рис. 1. Блок-схема дизайна проводимого исследования

Figure 1. Flow chart of the design of the study

независимых предикторов выживаемости у пациентов. Показатели выживаемости рассчитывали с использованием метода Каплана-Мейера, а различия сравнивали с помощью логарифмических ранговых критериев. Все тесты были двусторонними, и различие со значением $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании побочных эффектов от использования интраоперационной ФДТ, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, не наблюдалось, все пациенты следовали четкой инструкции по предотвращению послеоперационных фототоксических повреждений тканей.

Всем пациентам в течение 24 часов после операции выполнялась МРТ головного мозга с контрастным

усилением гадолинием. На послеоперационных изображениях МРТ, как в режиме T2, DWI, так и FLAIR-режиме, у 100 % пациентов не наблюдалось значимого увеличения отека в перифокальной зоне опухоли и окружающей мозговой ткани. В контрольных анализах крови и мочи, взятых в течение 48 часов после операции, также не отмечалось клинически значимых изменений в сравнении с дооперационными результатами.

Катамнез прослежен у 95 % пациентов. Частота местных рецидивов была значительно ниже в группе с ФДТ, чем в группе без ФДТ (50,8 % против 84,1 %), а частота отдаленных рецидивов и диссеминации была также ниже в группе с ФДТ, чем в группе без ФДТ (20,5 % против 44,3 %).

Медиана безрецидивной выживаемости и общая выживаемость были значительно выше в группе с ФДТ, чем в группе без ФДТ (безрецидивная выживаемость:

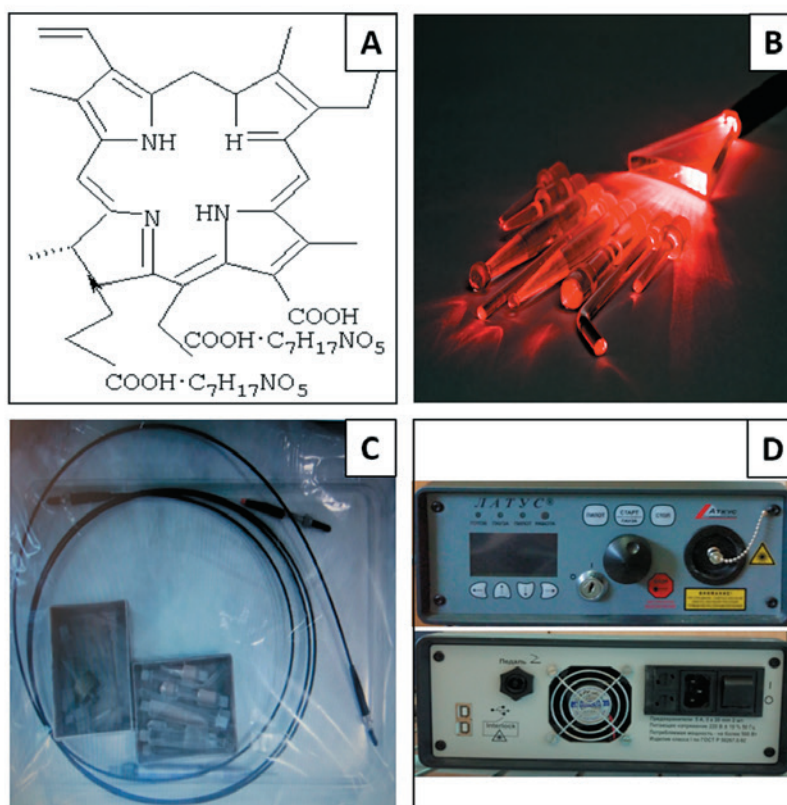


Рис. 2. Оборудование и оснащение для сеанса ФДТ

Примечание: А — препарат Фотодитазин (химическая формула); В — насадки для установки источника лазерного излучения; С — оптоволоконный кабель, позволяющий доставлять свет от источника лазерного излучения до облучаемого объекта (ложе удаленной опухоли); D — источник лазерного излучения Латус 2,5 (производитель ООО «Актус», Санкт-Петербург).

Figure 2. Equipment and facilities for a PDT session

Notes: A — photoditazine drug (chemical formula); B — attachments for installing the laser radiation source; C — fiber optic cable allowing light to be delivered from the laser radiation source to the irradiated object (removed tumor bed); D — laser radiation source Latus 2.5 (manufacturer LLC “Aktus”, St. Petersburg).

11,9 против 7,6 месяца соответственно (рис. 4), и общая выживаемость: 21,5 против 13,1 месяца соответственно (рис. 3)).

Многофакторный анализ групп ФДТ показал, что более молодой возраст был независимым

прогностическим фактором ($p>0,05$) (рис. 5). Также получена слабая корреляционная связь между количеством курсов химиотерапии ($p=0,22$), а также объемом проводимой лучевой терапии ($p=0,25$) в послеоперационном периоде.

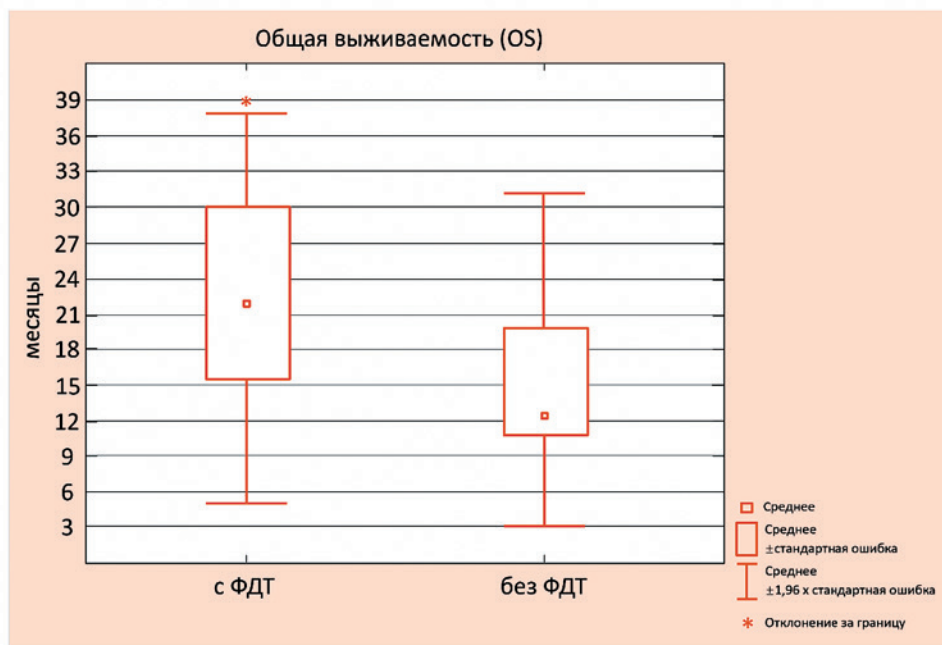


Рис. 3. Общая выживаемость (OS) у пациентов в группах с ФДТ и без ФДТ

Figure 3. Overall survival (OS) in patients in the PDT and non-PDT groups

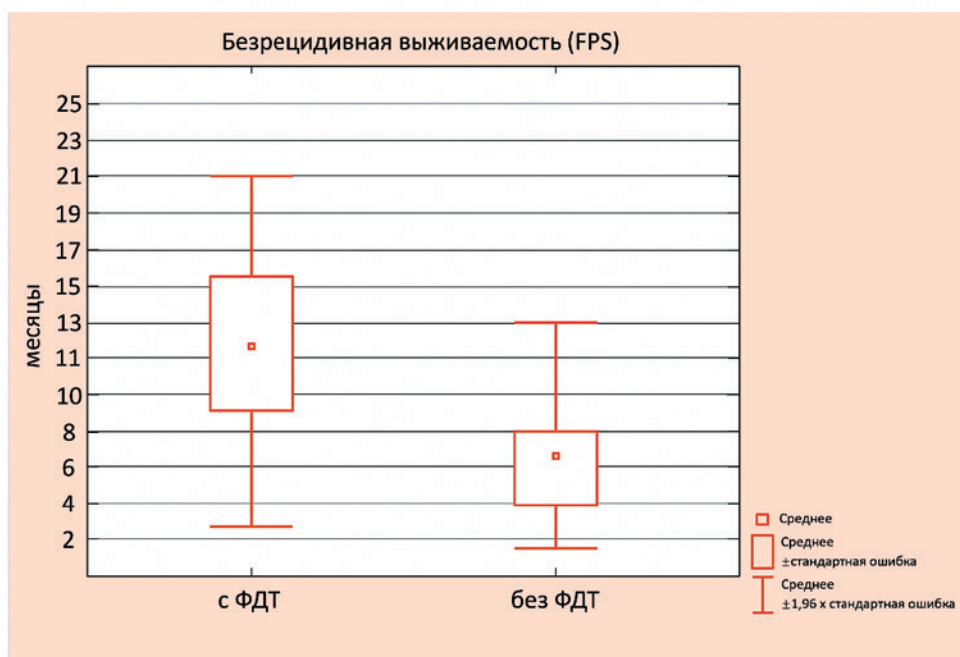


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (FPS) у пациентов в группах с ФДТ и без ФДТ

Figure 4. FPS in patients in the PDT and non-PDT groups

Клинический пример 1

Пациент Л., 57 лет, поступил в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2011 г. Жалобы при поступлении на припадок, начавшийся с системного головокружения, чувства нехватки воздуха, сердцебиения, внутренней дрожи, общей слабости. В течение последующих нескольких дней обонятельные галлюцинации, приступы «уже виденного» (*déjà vu*). Головные боли давящего характера преимущественно в теменной области, боли без тошноты и рвоты. По шкале Карновского 80 баллов, состояние стабильное, компенсированное по витальным функциям, умеренные интеллектуальные нарушения. Астенизирован, обстоятелен, некоторая вязкость мышления, снижение рефлексов на верхних конечностях. Ведущим в клинической картине заболевания является эпилептический синдром — вегетативно-висцеральный припадок без генерализации, гипертензионный синдром.

Из анамнеза известно, что в течение 3 лет беспокоила головная боль в теменной области, усиливающаяся после физической нагрузки, переутомления (работал сверхурочно). Ухудшение состояния с 2011 г., когда вечером развился припадок. В последующую неделю выполнено МРТ головного мозга, выявлено объемное образование правой височной доли размерами 21x10x9 мм. В связи с отсутствием квот региона больной лечился амбулаторно в течение 11 месяцев.

При проведении МРТ головного мозга от 09.2011 г. — объемное образование, активно накапливающее контраст, размерами 54x44x31 мм, смещение срединных структур 8 мм (выраженная отрицательная динамика). В течение последующих 3 месяцев слабость, головные боли, плохой сон, недомогание.

Офтальмолог — Vis. OD=0,6 sph-0,75 cyl-0,75ax=1,0. Vis. OS=1,0. Миопия слабой степени OD с астигматизмом. Умеренное расширение вен сетчатки. ЛОР — без патологии. Терапевт — данных за острую терапевтическую патологию не выявлено. ЭЭГ — выраженные диффузные изменения ирритативного характера с некоторым преобладанием в левом полушарии головного мозга.

Операция от 09.2011 г.: костно-пластическая трепанация черепа в правой височно-теменной области, микрохирургическое тотальное удаление опухоли височной доли под ультразвуковой навигацией. Фотодинамическая терапия 120 Дж/см².

По гистологическому и иммуногистохимическому исследованию опухолевой ткани выставлен диагноз: полиморфно-клеточная глиобластома, степень анаплазии IV, Ki 67 29 %, P53 высокий, MGMT+, IDHwt. Больной выписан на 14-е сутки в стабильном, компенсированном состоянии, без нарастания неврологического дефицита. По шкале Карновского 80 баллов. В последующем больной получил лучевую

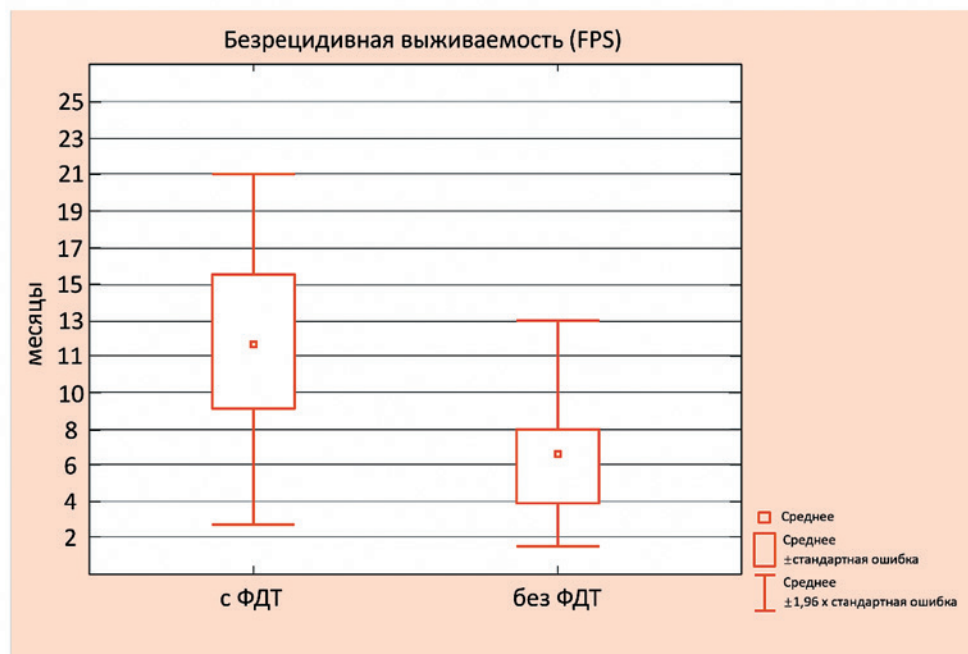


Рис. 5. Общая выживаемость (OS) у пациентов в группе с ФДТ и без ФДТ в зависимости от возраста

Figure 5. Overall survival (OS) in patients in the PDT and non-PDT groups depending on age

терапию суммарной общей дозой 72 Гр и химиотерапию темодалом 7 циклов. На август 2020 г. пациент был жив (рис. 6).

Клинический пример 2

Пациент З., 64 года, поступил в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2013 г. Жалобы на приступы головокружения с периодичностью 1–2 раза в день. Анамнез заболевания: больным себя считает с весны 2013 г., когда впервые появились головные боли, при обследовании на МРТ головного мозга от 08.2013 г. выявлено объемное образование левых теменной и височной долей. Объективный статус: состояние удовлетворительное, по шкале Карновского 70 баллов.

Неврологический статус: сознание ясное, контактен, адекватен. Речь не нарушена. Зрачки OD=OS, правильной формы, средней величины. Глазные щели OD=OS. Фотореакции живые, равные. Корнеальные рефлексы сохранены. Движение глазных яблок не ограничено. Нистагм установочный. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глотание, фонация не нарушены. Тонус мышц конечностей физиологический. Движения в конечностях — парез в левой стопе, преимущественно в пальцах. Глубокие сухожильные

рефлексы с конечностей живые, D=S. Нарушение температурной, глубокой, тактильной чувствительности не отмечается. Менингеальных симптомов нет. Патологических знаков нет. В позе Ромберга устойчив. Пальценосовая проба удовлетворительная.

Консультация нейроофтальмолога от 07.2013 г.: Vis OD=0,9; Vis OS=1,0. Зрачки D=S, реакция на свет и конвергенцию сохранена. Движения глазных яблок не ограничены. Глазное дно: диски зрительных нервов розовые с сероватым оттенком, границы четкие, артерии сужены. Поля зрения: небольшое сужение по всем меридианам. Заключение: гиперметропия слабой степени. Пресбиопия. Консультация ЛОР-врача — без патологии. Консультация невролога: в клинической картине преобладают афатические нарушения, вестибулярные пароксизмы на фоне постоянного приема конвулекса.

Оперирован в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова: костно-пластическая трепанация черепа в левой теменной области, микрохирургическое тотальное удаление опухоли теменной доли под контролем УЗИ-навигации. Фотодинамическая терапия 120 Дж/см².

Гистологическое заключение: полиморфноклеточная глиобластома. Ki 67 33 %, P53 высокий, MGMT+, IDHwt. В послеоперационном периоде проведена

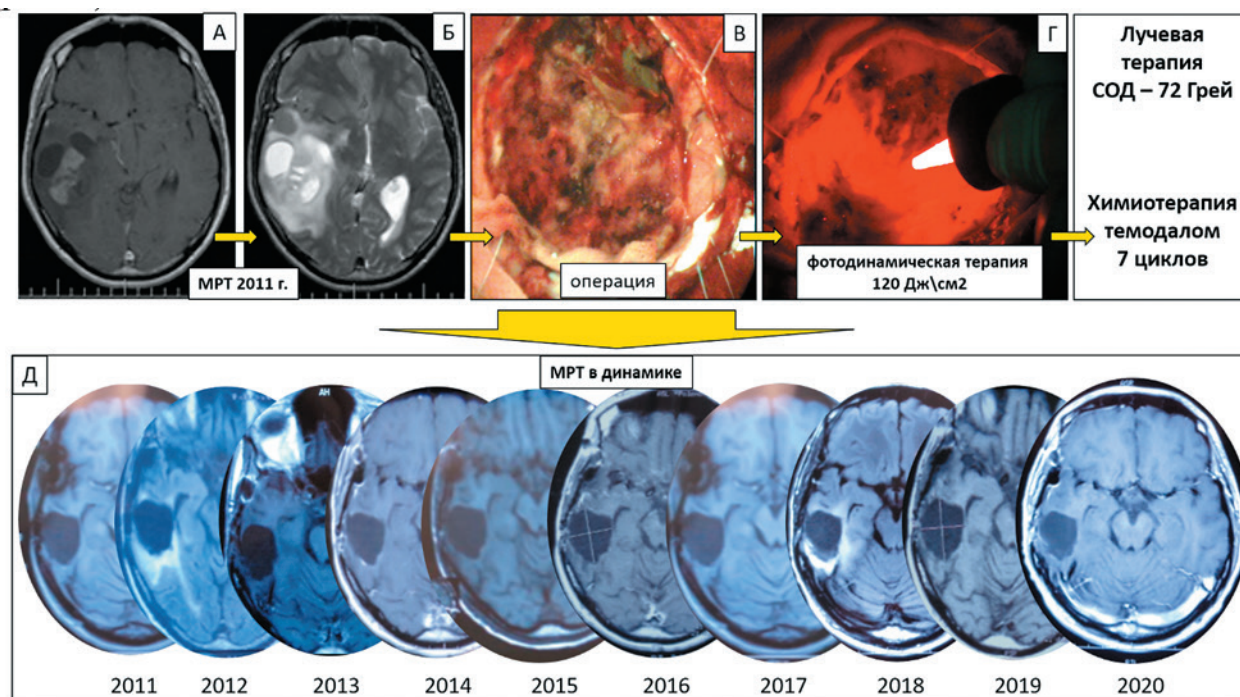


Рис. 6. Клинический пример 1

Примечание: А, В — МРТ головного мозга до операции; В — хирургический этап лечения; Г — сеанс фотодинамической терапии; Д — МРТ головного мозга в динамике по годам (от 2011 по 2020 гг.).

Figure 6. Clinical example 1

Notes: A, B — MRI of the brain before surgery; B — Surgical stage of treatment; G — Photodynamic therapy session; D — MRI of the brain over time (from 2011 to 2020).

лучевая терапия (РОД=2 Гр, СОД=62 Гр) и химиотерапия (6 курсов Темозоломида).

При проведении контрольной МРТ с контрастным усилением установлено тотальное удаление опухоли.

На МРТ головного мозга от 17.04.2014: сохраняется опухолевая киста 14x22 мм с накоплением контраста по периферии, зона отечно-опухолевых изменений до 40 мм с микрокровоизлияниями в ней. Очаги с кольцевидным типом накопления КВ на участке до 20 мм кпереди и выше кисты. Срединные структуры не смещены (рис. 7). На июнь 2019 г. пациент был жив.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие новые концепции и стратегии по применению ФДТ в лечении злокачественных глиом находятся в экспериментальной фазе *in vitro* и все еще требуют обширных исследований доказательств эффективности перед клиническим применением [7–25, 29–37, 39, 45, 49].

Что касается основных авторов и их вкладов, несколько ключевых исследователей сыграли решающую роль в продвижении как клинического, так и доклинического применения ФДТ в лечении злокачественных глиом.

Kostorn признан одним из пионеров применения ФДТ в нейрохирургии, его вклад послужил основой для разработки этого инновационного терапевтического подхода [14, 49]. С 1980-х гг. Kostorn активно участвовал в клиническом использовании ФДТ. Под его руководством ФДТ была применена для лечения злокачественных глиом. В своем отчете 1988 г. он исследовал применение ФДТ в лечении злокачественных опухолей головного мозга, в частности глиобластомы. В общей сложности 20 пациентов прошли ФДТ, которая включала введение производного гематопорфирина с последующим облучением светом 630 нм в дозе 40–120 Дж/см². Результаты показали медианную выживаемость в 5 месяцев для пациентов с рецидивирующей глиобластомой, выживаемость некоторых из них достигла 22 месяцев. Лечение хорошо переносилось, единственным наблюдаемым побочным эффектом была фототоксичность. Эти предварительные результаты показали, что ФДТ имеет значительный потенциал в качестве дополнительной терапии злокачественных глиом. Это стало важной вехой в лечении злокачественных опухолей головного мозга [14]. Исследования Kostorn продемонстрировали, что ФДТ в качестве дополнения к стандартной терапии приводит к повышению медианной выживаемости

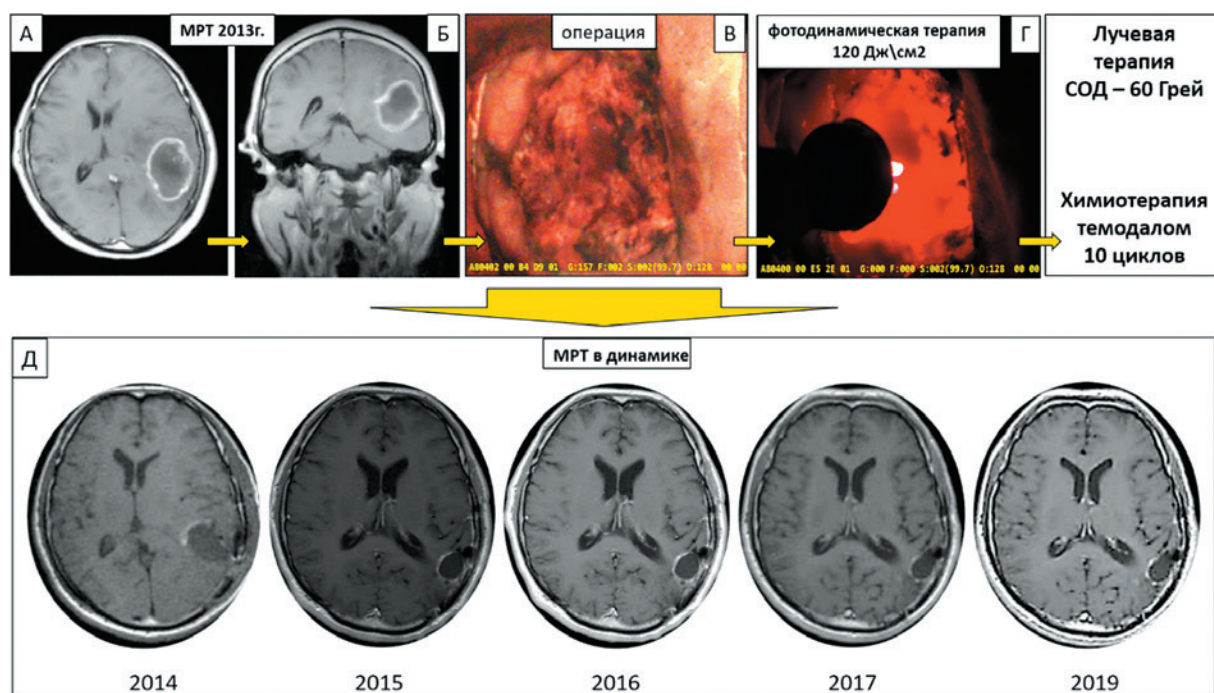


Рис. 7. Клинический пример 2

Примечания: А, Б — МРТ головного мозга до операции; В — хирургический этап лечения; Г — сеанс фотодинамической терапии; Д — МРТ головного мозга в динамике по годам (от 2014 по 2019 гг.).

Figure 7. Clinical example 2

Notes: A, B — MRI of the brain before surgery; B — Surgical stage of treatment; G — Photodynamic therapy session; D — MRI of the brain over time (from 2014 to 2019).

у пациентов с первичной и рецидивирующей глиобластомой по сравнению с одними лишь традиционными методами лечения. В одном из их метаанализов медиана общей выживаемости после ФДТ составила 22 месяца при первичной глиобластоме и 9 месяцев при рецидиве, по сравнению с 15 и 3 месяцами соответственно при стандартных подходах. Эти результаты подчеркивают потенциал ФДТ для избирательного уничтожения опухолевых клеток с сохранением здоровых тканей, что делает ее бесценным дополнением к нейроонкологической терапии [49].

В работе Akimoto в ходе клинических испытаний продемонстрирован потенциал ФДТ как части интраоперационной комбинированной терапии и фактора значительного улучшения общей выживаемости у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой и при ее рецидивах. В ключевое клиническое исследование II фазы было включено 22 пациента с морфологически подтвержденными злокачественными опухолями головного мозга, в том числе 13 больных с впервые диагностированной глиобластомой. В исследовании сообщается о 12-месячной общей выживаемости и 6-месячной безрецидивной выживаемости у 100 % пациентов, что подчеркивает эффективность ФДТ в улучшении результатов лечения. Важно отметить, что исследование было односторонним, без рандомизированной контрольной группы, а результаты в первую очередь сравнивались с историческими ориентирами, такими как протокол Stupp. Данное ограничение подчеркивает необходимость дальнейших рандомизированных клинических испытаний для подтверждения этих результатов. Тем не менее, работа Akimoto демонстрирует потенциал ФДТ в улучшении локального контроля опухоли, особенно в случаях агрессивных и трудно поддающихся резекции опухолей [43]. Кроме того, команда Akimoto обследовала еще трех пациентов с глиобластомой, которые получили дополнительное лечение в виде ФДТ. Постоперационная МРТ не показала рецидива опухоли в области проведенного сеанса ФДТ. Морфологическое исследование выявило, что глубина лечебного патоморфоза была от 9 до 18 мм (средняя глубина 12,7 мм), в пределах которой ткань демонстрировала характеристики глиоза, сопровождавшегося инфильтрацией Т-лимфоцитов и макрофагов, а также легкой дегенерацией стенок мелких сосудов. Однако опухолевая ткань все еще присутствовала за пределами глубины лечения. Это говорит о том, что ФДТ эффективно предотвращает ранний локальный рецидив, возможно, за счет активации иммунных механизмов, хотя опухолевая ткань остается за пределами обработанной глубины. Кроме того, команда Akimoto также провела фундаментальные исследования по ФДТ. Они изучили

влияние ФДТ (с использованием талапорфина натрия (NPe6) в качестве ФС) на механизмы гибели клеток глиобластомы человека. Исследование показало, что ФДТ индуцирует апоптоз, о чем свидетельствует повышение уровня лактатдегидрогеназы. Этот процесс ингибируется ингибитором апоптоза некростатином-1 и снижением уровня белков, связанных с апоптозом (RIP1, RIP3 и MLKL). Более того, при более низких концентрациях (25 мкг/мл) ФДТ индуцирует аутофагию, тогда как при более высоких концентрациях (50 мкг/мл) этот процесс не наблюдается. Полученные данные свидетельствуют о том, что некротическая гибель клеток, вызванная ФДТ, частично опосредована апоптотическим путем, что открывает новые возможности для понимания механизмов ФДТ при лечении злокачественных глиом [34].

Аналогичным образом исследовательская группа Kaneko в Японии подробно обсудила клиническое применение ФДТ при злокачественных глиомах, особенно при глиобластомах. Они провели метаанализ исследований использования ФДТ при глиомах высокой степени злокачественности, которые включали более 1000 пациентов. В этой работе сообщается о медиане общей выживаемости 16,1 месяца у лиц с впервые диагностированной глиобластомой и медиане общей выживаемости 10,3 месяца у пациентов при рецидиве глиобластомы. Хотя ФДТ показала многообещающие результаты в некоторых исследованиях, Kaneko и коллеги подчеркнули, что доказательства, полученные в контролируемых испытаниях, оценивающих ее преимущества в плане выживаемости, остаются ограниченными. Основными побочными эффектами, выявленными в отношении ФДТ, были транзиторная светочувствительность кожи и сетчатки, которую можно контролировать с помощью соответствующих защитных мер. Основываясь на этих результатах, группа пришла к выводу, что ФДТ является безопасной и эффективной методикой, при этом решающее значение в максимизации ее терапевтической эффективности имеет агрессивная резекция опухоли [40].

Профессор Кауе и его команда в Австралии добились значительного прогресса в изучении ФДТ глиом, внося вклад как в клинические, так и в лабораторные исследования. Они обсудили селективную цитотоксичность ФДТ в глиомах, подчеркнув ее способность нацеливаться на инфильтрирующие опухолевые клетки посредством специфического поглощения опухолью и активируемых светом ФС, что приводит к уменьшению количества опухолевых клеток. Клинические исследования также продемонстрировали, что ФДТ в качестве дополнения к хирургии положительно влияет на показатели выживаемости у пациентов с злокачественными глиомами, причем более высокие дозы лазерного облучения (>230 Дж/см²) коррелируют

с улучшением прогноза [18]. Кроме того, их команда систематически оценивала эффективность различных ФС. Так, гематопорфирин продемонстрировал значительно более высокое поглощение в злокачественных глиомах по сравнению с нормальной мозговой тканью, и его уровень поглощения положительно коррелировал с показателем выживаемости у пациентов с глиобластомой. В лабораторных исследованиях они также изучали другие ФС, такие как фталоцианин алюминия, который при активации светом 675 нм индуцировал селективный некроз опухолей, но требовал строгого контроля дозы, чтобы избежать повреждения нормального мозга. Кроме того, эта группа ученых идентифицировала аналог порфирина С, фотоактивность которого была сопоставима с гематопорфирином, но проявляла меньшую токсичность. Исследователи установили, что физико-химические свойства ФС, такие как их коэффициент распределения, влияют на процесс воздействия на опухоль, при этом нейтральные или катионные порфирины показали лучшие результаты [50]. Кауе и его коллеги также оптимизировали параметры ФДТ, обнаружив, что дозы гематопорфирина, превышающие 1 мг/кг, приводят к повреждению нормального мозга, в то время как фракционированные дозы или свет низкой мощности (например, 3125 мВт/см²) не дают значительного улучшения результатов лечения, что позволяет предположить, что текущие клинические протоколы могут нуждаться в корректировке. Хотя ФДТ продемонстрировала потенциал в лечении глиомы, Кауе и соавторы подчеркнули необходимость проведения широкомасштабных клинических испытаний для подтверждения ее эффективности и дальнейшей оптимизации протоколов ФДТ [25].

В клиническом исследовании Muller и коллеги оценили эффективность ФДТ у 112 пациентов со злокачественными глиомами, включая 96 больных с супратенториальными глиомами. Результаты показали медиану общей выживаемости 42 недели после ФДТ с 1-летней и 2-летней выживаемостью 40 % и 22 % соответственно. Примечательно, что лица с более высокой долей олигодендроглиальных компонентов в опухоли продемонстрировали более длительную выживаемость. Кроме того, у 75 % пациентов не было серьезных послеоперационных осложнений, что демонстрирует безопасность ФДТ и обеспечивает основу для дальнейшей оптимизации дозы [38]. Кроме того, Muller и его команда разработали систему мультиспектральной флуоресцентной визуализации для улучшения интраоперационной идентификации остаточной ткани глиомы во время ФДТ. Примечательно, что у пациентов, которым удалось полностью или почти полностью удалить флуоресцирующую ткань, наблюдалась значительно более длительная медиана общей выживаемости в 17,1 месяца [29].

Eljamel и его коллеги провели несколько исследований по применению ФДТ при лечении глиом, с особым акцентом на роли флуоресцентной диагностики в улучшении показателей резекции опухоли, продлении выживаемости и улучшении результатов лечения пациентов [31, 45, 47]. Ранние исследования показали, что ФДТ значительно увеличивает время до прогрессирования опухоли, снижает частоту местных рецидивов и увеличивает частоту тотальной резекции. Эта методика хорошо переносилась и показала потенциал в увеличении выживаемости у пациентов, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения ее роли в качестве адъювантного метода послеоперационного лечения [31]. В одноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании Eljamel оценил эффективность ФДТ у пациентов с глиобластомой. Результаты показали, что экспериментальная группа достигла средней общей выживаемости 52,8 недели, что значительно дольше, чем 24,6 недели, наблюдаемых в контрольной группе ($p < 0,01$). Кроме того, пациенты в экспериментальной группе продемонстрировали 20-балльное улучшение по шкале Карновского ($p < 0,05$), а время до прогрессирования опухоли увеличилось до 8,6 месяца по сравнению с 4,8 месяца в контрольной группе ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о том, что данная комбинированная терапия может значительно улучшить выживаемость у пациентов с глиобластомой. Кроме того, Eljamel с соавторами установил, что ФДТ эффективно разрушала остаточные опухолевые клетки после резекции, тем самым улучшая общую выживаемость пациентов. Исследователи пришли к выводу, что ФДТ может потенциально удвоить время выживаемости пациентов, и подчеркнули необходимость ее дальнейшей оптимизации для усиления терапевтического потенциала. Более того, ими было показано, что методика не только повышает точность хирургического вмешательства, но и обеспечивает экономическую целесообразность [45]. Всесторонний обзор Eljamel по применению ФДТ при злокачественных глиомах подчеркивает ее решающую роль в улучшении результатов лечения. Работы Eljamel настоятельно поддерживают интеграцию ФДТ в качестве селективного, чувствительного и безопасного метода лечения злокачественных глиом [47].

Работа, выполненная в РНХИ им. А. Л. Поленова, имеет положительное преимущество в том, что проведена на базе одного центра и все пациенты проходили хирургический этап и ФДТ по одной схеме, с одним ФС. Также наше исследование носило сравнительный характер и имела репрезентативная контрольная группа пациентов. Мы не выявили побочных эффектов, связанных с методикой проведения ФДТ как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Все пациенты переносили методику удовлетворительно. Нам удалось показать, что использование ФДТ

в лечении глиобластом повышает как медиану безрецидивной выживаемости, так и общую выживаемость у пациентов в сравнении с лицами, не получавшими ФДТ (безрецидивная выживаемость: 11,9 против 7,6 месяца соответственно, и общая выживаемость: 21,5 против 13,1 месяца соответственно). Нашей команде удалось обнаружить, что частота местных рецидивов была значительно ниже в группе с ФДТ, чем в группе без ФДТ (50,8 % против 84,1 %), а частота отдаленных рецидивов и диссеминации была также ниже в группе с ФДТ, чем в группе без ФДТ (20,5 % против 44,3 %).

Исследование ФДТ при лечении злокачественных глиом — увлекательная область медицинской науки, открывающая новые перспективы в борьбе с этой агрессивной формой опухоли головного мозга. Предыдущие и текущие исследования *in vivo*, а также клинический опыт у пациентов демонстрируют многообещающие результаты, подтверждающие эффективность ФДТ как эффективного и все более популярного метода лечения злокачественных глиом [8–23, 27, 29, 33–48]. Наиболее важным результатом данного исследования является значительное улучшение медианной выживаемости пациентов, получавших ФДТ в рамках лечения. Во многих случаях наблюдалась длительная выживаемость без прогрессирования заболевания, что является важным шагом в борьбе с этим серьезным недугом. Эти результаты свидетельствуют о том, что ФДТ может стать ценной альтернативой традиционным методам лечения глиом, таким как хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия, которые часто сопровождаются значительными побочными эффектами и демонстрируют ограниченную эффективность [9, 11, 15, 19, 22, 29, 33–39, 47]. Кроме того, исследования ФДТ показали, что эта терапия может стимулировать иммунный ответ организма против раковых клеток. Данное открытие особенно многообещающее, поскольку оно подчеркивает потенциал ФДТ как инструмента для индукции защитного ответа против глиом, что может дополнительно способствовать уничтожению опухоли [10–19, 22, 27, 38]. Следует подчеркнуть, что результаты клинических исследований с участием пациентов единогласно свидетельствуют о преимуществах использования ФДТ в лечении глиом [10–46]. Это важное свидетельство перспективности данной терапии и ее потенциальной возможности изменить стандарты лечения этого сложного заболевания. Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, необходимы дальнейшие исследования для оптимизации параметров ФДТ, включая выбор подходящих ФС, параметров светового излучения и комбинированных методов лечения. Более того, ключевой задачей является адаптация ФДТ к ситуации конкретного пациента с учетом различий в стадии

заболевания и цитогенетики опухоли. Эти выводы подчеркивают важность продолжения исследований ФДТ как перспективной стратегии лечения больных с глиомами. Дальнейшее развитие данной области медицины может принести значительную пользу пациентам, увеличив качество и продолжительность жизни, а также повлиять на будущие стандарты лечения этого сложного и смертельного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжение исследований применения ФДТ как инновационного подхода к комплексной терапии злокачественных глиом, безусловно, является шагом в правильном направлении и может привести к новым важным открытиям. Новизна нашего исследования заключается в уникальном подходе к применению ФДТ в клинической практике. Фотодинамическая терапия является отличным дополняющим методом лечения злокачественных глиом, повышая уровень общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, не трудна в своем исполнении и применении и имеет минимальные побочные эффекты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-Oncology*. 2021;23:III1–III105. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAB200>
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncology*. 2021;23:1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>

3. Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М. и др. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2023;87(1):25–34. <https://doi.org/10.17116/neiro20238701125>
- Rynda AYU, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of malignant gliomas. *Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni NN Burdenko*. 2023;87(1):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro20238701125>
4. Cesca BA, San Martin KP, Caverzan MD, et al. State-of-the-art photodynamic therapy for malignant gliomas: innovations in photosensitizers and combined therapeutic approaches. *Explor Target Antitumor Ther*. 2025;28(6):1002303. <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002303>. eCollection 2025
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
6. Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М. и др. Малоинвазивное хирургическое лечение глиобластом методом интерстициальной фотодинамической терапии. *Злокачественные опухоли*. 2025;15(1):35–49. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>
- Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Minimally invasive surgical treatment of glioblastomas using interstitial photodynamic therapy. *Malignant Tumors*. 2025;15(1):35–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>
7. Leroy HA, Baert G, Guerin L, et al. Interstitial photodynamic therapy for glioblastomas: a standardized procedure for clinical use. *Cancers*. 2021;13(22). <https://doi.org/10.3390/cancers13225754>
8. Рында А. Ю., Олюшин Д. М., Ростовцев Д. М. и др. Результаты микрохирургической резекции глиобластом под эндоскопическим и флуоресцентным контролем. *Biomedical Photonics*. 2024;13(3):20–30. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30>
- Rynda AYU, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Results of microsurgical resection of glioblastomas under endoscopic and fluorescent control. *Biomedical Photonics*. 2024;13(3):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30>
9. Dupont C, Baert G, Mordon S, et al. Parallelized Monte-Carlo dosimetry using graphics processing units to model cylindrical diffusers used in photodynamic therapy: From implementation to validation. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:351–360. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.020>
10. Олюшин В. Е., Куканов К. К., Нечаева А. С. и др. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии. *Biomedical Photonics*. 2023;12(3):25–35. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>
- Olyushin VE, Kukanov KK, Nechaeva AS, et al. Photodynamic therapy in neurooncology. *Biomedical Photonics*. 2023;12(3):25–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>
11. Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М. и др. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024;124(6):54–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>
- Rynda AYU, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>
12. Vermandel M, Quidet M, Vignion-Dewalle A, et al. Comparison of different treatment schemes in 5-ALA interstitial photodynamic therapy for high-grade glioma in a preclinical model: an MRI study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;25:166–176. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.12.003>
13. 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;1:5–14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>
- Rynda AYU, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. *Surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(1):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>
14. Kostron H, Fritsch E, Grunert V. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: a phase I/II trial. *Br J Neurosurg*. 1988;2(2):241–248. <https://doi.org/10.3109/02688698808992675>
15. Рында А. Ю., Забродская Ю. М., Олюшин В. Е. и др. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом. *Архив патологии*. 2021;83(5):13–20. <https://doi.org/10.17116/патол20218305113>
- Rynda AYU, Zabrodskaya YuM, Olyushin VE, et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2021;83(5):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/патол20218305113>
16. Leroy HA, Guérin L, Lecomte F, et al. Is interstitial photodynamic therapy for brain tumors ready for clinical practice? A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;36:102492. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102492>
17. 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;10(4):35–43. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>
- Rynda AYU, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma. *Biomedical Photonics*. 2021;10(4):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>
18. Stylli SS, Kaye AH. Photodynamic therapy of cerebral glioma — a review. Part II — clinical studies. *J Clin Neurosci*. 2006;13(7):709–717. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.012>
19. Рында А. Ю., Ростовцев Д. М., Олюшин В. Е., Забродская Ю. М. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодитазином». *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2017;176(5):10–15.

- Rynda AYu, Rostovtsev DM, Olyushin VE, Zabrodskaya YuM. Fluorescence-guided resection of glioma using “photoditazin”. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(5):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>
20. Messina S, Zuchegna C, Bruzzi M. Chemotherapeutic nanoparticles for glioblastoma. *Front Oncol*. 2025;15:1641752. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1641752>
 21. Popovic EA, Kaye AH, Hill JS. Photodynamic therapy of brain tumors. *J Clin Laser Med Surg*. 1996;14(5):251–261. <https://doi.org/10.1089/clm.1996.14.251>
 22. Rynda AY, Rostovtsev DM, Zabrodskaya YM, et al. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas — results. *J Neurooncol*. 2024;166:309–319. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04559-1>
 23. Quach S, Schwartz C, Aumiller M, et al. Interstitial photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol*. 2023;162:217–223. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04284-9>
 24. Rynda AY, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Patients with Long-Term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *Neurosci Behav Physi*. 2024;54:1215–1221. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01717-4>
 25. Stylli SS, Kaye AH, MacGregor L, et al. Photodynamic therapy of high grade glioma — long term survival. *J Clin Neurosci*. 2005;12(4):389–398. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.01.006>
 26. Zhang J, Yan X, Gao X, et al. Three decades of photodynamic therapy for glioblastoma: a comprehensive scientometric analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2025;53:104533. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2025.104533>
 27. Rynda AY, Olyushin V, Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the structure of complex treatment of gliomas. *Neurosurgery*. 2024;70(1):196. https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002809_1244
 28. Fujimoto Y, Fujita Y, Tanaka K, et al. Clinical benefits of photodynamic therapy using talaporfin sodium in patients with isocitrate dehydrogenase — wildtype diagnosed glioblastoma: a retrospective study of 100 cases. *Neurosurgery*. 2025;96(6):1374–1385. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003247>
 29. Muller PJ, Wilson BC. Photodynamic therapy of brain tumors — a work in progress. *Lasers Surg Med*. 2006;38(5):384–389. <https://doi.org/10.1002/lsm.20338>
 30. Rynda AY, Olyushin V, Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas — results. *Neurosurgery*. 2025;71(1):54. https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003360_209
 31. Eljamel MS. Photodynamic applications in brain tumors: a comprehensive review of the literature. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010;7(2):76–85. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.02.002>
 32. Rynda A, Olyushin V, Rostovtsev D. Immunotherapy in the complex treatment of HGG. *Neuro-Oncology*. 2021;23(2):47. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab180.164>
 33. Olyushin V, Rynda A, Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells as part of the complex treatment of patients with malignant gliomas. *Annals of Oncology*. 2020;31(4):405. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.493>
 34. Akimoto J, Fukami S, Suda T, et al. First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma. *Brain Tumor Pathol*. 2019;4:144–151. <https://doi.org/10.1007/s10014-019-00351-0>
 35. Rynda AYu, Rostovtsev DM, Olyushin VE, et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). *Biomedical Photonics*. 2020;9(2):45–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54>
 36. Vermandel M, Quidet M, Vignion-Dewalle AS, et al. Comparison of different treatment schemes in 5-ALA interstitial photodynamic therapy for high-grade glioma in a preclinical model: An MRI study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;25:166–176. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.12.003>
 37. Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М. и др. Результаты использования интраоперационного флюоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко*. 2021;85(4):20–28. <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>
 38. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, Zabrodskaya YuM, Tastanbekov MM, Papayan GV. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni NN Burdenko*. 2021;85(4):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>
 39. Yang VX, Muller PJ, Herman P, et al. A multispectral fluorescence imaging system: design and initial clinical tests in intra-operative Photofrin-photodynamic therapy of brain tumors. *Lasers Surg Med*. 2003;32(3):224–232. <https://doi.org/10.1002/lsm.10131>
 40. Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Забродская Ю. М. Интраоперационная микроскопия стимулированного комбинационного рассеяния (SRS) в хирургии глиом головного мозга. Обзор литературы. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2017;IX(3):64–73.
 41. Rynda AYu, Olyushin VE, Zabrodskaya YuM. Intraoperative stimulated combined scattering (SRS) microscopy in brain glioma surgery. A literature review. *Russian Neurosurgical Journal named after professor AL Polenov*. 2017;IX(3):64–73. (In Russ.)
 42. Kaneko S, Fujimoto S, Yamaguchi H, et al. Photodynamic Therapy of Malignant Gliomas. *Progress in Neurological Surgery*. 2018;32:1–13. <https://doi.org/10.1159/000469675>
 43. Рында А. Ю., Олюшин В. Е., Ростовцев Д. М. и др. Возможности интерстициальной фотодинамической терапии в лечении глиобластом головного мозга. *Biomedical Photonics*. 2025;14(1):4–19. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2025-14-1-4-19>
 44. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Possibilities of interstitial photodynamic therapy in the treatment of brain glioblastoma. *Biomedical Photonics*. 2025;14(1):4–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2025-14-1-4-19>
 45. Zimmermann A, Ritsch-Marte M, Kostro H. mTHPC-mediated photodynamic diagnosis of malignant brain tumors.

Photochem Photobiol. 2001;74(4):611–616. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2001\)074<0611:Mmpdom>2.0.Co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2001)074<0611:Mmpdom>2.0.Co;2)

43. 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;119(4):845–852. <https://doi.org/10.3171/2013.7.Jns13415>

44. 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;X(1):97–110.

Rynda AYu, Rostovtsev DM, Olyushin VE. Fluorescence-Guided Resection of Glioma — literature review. *Russian Neurosurgical Journal named after professor AL Polenov.* 2018;X(1):97–110. (In Russ.)

45. Eljamel MS. New light on the brain: the role of photosensitizing agents and laser light in the management of invasive intracranial tumors. *Technol Cancer Res Treat.* 2003;2(4):303–309. <https://doi.org/10.1177/153303460300200404>

46. Rynda A, Olyushin V, Rostovtsev D, Zabrodskaya Y. Influence of the expression of ABCG2 transporters on the results of photodynamic therapy in malignant gliomas. *Annals of Oncology.* 2021;32(5):S523. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.026>

47. Eljamel MS. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): past, present and future. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2008;5(1):29–35. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2008.01.006>

48. Rynda A, Olyushin V, Rostovtsev D, Zabrodskaya Y. Long-term survival following photodynamic therapy for malignant glioma depending on MGMT status. *Annals of Oncology.* 2020;31(4):S402. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.486>

49. Kostrom H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. *Methods Mol Biol.* 2010;635:261–280. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-697-9_17

50. Stylli SS, Kaye AH. Photodynamic therapy of cerebral glioma—a review Part I—a biological basis. *J Clin Neurosci.* 2006;13(6):615–625. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.11.014>

Информация об авторах:

Рында Артемий Юрьевич — кандидат медицинских наук, нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия, artemii.rynda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>;

Олюшин Виктор Емельянович — доктор медицинских наук, профессор отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия, fed_56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>;

Ростовцев Дмитрий Михайлович — доктор медицинских наук, отделение хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия, dok79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>;

Забродская Юлия Михайловна — доктор медицинских наук, заведующий отделением патоморфологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия, zabryulia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>;

Папаян Гарри Вазгенович — кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, pgarry@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>;

Улитин Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; заведующий нейрохирургическим отделением № 4, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>.

Вклад авторов:

Рында А. Ю. — разработка концепции, заполнение базы данных на пациентов, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, статистическая обработка результатов, написание статьи, утверждение окончательного текста статьи; Олюшин В. Е. — разработка концепции, значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, подбор пациентов в группы исследования, утверждение окончательного текста статьи; Ростовцев Д. М. — выполнение лабораторных исследований, подбор пациентов в группы исследования, научное, техническое редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи; Забродская Ю. М. — выполнение лабораторных исследований, научное, техническое редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи; Папаян Г. В. — выполнение лабораторных исследований, научное, техническое редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи; Улитин А. Ю. — разработка концепции, научное, техническое редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи.

Authors information:

Artemii Yu. Rynda, MD, PhD, Neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, St. Petersburg, Russia, artemii.rynda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>;

Viktor E. Olyushin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Brain and Spinal Cord Tumor Surgery No. 1, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, St. Petersburg, Russia, fed_56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>;

Dmitry M. Rostovtsev, MD, PhD, DSc, Department of Brain and Spinal Cord Tumor Surgery No. 1, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, St. Petersburg, Russia, dok79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>;

Yulia M. Zabrodskaya, MD, PhD, DSc, Head of the Pathomorphology Department, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, St. Petersburg, Russia, zabryulia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>;

Garry V. Papayan, PhD in Technology, Senior Researcher, Research Institute of Microcirculation and Myocardial Metabolism and Senior Researcher, St. Petersburg, Russia, pgarry@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>;

Aleksey Yu. Ulitin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurosurgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Head of Neurosurgical Department No. 4, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>.

Contribution of the authors:

Rynda A. Yu. — development of the concept, filling out the patient database, significant contribution to the analysis and interpretation of data, statistical processing of results, writing the article, approval of the final text of the article; Olyushin V. E. — development of the concept, significant contribution to the analysis and interpretation of data, selection of patients into study groups, approval of the final text of the article; Rostovtsev D. M. — performing laboratory tests, selecting patients into study groups, scientific and technical editing of the article text, approval of the final text of the article; Zabrodskeya Yu. M. — carrying out laboratory research, scientific and technical editing of the article text, approval of the final text of the article; Papayan G. V. — carrying out laboratory research, scientific and technical editing of the article text, approval of the final text of the article; Ulitin A. Yu. — development of the concept, scientific and technical editing of the article text, approval of the final text of the article.

Поступила в редакцию / Received: 28.08.2025

Принята к публикации / Accepted: 01.11.2025
