

КЛИНИЧЕСКОЕ ВНЕДРЕНИЕ И НАУЧНОЕ РАЗВИТИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ В 2010-2020 ГГ.

Е.В. Филоненко

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

Резюме

В последние годы развитие методов фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД) в России характеризуется интенсивным подъемом, стабильно растущим интересом к методу специалистов различных медицинских специальностей, повышением уровня оснащённости больниц необходимым оборудованием для проведения ФД и ФДТ, появлением на фармацевтическом рынке новых фотосенсибилизаторов, повышением уровня доверия пациентов к указанным методам. В настоящем исследовании проанализирована динамика развития клинического применения и научных разработок ФД и ФДТ в последнее десятилетие в России по объемам госзакупок фотосенсибилизаторов, а также по активности научно-исследовательской работы в области ФД и ФДТ по числу кандидатских и докторских диссертаций по данной тематике и по числу научных публикаций в РИНЦ. Проанализированы 688 договоров на поставку фотосенсибилизаторов для клинического применения. Анализ показал стабильный ежегодный рост объема госзакупок фотосенсибилизаторов, увеличение числа субъектов РФ и клинических центров, осуществляющих закупку фотосенсибилизаторов через портал www.zakupki.gov.ru. С 2014 по 2020 гг. общий объем госзакупок всех фотосенсибилизаторов увеличился в 8 раз (с 36,42 млн. руб. (3,58 тыс. упаковок) до 307,37 млн. руб. (18,99 тыс. упаковок)). Ежегодный прирост объема госзакупок в численном выражении за предыдущие 6 лет составил от 9,4% до 63,2% в разные годы. Основная доля госзакупок фотосенсибилизаторов приходится на Москву и Санкт-Петербург, однако в последние годы заметна тенденция увеличения объемов продаж фотосенсибилизаторов в регионах. Так, за последние годы значительно выросла доля закупок фотосенсибилизаторов в субъектах РФ с населением менее 1 млн человек (с 2,9% от общего числа закупок в 2014 г. до 25,3% в 2020 г.). Также в последние годы наблюдается значительный рост активности научно-исследовательской работы в области ФД и ФДТ. Число кандидатских и докторских диссертаций, защищенных по тематике фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, в последние годы стабильно велико и, по некоторым научным специальностям, достигает 2-3% от общего числа диссертаций, защищенных по данным специальностям. Прирост общего числа публикаций за 10 лет по данным РИНЦ составил 224% (с 218 публикаций в 2014 г. до 489 публикаций в 2019 г.). Полученные результаты подтверждают растущий спрос на фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики в клинической практике, расширение географии использования методов, а также стабильный интерес к данной тематике в научно-исследовательской среде.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, государственные закупки, хлорин еб, фталоцианин алюминия, 5-аминолевулиновая кислота, метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты

Для цитирования: Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг. // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-4-22

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

CLINICAL IMPLEMENTATION AND SCIENTIFIC DEVELOPMENT OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN RUSSIA IN 2010-2020

Filonenko E.V.

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

Abstract

In recent years, the development of methods of photodynamic therapy (PDT) and photodynamic photodiagnostics (PD) in Russia is characterized by an intensive rise, steadily growing interest of specialists from various medical specialties in the method of specialists from various medical specialties, an increase in the level of equipment number of hospitals with the necessary equipment for performing PD and PDT, the and the emergence of new photosensitizers on the pharmaceutical market, and an increasing increase in the level of patients' confidence in these methods. This study analyzes the dynamics of the development of the clinical application and scientific developments of PD and PDT over the past decade in Russia in terms of the volume of public procurement of photosensitizers, as well as the activity of research work in the field of PD and PDT, the number of candidate and doctoral dissertations theses on this topic and the number of scientific publications in the

RSCI. 688 contracts for the supply of photosensitizers for clinical use were analyzed. The analysis showed a stable annual growth in the volume of public procurement of photosensitizers, an increase in the number of subjects of the Russian Federation and clinical centers that purchase photosensitizers through the portal www.zakupki.gov.ru. From 2014 to 2020, the total volume of public procurement of all photosensitizers increased by 8 times (from 36.42 million rubles (3.58 thousand packages) to 307.37 million rubles (18.99 thousand packages)). The annual increase in the volume of public procurement in numerical terms over the previous 6 years ranged from 9.4% to 63.2% in different years. The main share of state purchases of photosensitizers falls on Moscow and St. Petersburg, h. However, in recent years there has been a noticeable trend towards an increase in sales of photosensitizers in the regions. Thus, in recent years, the share of purchases of photosensitizers in the constituent entities of the Russian Federation with a population of less than 1 million people has significantly increased (from 2.9% of the total number of purchases in 2014 to 25.3% in 2020). Also, in recent years, there has been a significant increase in the activity of research work activity in the field of PD and PDT. The number of defended candidate and doctoral dissertations theses defended in the field of PD and PDT photodynamic therapy and fluorescent diagnostics has been steadily high in recent years and, in some scientific specialties, reaches 2-3% of the total number of defended dissertations theses defended in these specialties. The increase in the total number of publications over 10 years according to the RSCI was 224% (from 218 publications in 2014 to 489 publications in 2019), according to the RSCI. The results obtained confirm the growing demand for photosensitizers for photodynamic therapy and fluorescence diagnostics in clinical practice, the expansion of the geography of the use of methods, as well and the stable interest in this topic in the research environment.

Keywords: photodynamic therapy, fluorescent diagnostics, public procurement, chlorin e6, aluminum phthalocyanine, 5-aminolevulinic acid, 5-aminolevulinic acid methyl ester.

For citations: Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 4–22 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-4-22

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

История применения в клинической практике фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД) насчитывает более 100 лет в мире и около 30 лет в России [1,2,3,4]. Преимуществами метода ФДТ являются направленность воздействия на опухолевые очаги и высокая эффективность при отсутствии системной токсичности. Метод успешно применяется в клинической онкологии. При многих онкологических заболеваниях ФДТ позволяет достичь результатов, недоступных при использовании других методов противоопухолевой терапии. Так, метод эффективен даже при ряде метастатических форм злокачественных новообразований, в случаях когда другие методы уже не применимы. Кроме этого, проведение ФДТ позволяет избежать появления грубых рубцов при лечении предрака и раннего рака, что очень важно, например, в гинекологии при лечении пациенток детородного возраста; достичь хорошего косметического эффекта, минимально травмировать окружающие опухоль здоровые ткани при лечении опухолей на лице и т.д. Проведение ФДТ операционного поля после хирургического удаления опухоли (локализованной, например, в мочевом пузыре, головном мозге и др.) дает возможность значительно снизить риск возникновения рецидивов [5,6,7,8,9]. В свою очередь, ФД успешно применяется с целью ранней диагностики заболевания, а также для уточнения границ уже выявленного новообразования и выявления дополнительных очагов при проведении хирургического лечения с целью более радикального удаления опухоли и уменьшения вероятности возник-

новения рецидивов. Комбинация ФД и ФДТ является признанной методикой онкологической тераностики [10,11,12,13,14,15].

Как показывает международный опыт, кроме онкологии, ФД и ФДТ находят широкое применение в различных областях медицины: в лечении инфекционных заболеваний, в дерматологии, нейрохирургии, офтальмологии, стоматологии и др.

В России начало клинического применения методов ФД и ФДТ относится к 1992 г., когда завершились доклинические исследования первого отечественного фотосенсибилизатора фотогем. После получения разрешения Минздрава России, метод ФДТ был впервые применен в клинической практике в России, в рамках I фазы клинических испытаний фотогема в МНИОИ им. П.А. Герцена (В.В. Соколов, Е.В. Филоненко) и в Центре Лазерной медицины (Е.Ф. Странадко) [1]. С 1992 г. по 2011 г. шел этап доклинического и клинического изучения новых отечественных фотосенсибилизаторов, разработки оптимальных методик ФД и ФДТ и эффективных медицинских технологий на их основе. Данная работа была проведена при активном участии группы молодых ученых из МНИОИ им. П.А. Герцена, которым удалось объединить усилия специалистов из многих других учреждений – химиков-синтетиков, физиков, биологов, клиницистов, и вместе пройти путь от формирования идеи, через разработку новых молекул фотосенсибилизаторов и опытно-конструкторских образцов лазерной аппаратуры для ФД и ФДТ, освоения промышленного производства отечественных лекарств и лазерной аппа-

ратуры, до широкого внедрения методов ФД и ФДТ в клиническую практику в регионах России. Данная многоступенчатая и разнонаправленная работа была оценена присуждением Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники в 2011 г. Со временем, специалисты объединились в Российскую Фотодинамическую Ассоциацию (РФА) для развития и продвижения метода в России и популяризации российского опыта за рубежом.

В настоящее время, спустя годы плодотворной работы РФА, методы ФД и ФДТ включены в онкологические стандарты и клинические рекомендации по ряду нозологий (с 2012 г.), а также в программу государственного финансирования лечения с использованием данных методов по системе ОМС (с 2013 г.). Итогом деятельности профильного профессионального сообщества РФА стало создание условий, в том числе и экономических, для широкого развития данных методов в клинической практике. Ключевым моментом, повлиявшим на начало бурного внедрения метода в широкую клиническую практику в России было включение методов в список лечебных мероприятий, осуществляемых в рамках государственных гарантий в 2013 г. По данным IMS Health, объем российского рынка препаратов на основе фотосенсибилизаторов, в 1-м полугодии 2014 г. составил 33 млн руб., увеличившись по сравнению с тем же периодом 2013 г. на 90%, т.е. практически в два раза [16].

В последние годы развитие методов ФД и ФДТ в России характеризуется интенсивным подъемом, стабильно растущим интересом к методу специалистов различных медицинских специальностей, повышением уровня оснащенности больниц необходимым оборудованием для проведения ФД и ФДТ, появлением на фармацевтическом рынке новых фотосенсибилизаторов, повышением уровня доверия пациентов к указанным методам. Также, традиционно, ФД и ФДТ являются теми научными направлениями, которые востребованы для новейших разработок учеными всего мира, включая Россию. Одним из показателей этого является то, что в нашей стране ежегодно растет число диссертаций, защищаемых в области ФД и ФДТ. Наряду с этим увеличивается и число научных исследований в этой области. Особенно явно в последние несколько лет заметен рост интереса к ФД и ФДТ в регионах.

Целью настоящего исследования являлся анализ динамики развития клинического применения и научных разработок ФД и ФДТ в последнее десятилетие в России. Данные показатели оценивали: по объемам договоров (по данным сайта www.zakupki.gov.ru) в рамках госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации, по конкретным препаратам и медицинским учреждениям, в которых данный метод внедрен в клиническую практику; а также по активности научно-исследовательской работы

в области ФД и ФДТ, оцененной по числу кандидатских и докторских диссертаций по данной тематике и по числу научных публикаций в РИНЦ.

Материалы и методы

Активность научно-исследовательской работы в области ФД и ФДТ оценивали по числу защищенных диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по указанной тематике за последние 9 лет (2012–2020 гг.). Оценивали динамику числа защищенных диссертаций по годам и долю целевых диссертаций от общего числа защищенных диссертаций по отдельным специальностям. Источником сведений о защите кандидатских и докторских диссертаций являлся официальный сайт Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации www.vak.minobrnauki.gov.ru. Выборка анализируемых диссертационных работ была ограничена периодом, за который диссертации представлены в архиве ВАК на сайте www.vak.minobrnauki.gov.ru – с 2012 г., до этого периода информация на сайте отсутствует.

Также было проанализировано число научных публикаций в базе данных РИНЦ (www.elibrary.ru) за 2010–2019 гг. Была оценена динамика изменения числа полнотекстовых научных статей, тезисов научных докладов и патентов по тематике ФД и ФДТ по годам. В анализ не были включены публикации 2020 г. в связи с тем, что многие периодические издания размещают материалы в РИНЦ со значительным опозданием.

Широту клинического использования методов в России оценивали путем анализа данных по объемам договоров в рамках госзакупок фотосенсибилизаторов, предназначенных для проведения ФД и ФДТ в клинических центрах, реализованных с использованием портала www.zakupki.gov.ru. Объемы закупок анализировали в денежном и численном (число закупленных упаковок фотосенсибилизаторов) выражении, а также по числу клинических учреждений,купающих фотосенсибилизаторы для проведения ФДТ. Для анализа использовали данные за 2014–2020 гг. (до 2014 г. информация по данному вопросу недоступна).

Результаты

Развитие научных исследований в области ФД и ФДТ за последнее десятилетие

Анализ развития ФД/ФДТ как отдельного научного направления был проведен по числу защит кандидатских и докторских диссертаций, данные о которых опубликованы на официальном сайте ВАК (vak.minobrnauki.gov.ru). Также было проанализировано число научных публикаций в базе данных РИНЦ (www.elibrary.ru). Была оценена динамика изменения числа

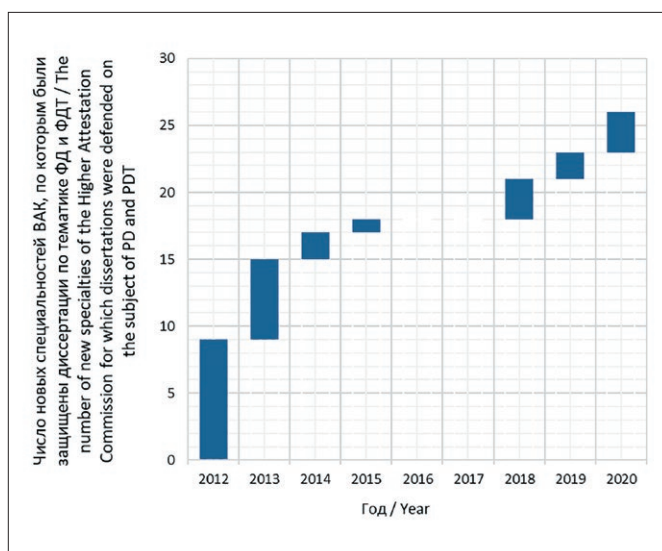
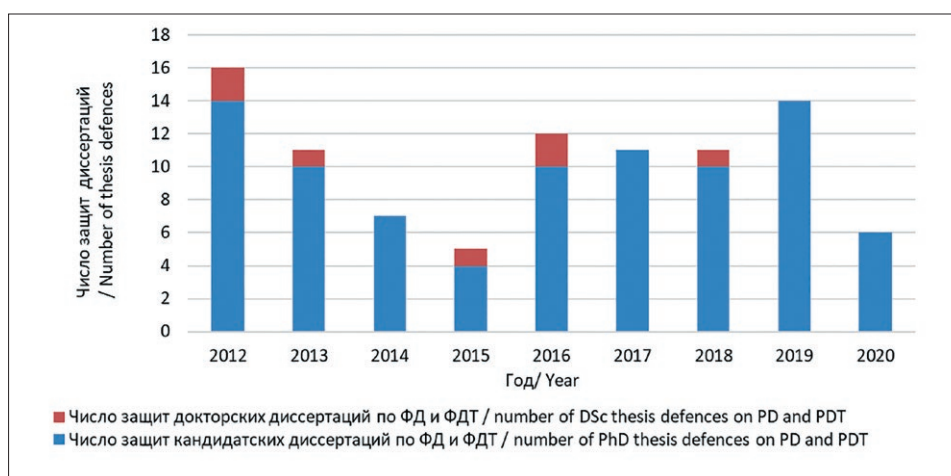
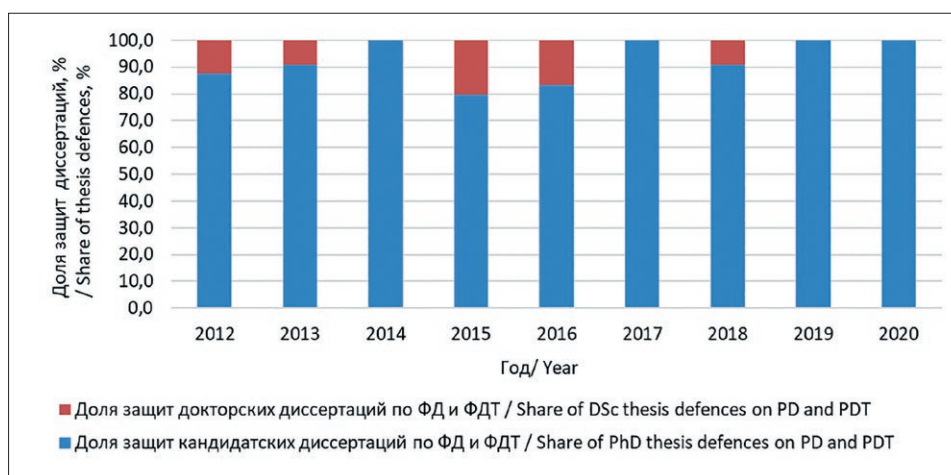


Рис. 1. Ежегодный прирост числа специальностей ВАК, по которым были защищены диссертации по тематике ФД и ФДТ и данные о которых были опубликованы на официальном сайте ВАК (vak.minobrnauki.gov.ru) в 2012-2020 гг.

Fig. 1. The annual increase in the number of specialties of the Higher Attestation Commission, for which theses on PD and PDT were defended and data on which were published on the official website of the Higher Attestation Commission (vak.minobrnauki.gov.ru) in 2012-2020.



а



б

Рис. 2. Распределение защит кандидатских и докторских диссертаций по ФД и ФДТ по годам: а – в абсолютных числах; б – в процентном соотношении.

Fig. 2. Distribution of defenses of candidate and doctoral theses in PD and PDT by years: а – absolute values; б – relative values.

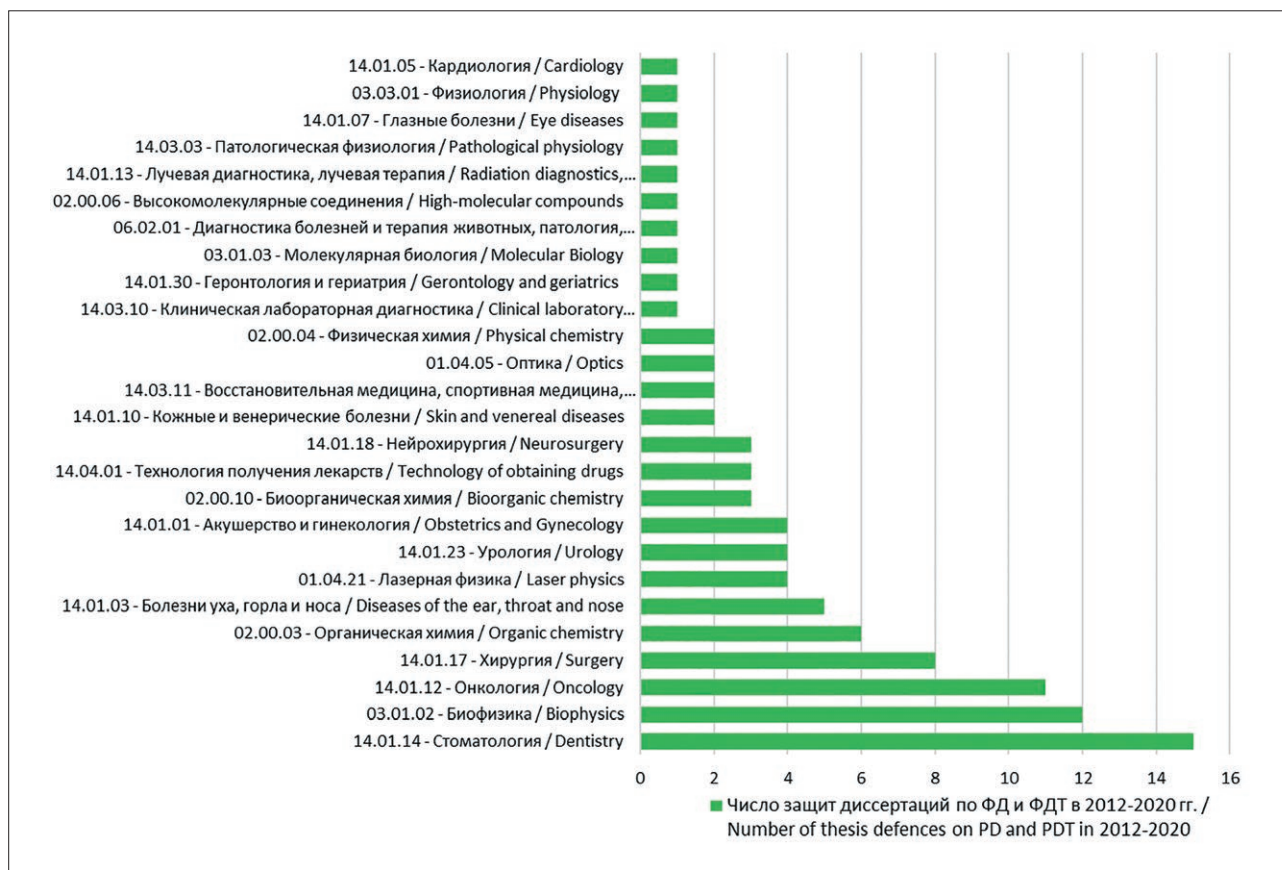


Рис. 3. Распределение диссертаций по ФД и ФДТ, защищенных в 2012-2020 гг., по специальностям.

Fig. 3. Distribution of theses on PD and PDT, defended in 2012-2020, by specialties.

полнотекстовых научных статей, тезисов научных докладов и патентов по тематике ФД и ФДТ по годам.

Общее число кандидатских и докторских диссертаций, защищенных в 2012–2020 гг. по тематике ФД и ФДТ, составило 93 диссертации по 26 научным специальностям из 430 специальностей, представленных в ВАКе. Из них докторских диссертаций – 7, кандидатских – 86. Эти цифры не соответствуют в точности реальному числу защит по данным тематикам, так как в проведенном анализе учитывались только те работы, в названии которых имелось указание на ФД, ФДТ, а также химические и коммерческие названия фотосенсибилизаторов. Реальное число защит по данным тематикам больше приведенных цифр, так как не во всех работах исследование и/или применение данных методик вынесено в название. Примерами могут служить в том числе работы: Муршудова С. «Особенности клинического течения и диагностики предрака и раннего рака вульвы» (2013 г.) – в работе представлена методика и оценены результаты флуоресцентной диагностики при предраке и раке вульвы. Точно оценить число работ, не попавших в данный анализ по этой причине, не представляется возможным, однако, по мнению экспертов, они составляют порядка 25–30%.

Ежегодный прирост с 2012 г. новых научных специальностей, по которым были защищены кандидатские и докторские диссертации по тематике ФД и ФДТ показан на рис. 1.

В 2012 г. число таких специальностей составляло 9 (14.01.12 Онкология, 14.01.14 Стоматология, 14.01.03 Болезни уха, горла и носа, 06.02.01 Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 14.01.17 Хирургия, 14.01.07 Глазные болезни, 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика, 14.01.23 Урология, 14.01.01 Акушерство и гинекология). К 2020 г. количество специальностей, по которым проходили защиты по тематике ФД и ФДТ, увеличилось на 17 и суммарное число специальностей составило 26.

Распределение числа защит диссертаций по ФД и ФДТ по годам представлено на рис. 2.

Как видно из рис. 2а, суммарно, с 2012 по 2020 гг. было защищено 86 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 7 – доктора медицинских наук. В те года, когда происходили защиты и кандидатских, и докторских диссертаций, доля защиты докторских диссертаций колебалась от 9% до 20% (рис. 2б). Несмотря на изменения количества



Рис. 4. Распределение доли диссертаций по ФД и ФДТ от общего числа диссертаций, защищенных по данным специальностям в 2012-2020 гг.

Fig. 4. Distribution of the share of theses in PD and PDT from the total number of theses defended in the specialties in 2012-2020.

защит кандидатских и докторских диссертаций по отдельным годам, в среднем количество защит держится примерно на одном уровне с тенденцией к некоторому увеличению в последние годы. Так, за последние 3 года (2018–2020 гг.) суммарное число защит составило 31 (30 кандидатских и 1 докторская), что несколько больше, чем за предыдущий аналогичный период (2015–2017 гг.): 28 диссертаций (25 кандидатских и 3 докторских), и близко по значениям к предыдущему трехлетнему периоду (2012–2014 гг.): 34 диссертации (31 кандидатская и 3 докторских). Доля защит кандидатских диссертаций за последние 3 года выросла и в 2018–2020 гг. в среднем составила 96,8% по сравнению с 91,2% и 89,3% в 2012–2014 гг. и 2015–2017 гг.

Данный факт свидетельствует о том, что исследования в этой области не прекращаются и актуальны как в фундаментальном, так и в прикладном направлениях. В различные годы анализируемого периода суммарное число защит диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук варьировало от 5 до 16 в год.

На рис. 3 представлено распределение числа диссертаций по ФД и ФДТ, защищенных в 2012–2020 гг., по отдельным научным специальностям.

Наибольшее число диссертаций за 9 лет было защищено по трем специальностям: 14.01.14 Стоматология (15 диссертаций, из них 14 кандидатских и 1 док-

торская), 03.01.02 Биофизика (12 диссертаций, из них 11 кандидатских и 1 докторская) и 14.01.12 Онкология (11 диссертаций, из них 9 кандидатских и 2 докторских).

На рис. 4 представлено распределение доли диссертаций по ФД и ФДТ от общего числа диссертаций, защищенных по отдельным специальностям суммарно за 9 лет.

Из данных, представленных на рис. 4, можно видеть, что наибольшую долю в общем числе диссертаций, защищенных по отдельной специальности за 9 лет, составляют диссертации по специальности 03.01.02 Биофизика – 3,46% диссертаций по этой специальности были защищены по тематике ФД и ФДТ. На втором и третьем месте по данному показателю находятся специальности 02.00.10 Биоорганическая химия и 14.04.01 Технология получения лекарств – 2,14% и 1,82%, соответственно.

Проанализировано число публикаций по тематике ФД и ФДТ в РИНЦ. В анализ включены данные по числу научных статей, тезисов докладов научных конференций и патентов за 2010–2019 гг. В анализ не были включены публикации 2020 г. в связи с тем, что многие периодические издания размещают материалы в РИНЦ со значительным опозданием.

На рис. 5 представлены данные по ежегодному приросту числа журналов, в которых были опубликованы статьи и тезисы по тематике ФД/ФДТ согласно данным РИНЦ.

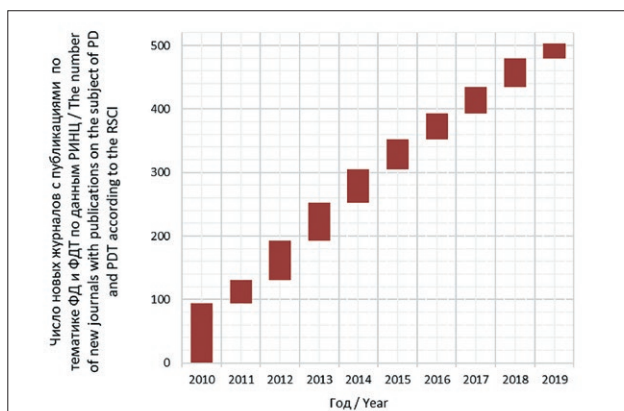
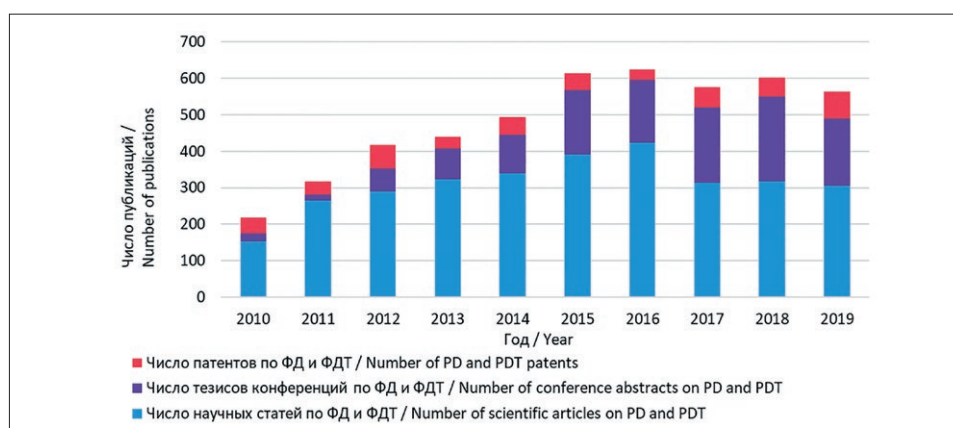


Рис. 5. Ежегодный прирост числа журналов, в которых были опубликованы научные материалы по тематике ФД и ФДТ по данным РИНЦ в 2010-2019 гг.

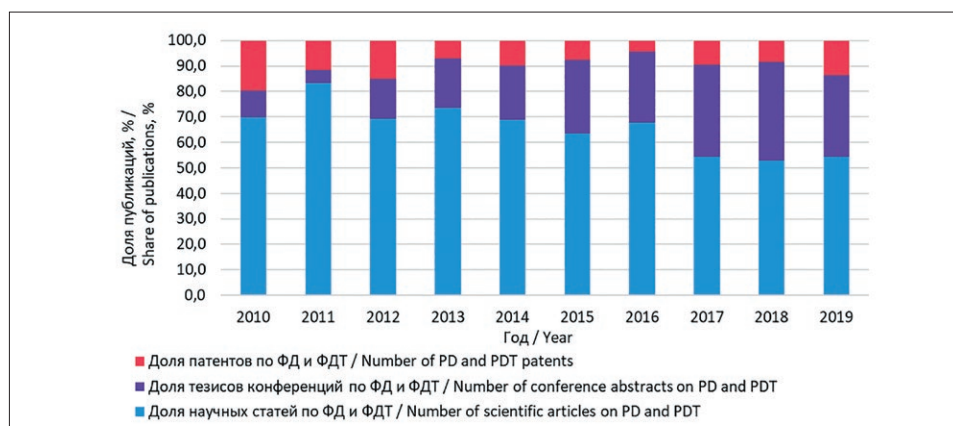
Fig. 5. An annual increase in the number of journals in which scientific materials on PD and PDT were published according to the RSCI data in 2010-2019.

Как видно из данных, представленных на рис. 5, в 2010 г. 94 журнала публиковали научные материалы по тематике ФД и ФДТ, в 2011 г. научные материалы по тематике ФД и ФДТ впервые были опубликованы еще в 36 новых журналах, в 2012 г. – в 62, в 2013 г. – в 60, в 2014 г. – в 53, в 2015 г. – в 47, в 2016 г. в – в 41, в 2017 г. – в 42, в 2018 г. в 45 и в 2019 г. в 23 новых журналах. Общее число журналов, в которых, по данным РИНЦ за этот период были опубликованы научные материалы по тематике ФД и ФДТ, составило 503.

В рассматриваемом периоде число научных публикаций по тематике ФД и ФДТ стабильно увеличивается. Общее число публикаций за 10 лет увеличилось в 2,6 раз (218 публикаций в 2014 г., 565 публикаций в 2019 г.), в том числе число научных статей увеличилось в 2 раза (152 статьи в 2014 г., 306 статей в 2019 г.), число тезисов конференций – в 8 раз (23 те-



а



б

Рис. 6. Динамика числа публикаций в РИНЦ по тематике ФД и ФДТ за период 2010-2019 гг.: а – в абсолютных числах; б – в процентном соотношении.

Fig. 6. Dynamics of the number of publications in the RSCI on the subject of PD and PDT for the period of 2010-2019: а – absolute values; б – relative values.

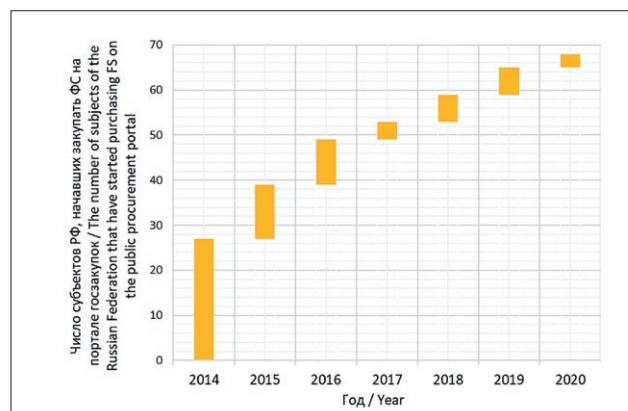


Рис. 7. Ежегодный прирост числа субъектов РФ, заключивших контракты на поставку фотосенсибилизаторов по данным сайта www.zakupki.gov.ru в 2014-2020 гг.

Fig. 7. An annual increase in the number of RF constituent entities that have entered into a contract for the supply of photosensitizers, according to the website www.zakupki.gov.ru in 2014-2020.

зиса в 2014 г., 183 тезиса в 2019 г.), число патентов – в 1,8 раза (43 патента в 2014 г., 76 патентов в 2019 г.). Динамика числа публикаций за анализируемый период представлена на рис. 6.

Как видно из рис. 6, кроме увеличения числа публикаций по тематике ФД и ФДТ, происходит также перераспределение по характеру публикаций. Отмечается тенденция к увеличению числа тезисов конференций, которые в 2012 г. составляли 10,6% от общего числа публикаций, а в 2019 – уже 32,4%. Данная тенденция связана с активным проведением школ, конференций и конгрессов, в частности РФА проводит ежегодно: «Зимнюю школу по ФД и ФДТ» с 2013 г. и «Международный Конгресс по ФД и ФДТ» с 2012 г. В Конгрессе в 2012 г. приняли участие 120 специалистов из 32 организаций; через 5 лет (в 2017 г.) количество участников увеличилось в 5 раз и составило более 600 человек из 53 организаций; к 2021 г. количество участников превысило 750 человек из 85 организаций.

Внедрение методов ФД и ФДТ в клиническую онкологическую практику в Российской Федерации

Анализ динамики внедрения методов ФД и ФДТ в клиническую онкологическую практику в России за последние годы был проведен на основании данных о государственных закупках фотосенсибилизаторов, опубликованных на портале www.zakupki.gov.ru. Следует учитывать, что, в связи с тем, что на данном ресурсе отражена информация только по закупкам в федеральные медицинские учреждения, число объемов закупленных фотосенсибилизаторов, а, соответственно, и пролеченных больных в коммерческих клиниках в данном анализе не учтено, что делает представленные в статье цифры не абсолютными. Также может присутствовать погрешность, связанная

с теоретической возможностью наличия ситуации когда уже заключенный контракт не был реализован.

Анализ информации на портале www.zakupki.gov.ru выявил 688 заключенных договоров на закупку фотосенсибилизаторов для ФД и ФДТ в клинических учреждениях на территории Российской Федерации в 2014–2020 гг. (до 2014 г. информация по данному вопросу недоступна).

За анализируемый период число новых субъектов РФ, в которых впервые применили методы ФД и ФДТ увеличивалось на 3–12 в год (рис. 7).

В 2014 г. закупали фотосенсибилизаторы через портал www.zakupki.gov.ru, и, соответственно, применяли методы ФД и ФДТ в 27 субъектах РФ. В 2015 г. впервые были осуществлены закупки дополнительно в 12 субъектах РФ, в 2016 г. – в 10, в 2017 г. – в 4, в 2018 г. – в 6, в 2019 г. – в 6 и в 2020 г. – в 3 субъектах РФ. Таким образом, к концу 2020 г. метод внедрен в 68 субъектах РФ. При этом, в ряде из вышеуказанных субъектов (13 субъектов), закупки фотосенсибилизаторов через портал www.zakupki.gov.ru осуществляются ежегодно, в других (43) – один раз в 2–3 года, есть и те, где были пока однократные закупки (12).

Нами не было найдено информации о госзакупках фотосенсибилизаторов в 17 субъектах РФ: республики Адыгея, Алтай, Бурятия, Дагестан, Ингушетия, Калмыкия, Карелия, Тыва, Хакасия, Удмуртская республика, Магаданская, Орловская, Рязанская, Тамбовская области, Ненецкий, Чукотский, Ямало-Ненецкий автономные округа.

Распределение суммарных объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам РФ в 2014–2020 гг. в денежном и численном выражении представлено на рис. 8 и 9, соответственно.

На рис. 8 и 9 можно видеть, что лидирующую позицию по обоим показателям занимает г. Москва. В анализируемом периоде в г. Москве было заключено 113 договоров на закупку фотосенсибилизаторов для клинической практики, при этом, объем госзакупок составил 176,36 млн руб. (10,79 тыс. упаковок). На втором месте находится г. Санкт-Петербург. Объем госзакупок фотосенсибилизаторов в анализируемом периоде в этом субъекте Российской Федерации сопоставим с показателями Москвы и составил 171,45 млн руб. (10,61 тыс. упаковок) в рамках 107 заключенных договоров. Далее со значительным отрывом следуют Челябинская, Мурманская, Ростовская и Свердловская области – 87,80 млн руб. (5,82 тыс. упаковок), 77,13 млн руб. (4,51 тыс. упаковок), 72,31 млн руб. (4,09 тыс. упаковок) и 66,54 млн руб. (3,48 тыс. упаковок), соответственно. На рис. 8 и 9 также приведено распределение объема госзакупок фотосенсибилизаторов в каждом субъекте Российской Федерации по годам. В Москве наибольший объем закупок отмечен в 2020 г. (44,77 млн руб., 2,63 тыс. упаковок).

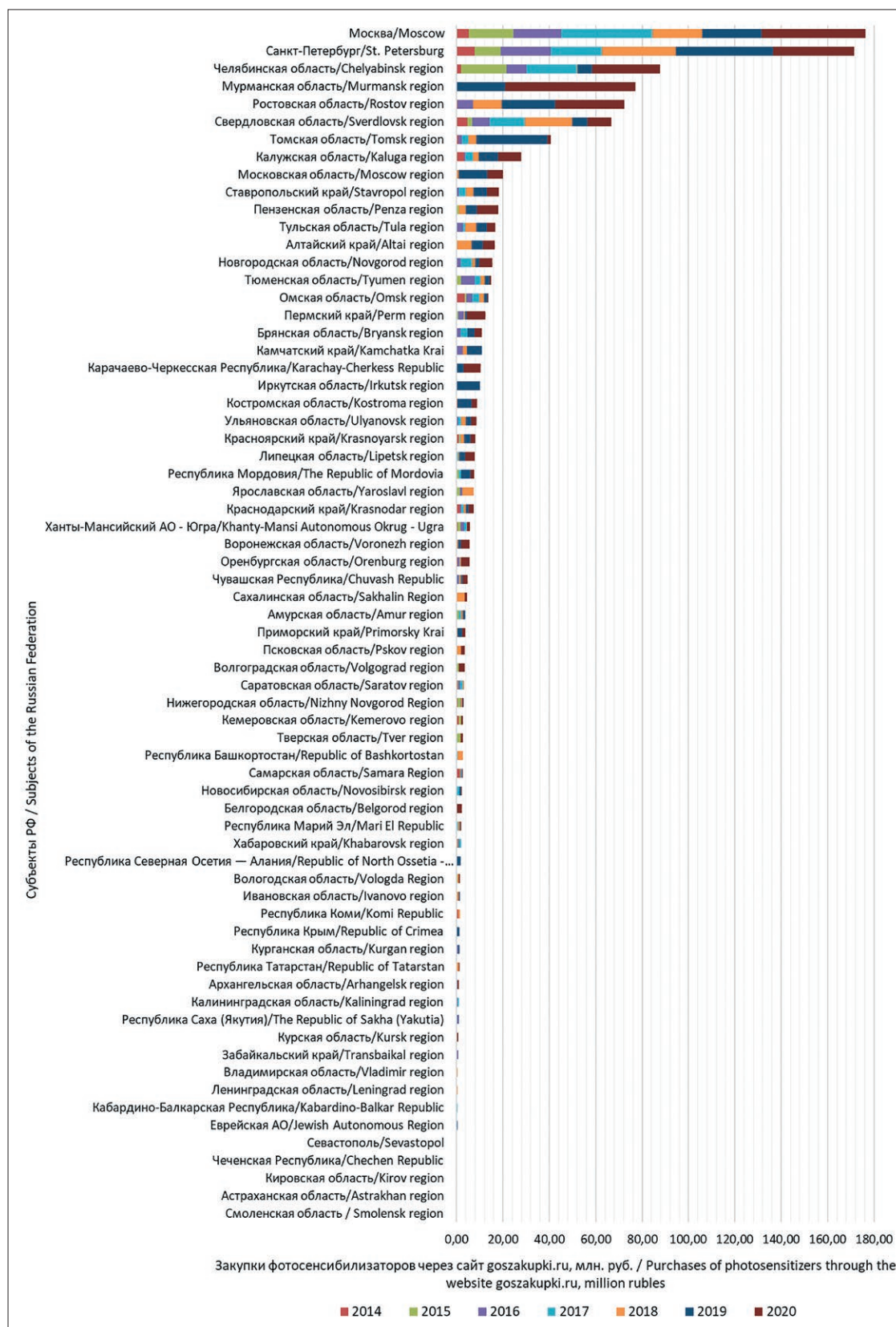


Рис. 8. Распределение ежегодных объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации в денежном выражении.
Fig. 8. Distribution of annual volumes of state purchases of photosensitizers by constituent entities of the Russian Federation in monetary terms.



Рис. 9. Распределение ежегодных объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации в численном выражении.

Fig. 9. Distribution of annual volumes of state purchases of photosensitizers by constituent entities of the Russian Federation in quantitative terms.

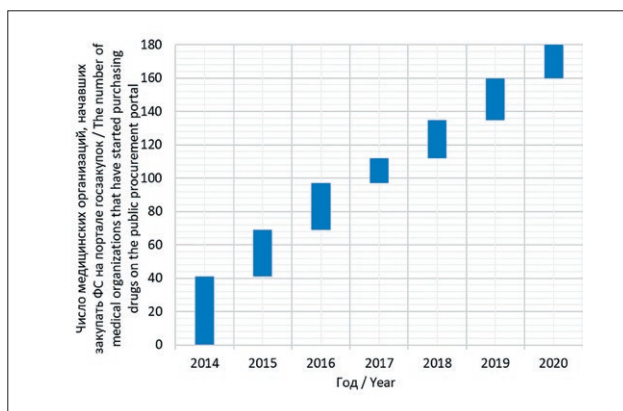


Рис. 10. Ежегодный прирост числа медицинских организаций, заключивших контракты на поставку фотосенсибилизаторов по данным сайта www.zakupki.gov.ru в 2014-2020 гг.

Fig. 10. An annual increase in the number of medical organizations that entered into contracts for the supply of photosensitizers according to the website www.zakupki.gov.ru in 2014-2020.

В Санкт-Петербурге наибольший объем госзакупок фотосенсибилизаторов наблюдали в 2019 г. (41,93 млн руб., 2,11 тыс. упаковок).

Интересно, что в Мурманской области информация по наличию госзакупок фотосенсибилизаторов на портале www.zakupki.gov.ru появилась только с 2019 г., при этом объемы госзакупок в 2019 г. составили 20,93 млн руб., а в 2020 г. – 56,20 млн руб., что сопоставимо с показателями Москвы и Санкт-Петербурга. Эти данные подтверждают тенденции развития методов ФД и ФДТ в регионах. Так, в 2014 г. доля госзакупок фотосенсибилизаторов в Москве и Санкт-Петербурге составляла 35,9% от объема госзакупок фотосенсибилизаторов по всей территории России, в 2019 г. этот показатель снизился до 26,5%.

Доля закупок фотосенсибилизаторов в субъектах РФ с населением менее 5 млн человек в 2014 г. составляла 60,4% от общего числа закупок фотосенсибилизаторов в России, а в 2020 г. увеличилась более, чем на 10%, и составила уже 70,5% от общего числа закупок. При этом, доля закупок фотосенсибилизаторов в субъектах РФ с населением менее 1 млн человек с 2014 г. до 2020 г. увеличилась в 9 раз с 2,9% до 25,3% от общего числа закупок.

Число медицинских учреждений, на базе которых внедрены методы ФД и ФДТ, также с каждым годом растет. При этом, за анализируемый период, число новых медицинских организаций, в которых впервые применили методы ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov.ru, ежегодно увеличивалось на 15–28 (рис. 10).

В 2014 г. закупали фотосенсибилизаторы, и, соответственно применяли методы ФД и ФДТ в 41 медицинской организации, в 2015 г. впервые были осуществлены закупки еще в 28 новых медицинских организациях, в 2016 г. – еще в 28, в 2017 г. – еще в 15, в 2018 г. – еще в 23, в 2019 г. – еще в 25 и в 2020 г. – еще в 21. Таким образом, в целом за анализируемый период в 181 медицинской организации онкологического профиля внедрили методы ФД и ФДТ.

В 2014 г., из всех субъектов РФ, применявших методы ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov.ru, в 21 (77,8%) – метод применялся только в одном медицинском учреждении, в 4 (14,8%) – в двух, в 1 (3,7%) – в четырех и в 1 (3,7%) – в восьми. В 2020 г., из всех субъектов РФ, применявших методы ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov.ru, в 27 (60,0%) метод применялся только в одном медицинском учреждении, в 12 (26,7%) – в двух, в 3 (6,7%) –

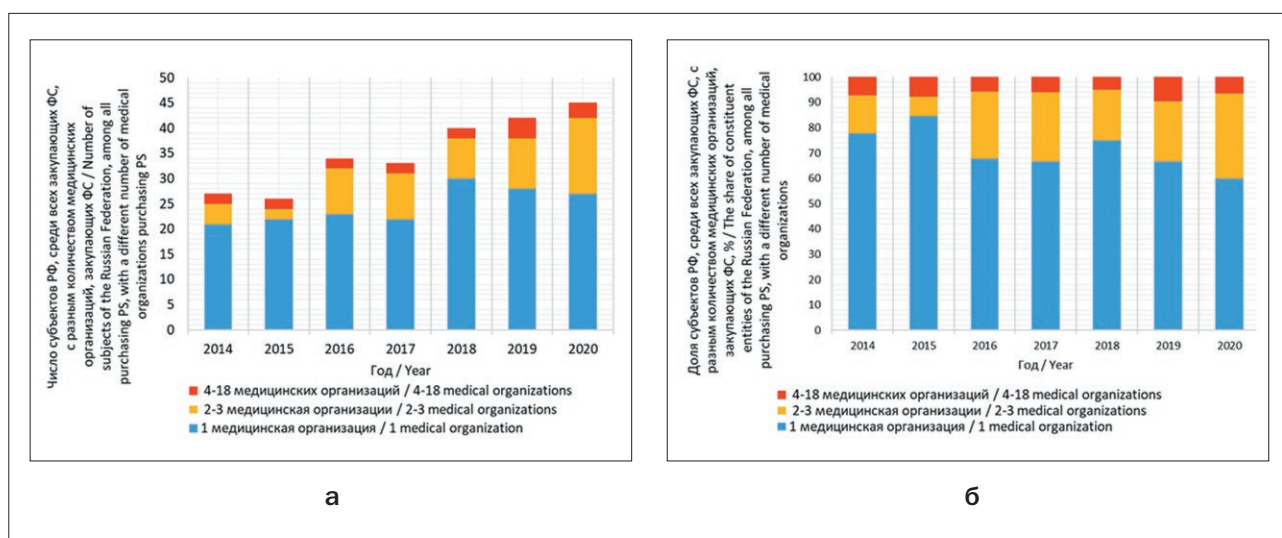


Рис. 11. Динамика числа организаций в отдельных субъектах Российской Федерации, закупавших фотосенсибилизаторы для ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov.ru: а – в абсолютных числах; б – в процентном соотношении.

Fig. 11. Dynamics of the number of organizations in individual constituent entities of the Russian Federation that purchased photosensitizers for PD and PDT according to the portal www.zakupki.gov.ru: а – absolute values; б – relative values.

в трех, в 1 (2,2%) – в четырех, в 1 (2,2%) – в семи и в 1 (2,2%) – в тринадцати (рис. 11).

Из рис. 11 видно, что число субъектов РФ, где ФД и ФДТ применяют в 4 и более медицинских организациях, ежегодно остается примерно на одном уровне (2–4 субъекта, 5,0–9,5% от общего числа субъектов РФ, применяющих методы ФД и ФДТ в конкретном году), при этом число субъектов, в которых за весь анализируемый период ФД и ФДТ применяли в 4 и более медицинских организациях, составило 5: Москва, Санкт-Петербург, Ростовская, Московская и Томская области.

Число субъектов РФ, где препараты для ФД и ФДТ закупали в 2–3 медицинских организациях, ежегодно составляет 2–15 (7,7–33,4%), при этом число субъектов, в которых за весь анализируемый период препараты для ФД и ФДТ закупали в 2–3 медицинских организациях, составило 23.

Число субъектов РФ, где препараты для ФД и ФДТ закупали в 1 медицинской организации, ежегодно составляет 21–30 (60,0–84,6%), при этом число субъектов, в которых за весь анализируемый период ФД и ФДТ применяли в 1 медицинской организации, составило 40.

На протяжении анализируемого периода число субъектов, в которых ФД и ФДТ применяют в 4 и более медицинских организациях остается примерно одинаковым, а перераспределение происходит за счет уменьшения числа субъектов, в которых ФДТ применяют только в 1 медицинской организации и увеличения числа субъектов, в которых ФДТ применяют в 2–3 медицинских организациях. Так, в 2014 г. ФДТ в одной медицинской организации была представлена в 21 субъекте РФ (77,8%), в 2–3 организациях – в 4 (14,8%); в 2020 г. – в 27 (60,0%) и в 15 (33,4%), соответственно.

Численность населения в разных субъектах Российской Федерации сильно различается, поэтому полученные результаты было интересно проанализировать с учетом численности населения. На рис. 12 и 13 представлены показатели суммарных за 7 лет объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации с учетом населения в денежном и численном выражении, соответственно.

Наибольшее число упаковок фотосенсибилизаторов в пересчете на 100 тыс. населения было закуплено в рамках договоров, сведения о которых имеются на портале госзакупок, в Мурманской области – 608,7 упаковок на 100 тыс. населения в 2014–2020 гг., что составило 10,40 млн руб. на 100 тыс. населения. На втором месте по числу упаковок фотосенсибилизаторов на 100 тыс. населения – Санкт-Петербург (196,6 упаковок на 100 тыс. населения), далее Калужская (194,0 упаковок на 100 тыс. населения) и Челябинская области (167,8 упаковок на 100 тыс. населения),

на пятом месте – Новгородская область (147,5 упаковок на 100 тыс. населения).

При этом, по объему госзакупок фотосенсибилизаторов (в денежном выражении) на 100 тыс. населения второе место после Мурманской области занимает Томская область (3,75 млн руб. на 100 тыс. населения), третье – Камчатский край (3,44 млн руб. на 100 тыс. населения) и Санкт-Петербург на четвертом месте (3,18 млн руб. на 100 тыс. населения). Калужская, Новгородская и Челябинская области – на пятом, шестом и седьмом местах (2,77, 2,57 и 2,30 млн руб. на 100 тыс. населения), соответственно.

Москва занимает одиннадцатое и десятое место среди субъектов Российской Федерации по объему госзакупок фотосенсибилизаторов на 100 тыс. населения в денежном (1,39 млн руб. на 100 тыс. населения) и численном (85,1 упаковок на 100 тыс. населения) выражении, соответственно, уступая, кроме перечисленных субъектов, также Ростовской, Свердловской областям и Карачаево-Черкесской Республике.

На рис. 14 и 15 представлено распределение суммарных объемов госзакупок в 2014–2020 гг. по отдельным фотосенсибилизаторам в денежном и численном выражении, соответственно.

На рис. 16 и 17 представлены данные по объемам госзакупок отдельных фотосенсибилизаторов по годам в денежном и численном выражении, соответственно.

Из данных, представленных на рис. 16 и 17, видно, что в последние годы наблюдается стабильный рост объема госзакупок фотосенсибилизаторов. В 2014 г. общий объем госзакупок всех фотосенсибилизаторов составил 36,42 млн руб. (3,58 тыс. упаковок), в 2015 г. – 67,52 млн руб. (4,97 тыс. упаковок), в 2016 г. – 98,18 млн руб. (6,12 тыс. упаковок), в 2017 г. – 134,25 млн руб. (7,58 тыс. упаковок), в 2018 г. – 143,59 млн руб. (8,29 тыс. упаковок), в 2019 г. – 255,46 млн руб. (13,65 тыс. упаковок), в 2020 г. – 307,37 млн руб. (18,99 тыс. упаковок).

Можно отметить, что с 2014 г. пропорционально увеличиваются объемы госзакупок препаратов фотодитазин, радахлорин и аласенс. Ежегодно на протяжении всего анализируемого периода наибольший объем госзакупок среди фотосенсибилизаторов приходится на радахлорин: 34,1–55,7% в денежном выражении и 37,7–49,3% в численном выражении. При этом следует отметить, что с 2014 г. доля объема госзакупок радахлорина незначительно падает: с 2014 г. до 2020 г. на 8,3% в денежном выражении (с 55,7% до 47,4%) и на 2,1% в численном выражении (с 49,3% до 47,2%). Значительный рост объема госзакупок за анализируемые года наблюдается для фотодитазина: объем госзакупок в 2014 г. составил 4,46 млн руб. (437 упаковок), в 2020 г. – 59,01 млн руб. (3719 упаковок).

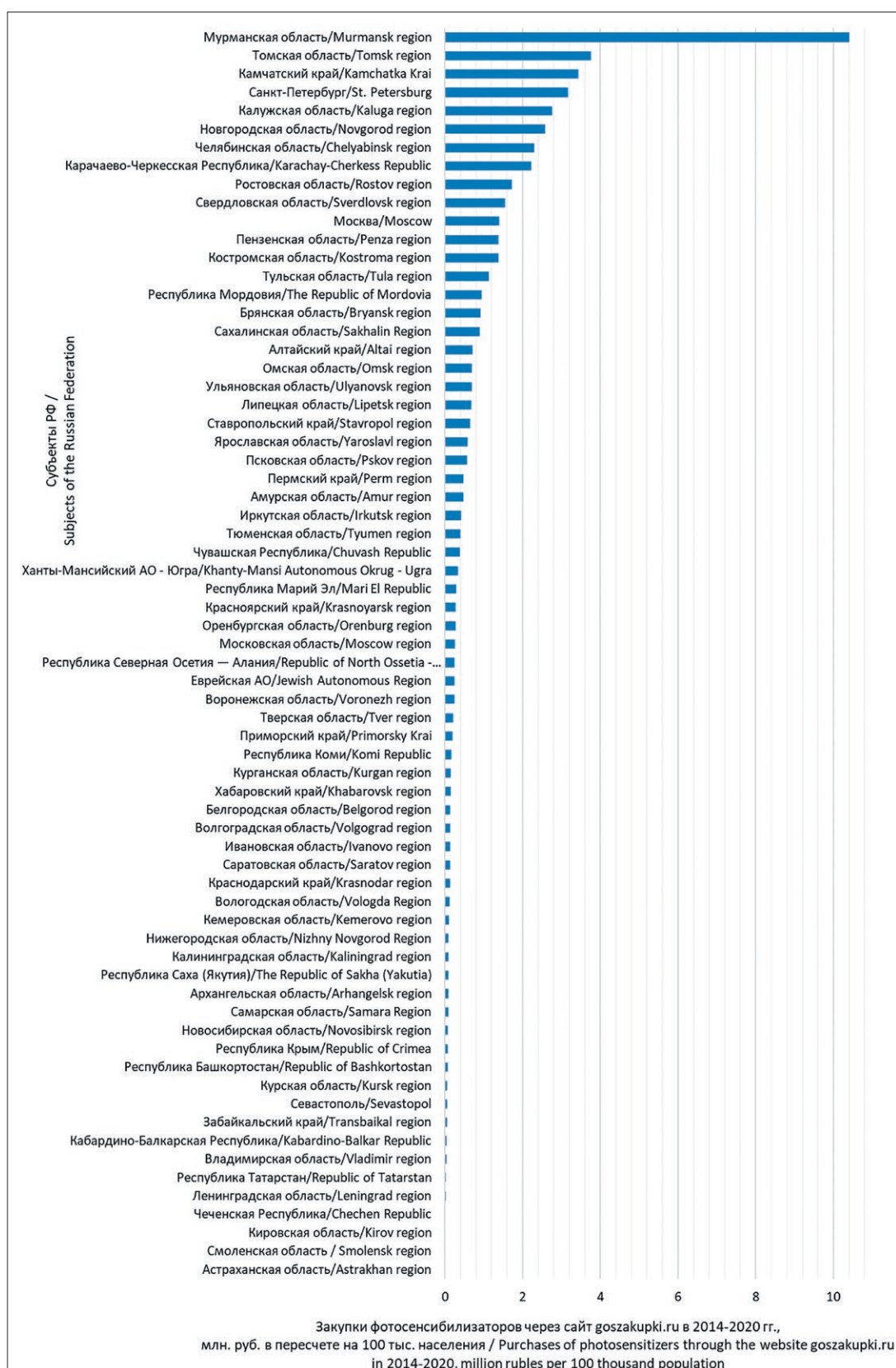


Рис. 12. Распределение объемов госзакупок фотосенсибилизаторов в 2014-2020 гг. в денежном выражении по субъектам Российской Федерации с учетом населения.

Fig. 12. Distribution of volumes of state purchases of photosensitizers in 2014-2020 in monetary terms by the constituent entities of the Russian Federation, taking into account the population.

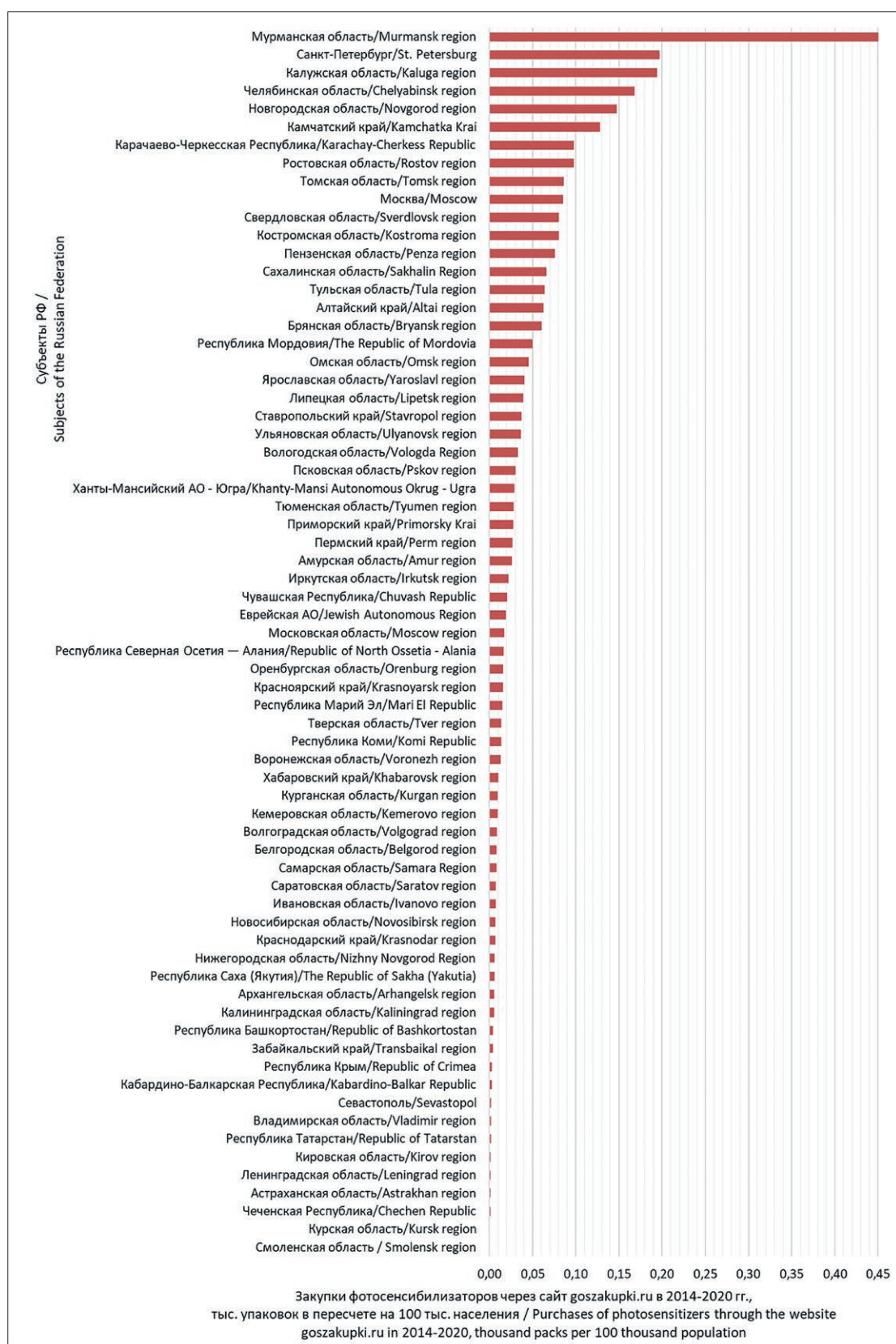


Рис. 13. Распределение объемов госзакупок фотосенсибилизаторов в 2014-2020 гг. в численном выражении по субъектам Российской Федерации с учетом населения.

Fig. 13. Distribution of volumes of state purchases of photosensitizers in 2014-2020 in quantitative terms by the constituent entities of the Russian Federation, taking into account the population.

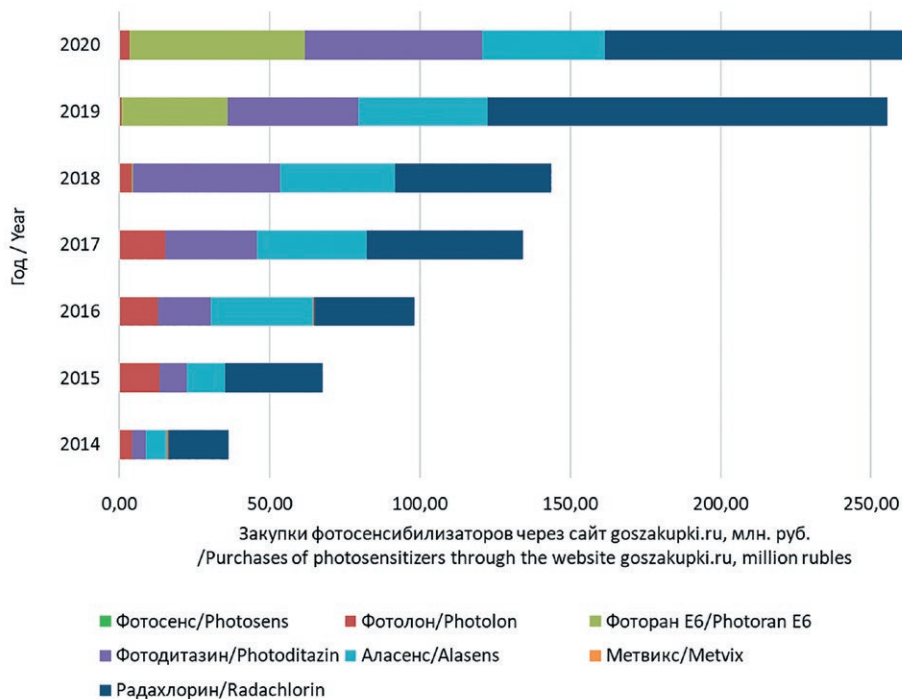


Рис. 14. Распределение ежегодных объемов госзакупок по фотосенсибилизаторам в денежном выражении.
Fig. 14. Distribution of annual volumes of public procurement of photosensitizers in monetary terms.

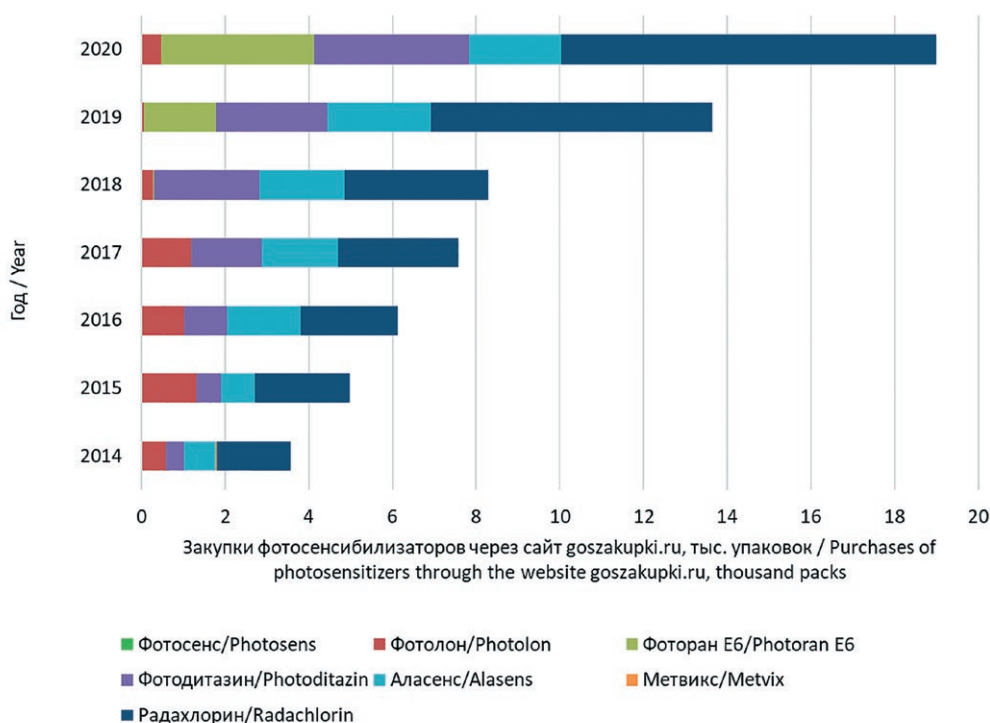


Рис. 15. Распределение ежегодных объемов госзакупок по фотосенсибилизаторам в численном выражении.
Fig. 15. Distribution of annual volumes of public procurement of photosensitizers in quantitative terms.

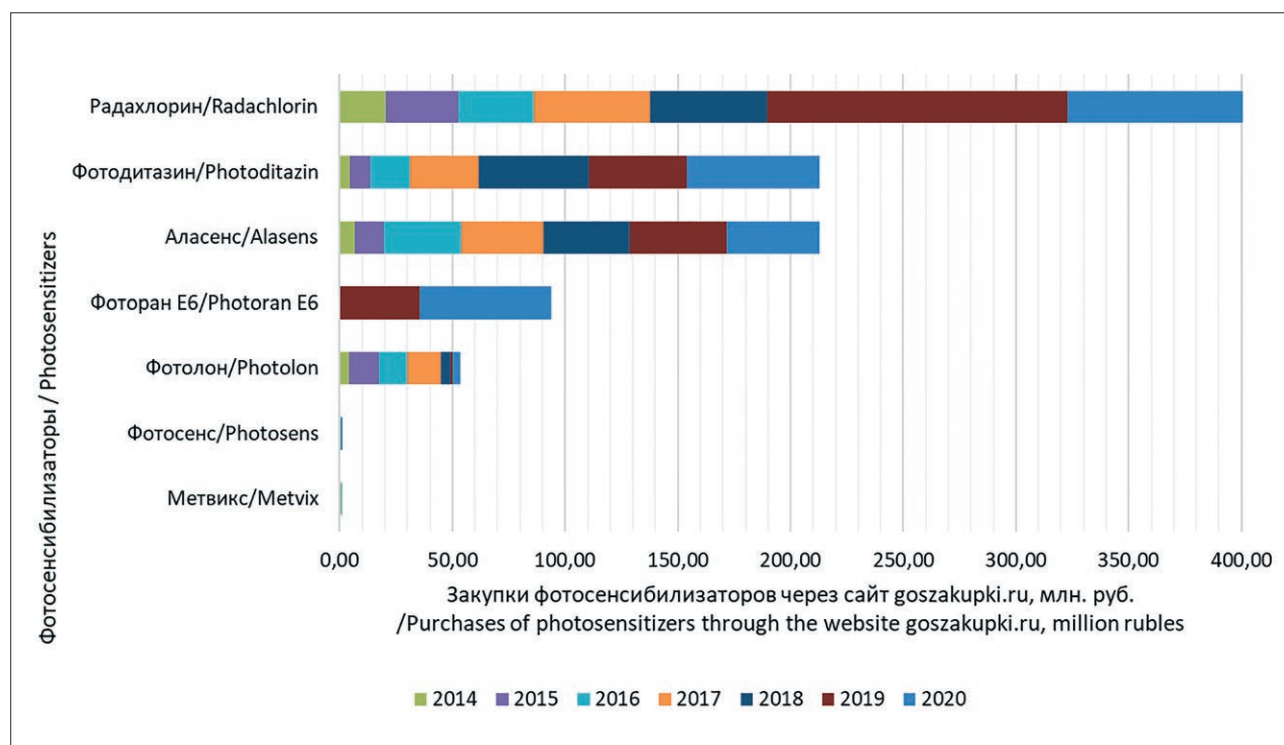


Рис. 16. Распределение госзакупок отдельных фотосенсибилизаторов по годам в денежном выражении.

Fig. 16. Distribution of state purchases of individual photosensitizers by year in monetary terms.

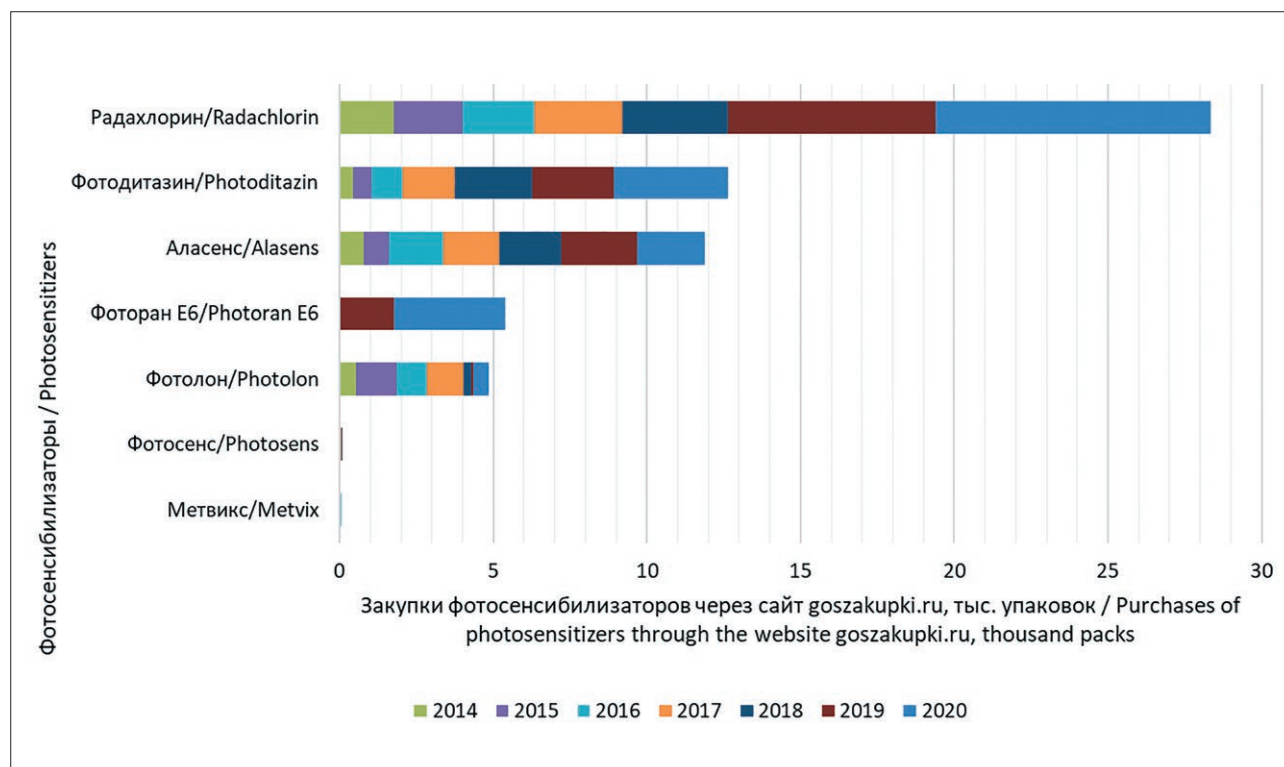


Рис. 17. Распределение госзакупок отдельных фотосенсибилизаторов по годам в численном выражении.

Fig. 17. Distribution of state purchases of individual photosensitizers by year in quantitative terms.

Такая же тенденция наблюдается для аласенса: объем госзакупок в 2014 г. составил 6,85 млн руб. (782 упаковки), в 2020 г. – 40,89 млн руб. (2196 упаковок). За три последних года значительно увеличился объем госзакупок фоторана Е6: в 2018 г. на портале появляются первые договора на закупку этого препарата на сумму 0,34 млн руб., в 2019 г. объем госзакупок увеличивается на два порядка и составляет 35,23 млн руб., а в 2020 г. – уже 58,29 млн руб.

Из данных, представленных на рис. 16 и 17 можно видеть, что суммарный объем госзакупок радахлорина значительно превышает объемы госзакупок других фотосенсибилизаторов – доля его закупок за 7 анализируемых лет от суммарных закупок всех фотосенсибилизаторов составляет 44,9% в денежном выражении и 44,8% в численном выражении. Как было отмечено выше, при этом наблюдается тенденция постепенного уменьшения доли закупок радахлорина в общих закупках фотосенсибилизаторов: от 55,7% в 2014 г. до 47,3% в 2020 г. в денежном выражении (от 49,3% в 2014 г. до 47,2% в 2020 г. в численном выражении). Доли суммарных за 7 лет госзакупок аласенса и фотодитазина близки и составляют в денежном выражении 20,39% и 20,42%, а в численном выражении 18,8% и 20,0%, соответственно. При этом доля закупок аласенса постепенно падает: от 18,8% в 2014 г. до 13,3% в 2020 г. в денежном выражении (от 21,9% в 2014 г. до 11,6% в 2020 г. в численном выражении). За это же время доля закупок фотодитазина выросла почти в два раза: от 12,2% в 2014 г. до 19,2% в 2020 г. в денежном выражении (от 12,2% в 2014 г. до 19,6% в 2020 г. в численном выражении). Значительно выросла за последние годы и доля закупок фоторана Е6: в 2018 г. (когда на сайте www.zakupki.gov.ru появились первые контракты на поставку этого фотосенсибилизатора) доля его закупок составляла всего 0,2% и 0,3% в денежном и численном выражении, соответственно. В 2020 г. эта доля увеличилась почти в 100 раз и ставила уже 19,0% и 19,2%, соответственно. Суммарный объем госзакупок фотосенса и метвикса за 2014–2018 гг. (в 2019–2020 гг. госзакупок этих двух препаратов не было) незначителен и составляет 0,08% и 0,06% в денежном выражении и 0,09% и 0,06% в численном выражении, соответственно от общего объема госзакупок фотосенсибилизаторов. Значительно сократилась в последние годы доля объема госзакупок фотолонна – от 11,2% в 2014 г. до 1,1% в 2020 г. в денежном выражении (от 15,2% в 2014 г. до 2,5% в 2020 г. в численном выражении).

Обсуждение

Проведенный нами анализ сведений из доступных источников информации по Российской Федерации не позволяет нам определить точное число меди-

цинских организаций и ученых, которые занимаются проблемами ФД и ФДТ на протяжении последнего десятилетия, но позволил выявить тенденции развития как научной так и клинической составляющей данных методов на территории России.

Зарегистрирован планомерный прирост как научной продукции по данной тематике, так и числа медицинских учреждений и субъектов РФ, применивших метод.

Как правило, там, где метод внедрен в клиническую практику, он продолжает применяться, о чем говорят ежегодные или систематические закупки фотосенсибилизаторов в 82,4% из внедривших метод субъектов России.

Растет число больных, которым проведены сеансы ФД, о чем свидетельствует рост закупок препарата для диагностики – аласенса. В 2014 г. через портал госзакупок www.zakupki.gov.ru было закуплено 782 упаковки аласенса. К 2020 г. это количество увеличилось почти в 3 раза – до 2196 упаковок.

Растет число больных, пролеченных методом ФДТ, подтверждением чему является рост закупок фотосенсибилизаторов, предназначенных для ФДТ: фотодитазин, радахлорин, фоторан Е6, фотолон. В 2014 г. суммарный объем их закупок через портал www.zakupki.gov.ru составлял 2 794 упаковки, а к 2020 г. увеличился в 6 раз и составил 16 792 упаковки.

Зарегистрированное на протяжении последнего десятилетия изменение номенклатуры и соотношения объемовкупаемых фотосенсибилизаторов свидетельствует о тренде внедрения методов в рутинную клиническую практику в регионах России. Так, наибольшим спросом пользуются фотосенсибилизаторы, применяемые, в основном по тем нозологиям, которые занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости в нашей стране (препараты на основе хлорина е6) и препарат, используемый для диагностики (аласенс). Напротив, фотосенсибилизаторы, имеющие ограниченное число показаний (фотосенс) или применяемые по программам вторичной профилактики (метвикс) становятся менее востребованными, или полностью уходят с рынка, что связано, в основном, с непривлекательностью для бизнеса.

Заключение

Полученные результаты подтвердили растущий спрос на фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики в клинической практике, расширение географии использования фотосенсибилизаторов, а также стабильный интерес к данной тематике в научно-исследовательской среде в Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology//Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. 85 (1). – P. 211–216. doi: 10.1134/S1070363215010399
2. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374. doi: 10.1117/12.199169
3. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I., Smirnov V.V., Zhitkova M.B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitizer photosens: results of 45 clinical cases//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1996. – Vol. 2625. – P. 281–287.
5. Панова О.С., Дубенский В.В., Дубенский В.В., Петунина В.В., Бейманова М.А., Санчес Э.А., Гельфонд М.Л., Шилов Б.В., Белхароева Р.Х. Фотодинамическая репаративная регенерация кожи с применением наружного геля-фотосенсибилизатора на основе хлорина е6//Biomedical photonics. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 4–11. doi.org/10.24931/2413–9432–2021–10–3–4–11
6. Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Секержинская Е.Л., Куртуков В.А., Мищенко А.Н., Теплухин В.Н., Шойхет Я.Н. Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой//Биомедицинская фотоника. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 4–12. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–4–12
7. Церковский Д.А., Петровская Н.А., Мазуренко А.Н. Фотодинамическая терапия пациентов с внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы кожи//Biomedical photonics. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 24–28. doi.org/10.24931/2413–9432–2019–8–1–24–28
8. Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И., Волков М.В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода//Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. doi.org/10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24
9. Церковский Д.А., Протопопов Е.Л., Козловский Д.И., Суслова В.А. Противоопухолевая эффективность контактной лучевой терапии в комбинации с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте//Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 25–33. doi.org/10.24931/2413–9432–2021–10–2–25–33
10. Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy//European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 41 (3). – P. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
11. Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 400–403.
12. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi//Quantum Electronics. – 2002. – Vol. 32 (11). – P. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
13. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 375–380.

REFERENCES

1. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85 (1), pp. 211–216. doi: 10.1134/S1070363215010399
2. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 367–374. doi: 10.1117/12.199169
3. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I. et al. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitizer photosens: results of 45 clinical cases. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1996, vol. 2625, pp. 281–287.
5. Panova O.S., Dubensky V.V., Dubensky V.V. et al. Photodynamic reparative skin regeneration using application of photosensitizer gel based on chlorin e6, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 4–11. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2021–10–3–4–11
6. Tseyekh A.E., Lazarev A.F., Sekerzhinskaya E.L., Kurtukov V.A., Mishchenko A.N., Teplukhin V.N., Shoiikheta Ya.N. Palliative treatment with photodynamic therapy of patients with malignant neoplasms of the pancreatobiliary zone complicated by mechanical jaundice, *Biomedical photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 4–12. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–4–12
7. Tzerkovsky D.A., Petrovskaya N.A., Mazurenko A.N. Photodynamic therapy in patients with skin metastases of disseminated melanoma, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 24–28. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2019–8–1–24–28
8. Tumanina A.N., Polezhaev A.A., Filonenko E.V. et al. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 19–24. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24
9. Tzerkovsky D.A., Protopovich Y.L., Kozlovsky D.I., Suslova V.A. Antitumor efficiency of contact radiotherapy in combination with a chlorin-based photosensitizer in experiment, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 25–33. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2021–10–2–25–33
10. Pikin O., Filonenko E., Mironenko D. et al. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2012, vol. 41 (3), pp. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
11. Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. et al. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 400–403.
12. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V. et al. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi, *Quantum Electronics*, 2002, vol. 32, no. 11, pp. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
13. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 375–380.
14. Rusakov I.G., Teplov A.A., Uljanov R.V., Filonenko E.V. Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer, *Biomedical Photonics*, 2015, vol. 4, no. 3, pp. 29–35. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–3–29–35
15. Filonenko E.V., Sokolov V.V., Menenkov V.D., Krylova G.P. Photodynamic therapy for early cancer of hollow organs, *Photodynamic*

14. Русаков И. Г., Теплов А. А., Ульянов Р. В., Филоненко Е. В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря//Biomedical Photonics. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 29–35. doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–3–29–35
15. Филоненко Е. В., Соколов В. В., Мененков В. Д., Крылова Г. П. Фотодинамическая терапия начального рака полых органов//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 22–25. doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–1–22–25
16. Фармацевтический вестник. – 2014. – № 37. – С. 782.
16. *therapy and photodyagnosis*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 22–25. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4–1–22–25
16. *Pharmaceutical Bulletin*, 2014, vol. 37, pp. 782.