

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В НЕЙРООНКОЛОГИИ

В.Е. Олюшин¹, К.К. Куканов¹, А.С. Нечаева^{1,2}, С.С. Скляр¹, А.Э. Вершинин¹,
М.В. Диконенко¹, А.С. Голикова¹, А.С. Мансуров¹, Б.И. Сафаров¹, А.Ю. Рында¹,
Г.В. Папаян³

¹«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова» - филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Выполнен обзор литературы, отражающий современное состояние и степень разработанности методики интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) в нейроонкологии. Представлены к обсуждению результаты наиболее значимых исследований, посвященных ФДТ в нейроонкологии. Проведен анализ научных публикаций по данной тематике в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в промежутки времени с января 2000 г. по декабрь 2022 г. Найдено 204 публикации в зарубежных источниках и 59 публикаций в отечественных изданиях, в которых рассматриваются вопросы применения ФДТ в нейроонкологии. Анализ литературы показал, что в клинической практике интраоперационная ФДТ в нейроонкологии является важным инструментом, способствующим увеличению радикальности операции и локального контроля. Фундаментальное обоснование эффективности ФДТ заключается в изучении путей, ведущих к полной девитализации злокачественной опухоли, изучении механизмов локального и системного иммунного ответа. При этом субклеточные мишени при ФДТ обусловлены свойствами фотосенсибилизаторов (ФС). В многочисленных исследованиях показана противоопухолевая эффективность использования ФДТ с ФС на основе хлорина еб, 5-аминолевулиновой кислоты, производных порфиринов. Установлены механизмы действия и мишени этих ФС. В России в ряде исследований подтверждена клиническая эффективность ФДТ у групп нейроонкологических пациентов с глиальными опухолями и вторичными метастатическими опухолями, однако до сих пор метод не включён в клинические рекомендации по оказанию высокотехнологичной нейрохирургической помощи. Безусловно, необходима дальнейшая разработка методики ФДТ в нейроонкологии, особенно у пациентов с высоким риском рецидива и агрессивными опухолями ЦНС.

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

Контакты: Нечаева А. С., e-mail: nechaeva_as@almazovcentre.ru

Ссылка для цитирования: Олюшин В.Е., Куканов К.К., Нечаева А.С., Скляр С.С., Вершинин А.Э., Диконенко М.В., Голикова А.С., Мансуров А.С., Сафаров Б.И., Рында А.Ю., Папаян Г.В. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 25-35. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN NEUROONCOLOGY

Olyushin V.E.¹, Kukanov K.K.¹, Nechaeva A.S.^{1,2}, Sklyar S.S.¹, Vershinin A.E.¹,
Dikonenko M.V.¹, Golikova A.S.¹, Mansurov A.S.¹, Safarov B.I.¹, Rynda A.Y.¹,
Papayan G.V.³

¹Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²World-Class Research Centre for Personalized Medicine, St. Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Abstract

Literature review reflects the current status and development status of intraoperative photodynamic therapy in neurooncology and discusses the results of the most important studies on photodynamic therapy (PDT). We searched the Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases for publications published between January 2000 and December 2022. Found 204 publications in foreign sources and 59 publications in domestic editions, dealing with the issues of photodynamic therapy in neurooncology. An analysis of the literature has shown that intraoperative PDT in neurooncology is an important tool that contributes to increasing the radicality of the operation and local control. The basic rationale for the effectiveness of PDT lies in the study of the pathways leading to the complete devitalization of a malignant tumor, the study of the mechanisms of the local and systemic immune response. In addition, subcellular targets in PDT are determined by the properties of photosensitizers (PS). Second generation PSs have already been introduced into clinical practice. The effectiveness of PDT using photoditazine, 5-aminolevulinic acid has been demonstrated. The mechanisms of action and targets of these

PS have been established. In Russia, a number of studies have repeatedly shown and proved the clinical effectiveness of PDT in groups of neurooncological patients with glial tumors and secondary metastatic tumors, but so far, the method has not been included in the clinical guidelines for the provision of high-tech neurosurgical care. There is certainly a need for further development of PDT techniques in neurooncology, especially in patients at high risk of recurrence and aggressive CNS tumors.

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

Contacts: Nechaeva A.S., e-mail: nechaeva_asalmazovcentre.ru

For citation: Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., Sklyar S.S., Vershinin A.E., Dikonenko M.V., Golikova A.S., Mansurov A.S., Safarov B.I., Rynda A.Y., Papayan G.V. Photodynamic therapy in neurooncology, Biomedical Photonics, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 25–35. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12-3-25-35.

Введение

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

Изучать и разрабатывать методики фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения злокачественных опухолей головного мозга в Российской Федерации начали в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова ещё в 2001 г., где были заложены основы и получены первые патенты, разработан протокол применения ФДТ у пациентов с глиальными опухолями [4, 5]. За рубежом исследования по применению ФДТ в нейроонкологии были начаты ещё в 1990-е годы [6]. Однако на настоящий момент во многих странах применение ФДТ для лечения злокачественных опухолей головного мозга так и остается в рамках исследовательской деятельности. Исключение составляет Япония, где с сентября 2013 г. ФДТ была одобрена как новая и эффективная методика увеличения степени радикальности хирургического лечения злокачественных глиальных опухолей и включена в стандарты оказания медицинской помощи [7]. Также имеются литературные данные об эффективности интраоперационной ФДТ в лечении злокачественных менингиом (сообщается, что медиана выживаемости достигает 23 мес), однако, сообщения единичны, а группы пациентов малы [8].

На наш взгляд, на современном этапе разработки темы и дальнейшего развития технологии ФДТ в нейроонкологии актуальными направлениями являются: минимизация влияния на здоровые ткани,

разработка новых поколений фотосенсибилизаторов (ФС), оптимизация путей доставки ФС в целевые точки, разработка новых волоконно-оптических технологий. Основная цель данной работы – представить современное состояние и степень разработанности темы интраоперационной ФДТ в нейроонкологии на основе анализа отечественной и зарубежной литературы, обсудить результаты наиболее значимых исследований, посвященных ФДТ. В обзоре рассматриваются принципы, преимущества и недостатки ФДТ в структуре комплексного лечения злокачественных опухолей головного мозга, виды ФС и способы их доставки в ЦНС, современные волоконно-оптические технологии в ФДТ, демонстрируются возможные направления дальнейшего развития технологии ФДТ в нейроонкологии.

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

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

Фотосенсибилизаторы

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

накопление в опухолевой ткани и активации на длинах волн света, достаточного для глубокого проникновения в мозговую ткань, минимальное воздействие на окружающую мозговую ткань, удобство введения препарата в организм пациента, отчетливая видимая флуоресценция при визуальной оценке степени накопления ФС [9].

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

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

В настоящее время идет активная разработка ФС третьего поколения. Выделяют основные три группы ФС третьего поколения: нанотехнологичные (наночастицы, мезопористые структуры и пр.), генно-инженерные и конъюгированные с носителем (антитела против опухолевых антигенов, липосомы, везикулы). Ряд исследований показали, что ФС третьего поколения, конъюгированные со специфическими носителями, характеризуются наиболее выраженной специфичностью и тропностью к тканям злокачественных опухолей. Так, например, а нейропиплин-1 (рецептор для эндотелиального фактора роста) сверхэкспрессирован в глиобластоме и участвует в опухолевом нео-

ангиогенезе. Конъюгация ФС с антителом к нейропипину-1 обеспечивает таргетированное воздействие на опухоль, а также позволяет снизить кровоток в опухолевой ткани примерно на 50% [18]. Конъюгация ФС с антителом к нейропипину-1 может повысить захват ФС опухолевыми клетками. В 2020 г. в работе А. К. Rajora использовали наночастицы аполипопротеина Е3 (Е3-шаперон транзита холестерина в мозге осуществляет связь с рецепторами липопротеинов низкой плотности клеток глиобластомы) для облегчения доставки ФС в ткань опухоли [19]. М.А. Шевцов и соавт. (2022) продемонстрировали, что мембрано-связанный белок mHsp70 присутствует в опухолевых клетках глиобластомы, но не в здоровых клетках. Авторами был разработан препарат на основе антитела к mHsp70 – пептид RAS70 конъюгированный с ФС, что позволит в дальнейшем использовать его для интраоперационной флуоресцентной диагностики, а возможно и для ФДТ [20, 21].

Методы доставки фотосенсибилизаторов к головному мозгу

Оптимальный способ доставки лекарств должен быть безопасным, малоинвазивным, легким в освоении и применении. Основные и альтернативные пути доставки препаратов в головной мозг, применяемые в настоящее время: непосредственное введение активного вещества в опухолевую ткань, установка имплантируемой помповой системы, использование устройств для доставки препаратов с временным нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также трансназальное, внутривенное и пероральное введение лекарственных средств [18, 22]. Внутривенный способ введения обладает рядом очевидных преимуществ, но сталкивается с проблемой преодоления молекулами активных веществ гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [18]. Последние научные достижения открывают возможности для преодоления таких ограничений с разной эффективностью. Одним из возможных вариантов решения данного вопроса видится применение фонофореза. Ультразвук продемонстрировал потенциальную возможность доставки лекарств неинвазивно через ГЭБ точно в необходимую зону [22]. Использование таргетных наночастиц позволяет создать необходимую концентрацию препарата, сократить время доставки за счет улучшения растворимости и биодоступности гидрофобных препаратов [23].

Помимо ГЭБ препятствием для доставки препаратов к опухоли является ее гетерогенное и динамично изменяющееся микроокружение. Известно, что микроциркуляторное русло в опухолях глиального ряда имеет проницаемость от 7 до 100 нм, что значительно меньше, чем у опухолей других локализаций

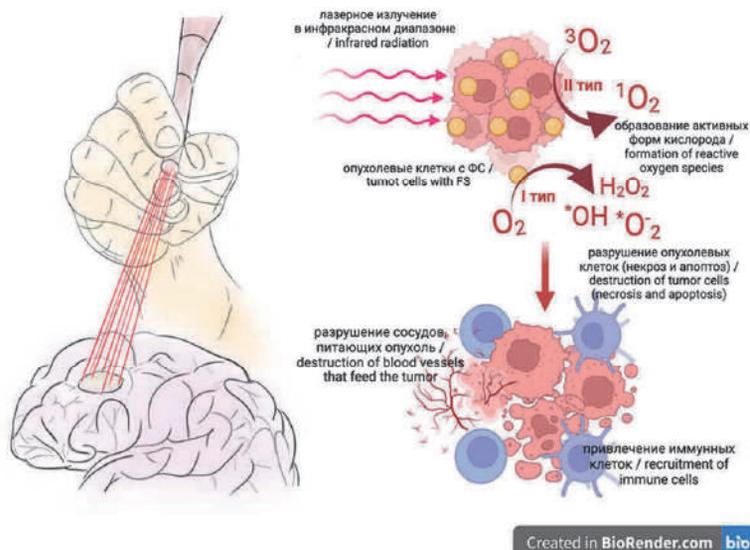


Рис. 1. Схематическое изображение реакций, происходящих при проведении фотодинамической терапии (ФС – фотосенсибилизатор).
Fig. 1. Scheme of the course of the reaction in photodynamic therapy (PS – photosensitizer).

(380–780 нм). Учёными предлагается для решения этой проблемы применять вирусы, выступающие в качестве векторов, доставляющих интересующий исследователей, агент [24]. В последнее время в молекулярной медицине возрос интерес к использованию квантовых точек (наноматериал со специфическими спектральными характеристиками), обладающих уникальными оптическими свойствами, обеспечивающими высокую чувствительность и селективность действия [25]. Также возможным перспективным решением может быть применение магнитных наночастиц [26]. Наночастицы золота, покрытые с помощью ковалентных связей гликанами, комплементарные к эндотелию сосудов головного мозга показали большой потенциал для доставки терапевтических средств в ЦНС [27, 28].

Волоконно-оптические технологии

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

Изображённые схематично на рис. 1 синглетные формы кислорода вызывают гибель клеток по механизму некроза и апоптоза [29–32]. Оба типа реакций происходят одновременно, а их воздействующее соотношение зависит от концентрации кислорода в тканях, pH среды и состава используемых веществ [33]. Проведение ФДТ на ложе удаленной опухоли повышает радикальность операции, так как глубина проникновения света по разным исследованиям лежит в пределах от 5 до 12 мм [34–36]. На эффективность ФДТ, а также на ее цитотоксичность влияют многие факторы, в том числе тип ФС, введенная доза ФС и света, а также наличие кислорода и временной проме-

жутков между введением ФС и воздействием света [37, 38]. Известно, что клетки опухоли часто «гипоксичны», а основной путь метаболизма – анаэробный гликолиз, что представляет проблему, поскольку для ФДТ необходим триплет O_2 в основном состоянии. С целью решения данной проблемы в РНХИ проф. А. Л. Поленова было предложено создавать управляемую гипероксию путем повышения парциального давления кислорода в кислородно-воздушной смеси до 60%, что увеличивает образование синглетного кислорода (патент № 2318542 от 10.03.2008г) [5]. В работе D. Bartusik-Aebischer et al. (2022) предложен генератор синглетного кислорода на основе волоконно-оптического метода для целенаправленной его доставки во время ФДТ. Цель идеи – разработка гетерогенного устройства для ФДТ, которое использует оптическое возбуждение молекул ФС, высвобождаемых с пористых концов полого микроструктурированного оптического волокна, по которым подается O_2 [39]. Суть работы заключается в разработке методологии связывания пористого кремния с имеющимся на рынке полым микро структурированным оптическим волокном, оптимизации оптической связи между волокном и связанным ФС, поддержания пористости по всему связанному кремнию и высвобождения ФС из матрицы кремния путем облучения видимым светом.

Современным принципом ФДТ является использование одного источника лазерного излучения, который одновременно используется для фотодиагностики и ФДТ (принцип фототераностики), тем самым обеспечивается проведение спектроскопического контроля изменения интенсивности флуоресценции ФС в процессе лазерного облучения. Так достигается контроль дозы ФДТ в режиме реального времени, что приводит к получению терапевтической дозы света в необходимой области и уменьшается фотоцитотоксичность на здоровые ткани [40].

Клиническая эффективность

Во многих исследованиях показана клиническая эффективность хирургической резекции опухоли в сочетании с ФДТ [41]. В статье W. Stummer et al. (2008) описан случай лечения пациента с мультиформной глиобластомой левой лобной доли, прошедшего хирургическое лечение с радиотерапией и химиотерапией. Через 12 мес после резекции опухоли выявлен рецидив опухоли, ФДТ была проведена при повторной резекции. После перорального введения 5-АЛК в дозировке 20 мг/кг облучение производили с использованием диодного лазера с длинной волны 633 нм (мощность 200 мВт/см) в непрерывном режиме (световая доза составила 1200 Дж/см²) Впоследствии пациент прожил 5 лет без рецидива опухоли [42, 43]. С. Schwartz et al. (2015) в своем исследовании описал группу из 15 пациентов, которые прошли ФДТ с 5-АЛК в дозе 20 или 30 мг/кг. Облучение проводили диодным лазером с длиной волны 633 нм, средняя световая доза составила 12,960 Дж. Выживаемость пациентов сравнили с выживаемостью пациентов, которым была выполнена только хирургическая резекция опухоли. Пациенты, которым была проведена ФДТ, показали большую медиану безрецидивной выживаемости, которая достигала 16 мес, в то время как во второй группе данный показатель составил 10,2 мес (p < 0,001).

У 6 пациентов в группе с ФДТ продолжительность безрецидивной выживаемости составила более 30 мес. У 7 из 15 пациентов были диагностированы осложнения в послеоперационном периоде: транзиторная афазия и эмболия легочной артерии [44].

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

Таблица
 Сводные сведения о клинической эффективности ФДТ в нейроонкологии

Table
 Summary of clinical effectiveness of FTD in neurooncology

Автор год Authors publication year	Число пациентов Number of patients (n)	ФС, дозировка (мг/кг) PS, dose (mg/kg)	Доза света, (Дж/см ²) Light dose, (J/cm ²)	Нежелательные реакции при и после ФДТ (да/нет) Undesirable reactions during and after PDT (yes/no)	Медиана общей выживаемости (мес) Overall survival median, (months)
Хлорины Chlorins					
S. Stylli, 2005 [48]	78	Фотофрин I 5 мг/кг; Photofrin I 5 mg/kg	70–240	Нет No	14,3
H. Kostron, 2006 [49]	26	Фоскан 0,15 мг/кг; Foscan 0,15 mg/kg	20	Нет No	8,5
P.J. Muller, 2006 [50]	43	Фотофрин II 2 мг/кг; Photofrin II 2 mg/kg	120	Нет No	11
Y. Muragaki, 2013 [51]	13	Талапорфин натрия 40 мг/м ² Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	24,8
J. Akimoto, 2019	74	Талапорфин натрия 40 мг/м ² Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	25

А.Ю. Рында, 2023 [45]	80	Фотодитазин 1 мг/кг Fotoditazin 1 mg/kg	180	Нет No	29,9
К. Shimizu, 2018 [53]	17	Талапорфин натрия 40 мг/м ² Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	Не указана No data
М. Nitta, 2018 [54]	30	Талапорфин натрия 40 мг/м ² Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	17,5
Tatsuya Kobayashi, 2022 [55]	70	Талапорфин натрия 40 мг/м ² Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	16,0
C.W Teng, 2020 [56]	78 (крысы)	Нанокластеры цианина и хлорина 1 мг/кг Cyanine and chlorin nanocluster 1 mg/kg	30	Нет No	14,3
T. Maruyama, 2016 [57]	27	Талапорфин натрия 40 мг/м ² Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	24,8
E.I. Kozlikina, 2020 [58]	1	Талапорфин натрия 40, мг/м ² Talaporfin sodium 40 mg/m ²	27	Нет No	14,5
A. H. Sara, 2015 [59]	30	Фотолон 4 мг/кг Fotolon 4 mg/kg	30	Нет No	15
J. Akimoto, 2016 [60]	27	Талапорфин натрия 2 мг/кг Talaporfin sodium 2 mg/kg	27	Нет No	24,8
Порфирины Porphyrins					
W. Stummer, 2006 [61]	122	5-АЛК 20 мг/кг 5-ALA 20 mg/kg	100	Нет No	15,2
S. W. Cramer, 2020 [62]	350	5-АЛК 20 мг/кг 5-ALA 20 mg/kg	80–120	Нет No	16,1
S. Schipmann, 2020 [63]	30	5-АЛК, 20 мг/кг 5-ALA, 20 mg/kg	100	Нет No	12,1
W. Stummer, 2008 [64]	1	5-АЛК 20 мг/кг 5-ALA 20 mg/kg	100	Нет No	56
C. Schwartz, 2015 [65]	15	5-АЛК 30 мг/кг 5-ALA 30 mg/kg	12,9	Нет No	32,4
K. Mahmoudi, 2019 [66]	10	5-АЛК 20 мг/кг 5-ALA 20 mg/kg	80	Нет No	18,9

Примечание: ФС – фотосенсибилизатор; ФДТ – фотодинамическая терапия; 5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота.
Note: PS – photosensitizer; PDT – photodynamic therapy; 5-ALA – 5-aminolevulinic acid.

Коллектив Королевской Мельбурнской Больницы имеет самый большой клинический опыт по применению ФДТ в нейроонкологии, изучив больше, чем 350 пациентов с глиомами. В качестве ФС авторы использовали производные гематопорфирина в дозировке 5 мг/кг (внутривенное введение). А световая доза составила от 70 до 240 Дж/см². У пациентов, в схему лечения которых была включена ФДТ, 2-летняя выживаемость с впервые диагностированными и рецидивирующими глиомами составила 28% и 40%, соответственно, а 5-летняя выживаемость – 22% и 34% соответственно [46]. Что касается побочных эффектов ФДТ, то как сообщает S. Eljamel (2010), из 150 пациентов, прошедших ФДТ с применением 5-АЛК и фотофрином, осложнения были выявлены у 7 пациентов: у 3 (2%) пациентов развилась тромбоз глубоких вен при лечении фотофрином, ни одного при ФДТ, опосредованной 5-АЛК, у 2 (1,3%) пациентов развилась фоточувствительность кожи из-за несоблюдения светозащиты в летние месяцы (0,6% при ФДТ, опосредованной фотофрином). После ФДТ у 2 (1,3%) пациентов развился отек головного мозга, потребовавший лечения, а у одного (0,1%) пациента развился некроз кожи и раневая ликворея из ранее облученного кожного лоскута [47]. Дополнительные сведения об использовании различных ФС и клинической эффективности ФДТ в нейроонкологии представлены в табл.

Обсуждение

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

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

- Необходима дальнейшая разработка ФС с боль-

шей селективностью аккумуляции в опухолевых клетках и тканях;

- Проблема фоточувствительности кожи;
- Проблема гипоксичности злокачественных опухолей;

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

- Малая концентрация “свободного” ФС в организме, быстрая элиминация;
- Воздействие на опухолевые клетки, прилегающие к жизненно важным функциональным зонам головного мозга, недоступным для хирургии;
- Возможность адаптировать существующие эндоскопические и микрооптические методы с новым оптоволоконным оборудованием.

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

Заключение

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

Главным преимуществом метода ФДТ является его высокая эффективность и минимально инвазивный характер. Высокая селективность воздействия на клетки опухоли головного мозга при ФДТ, возможность спектроскопического контроля и объективизации динамики накопления ФС в процессе облучения позволяет говорить о ФДТ, как о эффективном методе локального контроля неопластических процессов в головном мозге, что в свою очередь приводит к длительному безрецидивного периода и улучшению качества жизни нейроонкологических пациентов. Такой подход в современной нейроонкологии, может рассматриваться как вариант тераностики и имеет право называться «фотодинамическая тераностика».

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128–4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами»

ЛИТЕРАТУРА

1. Urbanska K., et al. Glioblastoma multiforme – an overview // *Contemp. Oncol.* – 2014. – Vol. 18 (5). – P. 307-312. doi: 10.5114/wo.2014.40559
2. Schneider T., et al. Gliomas in adults // *Dtsch. Arzteblatt Int.* – 2010. – Vol. 107 (45). – P. 799-807. doi: 10.3238/arztebl.2010.0799
3. Gerrard G. E., et al. Neuro-oncology practice in the U.K. // *Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 15(8). – P. 478-484. doi: 10.1016/s0936-6555(03)00150-x
4. Тиглиев Г.С., Чеснокова Е.А., Олюшин В.Е. и соавт. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга с мультифокальным характером роста. – Патент РФ №2236270. – 2004.
5. Комфорт А.В., Олюшин В.Е., Русякова И.А. и соавт. Способ фотодинамической терапии для лечения глиальных опухолей больших полушарий головного мозга. – Патент РФ №2318542. – 2008.
6. Noske D.P., Wolbers J.G., Sterenborg H.J. Photodynamic therapy of malignant glioma. A review of literature // *Clin Neurol Neurosurg.* – 1991. – Vol. 93(4). – P. 293-307. doi: 10.1016/0303-8467(91)90094-6. PMID: 1665763
7. Akimoto J. Photodynamic therapy for malignant brain tumors // *Neurol. Med. Chir.* – 2016. – Vol. 56 (4). – P. 151-157. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0296
8. Ostrom Q.T., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013 // *Neuro-Oncology.* – 2016. – Vol. 18 (5). – P. 1-75. doi: 10.1093/neuonc/now207
9. Quirk B.J., et al. Photodynamic therapy (PDT) in malignant brain tumors – Where do we stand? // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2015. – Vol. 12(3). – P. 530-544. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009
10. Castano A.P., et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one – Photosensitizers, photochemistry and cellular localization // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2004. – Vol. 1 (4). – P.279-293. doi: 10.1016/s1572-1000(05)00007-4
11. Josefsen L. B. and Boyle R. W. Photodynamic therapy: Novel third-generation photosensitizers one step closer? // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 154(1). – P. 1-3. doi: 10.1038/bjp.2008.98
12. Dolmans D. E., et al. Photodynamic therapy for cancer // *Nature.* – 2003. – Vol. 3. – P. 380-387. doi: 10.1038/nrc1071
13. Allison R. R. and Sibata C. H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2010. – Vol. 7(2). – P. 61-75. doi: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001
14. Stepp H. and Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma // *Lasers Surg. Med.* – 2018. – Vol. 50(5). – P. 399-419. doi: 10.1002/lsm.22933
15. Bechet D. et al. Photodynamic therapy of malignant brain tumors: A complementary approach to conventional therapies // *Cancer Treat. Rev.* – 2014. – Vol. 40(2). – P. 229-241. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.07.004
16. Абрамова О.Б., Дрожжина В.В., Чурикова Т.П. и соавт. Фотодинамическая терапия экспериментальных опухолей различных морфологических типов с липосомальным борированным хлорином е6. // *Biomedical Photonics.* – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 12-22. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-12-22
17. Hiramatsu R. et al. Application of a novel boronated porphyrin (H₂OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT // *Lasers Surg. Med.* – 2011. – Vol. 43(1). – P. 52-58. doi: 10.1002/lsm.21026
18. Bechet D. Neuropilin-1 targeting photosensitization-induced early stages of thrombosis via tissue factor release // *Pharm Res.* – 2010. – Vol.27(3). – P.468-79. doi: 10.1007/s11095-009-0035-8
19. Rajora A.K., et al. Recent Advances and Impact of Chemotherapeutic and Antiangiogenic Nanoformulations for Combination Cancer Therapy. *Pharmaceutics.* – 2020. – Vol. 12. – P.592. doi: 10.3390/pharmaceutics12060592
20. Yudincheva N.M., Mikhrina, A.L., Nechaeva, A.S., Shevtsov, M.A. Assessment of heat-shock protein Hsp70 colocalization with markers of tumor stem-like cells. *Cell and Tissue Biology.* – 2022. – 16(5). – С. 459-464. doi:10.1134/S1990519X22050108
21. Тагаева Р.Б., Бобков Д.Е., Нечаева А.С. и соавт. Мембранно-связанный белок теплового шока mHsp70 как маркер злокачественных опухолей головного мозга // *Российский ней-*

REFERENCES

1. Urbanska K. et al. Glioblastoma multiforme – an overview, *Contemp. Oncol.*, 2014, vol. 18 (5), pp. 307-312. doi: 10.5114/wo.2014.40559
2. Schneider T. et al. Gliomas in adults, *Dtsch. Arzteblatt Int.*, 2010, vol. 107 (45), pp. 799-807. doi: 10.3238/arztebl.2010.0799
3. Gerrard G.E., et al. Neuro-oncology practice in the U.K., *Clin. Oncol.*, 2003, vol. 15(8), pp. 478-484. doi: 10.1016/s0936-6555(03)00150-x
4. Tigliev G.S., Chesnokova E.A., Olyushin V.E., et al. A method of treating malignant brain tumors with a multifocal growth pattern, *Patent RF*, 2004, vol. 2236270, (In Russian)
5. Comfort A.V., Olyushin V.E., Ruslyakova I.A., et al. Method of photodynamic therapy for the treatment of glial tumors of the cerebral hemispheres, *Patent RF*, 2008, vol. 2318542 (In Russian)
6. Noske D.P., Wolbers J.G., Sterenborg H.J. Photodynamic therapy of malignant glioma. A review of literature, *Clin Neurol Neurosurg*, 1991, vol. 93(4), pp. 293-307. doi: 10.1016/0303-8467(91)90094-6. PMID: 1665763
7. Akimoto J. Photodynamic therapy for malignant brain tumors, *Neurol. Med. Chir.*, 2016, vol. 56 (4), pp. 151-157. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0296
8. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013, *Neuro-Oncology*, 2016. vol. 18 (5), pp. 1-75. doi: 10.1093/neuonc/now207
9. Quirk B.J. et al. Photodynamic therapy (PDT) in malignant brain tumors – Where do we stand? *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2015, vol. 12(3), pp. 530-544. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009
10. Castano A.P., et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one – Photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004. vol. 1 (4), pp.279-293. doi: 10.1016/s1572-1000(05)00007-4
11. Josefsen L.B. and Boyle R.W. Photodynamic therapy: Novel third-generation photosensitizers one step closer? *Br. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 154(1), pp. 1-3. doi: 10.1038/bjp.2008.98
12. Dolmans D.E., et al. Photodynamic therapy for cancer, *Nature*, 2003. vol. 3, pp. 380-387. doi: 10.1038/nrc1071
13. Allison R.R. and Sibata C.H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2010, vol. 7(2), pp. 61-75. doi: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001
14. Stepp H. and Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma, *Lasers Surg. Med.*, 2018, vol. 50(5), pp. 399-419. doi: 10.1002/lsm.22933
15. Bechet D., et al. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: A complementary approach to conventional therapies, *Cancer Treat. Rev.*, 2014, vol. 40(2), pp. 229-241. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.07.004
16. Abramova O.B., Drozhzhina V.V., Churikova T.P., et al. Photodynamic therapy of experimental tumors of various morphological types with liposomal borated chlorin e6, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(3), pp. 12-22. (In Russian)
17. Hiramatsu R. et al. Application of a novel boronated porphyrin (H₂OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT, *Lasers Surg. Med.*, 2011, vol. 43(1), pp. 52-58. doi: 10.1002/lsm.21026
18. Bechet D. Neuropilin-1 targeting photosensitization-induced early stages of thrombosis via tissue factor release, *Pharm Res.*, 2010, vol. 27(3), pp.468-79. doi: 10.1007/s11095-009-0035-8
19. Rajora A. K., et al. Recent Advances and Impact of Chemotherapeutic and Antiangiogenic Nanoformulations for Combination Cancer Therapy, *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, p. 592. doi: 10.3390/pharmaceutics12060592
20. Yudincheva N.M., Mikhrina, A.L., Nechaeva, A.S., Shevtsov, M.A. Assessment of heat-shock protein Hsp70 colocalization with markers of tumor stem-like cells, *Cell and Tissue Biology*, 2022, vol. 16(5), pp. 459-464. doi:10.1134/S1990519X22050108
21. Tagaeva R.B., Bobkov D.E., Nechaeva A.S., et al. Membrane-bound heat shock protein mHsp70 as a marker of malignant brain tumors, *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*, 2023, vol. 15(2), pp. 98-101. (In Russian)

- рохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, №2. – С. 98-101. doi: 10.56618/2071
22. Deng C.X. Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique // *Ther. Deliv.* – 2010. – Vol. 1(6). – P. 819-848. doi: 10.4155/tde.10.66
23. Banks W.A. From blood-brain barrier to blood-brain interface: New opportunities for CNS drug delivery // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15. – P. 275-292. doi: 10.1038/nrd.2015.21
24. Fecci P.E., et al. Viruses in the treatment of brain tumors // *Neuroimaging Clin. of North America.* – 2002. – Vol. 12(4). – P. 553-570. doi: 10.1016/s1052-5149(02)00028-x
25. Patel M.M. and Patel B. M. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain // *CNS Drugs.* – 2017. – Vol. 31. – P. 109-133. doi: 10.1007/s40263-016-0405-9
26. Roet M., et al. Progress in euromodulation of the brain: A role for magnetic nanoparticles? // *Prog. Neurobiol.* – 2019. – Vol. 177. – P. 1-14. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.002
27. Baek S. K. et al. Photothermal treatment of glioma; an in vitro study of macrophage-mediated delivery of gold nanoshells // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2011. – Vol. 104(2). – P. 439-448. doi:10.1007/s11060-010-0511-3
28. Male D. et al. Gold Nanoparticles for Imaging and Drug Transport to the CNS // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 130. – P. 155-198. doi: 10.1016/bs.irn.2016.05.003
29. Pass H. I. Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Т. 85. – P. 443-456. doi.org/10.1093/jnci/85.6.443
30. Lukšienė, Ž. Photodynamic therapy: Mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment // *Medicina.* – 2003. – Vol. 39. – P. 1137-1150.
31. Vrouenraets M.B. et al. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23. – P. 505-522.
32. Allison R. R. Photodynamic therapy: Oncologic horizons // *Future Oncology.* – 2014. – Vol. 10(1). – P. 123-142. doi: 10.2217/fon.13.176
33. Scheffer G. L., et al. Specific detection of multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 and MDR3 P-glycoprotein with panel of monoclonal antibodies // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 5269-5277.
34. Schipmann S. et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control // *J. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 134. – P. 426-436.
35. Akimoto J. et al. First autopsy analysis of the efficacy of intraoperative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma // *Brain Tumor Pathol.* – 2019. – Vol. 36. – P. 144-151.
36. Vermandel M. et al. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial // *J. Neurooncol.* – 2021. – Vol. 152. – P. 501-514.
37. Ricchelli F. Photophysical properties of porphyrins in biological membranes // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* – 1995. – Vol. 29. – P. 109-118. doi.org/10.1016/1011-1344(95)07155-U
38. Castano A.P., et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three – Photosensitizer pharma-cokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis. Photodyn. Ther.*, 2005, vol. 2, pp. 91-106. doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00060-8
39. Bartusik-Aebisher D., et al. The Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Brain Tumors—A Review of the Literature // *Molecules.* – 2022. – Vol.27. – P. 6847. doi.org/10.3390/molecules27206847
40. Efendiev K., Alekseeva P., Shiryayev A., et al. Near-infrared phototheranostics of tumors with protoporphyrin IX and chlorin e6 photosensitizers // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2023. – Vol. 42. – P. 103566. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103566
41. Церковский Д. А., Маслаков Е. А., Багринцев Д. А. и соавт. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга // *Biomedical Photonics.* – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 37-49. doi: 10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49.
22. Deng C.X. Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique, *Ther. Deliv.*, 2010, vol. 1(6), pp. 819-848. doi: 10.4155/tde.10.66
23. Banks W.A. From blood-brain barrier to blood-brain interface: New opportunities for CNS drug delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2016, vol. 15, pp. 275-292. doi: 10.1038/nrd.2015.21
24. Fecci P.E., et al. Viruses in the treatment of brain tumors, *Neuroimaging Clin. of North America*, 2002, vol. 12(4), pp. 553-570. doi: 10.1016/s1052-5149(02)00028-x
25. Patel M. M. and Patel B. M. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain, *CNS Drugs*, 2017, vol. 31, pp. 109-133. doi: 10.1007/s40263-016-0405-9
26. Roet M., et al. Progress in euromodulation of the brain: A role for magnetic nanoparticles? *Prog. Neurobiol.*, 2019, vol. 177, pp. 1-14. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.002
27. Baek S.K., et al. Photothermal treatment of glioma; an in vitro study of macrophage-mediated delivery of gold nanoshells, *Journal of Neuro-Oncology*, 2011, vol. 104(2), 439-448. doi:10.1007/s11060-010-0511-3
28. Male D., et al. Gold Nanoparticles for Imaging and Drug Transport to the CNS, *Int. Rev. Neurobiol.*, 2016, vol. 130, pp. 155-198. doi: 10.1016/bs.irn.2016.05.003
29. Pass H. I. Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993, vol. 85, pp. 443-456. doi.org/10.1093/jnci/85.6.443
30. Lukšienė, Ž. Photodynamic therapy: Mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment, *Medicina*, 2003, vol. 39, pp. 1137-1150.
31. Vrouenraets M.B., et al. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy, *Anticancer Res.*, 2003, vol. 23, pp. 505-522.
32. Allison R.R. Photodynamic therapy: Oncologic horizons, *Future Oncology*, 2014, vol. 10(1), pp. 123-142. doi: 10.2217/fon.13.176
33. Scheffer G.L., et al. Specific detection of multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 and MDR3 P-glycoprotein with panel of monoclonal antibodies, *Cancer Res.*, 2000, Vol. 60, pp. 5269-5277.
34. Schipmann S., et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control, *J. Neurosurg.*, 2020, vol. 134, pp. 426-436.
35. Akimoto J., et al. First autopsy analysis of the efficacy of intraoperative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma, *Brain Tumor Pathol.*, 2019, vol. 36, pp. 144-151.
36. Vermandel M., et al. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial, *J. Neurooncol.*, 2021, vol. 152, pp. 501-514.
37. Ricchelli F. Photophysical properties of porphyrins in biological membranes, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 1995, vol. 29, pp. 109-118. doi.org/10.1016/1011-1344(95)07155-U
38. Castano A.P., et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three – Photosensitizer pharma-cokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction, *Photodiagnosis. Photodyn. Ther.*, 2005, vol. 2, pp. 91-106. doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00060-8
39. Bartusik-Aebisher D., et al. The Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Brain Tumors – A Review of the Literature, *Molecules*, 2022, vol. 27, pp. 6847. doi.org/10.3390/molecules27206847
40. Efendiev K., Alekseeva P., Shiryayev A., et al. Near-infrared phototheranostics of tumors with protoporphyrin IX and chlorin e6 photosensitizers, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2023, vol. 42, p. 103566. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103566
41. Tserkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A. et al. The role of photodynamic therapy in the treatment of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7(2), pp. 37-49 (In Russian)
42. Stummer W. et al. Technical principles of microsurgical resection of malignant glioma tissue controlled by protoporphyrin-IX-fluorescence, *Acta Neurochir.*, 1998. vol. 140, pp. 995-1000. doi: 10.1007/s007010050206

42. Stummer W., et al. Technical principles of microsurgical resection of malignant glioma tissue controlled by protoporphyrin-IX-fluorescence // *Acta Neurochir.* – 1998. – Vol. 140. – P. 995-1000. doi: 10.1007/s007010050206
43. Stummer W., et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report // *J. Neurooncol.* – 2008. – Vol. 87. – P. 103-109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x
44. Schwartz C. et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma // WHO IV. *Neurooncology.* – 2015. – Vol. 17. – P. 214-220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25
45. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, № 1. – С. 25-34. doi.org/10.17116/neiro20238701125
46. Stummer W., Pitchmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol.7. – P. 392-401.
47. Eljamel S. Photodynamic applications in brain tumors: A comprehensive review of the literature // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2010. – Vol.7. – P. 76-85. doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.02.002
48. Stylli S.S., Kaye A.H., MacGregor L., Howes M., Rajendra P. Photodynamic therapy of high-grade glioma – long term survival // *J. Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol.12(4). – P. 389-398.
49. Kostron H., Fiegele T., Akatuna E. Combination of «FOSCAN» mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors // *Med. Laser Applic.* – 2006. – Vol. 21. – P. 285-290.
50. Muller P., Wilson B. Photodynamic therapy of brain tumors—a work in progress // *Lasers Surg Med.* – 2006. – Vol. 38(5). – P. 384-389
51. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119(4). – P. 845-852.
52. Akimoto J., et al. First autopsy analysis of the efficacy of intraoperative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma // *Brain Tumor Pathol.* – 2019. – Vol. 36. – P. 144-151.
53. Shimizu K., Nitta M., Komori T., et al. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study // *Frontiers in Neurology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1-9. doi.org/10.3389/fneur.2018.00024
54. Nitta M., Muragaki Y., Maruyama T., et al. T. Role of photodynamic therapy using talaporfin sodium and a semiconductor laser in patients with newly diagnosed glioblastoma // *J Neurosurg.* – 2018. – Vol. 7. – P. 1-8. doi.org/10.3171/2018.7.JNS18422.
55. Tatsuya K., Masayuki N., Kazuhide S., et al. Therapeutic Options for Recurrent Glioblastoma-Efficacy of Talaporfin Sodium Mediated Photodynamic Therapy // *Pharmaceutics.* – 2022. – Vol. 14(2). – P. 353. doi.org/10.3390/pharmaceutics14020353.
56. Teng C.W., Amirshaghghi A., Cho S.S., et al. Combined fluorescence-guided surgery and photodynamic therapy for glioblastoma multiforme using cyanine and chlorin nanocluster // *J Neurooncol.* – 2020. – Vol. 149. – P. 243-252. doi.org/10.1007/s11060-020-03618-1
57. Maruyama T., Muragaki Y., Nitta M., et al. Photodynamic therapy for malignant brain tumors // *Japanese J Neurosurg.* – 2016. – Vol. 25. – P. 895.
58. Kozlikina E.I. et al. The Combined Use of 5-ALA and Chlorin e6 Photosensitizers for Fluorescence-Guided Resection and Photodynamic Therapy under Neurophysiological Control for Recurrent Glioblastoma in the Functional Motor Area after Ineffective Use of 5-ALA: Preliminary Results // *Bioengineering.* – 2022. – Vol. 9. – P.104. doi.org/10.3390/bioengineering9030104
59. Hamid S.A., Zimmermann W., et al. In vitro study for photodynamic therapy using Fotonol in glioma treatment // *Proc. SPIE.* – 2015. – Vol. 9542. – P. 13. doi.org/10.1117/12.2183884
43. Stummer W. et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report, *J. Neurooncol.*, 2008, vol. 87. pp. 103-109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x
44. Schwartz C. et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma. *WHO IV, Neurooncology*, 2015, vol. 17, pp. 214-220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25
45. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. The use of intraoperative photodynamic therapy in the structure of complex treatment of malignant gliomas, *Journal "Problems of Neurosurgery" named after N.N. Burdenko*, 2023, vol. 87(1), pp. 25-34 (In Russian)
46. Stummer W., Pitchmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial, *Lancet Oncol*, 2006, vol.7, pp. 392-401.
47. Eljamel, S. Photodynamic applications in brain tumors: A comprehensive review of the literature, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2010, vol.7, pp. 76-85. doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.02.002
48. Stylli S.S., Kaye A.H., MacGregor L., Howes M., Rajendra P. Photodynamic therapy of high-grade glioma – long term survival, *J. Clin. Neurosci.*, 2005, vol.12(4), pp. 389-398.
49. Kostron H., Fiegele T., Akatuna E. Combination of «FOSCAN» mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors, *Med. Laser Applic.*, 2006, vol. 21, pp. 285-290.
50. Muller P., Wilson B. Photodynamic therapy of brain tumors—a work in progress, *Lasers Surg Med*, 2006, vol. 38(5), pp. 384-389
51. Muragaki Y., Akimoto J., Maruyama T., et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors, *J. Neurosurg*, 2013, vol. 119(4), pp. 845-852.
52. Akimoto, J., et al. First autopsy analysis of the efficacy of intraoperative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma, *Brain Tumor Pathol*, 2019, vol. 36, pp. 144-151.
53. Shimizu K., Nitta M., Komori T. et al. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study, *Frontiers in Neurology*, 2018, vol. 9, pp. 1-9. doi.org/10.3389/fneur.2018.00024
54. Nitta M., Muragaki Y., Maruyama T., et al. T. Role of photodynamic therapy using talaporfin sodium and a semiconductor laser in patients with newly diagnosed glioblastoma, *J Neurosurg*, 2018, vol. 7, pp. 1-8. doi.org/10.3171/2018.7.JNS18422.
55. Tatsuya K., Nitta M., Kazuhide S., et al. Therapeutic Options for Recurrent Glioblastoma-Efficacy of Talaporfin Sodium Mediated Photodynamic Therapy, *Pharmaceutics*, 2022, vol. 14(2), p. 353. doi.org/10.3390/pharmaceutics14020353.
56. Teng C.W., Amirshaghghi A., Cho S.S., et al. Combined fluorescence-guided surgery and photodynamic therapy for glioblastoma multiforme using cyanine and chlorin nanocluster, *J Neurooncol*, 2020, vol.149, pp. 243-252. doi.org/10.1007/s11060-020-03618-1
57. Maruyama T., Muragaki Y., Nitta M., et al. Photodynamic therapy for malignant brain tumors, *Japanese J Neurosurg*, 2016, vol.25, p. 895.
58. Kozlikina E.I. et al. The Combined Use of 5-ALA and Chlorin e6 Photosensitizers for Fluorescence-Guided Resection and Photodynamic Therapy under Neurophysiological Control for Recurrent Glioblastoma in the Functional Motor Area after Ineffective Use of 5-ALA: Preliminary Results, *Bioengineering*, 2022, vol.9, p.104. doi.org/10.3390/bioengineering9030104
59. Hamid S.A., Zimmermann W., et al. In vitro study for photodynamic therapy using Fotonol in glioma treatment. *Proc. SPIE*, 2015, vol. 9542, p. 13. doi.org/10.1117/12.2183884
60. Akimoto J., Fukami S., Ichikawa M. et al Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium, *Frontiers in Surgery*, 2019, vol. 21, pp. 6-12. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012
61. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5 -aminolevulinic acid for resection of malignant

60. Akimoto J., Fukami S., Ichikawa M., et al. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium // *Frontiers in Surgery*. – 2019. – Vol. 21. – P. 6-12. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012
61. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 392-401.
62. Cramer S.W., Chen C.C. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma // *Front. Surg.* – 2020. – Vol. 6. – P. 81. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00081.
63. Schipmann S., et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control, *J. Neurosurg*, 2020, vol. 134, pp. 426-436.
64. Stummer W., et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report // *J. Neurooncol.* – 2008. – Vol. 87. – P. 103-109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x
65. Schwartz C. et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma // *WHO IV. Neurooncology.* – 2015. – Vol. 17. – P. 214-220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25
66. Mahmoudi K., et al. 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of High-Grade Gliomas // *J. Neurooncol.* – 2019. – Vol. 141. – P. 595-607. doi.org/10.1007/s11060-019-03103-4
67. Chen R., Aghi M.K. Atypical meningiomas // *Handb Clin Neurol.* – 2020. – Vol. 170. – P. 233-244. doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00043-4
68. Kiesel B., et al. G. 5-ALA in suspected low-grade gliomas: Current Role, limitations, and new approaches // *Front. Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P.699301. doi.org/10.3389/fonc.2021.699301
69. Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии // *Сибирский онкологический журнал.* – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 149-154. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154
70. Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и соавт. Интракраниальные менингиомы: клиничко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал.* – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 110-123. doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123
71. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., и соавт. Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение о двух клинических случаях) // *Biomedical Photonics.* – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 45-54. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54.
72. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга – обзор литературы // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова.* – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 97-110.
73. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности // *Biomedical Photonics.* – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 35-43. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43
74. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Результаты использования интраоперационного флуоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* – 2021. – Т. 85, № 4. – С.20-28. doi.org/10.17116/neiro20218504120
75. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6 // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2022. – Т. 1. – С. 5-14. doi.org/10.17116/hirurgia20220115
76. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Возможности интраоперационной флуоресцентной биовизуализации нервов в нейрохирургической практике // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 12.
- glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial, *Lancet Oncol*, 2006, vol. 7, pp. 392-401.
62. Cramer S.W., Chen C.C. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma, *Front. Surg*, 2020, vol.6, p. 81. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00081.
63. Schipmann S., et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control, *J. Neurosurg*, 2020, vol. 134, pp. 426-436.
64. Stummer W., et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report, *J. Neurooncol*, 2008, vol. 87, pp. 103-109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x
65. Schwartz C. et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma WHO IV, *Neurooncology*, 2015, vol.17, pp. 214-220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25
66. Mahmoudi K., et al. 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of High-Grade Gliomas, *J. Neurooncol*, 2019, vol. 141, pp. 595-607. doi.org/10.1007/s11060-019-03103-4
67. Chen R., Aghi M.K. Atypical meningiomas, *Handb Clin Neurol*, 2020, vol. 170, pp. 233-244. doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00043-4
68. Kiesel B., et al. G. 5-ALA in suspected low-grade gliomas: Current Role, limitations, and new approaches, *Front. Oncol*, 2021, vol. 11, p.699301. doi.org/10.3389/fonc.2021.699301
69. Reshetov I.V., Korenev S.V., Romanko Yu.S. Forms of cell death and targets during photodynamic therapy, *Siberian Oncology Journal*, 2022, vol. 21(5), pp. 149-154. (In Russian)
70. Kukanov K.K., Vorobyova O.M., Zabrodskaya Yu.M. et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence, taking into account modern treatment methods (literature review), *Siberian Oncology Journal*, 2022, vol. 21 (4), pp. 110-123. (In Russian)
71. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (report of two clinical cases), *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9(2), pp. 45-54. (In Russian)
72. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E. Fluorescence-guided resection of astrocytic brain tumors – a review of the literature, *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenova*, 2018, vol. 10(1), pp. 97-110. (In Russian)
73. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Fluorescence diagnostics with chlorin e6 in the surgery of low-grade gliomas, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(4), pp. 35-43. (In Russian)
74. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Results of using intraoperative fluorescent control with chlorin E6 during resection of glial brain tumors, *Journal of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*, 2021, vol. 85(4), pp.20-28. (In Russian)
75. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Comparative analysis of fluorescent navigation in surgery of malignant gliomas using 5-ALA and chlorin E6, *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*, 2022, vol. 1, pp. 5-14. (In Russian)
76. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Possibilities of intraoperative fluorescent bioimaging of nerves in neurosurgical practice, *Russian Neurosurgical Journal named after. prof. A. L. Polenova*, 2023, vol. 15(1), p. 12. (In Russian)