

BIOMEDICAL

PHOTONICS

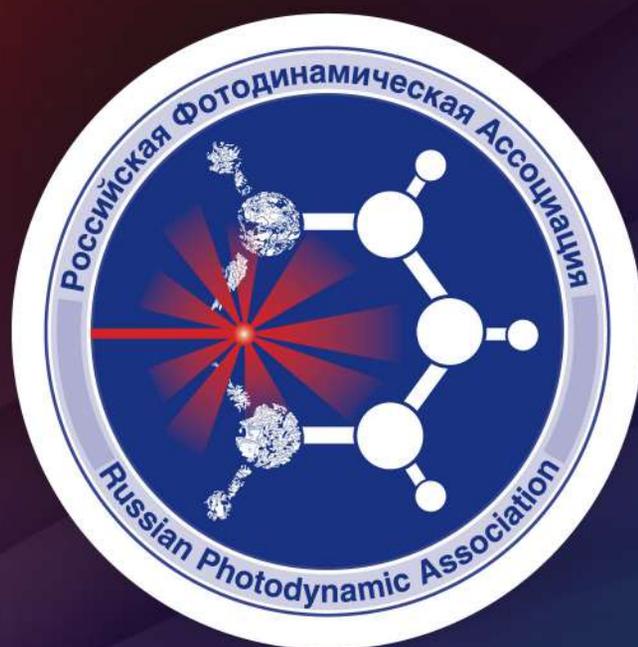
Том 12, № 3, 2023

В НОМЕРЕ:

- Классификация внутримозговых опухолей на основе оптико-спектрального анализа
- Возможности флуоресцентной диагностики в выявлении мультицентричных очагов дисплазии шейки матки
- Фото и спектральный флуоресцентный анализ области травмы спинного мозга на животных моделях
- Фотодинамическая терапия в нейроонкологии

BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мультидисциплинарный журнал.

Выходит 4 раза в год.

Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется в международной реферативной базе данных Scopus.

Издательство и типография:

ООО «Группа Компаний Море».

г. Москва, ул. Воронцовская, д. 34, корп. 10, офис 47, 56

Редакция:

Зав. редакцией Иванова-Радкевич В.И.

Научный редактор проф. Мамонтов А.С.

Литературный редактор Моисеева Р.Н.

Переводчик Калягина Н.А.

Компьютерный дизайн Кренева Е.В.

Компьютерная верстка Цветкова А.И.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

Тел. 8 (495) 945–86–60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ

№ ФС 77–51995, выдано 29.11.2012 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи,

информационных технологий

и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Российская Фотодинамическая Ассоциация

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета (Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре естественно-научных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каприн А.Д., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии им. Л.Л. Лёвшина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Странацко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России»

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматизации и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

Russian Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Kaprin A.D., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery named after L.L. Lyovshina in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Stranadko E.Ph., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and photodynamic therapy of State Research and Clinical Center of Laser Medicine named by O.K. Skobelcin of FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Blondel V., PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

Bolotina L., PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation

The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

Publishing house and printing house:

LLC "Group of Companies More".

Moscow, Vorontsovskaya str., 34, building 10, office 47, 56

Editorial staff:

Chief of the editorial staff Ivanova-Radkevich V.I.

Science editor professor Mamontov A.S.

Literary editor Moiseeva R.N.

Translators Kalyagina N.A.

Computer design Kreneva E.V.

Desktop publishing Tsvetkova A.I.

The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3

Tel. 8 (495) 945-86-60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77-51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index

of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Классификация внутричерепных опухолей на основе оптико-спектрального анализа

И.Д. Романишкин, Т.А. Савельева, А. Оспанов,
К.Г. Линьков, С.В. Шугай, С.А. Горяйнов,
Г.В. Павлова, И.Н. Пронин, В.Б. Лощенов

4

Возможности флуоресцентной диагностики в выявлении мультицентричных очагов дисплазии шейки матки

С.Б. Смаилова, Н.А. Шаназаров, Т.Г. Гришачева,
С.Ж. Сальмагамбетова, Г.С. Алдаберген

11

Фото и спектральный флуоресцентный анализ области травмы спинного мозга на животных моделях

А.М. Уденеев, Н.А. Калягина, В.Ф. Репс,
В.В. Козлова, Л.А. Пигунова, Д.И. Поздняков,
А.С. Скобельцин, В.Б. Лощенов

15

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический случай успешного применения фотодинамической терапии при распространенном раке вульвы

Н.А. Шаназаров, Т.Г. Гришачева,
Г.С. Алдаберген, С.Б. Смаилова,
Ж.Ж. Сальмаганбетова

21

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Фотодинамическая терапия в нейроонкологии

В.Е. Олюшин, К.К. Куканов, А.С. Нечаева,
С.С. Скляр, А.Э. Вершинин, М.В. Диконенко,
А.С. Голикова, А.С. Мансуров, Б.И. Сафаров,
А.Ю. Рында, Г.В. Папаян

25

ORIGINAL ARTICLES

Classification of intracranial tumors based on optical-spectral analysis

Romanishkin I.D., Savelieva T.A., Ospanov A.,
Linkov K.G., Shugai S.V., Goryajnov S.A.,
Pavlova G.V., Pronin I.N., Loschenov V.B.

4

Possibilities of fluorescence diagnostics in detecting multicentric foci of cervical dysplasia

Smailova S.B., Shanazarov N.A., Grishacheva T.G.,
Salmagambetova S.Zh., Aldabergen G.S.

11

Photo and spectral fluorescence analysis of the spinal cord injury area in animal models

Udeneev A.M., Kalyagina N.A., Reps V.F.,
Kozlova V.V., Pigunova L.A., Pozdnyakov D.I.,
Skobeltsin A.S., Loschenov V.B.

15

CASE REPORTS

Clinical case of successful application of photodynamic therapy in advanced vulvar cancer

Shanazarov N.A., Grishacheva T.G.,
Aldabergen G.S., Smailova S.B.,
Salmaganbetova Zh.Zh.

21

REVIEWS OF LITERATURE

Photodynamic therapy in neurooncology

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.

25

КЛАССИФИКАЦИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ОПТИКО-СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА

И.Д. Романишкин¹, Т.А. Савельева^{1,2}, А. Оспанов², К.Г. Линьков¹, С.В. Шугай³,
С.А. Горяйнов³, Г.В. Павлова^{3,4}, И.Н. Пронин³, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

³НМИЦ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

⁴Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Мотивацией проведения настоящего исследования послужила необходимость развития методов срочной интраоперационной биопсии при проведении операций по поводу удаления внутричерепных опухолей. На основании опыта предыдущей совместной работы ИОФ РАН и НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко по внедрению в клиническую практику методов флуоресцентной спектроскопии был разработан подход, комбинирующий различные оптико-спектральные методики, такие как спектроскопия аутофлуоресценции, флуоресценции 5-АЛК индуцированного протопорфирина IX, диффузного отражения широкополосного излучения, по которому можно определять концентрацию гемоглобина в тканях и их оптическую плотность, спектроскопия комбинационного рассеяния, являющаяся методом молекулярной спектроскопии, позволяющим детектировать различные молекулы в тканях за счет колебаний отдельных характерных связей в молекулах. Такое разнообразие оптико-спектральных характеристик затрудняет их непосредственный анализ хирургом во время операции, как это обычно реализуется в случае флуоресцентных методов - по превышению некоторого порога интенсивности флуоресценции с определенной степенью достоверности можно судить о том, находится ли в зоне исследования нормальная или опухолевая ткань. В случае, если число параметров превышает пару десятков, необходимо использование алгоритмов машинного обучения для построения системы поддержки принятия решений хирурга во время операции. Настоящая работа представляет исследования в этом направлении. Проведенный нами ранее статистический анализ данных оптико-спектральных характеристик позволил выделить статистически значимые спектральные диапазоны для анализа, репрезентирующие диагностически важные компоненты тканей. Исследования методов понижения размерности вектора оптико-спектральных признаков и методов кластеризации исследуемых образцов также позволили приблизиться к реализации метода автоматической классификации. Важно отметить, что задача классификации может быть использована в двух приложениях - для дифференциации различных опухолей и для дифференциации различных частей одной (центр, перифокальная зона, норма) опухоли. В настоящей работе представлены результаты наших исследований в первом направлении. Мы исследовали сочетание нескольких методов и показали возможность дифференциации глиальных и менингеальных опухолей на основании предложенного метода оптико-спектрального анализа.

Ключевые слова: оптическая спектроскопия, внутричерепные опухоли, машинное обучение.

Контакты: Романишкин И.Д., e-mail: igor.romanishkin@nsc.gpi.ru

Для цитирования: Романишкин И.Д., Савельева Т.А., Оспанов А., Линьков К.Г., Шугай С.В., Горяйнов С.А., Павлова Г.В., Пронин И.Н., Лощенов В.Б. Классификация внутричерепных опухолей на основе оптико-спектрального анализа // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 4-10 doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-4-10.

CLASSIFICATION OF INTRACRANIAL TUMORS BASED ON OPTICAL-SPECTRAL ANALYSIS

Romanishkin I.D.¹, Savelieva T.A.^{1,2}, Ospanov A.², Linkov K.G.¹, Shugai S.V.³,
Goryajnov S.A.³, Pavlova G.V.^{3,4}, Pronin I.N.³, Loschenov V.B.^{1,2}

¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

³N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

⁴Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

The motivation for the present study was the need to develop methods of urgent intraoperative biopsy during surgery for removal of intracranial tumors. Based on the experience of previous joint work of GPI RAS and N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery to introduce fluorescence spectroscopy methods into clinical practice, an approach combining various optical-spectral techniques, such as autofluorescence spectroscopy, fluorescence of 5-ALA induced protoporphyrin IX, diffuse reflection of broadband light, which can be used to determine hemoglobin concentration in tissues and their optical density, Raman spectroscopy, which is a spectroscopic method that allows detection of various molecules in tissues by vibrations of individual characteristic molecular bonds. Such a variety of optical and spectral characteristics makes it difficult for the surgeon to analyze them directly during surgery, as it is usually realized in the case of fluorescence methods - tumor tissue can be distinguished from normal with a certain degree of certainty by fluorescence intensity exceeding a threshold value. In case the number of parameters exceeds a couple of dozens, it is necessary to use machine learning algorithms to build an intraoperative decision support system for the surgeon. This paper presents research in this direction. Our earlier statistical analysis of the optical-spectral features allowed identifying statistically significant spectral ranges for analysis of diagnostically important tissue components. Studies of dimensionality reduction techniques of the optical-spectral feature vector and methods of clustering of the studied samples also allowed us to approach the implementation of the automatic classification method. Importantly, the classification task can be used in two applications - to differentiate between different tumors and to differentiate between different parts of the same (center, perifocal zone, normal) tumor. This paper presents the results of our research in the first direction. We investigated the combination of several methods and showed the possibility of differentiating glial and meningeal tumors based on the proposed optical-spectral analysis method.

Keywords: optical spectroscopy, intracranial tumors, machine learning.

Contacts: Romanishkin I.D., e-mail: igor.romanishkin@nsc.gpi.ru

For citations: Romanishkin I.D., Savelieva T.A., Ospanov A., Linkov K.G., Shugai S.V., Goryajnov S.A., Pavlova G.V., Pronin I.N., Loschenov V.B. Classification of intracranial tumors based on optical-spectral analysis, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 4–10. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12-3-4-10.

Introduction

Brain tumors are a group of neoplasms arising from various cells of the central nervous system (CNS) or from systemic cancers that have metastasized to the CNS. Systemic cancers most prone to metastasize to the CNS include lung cancer, melanoma, and breast cancer. Primary brain tumors include a number of histologic types with notably different rates of tumor growth. Brain tumors can cause symptoms associated with local invasion of the brain, compression of neighboring structures, and increased intracranial pressure.

Determination of tumor type is required at all stages of treatment for treatment planning and prognosis. One of the most common methods for automating the diagnosis of intracranial tumors is classification based on proton magnetic resonance spectroscopy data [1]. The approach based on MRI image analysis is also widely used to build automatic classification systems [2]. However, the capabilities of this method are limited and there is still a high demand for intraoperative techniques for rapid determination of tissue type in the resection area, especially such techniques are relevant for intraoperative photodynamic therapy, which is gaining popularity in neurosurgical practice [3, 4]. Optical spectroscopy methods based on both 5-ALA induced protoporphyrin IX fluorescence analysis [5–7] or chlorin-based photosensitizers [8] and molecular spectroscopy methods [9, 10] offer a wide range of possibilities in this field. We have previously proposed a combined approach integrating fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy

[11], and have further developed it by adding analysis of spontaneous Raman spectra [12, 13].

One of the important advantages of using Raman spectroscopy is that there is no need to introduce special markers into the body, since this method is based on the analysis of changes in the vibrational energy of the molecules that make up biological tissues. Therefore, the very molecular composition of the studied sample serves as a spectral signature, rather than the level of accumulation of some marker in it. This approach becomes most diagnostically relevant when performing tissue spectral analysis of benign tumors, which accumulate 5-ALA in less than 40% of cases [14], chlorin e6 in less than half of cases [8]. Thus, proposed approach can be used in the diagnosis of nonfluorescent gliomas and other tumors that are difficult to contrast.

Materials and methods

Experimental design

The experimental design is described in detail in one of our previous papers [13]. Studies were performed in the Laboratory of Neurosurgical Anatomy and Preservation of Biological Materials on tumor tissue samples extracted during neurosurgical operations, immediately after removal. Samples from 150 patients with diagnoses of glioblastoma ($n = 60$), meningioma ($n = 38$), astrocytoma ($n = 19$), oligodendroglioma ($n = 19$), and metastases ($n = 14$) were examined. From each patient, 1 to 4 biopsy specimens (total 195 tissue samples) were taken with subsequent verification by pathomorphologic examination.

The summarized measurement procedure consisted of the following steps (Fig. 1):

1. registration of endogenous fluorescence spectra of the sample with a 405 nm laser excitation by LESA-01-BIOSPEC spectrometer;
2. registration of spectra of diffuse reflection of white light from the sample and fluorescence spectra of 5-ALA induced protoporphyrin IX in a sample with a 632.8 nm excitation by LESA-01-BIOSPEC spectrometer;
3. registration of the spontaneous spectra of the sample at 785 nm laser excitation with a Raman-HR-TEC-785 spectrometer.

Raman scattering, 5-ALA induced protoporphyrin IX fluorescence, and diffuse reflectance spectra in the 500-600 nm region were measured for all samples. Autofluorescence measurements were performed for 163 samples out of 195.

Since our recent studies on cluster analysis of these data [15] have shown that without partitioning by di-

agnosis into separate clusters it is possible to separate tumors of meningeal and glial nature, but not different gliomas, all glial tumors were combined into one class in this paper. Fig. 2 shows the scheme of feature vector formation based on the analysis of diffuse reflectance, fluorescence and Raman spectra.

Machine learning methods for processing and analyzing spectral data

Biomedical data often have omissions because some procedures may not have been performed on individual patients due to individual differences or chance circumstances. Other scenarios for the occurrence of these omissions are also possible. Thus, in our case, the feature vector was initially generated from Raman spectroscopy, white light diffuse reflectance and fluorescence spectroscopy data under excitation at 632.8 nm. However, since in this study we were more interested in tumors that did not show contrast by accumulation of 5-ALA induced protoporphyrin IX, since it is these tumors that require addi-

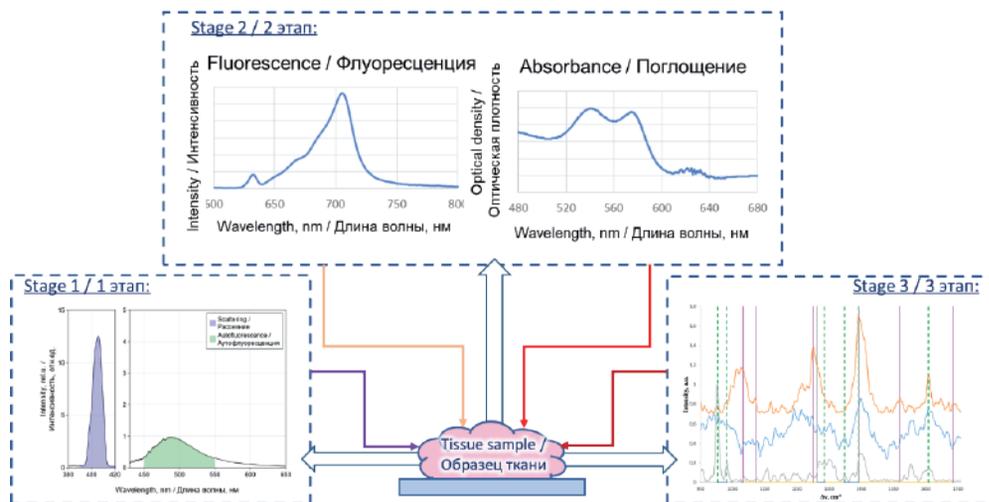


Рис. 1. Схема регистрации спектров флуоресценции, диффузного отражения и комбинационного рассеяния.
Fig. 1. Scheme for registering fluorescence, diffuse reflectance and Raman spectra.

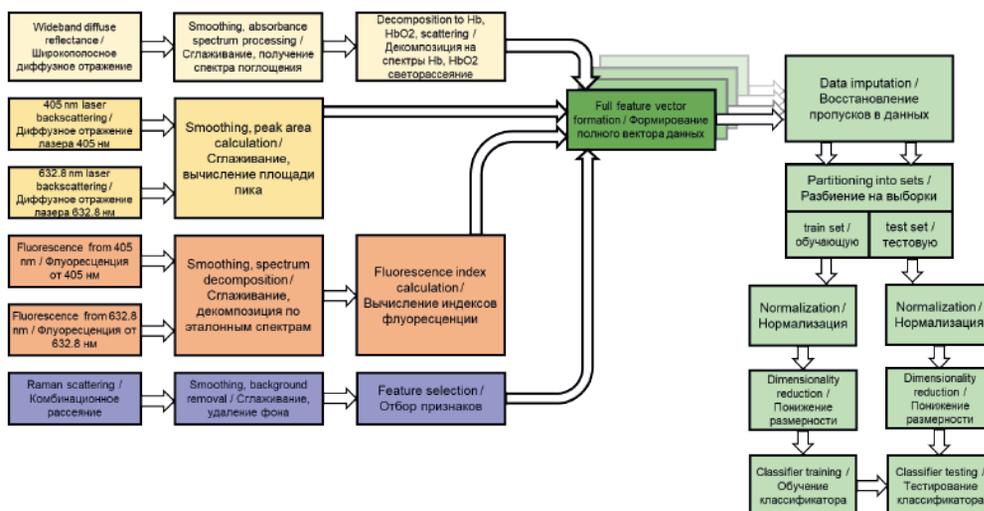


Рис. 2. Схема регистрации спектров, формирования вектора признаков и обучения классификатора.
Fig. 2. Scheme for spectra registration, feature vector generation and classifier training.

tional features to differentiate them from healthy tissues, we included the method of recording autofluorescence under 405 nm excitation. Thus, some of the measurements we have do not contain the full range of features. To ensure that all samples can be used for classification, in such cases, the missing features are recovered using information about their values in those samples that have them. There are several approaches to data recovery. One type of interpolation algorithm is univariate interpolation, which interpolates the values in the i -th feature dimension using only the non-missing values in that feature dimension. One of the simplest examples of this approach is filling in missing values with the sample mean of that attribute. This approach does not improve for these vectors the quality of classification on this feature, but does not degrade it either, while still allowing these samples to be used in the analysis. In contrast, multivariate missing data interpolation algorithms use the entire set of available features to estimate missing values. This is done by modeling each feature with missing values as a function of other features and using this estimate for imputing values. Cluster analysis can also be used to recover missing data. In the present work, we have used the k-Nearest Neighbors imputer. Each missing feature is reconstructed using values from n nearest neighbors that have a value for that feature. Neighbor feature values are averaged uniformly or weighted by the distance to each neighbor. If more than one feature is missing from a sample, the neighbors for that sample may be different depending on the specific feature being recovered. If the number of available neighbors is less than n and the distances to the training set are not defined, the average value of the training set for a given feature is used in the imputation. If there is at least one neighbor with a certain distance, the weighted or unweighted average of the remaining neighbors will be used in the calculation. If a feature is persistently absent from the training, it is removed during the transformation.

Since we analyze data obtained by different optical-spectral methods, they require unification and selection of significant features in the feature vector. To this end, we performed a two-step dimensionality reduction procedure [16]. Feature filtering removes features (wavelengths, wave numbers, peak positions) that may contain noise or information that lowers the contrast between the studied groups. This procedure reduces the dimensionality of the data and focuses on useful information. The second approach to dimensionality reduction is to project features onto the new space and discard less relevant features. We have demonstrated that a feature pre-filtering step before applying feature projection techniques for dimensionality reduction significantly improves classification results. Dimensionality reduction methods due to feature projection can be categorized into linear and nonlinear methods. Linear methods in-

clude principal component analysis (PCA) and linear discriminant analysis (LDA). Among the nonlinear ones we used in this paper are: spectral embedding (Laplacian Eigenmaps, SE), t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE).

Among the methods used in this paper to classify the labeled data, support vector machine, logistic regression and Bayesian approach with the assumption of independence of features in the vector, referred to as naive Bayes, were used.

The support vector machine amounts to finding the hyperplane boundary between classes, that is one dimension lower than the number of features. In general, two groups of objects in the plane can be separated by a straight line. However, if the boundary between them has a complex shape, we can artificially increase the dimensionality by introducing an additional axis obtained as a function of one of the features, and in the new space find a more appropriate separator between classes. This feature is called the kernel function and its choice can significantly change the classification results. Logistic regression is also based on dividing the data in the feature space into groups using some threshold. In linear regression terms, the class of data is the dependent variable. The probability of falling into each class is described by a sigmoid function with a threshold for classification. A naive Bayesian classifier is based on the application of Bayes' theorem (which allows us to refine the conditional probability of an event, e.g., whether an object belongs to a class based on both a priori probability and new data) with strict (naive) assumptions about feature independence.

Results and discussion

Figs. 3, 4 show the variants of defining tumors by their type — each illustration shows all the results of different classifiers for one of the dimensionality reduction methods. A training sample (50% in each class) was used to train the classifier, and the sensitivity and specificity of the classifier were evaluated on the remaining data.

The results show high specificity in detecting meningiomas (i.e., non-meningiomas falling into non-meningioma classes), but the maximum sensitivity of their detection does not exceed 50% when combining linear discriminant analysis as a dimensionality reduction method and a naive Bayesian classifier.

For distinguishing between normal tissue, tumor tissue, and necrosis, 50% of the samples in each class were used as a training set. For glial tumors, the sensitivity varied between 81% and 94%, with the combination of linear discriminant analysis as a dimensionality reduction method and naive Bayesian classifier showing the best results (Fig. 5, Table 1). Due to low number of samples with necrosis, the sensitivity of detecting necrotic tissue couldn't be assessed.

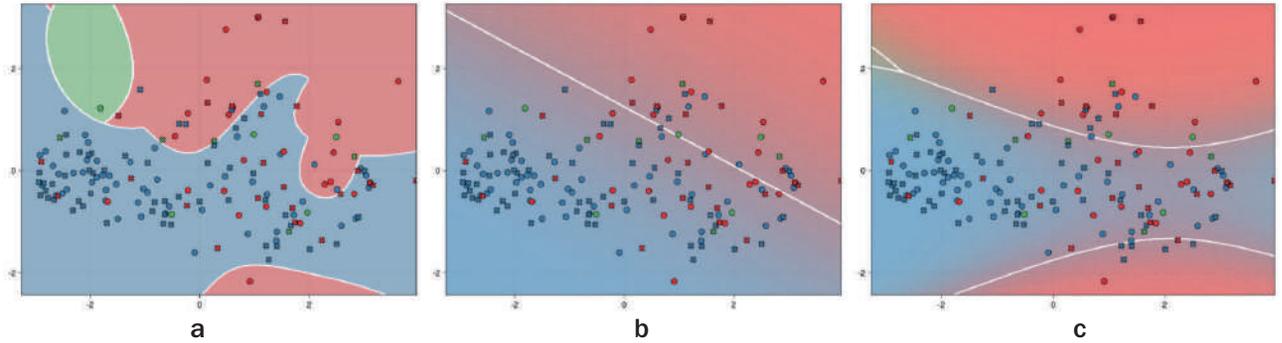


Рис. 3. Классификация образцов по диагнозам (красный — менингиомы, синий — глиомы, зеленый — метастазы) после применения PCA: а — метод опорных векторов; б — логистическая регрессия; с — наивный байесовский классификатор.

Fig. 3. Classification of samples by diagnosis (red — meningiomas, blue — gliomas, green — metastases) after PCA: a — support vector machine; b — logistic regression; c — naive Bayesian classifier.

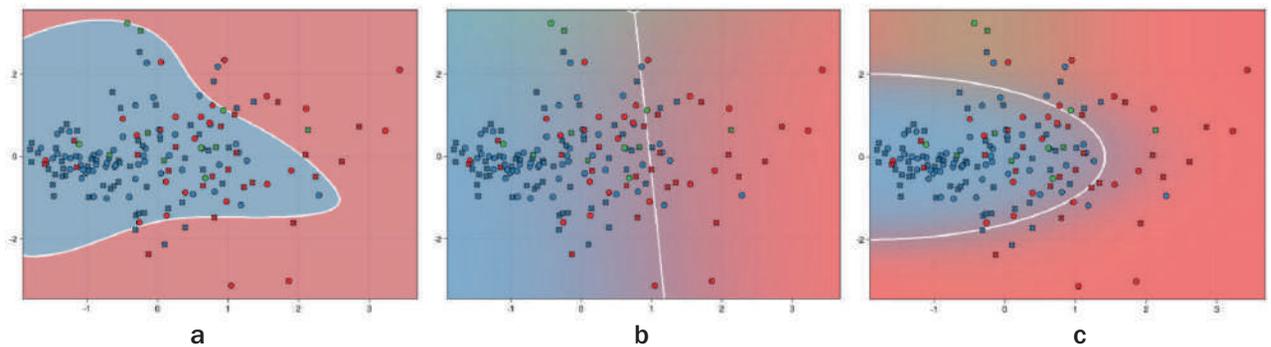


Рис. 4. Классификация образцов по диагнозам (красный — менингиомы, синий — глиомы, зеленый — метастазы) после применения LDA: а — метод опорных векторов; б — логистическая регрессия; с — наивный байесовский классификатор.

Fig. 4. Classification of samples by diagnosis (red — meningiomas, blue — gliomas, green — metastases) after LDA: a — support vector machine; b — logistic regression; c — naive Bayesian classifier.

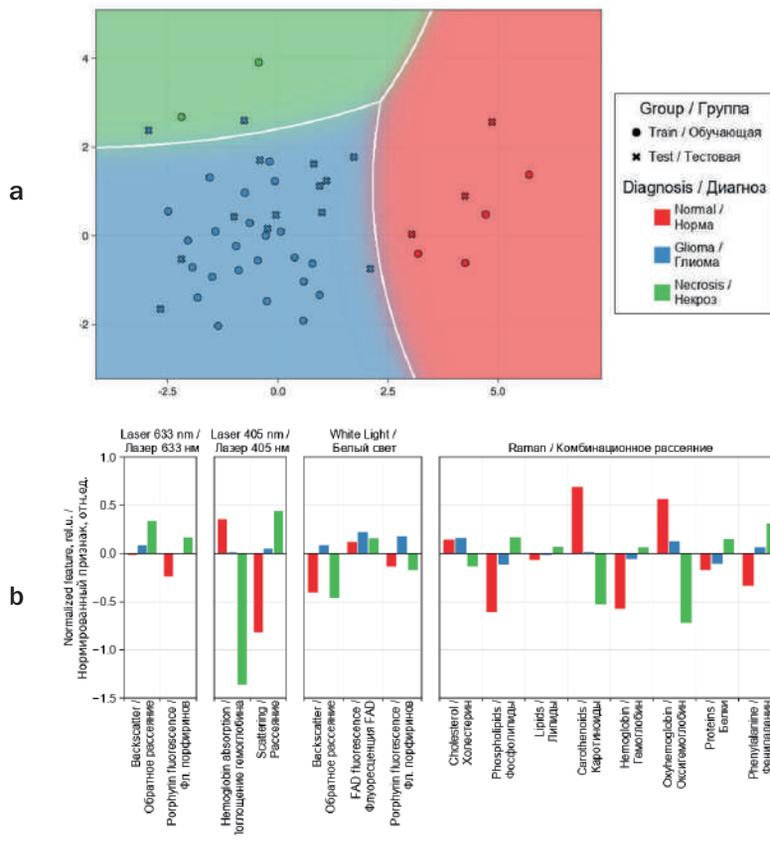


Рис. 5. а — Результаты классификации типов ткани глиом с использованием метода LDA и наивного Байеса, б — Средние нормированные значения признаков в классах в логарифмической шкале.

Fig. 5. a — Results of tissue type classification of gliomas using LDA and naïve Bayes, b — Mean normalized features in classes in logarithm.

Таблица 1

Результаты классификации глиом с использованием LDA и наивного Байеса

Table 1

Results of glioma classification using LDA and naive Bayes

| Диагноз Diagnosis | Чувствительность Sensitivity | Специфичность Specificity | Точность Accuracy |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Мозговая ткань Brain tissue | 100.00% | 93.75% | 94.74% |
| Опухоль Tumor | 81.25% | 100.00% | 84.21% |
| Некроз Necrosis | — | 89.47% | 89.47% |

If we analyze the biochemical components (represented in the logarithm in Fig. 5 b) most pronounced in the classes obtained for gliomas, we see among the characteristics determined by Raman spectroscopy that norma corresponds to a higher content of carotenoids, which are part of the antioxidant defense in healthy brains, and oxygenated hemoglobin with a much lower value of total hemoglobin, while we observe the opposite trends for tumor tissues. For necrosis, we see a significant excess of phenylalanine over other classes, which is practically absent in normal tissue.

Conclusion

This study proposes an approach to the construction of a decision support system based on the formation of a vector of tissue sample features from diffuse reflectance, fluorescence and Raman spectroscopy data. Successive application of dimensionality reduction methods to select the most significant features, recovery of missing data, and automatic classification methods such as support vector machine, logistic regression, and naive Bayes (based on the assumption of feature independence) provided glioma detection with a sensitivity of 94.55% using linear discriminant analysis and logistic regression, but specificity was below 50%. Using a naive Bayesian classi-

fier, however, showed an increase in sensitivity to 81%. As a further line of research, it seems necessary to provide more detailed partitioning of baseline data by tissue type within each diagnosis according to pathomorphologic findings.

Summarizing the results of the work on the search for an alternative and/or burst fluorescence method of tumor tissue differentiation:

- 1) For non-fluorescent tumors, the most significant indicators are the intensity of elastic light scattering (optical density of tissues decreases due to destructuring of healthy nervous tissue), carotenoid content (decreases in tumors), and changes in the ratio of lipid and protein content.
- 2) Analysis of the results of classification by biochemical components allowed us to single out phospholipids, carotenoids, phenylalanine, hemoglobin (total and oxygenated) as the most expressed.
- 3) A classifier on the labeled data can distinguish between normal and glioma tissues with a sensitivity of 81.25% and 100% specificity.

This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-1343 dated October 4, 2021).

ЛИТЕРАТУРА

1. Majós C., Julià-Sapé M., Alonso J. et al. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE // *AJNR. American journal of neuroradiology*. – 2004. – Vol. 25. – № 10. – P. 1696–1704.
2. Gao P., Shan W., Guo Y. et al. Development and Validation of a Deep Learning Model for Brain Tumor Diagnosis and Classification Using Magnetic Resonance Imaging // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5. – № 8. – P. e2225608. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25608.
3. Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Olyushin V. E. et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases) // *Biomedical Photonics*. – 2020. – Vol. 9. – № 2. – P. 45–54. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54.
4. Kozlikina E. I., Trifonov I. S., Sinkin M. V. et al. The Combined Use of 5-ALA and Chlorin e6 Photosensitizers for Fluorescence-Guided

REFERENCES

1. Majós C., Julià-Sapé M., Alonso J. et al. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE, *AJNR. American journal of neuroradiology*, 2004, vol. 25(10), pp. 1696–1704.
2. Gao P., Shan W., Guo Y. et al. Development and Validation of a Deep Learning Model for Brain Tumor Diagnosis and Classification Using Magnetic Resonance Imaging, *JAMA Network Open*, 2022, vol. 5(8), pp. e2225608. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25608.
3. Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Olyushin V. E. et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases), *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9(2), pp. 45–54. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54.
4. Kozlikina E. I., Trifonov I. S., Sinkin M. V. et al. The Combined Use of 5-ALA and Chlorin e6 Photosensitizers for Fluorescence-

- 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. – № 3. – P. 104. doi: 10.3390/bioengineering9030104.
- Valdés P. A., Leblond F., Kim A. et al. Quantitative fluorescence in intracranial tumor: implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker: Clinical article // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 115. – № 1. – P. 11–17. doi: 10.3171/2011.2.JNS101451.
 - Valdés P. A., Jacobs V., Harris B. T. et al. Quantitative fluorescence using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX biomarker as a surgical adjunct in low-grade glioma surgery // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 123. – № 3. – P. 771–780. doi: 10.3171/2014.12.JNS14391.
 - Stepp H., Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2018. – Vol. 50. – № 5. – P. 399–419. doi: 10.1002/lsm.22933.
 - Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M. et al. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 35–43. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43.
 - Hollon T., Lewis S., Freudiger C. W. et al. Improving the accuracy of brain tumor surgery via Raman-based technology // *Neurosurgical Focus*. – 2016. – Vol. 40. – № 3. – P. E9. doi: 10.3171/2015.12.FOCUS15557.
 - Pekmezci M., Morshed R. A., Chunduru P. et al. Detection of glioma infiltration at the tumor margin using quantitative stimulated Raman scattering histology // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 12162. doi: 10.1038/s41598-021-91648-8.
 - Potapov A. A., Goriaïnov S. A., Loshchenov V. B. et al. Intraoperative combined spectroscopy (optical biopsy) of cerebral gliomas // *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. – 2013. – Vol. 77. – № 2. – P. 3–10.
 - Savelieva T. A., Romanishkin I. D., Maklygina Y. S. et al. Optical biopsy: fundamentals and applications in neurosurgery // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2021. – Vol. 2058. – № 1. – P. 012024. doi: 10.1088/1742-6596/2058/1/012024.
 - Romanishkin I. D., Ospanov A., Savelyeva T. A. et al. Multimodal method of tissue differentiation in neurooncology using Raman spectroscopy, fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy // *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. – 2022. – Vol. 86. – № 5. – P. 5. doi: 10.17116/neiro202286055.
 - Goryaynov S. A., Okhlopov V. A., Golbin D. A. et al. Fluorescence Diagnosis in Neurooncology: Retrospective Analysis of 653 Cases // *Frontiers in Oncology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 830. doi: 10.3389/fonc.2019.00830.
 - Ospanov A., Romanishkin I., Savelieva T. et al. Optical Differentiation of Brain Tumors Based on Raman Spectroscopy and Cluster Analysis Methods // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 19. – P. 14432. doi: 10.3390/ijms241914432.
 - Romanishkin I., Savelieva T., Kosyrkova A. et al. Differentiation of glioblastoma tissues using spontaneous Raman scattering with dimensionality reduction and data classification // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 944210. doi: 10.3389/fonc.2022.944210.
 - 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(3), pp. 104. doi: 10.3390/bioengineering9030104.
 - Valdés P. A., Leblond F., Kim A. et al. Quantitative fluorescence in intracranial tumor: implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker: Clinical article, *Journal of Neurosurgery*, 2011, vol. 115(1), pp. 11–17. doi: 10.3171/2011.2.JNS101451.
 - Valdés P. A., Jacobs V., Harris B. T. et al. Quantitative fluorescence using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX biomarker as a surgical adjunct in low-grade glioma surgery, *Journal of Neurosurgery*, 2015, vol. 123(3), pp. 771–780. doi: 10.3171/2014.12.JNS14391.
 - Stepp H., Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma, *Lasers in Surgery and Medicine*, 2018, vol. 50(5), pp. 399–419. doi: 10.1002/lsm.22933.
 - Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M. et al. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10(4), pp. 35–43. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43.
 - Hollon T., Lewis S., Freudiger C. W. et al. Improving the accuracy of brain tumor surgery via Raman-based technology, *Neurosurgical Focus*, 2016, vol. 40(3), pp. E9. doi: 10.3171/2015.12.FOCUS15557.
 - Pekmezci M., Morshed R. A., Chunduru P. et al. Detection of glioma infiltration at the tumor margin using quantitative stimulated Raman scattering histology, *Scientific Reports*, 2021, vol. 11(1), pp. 12162. doi: 10.1038/s41598-021-91648-8.
 - Potapov A. A., Goriaïnov S. A., Loshchenov V. B. et al. Intraoperative combined spectroscopy (optical biopsy) of cerebral gliomas, *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2013, vol. 77(2), pp. 3–10.
 - Savelieva T. A., Romanishkin I. D., Maklygina Y. S. et al. Optical biopsy: fundamentals and applications in neurosurgery, *Journal of Physics: Conference Series*, 2021, vol. 2058(1), pp. 012024. doi: 10.1088/1742-6596/2058/1/012024.
 - Romanishkin I. D., Ospanov A., Savelyeva T. A. et al. Multimodal Method of Tissue Differentiation in Neurooncology Using Raman Spectroscopy, Fluorescence and Diffuse Reflectance Spectroscopy, *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2022, vol. 86(5), pp. 5–12. doi: 10.17116/neiro202286055.
 - Goryaynov S. A., Okhlopov V. A., Golbin D. A. et al. Fluorescence Diagnosis in Neurooncology: Retrospective Analysis of 653 Cases, *Frontiers in Oncology*, 2019, vol. 9, pp. 830. doi: 10.3389/fonc.2019.00830.
 - Ospanov A., Romanishkin I., Savelieva T. et al. Optical Differentiation of Brain Tumors Based on Raman Spectroscopy and Cluster Analysis Methods, *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24(19), pp. 14432. doi: 10.3390/ijms241914432.
 - Romanishkin I., Savelieva T., Kosyrkova A. et al. Differentiation of glioblastoma tissues using spontaneous Raman scattering with dimensionality reduction and data classification, *Frontiers in Oncology*, 2022, vol. 12, pp. 944210. doi: 10.3389/fonc.2022.944210.

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ МУЛЬТЦЕНТРИЧНЫХ ОЧАГОВ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Б. Смаилова¹, Н.А. Шаназаров¹, Т.Г. Гришачева², С.Ж. Сальмагамбетова¹,
Г.С. Алдаберген¹

¹РГП Больница Медицинского Центра Управления Делами президента на ПХВ, Астана, Республика Казахстан

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Кольпоскопия позволяет исследователю локализовать потенциальные поражения, оценить тяжесть поражения и получить кольпоскопически направленную биопсию. Данный метод имеет ограниченную чувствительность и специфичность, вызывая серьезные опасения по поводу вероятности пропуска дисплазии шейки матки. Флуоресцентные методы диагностики предраковых заболеваний шейки матки и ранних форм рака обладают крайне высокой чувствительностью, достигающей 90%. Представленные результаты исследования позволяют в полной мере заявить о высокой информативности флуоресцентной кольпоскопии в выявлении диспластических очагов на шейке матки.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, флуоресцентная диагностика, биопсия шейки матки, фотодинамическая терапия.

Контакты: Смаилова С.Б., e-mail: Sandugash.smailova@bk.ru

Ссылка для цитирования: Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Сальмагамбетова С.Ж., Алдаберген Г.С. Возможности флуоресцентной диагностики в выявлении мультицентричных очагов дисплазии шейки матки // *Biomedical Photonics*. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 11–14. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12–3–11–14.

POSSIBILITIES OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS IN DETECTING MULTICENTRIC FOCIES OF CERVICAL DYSPLASIA

Smailova S.B.¹, Shanazarov N.A.¹, Grishacheva T.G.², Salmagambetova S.Zh.¹,
Aldabergen G.S.¹

¹Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan

²First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Abstract

Colposcopy allows the examiner to localize potential lesions, assess the severity of the lesion, and obtain a colposcopic guided biopsy. This method has limited sensitivity and specificity, raising serious concerns about the possibility of missing cervical dysplasia. Fluorescent methods for diagnosing precancerous diseases of the cervix and early forms of cancer have an extremely high sensitivity, reaching 90%. The presented results of the study allow us to fully declare the high information content of fluorescent colposcopy in identifying dysplastic lesions on the cervix.

Keywords: cervical dysplasia, fluorescent diagnostics, cervical biopsy, photodynamic therapy.

Contacts: Smailova Sandugash Bakhytbekovna e-mail: Sandugash.smailova@bk.ru

For citation: Smailova S.B., Shanazarov N.A., Grishacheva T.G., Salmagambetova S.Zh., Aldabergen G.S. Possibilities of fluorescence diagnostics in detecting multicentric foci of cervical dysplasia, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 11–14. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12–3–11–14.

Введение

В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 127 случаев заболевания раком шейки матки (РШМ) и 341 831 смертей вследствие данного злокачественного новообразования [1]. РШМ занимает четвертое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и четвертое место среди основных причин смерти от рака у женщин во всем мире [2]. В Российской Федерации в 2021 г. более чем у 15 тысяч женщин была впервые выявлена данная патология, смертность от РШМ составила более 6 тысяч случаев [3].

Скрининг на предраковые заболевания и РШМ у целевых групп пациентов в Республике Казахстан (РК) проводят с помощью рутинного цитологического исследования мазка по Папаниколау. При выявлении аномального результата по алгоритму проводят кольпоскопию и тестирование на обнаружение ДНК высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ).

Обязательному онкоскринингу в РК подлежат женщины в возрасте от 30 до 70 лет 1 раз в 4 года. По результатам цитологического метода скрининга на РШМ в 2021 г. всего обследовано 757 454 женщины в возрасте 30–70 лет, из этого числа у 0,99% (7 498) выявлены предраковые заболевания, у 0,04% (319) выявлен РШМ. Заболеваемость РШМ (доля впервые выявленных) составила – 1804 женщины (18,3 на 100 тыс. женского населения против 17,2 в 2020 г.). Уровень смертности от РШМ в 2021 г. не изменен по сравнению с данными 2020 г. и составил 6,0 на 100 тыс. женского населения [4].

Несмотря на существование в настоящее время четких положений о предраковых процессах и РШМ, наличие надежного тестового контроля (цитологического, кольпоскопического) РШМ до настоящего времени остаётся актуальной проблемой онкогинекологии [5].

РШМ относится к визуально доступной форме злокачественной опухоли, поэтому возможности для раннего выявления практически не ограничены. Для этого достаточно своевременного и правильного использования доступных и информативных методов диагностики. Кроме того, своевременно начатое лечение предраковых процессов шейки матки позволяют предупредить развитие РШМ [6].

Доказано, что причиной развития РШМ может являться персистирующая инфекция ВПЧ в ткани шейки матки. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем [7]. При длительной персистенции в организме женщины ВПЧ инфекции реализуются диспластические процессы на шейке матки, при отсутствии лечения которой следующей стадией развития является РШМ.

Мазок Папаниколау является скрининговым тестом, и в зависимости от отклонения от нормы следую-

щим шагом в оценке процесса становится проведение кольпоскопии. Методика процедуры заключается в обработке шейки матки 5% раствором уксусной кислоты с последующим осмотром покровного эпителия под увеличением. Патологически измененные участки слизистой шейки матки характеризуются стойким побелением эпителия. Прицельная биопсия, взятая с данных участков, направляется на гистологическое исследование для определения характера изменений. Кольпоскопия, которая в настоящее время включена в рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), остается эталонным стандартом проведения биопсии для подтверждения предрака и РШМ [8].

Одним из приоритетных направлений в современной медицине является применение флуоресцентной диагностики (ФД) с помощью введения экзогенных фотосенсибилизаторов (ФС). При попадании в кровоток ФС чаще всего связываются с сывороточными белками, образуя комплексные соединения [9]. Образовавшиеся комплексы ФС с белками поглощаются эндотелиальными клетками в капиллярах кровеносного русла, после чего происходит связывание их с адвентицией сосудов и поступление ФС в экстрацеллюлярный матрикс с последующим накоплением и задержкой в патологически измененных клетках. При возбуждении синим светом генерируется красная флуоресценция, в результате возникает отчетливый флуоресцентный контраст между опухолевой/предопухолевой и здоровой окружающей тканью [10].

Применение методов ФД в комплексной диагностике предраковых изменений шейки матки повышает диагностическую эффективность в выявлении локализации и размеров очага поражений, способствуя более полной визуализации для последующего лечения. Основным параметром достоверности данного метода диагностики служит гистологическое подтверждение диспластического статуса флуоресцентных очагов. Вместе с тем существует корреляция между степенью дисплазии тканей и интенсивностью флуоресценции. Флуоресцентная визуализация может облегчить обнаружение внеклинических поражений [11].

Флуоресцентная диагностика представляет собой многообещающую возможность в диагностике заболеваний в широком спектре медицинских дисциплин, таких как гинекология, дерматология, гастроэнтерология, хирургия, нейрохирургия и урология. В гинекологии было проведено много исследований, оценивающих полезность флуоресцентного обнаружения дисплазии шейки матки, рака молочной железы, заболеваний эндометрия, рака яичников и эндометриоза [12].

Ряд исследований показывает, что из-за высокой селективности в отношении опухолей и низкой ток-



Рис. 1. Кольпоскопическая картина шейки матки пациентки с HSIL и 4 типами ВПЧ: а – в видимом свете после обработки шейки матки 5% раствором уксусной кислотой; b,c – в режиме флуоресцентного обследования.

Fig. 1. Colposcopic picture of the cervix of a patient with HSIL and 4 types of HPV: a – in visible light after treating the cervix with a 5% solution of acetic acid; b,c – in fluorescent examination mode.

сичности для здоровых тканей диагностика на основе современных ФС является многообещающим инструментом для неинвазивной идентификации цервикальной интраэпителиальной неоплазии [13]. Использование флуоресцентной кольпоскопии позволяет врачу адекватно оценить размеры, границы поражений для выбора параметров ФДТ [14]. В настоящем исследовании мы оценивали информативность флуоресцентной кольпоскопии в выявлении дисплазии шейки матки путем гистологического исследования биоптатов с очагов флуоресцентного красного свечения.

Материалы и методы

Работа проведена в рамках научнотехнической программы BR18574160 «Разработка инновационных технологий, повышающих эффективность диагностики и лечения фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека», проводимой в Больнице Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. В исследование были включены 40 пациенток в возрасте от 18 до 49 лет. Средний возраст составил $37,3 \pm 4,9$ года, положительный результат на высокоонкогенные типы ПЦП на ВПЧ и установленный цитологический диагноз: LSIL $n=38$ (95%) и HSIL $n=2$ (5%), у 7 (17,5%) женщин ранее проводилось хирургическое лечение шейки матки. Кольпоскопическое исследование выполняли на современном аппарате – видеокольпоскопе SLV-101 HD с цифровой FullHD видеокамерой, с LED освещением, оптическим увеличением до 23 раз и фиксацией историй изображений на персональный компьютер с установленной программой, с встраиваемым желтым фильтром для нивелирования ультрафиолетового света. В качестве фотосенсибилизатора применяли препарат хлоринового ряда.

Среди 40 участников высокоонкогенные типы ВПЧ были распределены следующим образом: 16 тип – у 12 (24,5%) пациенток, 31 тип – у 7 (14,3%) пациенток, 58 тип – у 7 (14,3%) пациенток, 18 тип – у 5 (10,2%) пациенток, 33 тип – у 3 (6%) пациенток, 35 тип – у 3 (6%) пациенток, 45 тип – у 3 (6%) пациенток, 56 тип – у 3 (6%) пациенток, 59 тип – у 3 (6%) пациенток, 52 тип – у 2 (4,1%) пациенток, 51 тип – у 1 (2%) пациенток.

Визуальное наблюдение флуоресцентных изображений было возможно невооруженным глазом. Для документирования камера видеокольпоскопа была оснащена дополнительными функциями – встроенный в окуляр желтый фильтр для улучшения фиксации флуоресценции и нейтрализации фиолетового света ультрафиолетового фонарика. Это позволило лучше ориентироваться в негативных областях флуоресценции и обеспечивать отчетливое разграничение позитивных флуоресцентных изображений по сравнению с негативными областями за счет увеличения контраста между красным и синим светом.

Результаты исследования

В результате исследования получены следующие данные: из 40 пациенток гистологически верифицированы, как дисплазия, флуоресцирующие очаги у 39 (97,5%) женщин. В 1 случае у пациентки при флуоресцентной кольпоскопии выявлена сочетанная патология генитального тракта в виде морфологически подтвержденной умеренной степени дисплазии слизистой влагалища (для дообследования женщина снята с проекта).

Высокий процент рецидива дисплазии шейки матки после хирургического вмешательства, в исследовании у 17,5% участников, можно объяснить недооценкой распространенности процесса и как следствие – нерадикальное лечение.

Клиническое наблюдение

Пациентке, 34 года, с HSIL и 4 типами ВПЧ выполнена кольпоскопия шейки матки в режиме видимого света и флуоресцентной диагностики. На рис. 1а видна кольпоскопическая картина после обработки шейки матки 5%-ым раствором уксусной кислотой, где четко определяется грубая мозаика, открытые железы с грубым ободком ороговения. При флуоресцентной кольпоскопии (рис. 1 b,c) участки красного свечения соответствуют участкам ацетобелого эпителия и дополнительно определяется яркое свечение заднего свода и правой боковой стенки влагалища. С данного участка взята биопсия. Результат гистологии – умеренная эпителиальная дисплазия эпителия влагалища (VAIN 2). Данная патология обычно сочетается с дисплазией шейки матки, как самостоятельная нозология встречается редко.

Заключение

Таким образом, флуоресцентная кольпоскопия позволяет диагностировать мультифокальные поражения на шейке матки, в частности патологии лока-

лизированные вне шейки матки и правильно оценить границы поражения, не уступая кольпоскопии с применением теста с уксусной кислотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424.
2. Small W., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., et al. Cervical cancer: A global health crisis: Cervical Cancer: A Global Health Crisis // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123(13). – P. 2404-2412.
3. The Institute of Leadership and Health Care Management of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" (Sechenov University). The condition and tendencies of cervical carcinoma diagnostic in the Russian Federation // *Probl Soc Hyg Public Health Hist Med.* – 2021. – Vol. 29(6).
4. Kaidarova D., Shatkovskaya O., Ongarbayev B., Seisenbayeva G., Azhmagambetova A., Zhylkaidarova A., et al. Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2021 (statistical and analytical materials). JSC «kazakh institute of oncology and radiology» at the ministry of the healthcare of the Republic of Kazakhstan. – 2022.
5. Holcakova J., Bartosik M., Anton M., Minar L., Hausnerova J., Bednarikova M., et al. New Trends in the Detection of Gynecological Precancerous Lesions and Early Stage Cancers // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13(24). – P. 6339.
6. World Health Organization. WHO technical guidance and specifications of medical devices for screening and treatment of precancerous lesions in the prevention of cervical cancer // Geneva: World Health Organization. – 2020.
7. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review // *Clin Sci.* – 2017. – Vol. 131(17). – P. 2201-2221.
8. Valls J., Baena A., Venegas G., Celis M., González M., Sosa C., et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study // *Lancet Glob Health.* – 2023. – Vol. 11(3). – P. e350-360.
9. Sabban F., Collinet P., Cosson M., Mordon S. Technique d'imagerie par fluorescence: intérêt diagnostique et thérapeutique en gynécologie // *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* – 2004. – Vol. 33(8). – P. 734-38.
10. He Z., Wang P., Liang Y., Fu Z., Ye X. Clinically Available Optical Imaging Technologies in Endoscopic Lesion Detection: Current Status and Future Perspective // *J Healthc Eng.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-27.
11. Collinet P., Delemer M., Jouve E., Regis C., Farine M.O., Vinatier D., et al. Fluorescence diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions: A clinical feasibility study // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2007. – Vol. 4(2). – P. 112-116.
12. Löning M., Diddens H., Friedrich M., Altgassen C., Diedrich K., Hüttmann G. Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulininsäure induziertem Protoporphyrin IX in der Gynäkologie: eine Übersicht // *Zentralblatt Für Gynäkol.* – 2006. – Vol. 128(6). – P. 311-317.
13. Vansevičiūtė R., Venius J., Letautienė S. 5-Aminolevulinic acid-based fluorescence diagnostics of cervical preinvasive changes // *Medicina (Mex).* – 2014. – Vol. 50(3). – P. 137-143.
14. Hillemanns P., Weingandt H., Baumgartner R., Diebold J., Xiang W., Stepp H. Photodetection of cervical intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88(10) – P. 2275-2282.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 2018, vol. 68(6), pp. 394-424.
2. Small W., Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harkenrider M.M., et al. Cervical cancer: A global health crisis: Cervical Cancer: A Global Health Crisis, *Cancer*, 2017, vol. 123(13), pp. 2404-2412.
3. The Institute of Leadership and Health Care Management of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "The I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" (Sechenov University). The condition and tendencies of cervical carcinoma diagnostic in the Russian Federation, *Probl Soc Hyg Public Health Hist Med*, 2021, vol. 29(6).
4. Kaidarova D., Shatkovskaya O., Ongarbayev B., Seisenbayeva G., Azhmagambetova A., Zhylkaidarova A., et al. Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2021 (statistical and analytical materials). JSC «kazakh institute of oncology and radiology» at the ministry of the healthcare of the Republic of Kazakhstan, 2022.
5. Holcakova J., Bartosik M., Anton M., Minar L., Hausnerova J., Bednarikova M., et al. New Trends in the Detection of Gynecological Precancerous Lesions and Early Stage Cancers, *Cancers*, 2021, vol. 13(24), p. 6339.
6. World Health Organization. WHO technical guidance and specifications of medical devices for screening and treatment of precancerous lesions in the prevention of cervical cancer, *Geneva: World Health Organization*, 2020.
7. Graham S.V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review, *Clin Sci*, 2017, vol. 131(17), pp. 2201-2221.
8. Valls J., Baena A., Venegas G., Celis M., González M., Sosa C., et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study, *Lancet Glob Health*, 2023, vol. 11(3), pp. e350-360.
9. Sabban F., Collinet P., Cosson M., Mordon S. Technique d'imagerie par fluorescence: intérêt diagnostique et thérapeutique en gynécologie, *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*, 2004, vol. 33(8), pp. 734-38.
10. He Z., Wang P., Liang Y., Fu Z., Ye X. Clinically Available Optical Imaging Technologies in Endoscopic Lesion Detection: Current Status and Future Perspective, *J Healthc Eng*, 2021, vol. 2021, pp. 1-27.
11. Collinet P., Delemer M., Jouve E., Regis C., Farine M.O., Vinatier D., et al. Fluorescence diagnosis of cervical squamous intraepithelial lesions: A clinical feasibility study, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2007, vol. 4(2), pp. 112-116.
12. Löning M., Diddens H., Friedrich M., Altgassen C., Diedrich K., Hüttmann G. Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie mit 5-Aminolävulininsäure induziertem Protoporphyrin IX in der Gynäkologie: eine Übersicht, *Zentralblatt Für Gynäkol*, 2006, vol. 128(6), pp. 311-317.
13. Vansevičiūtė R., Venius J., Letautienė S. 5-Aminolevulinic acid-based fluorescence diagnostics of cervical preinvasive changes, *Medicina (Mex)*, 2014, vol. 50(3), pp. 137-143.
14. Hillemanns P., Weingandt H., Baumgartner R., Diebold J., Xiang W., Stepp H. Photodetection of cervical intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence, *Cancer*, 2000, vol. 88(10), pp. 2275-2282.

ФОТО И СПЕКТРАЛЬНЫЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ОБЛАСТИ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

А.М. Уденеев¹, Н.А. Калягина^{1,2}, В.Ф. Репс^{3,4}, В.В. Козлова^{3,4}, Л.А. Пигунова³,
Д.И. Поздняков^{3,4}, А.С. Скобельцин^{1,2}, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия

³Пятигорский Государственный Научно-Исследовательский Институт Курортологии филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства» (Пятигорского ГНИИК ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России), Пятигорск, Россия

⁴Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Пятигорск, Россия

Резюме

Цель работы - проследить динамику изменения флуоресцентных сигналов в приповерхностных слоях тканей травмированных участков спины лабораторных животных, что позволит, по косвенным признакам, оценить информативность флуоресцентной диагностики для последующего возможного диагностического мониторинга фотодинамической терапии спинного мозга. Модельными животными были крысы Вистар. Моделировалось два типа контузий: пневмоконтузия и контузия падающим грузом. Флуоресцентные измерения проводились фотографическим и спектрометрическим методом с препаратами метиленовый синий и индоцианин зеленый. Для фоторегистрации флуоресцентного ответа использовался стробоскопический флуоресцентный имиджер с длиной волны возбуждения 630 нм. Спектральные измерения проводились с помощью спектрометра ЛЕСА-01-БИОСПЕК, с возбуждением He-Ne лазером (632,8 нм). Показано, что оба метода позволяют оценивать величину флуоресценции метиленового синего и индоцианина зеленого в исследуемых тканях, а фотографический метод позволяет также получить пространственное распределение флуоресценции. Общая тенденция, обнаруженная в полученных данных – более интенсивная и равномерная флуоресценция дорсальной области крыс метиленовым синим, и менее интенсивное, но более контрастное распределение индоцианина зеленого. Представленные методы неинвазивны, что делает их привлекательными для диагностического использования. Однако из-за малой глубины приема сигнала состояние позвоночника можно определить лишь косвенно, по состоянию приповерхностных слоев тканей, накапливающих фотосенсибилизатор.

Ключевые слова: Флуоресцентная диагностика, спектральный анализ, метиленовый синий, индоцианин зеленый, область спинного мозга, спинальная травма.

Контакты: Уденеев А.М., e-mail: Andrey.udeneew@mail.ru

Ссылка для цитирования: Уденеев А.М., Калягина Н.А., Репс В.Ф., Козлова В.В., Пигунова Л.А., Поздняков Д.И., Скобельцин А.С., Лощенов В.Б. Фото и спектральный флуоресцентный анализ области травмы спинного мозга на животных моделях // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 16-20. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-16-20.

PHOTO AND SPECTRAL FLUORESCENCE ANALYSIS OF THE SPINAL CORD INJURY AREA IN ANIMAL MODELS

Udeneev A.M.¹, Kalyagina N.A.^{1,2}, Reps V.F.^{3,4}, Kozlova V.V.^{3,4}, Pigunova L.A.³,
Pozdnyakov D.I.^{3,4}, Skobeltsin A.S.^{1,2}, Loschenov V.B.^{1,2}

¹National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute MEPhI), Moscow, Russia

²Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Pyatigorsk State Research Institute of Balneology the branch of the Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency» (Pyatigorsk GNIIC FFGBU FNCC MRIK FMBA of Russia), Pyatigorsk, Russia

⁴Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia

Abstract

The purpose of the work is to follow the dynamics of changes in fluorescent signals in the near-surface layers of tissue of injured areas of the back of laboratory animals, which will allow, by indirect evidence, to evaluate the information content of fluorescence diagnosis for subsequent possible diagnostic monitoring of photodynamic therapy of the spinal cord. The model animals were Wistar rats. Two types of contusions were modeled: pneumocontusion and contusion by a falling load. Methylene blue and indocyanine green were used as photosensitizers. Fluorescence measurements were carried out by imaging and spectrometric methods. A stroboscopic fluorescence imager with an excitation wavelength of 630 nm was used to acquire fluorescence images. The LESA-01-BIOSPEC spectrometer with a He-Ne laser excitation allowed to obtain spectra. It was shown that both methods make it possible to estimate the fluorescence value of methylene blue and indocyanine green in the tissues under study. Moreover, the photographic method also allows to obtain the spatial distribution of fluorescence. The general trend found in the data is a more intense and uniform fluorescence of the dorsal region of rats with methylene blue and a less intense, but more contrasting distribution of indocyanine green. The presented methods are non-invasive, which makes them attractive for diagnostic use. However, due to the shallow depth of signal reception, the condition of the spine can be determined only indirectly, by the condition of the near-surface layers of tissue that accumulate the photosensitizer.

Key words: Fluorescence diagnosis, spectral analysis, methylene blue, indocyanine green, paravertebral area, spinal trauma.

Contacts: Udeneev A.M., e-mail: Andrey.udeneew@mail.ru

For citations: Udeneev A.M., Kalyagina N.A., Reps V.F., Kozlova V.V., Pigunova L.A., Pozdnyakov D.I., Skobeltsin A.S., Loschenov V.B. Photo and spectral fluorescence analysis of the spinal cord injury area in animal models, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 16–20. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-16-20.

Introduction

Despite the significant efforts of clinicians around the world, spinal cord injury (SCI) remains one of the most pressing problems in modern neurosurgery. Thus, the social and economic consequences of this medical problem cannot be overstated [1]. Healthcare studies in developed countries indicate an incidence of SCI of 4–6 cases per 100,000 inhabitants per year, with severe long-term consequences for patients and, as a result, a huge impact on society.

Fluorescence diagnosis is based on the excitation of fluorescence of a photosensitizer accumulated in biological tissues and registration of the fluorescent signal from the tissue under study, followed by analysis. Classically, this procedure is used to identify foci of neoplasms of various localizations and their boundaries [2, 3]. In addition, the method is often used intraoperatively for navigation during surgery [4, 5]. Moreover, fluorescence diagnosis can be used, for example, to assess the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) (measurements before/during/after a PDT session) [6, 7]. This possibility is considered in this work to analyze the prospects of fluorescence diagnosis when performing PDT for spinal cord injuries. Previously, fluorescence studies have already been used for the spinal cord to identify and influence tumor neoplasms [8–10] using various photosensitizers [11], as well as for invasive studies of a different nature [12–14].

The purpose of the present work is to follow the dynamics of changes in fluorescent signals in the near-surface layers of tissue of injured areas of the back of laboratory animals, which will allow, by indirect evidence, to

evaluate the information content of fluorescence diagnosis for subsequent possible diagnostic monitoring of PDT of the spinal cord.

Materials and Methods

Model animals

The experimental animals were Wistar rats, 2.5–3 months old, females weighing 150–200 g, and males weighing up to 240 g. Modeling of contusion injury was carried out in 2 modifications - pneumo contusion and moderate contusion by a falling weight. Pneumo contusion was simulated by a blank shot at point-blank range from an IZH-53M spring pneumatic pistol. When modeling a moderate contusive spinal cord injury, a custom-made setup was used. The setup was in the form of a pipe 50 cm high and 20 mm in diameter, mounted on a tripod, dropping a cylindrical load weighing 350 g from a height of 50 cm, which is equivalent to 1.96 N/cm² in terms of force on the vertebrae. The animal's behavior was recorded using a Samsung A9 smartphone camera. Animals were removed from the experiment by immediate decapitation under chloral hydrate anesthesia. Imaging and spectral measurements of fluorescence were carried out once a day for 4 days, starting from the day of the simulated injury (1 hour after injury).

Photosensitizers

Fluorescence diagnosis was carried out using two photosensitizers - methylene blue (MB) and indocyanine green (ICG). Drug administration regimens are presented in Table 1.

Таблица 1

Режим введения фотосенсибилизаторов

Table 1

Modes of administration of photosensitizers

| Фотосенсибилизатор Photosensitizer | Способ введения Administration way | Доза Dose | Экспозиция, мин. Exposition, min | Режимы введения Administration regimens |
|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| МС MB | внутрибрюшинно intraperitoneally | 20 мг/кг 20 mg/kg | 10 | Раз в день, перед флуоресцентной диагностикой, в течение 4 дней once a day before FD for 4 days |
| ИЗ ICG | внутрибрюшинно intraperitoneally | 10 мг/кг 10 mg/kg | 5 | Раз в день, перед флуоресцентной диагностикой, в течение 4 дней once a day before FD for 4 days |

* МС – метиленовый синий, ICG – индоцианиновый зеленый.

* MB – methylene blue, ICG – indocyanine green.

For a better understanding of the working ranges of the technique under study, see the emission spectra of the photosensitizers used in the work [15] and the fluorescence spectra of endogenous fluorophores [16, 17].

Equipment

For photographic registration of the fluorescence response of photosensitizers and endogenous fluorophores, a stroboscopic fluorescence imager (SFI) was used. The SFI consisted of a red LED with a central wavelength of 630 nm and an optical power of 1 W to excite the fluorescence of light-sensitive components accumulated in biological tissues, two white LEDs (with an optical power of 200 mW each) to create uniform illumination of the surgical field, as well as one violet LED (not used in this study) (Fig 1a). The spectrum of the red LED was corrected by a bandpass filter with a central wavelength of 636 nm. A long pass filter (LPF) with a cut-on frequency of 660 nm was installed in front of the camera lens. SFI allowed to obtain pairs of frames: one frame with the fluorescence excitation LEDs and backlight LEDs turned on (respectively, with fluorescence) and the other with only backlight LEDs turned on (background frame). Subtracting the background frame helped to reduce the impact of background light.

Spectral measurements of fluorescence of tissues of laboratory animals were carried out using a LESA-01-BIOSPEC spectrometer Fig. 1b (BIOSPEC, Moscow, Russia) connected to a He-Ne laser with a radiation wavelength of 632.8 nm.

Fluorescence index

The fluorescence index (FI) was used to quantify fluorescence intensity when processing spectral data. It was calculated by dividing the area under the fluorescence spectrum curve by the area under the scattering spectrum curve of the excitation He-Ne laser.

Results

To distinguish the spectra of photosensitizers from the spectrum of endogenous fluorophores in Fig. 2 a spectrum taken on an intact animal is shown.

Fluorescence images

Below are examples of fluorescence images obtained in the area of spinal cord injury in laboratory animals obtained with SFI (Fig. 3).

Spectra

Below are the examples of obtained spectra from the region of spinal cord injury in laboratory animals, obtained using a spectrometer for the methylene blue (MB) (Fig. 4) and indocyanine green (ICG) (Fig. 5).

Fig. 4a shows spectra and diagrams of fluorescence signals obtained in an area away from the injury (healthy area). Fig. 4b shows spectra and diagrams of fluorescence signals taken in the area of injury (trauma area). Histograms express fluorescence indices (FI) (see description in the “Materials and Methods” section) for the corresponding rat on different days in chronological order (day 1 - day 4) and characterize the accumulation of the



Рис. 1. Диагностическое оборудование: а – стробоскопический флуоресцентный имиджер (СФИ); б – спектрометр ЛЕСА-01 БИОСПЕК.
Fig. 1. Diagnostic equipment: a – stroboscopic fluorescence imager (SFI); b – spectrometer LESA-01 BIOSPEC.

photosensitizer in the study area. The histogram columns correspond in color to the presented spectra.

The "norm" was considered to be the area of the back located at a distance from the area of the animal's injury. The "trauma" was considered to be the directly injured area of the back.

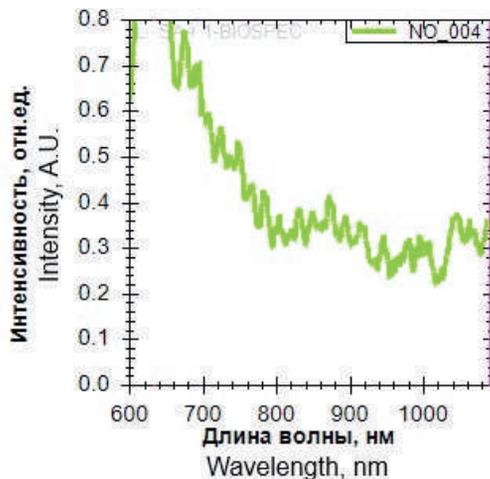


Рис. 2. Спектр флуоресценции спинной области интактного животного.
Fig. 2. Fluorescence spectrum of an intact animal dorsal area.

The distinctive fluorescence peak of indocyanine green was recorded around 880 nm (Fig. 5). In some spectra, this peak was nearly indistinguishable from the tissue autofluorescence spectral signal, which did not allow reliable analysis.

Discussion

The study showed that both methods under consideration can reliably detect the fluorescence signal from methylene blue, both in the area of injury and in normal conditions. The general trend, noticeable both in the spectra and in the images, is a more intense (in the case of spectra) and brighter and uniform (in the case of images) fluorescence of the dorsal region of rats with methylene blue than with indocyanine green. The relatively weak signal from indocyanine green is explained by the suboptimal wavelength of the exciting radiation (636 nm at SFI and 632.8 at spectral measurements), which in the wavelength range is located closer to the absorption band of methylene blue. However, it is worth noting that in the case of indocyanine green, a more contrasting fluorescence pattern is observed in the images. This stronger contrast in measurements can be explained by its accumulation in the main vessels and lymph flows.

| Воздействие Influence | День травмы Day of trauma | 1 день после травмы 1 day after trauma | 2 дня после травмы 2 days after trauma | 3 дня после травмы 3 days after trauma |
|---------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Контузия грузом, МС Impact contusion, MB | | | | |
| Пневмоконтузия, ИЗ Pneumatic contusion, ICG | | | | |
| | | | | |

Рис. 3. Примеры СФИ изображений флуоресценции метиленового синего (МБ) и индоцианинового зеленого (ИЗ), полученных на лабораторных животных в ходе исследований на 1-4 сутки после моделируемой травмы спинного мозга (включая день травмы).
Fig. 3. Examples of SFI fluorescence images of methylene blue (MB) and indocyanine green (ICG) obtained on laboratory animals during studies on days 1-4 after simulated spinal cord injury (including the day of injury).

| возд. influence. | ИФ здоровой области FI of the healthy area. | Спектры здоровой области Spectra of healthy area | ИФ области травмы FI of the trauma area | Спектры области травмы Spectra of trauma area |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Контузия грузом, МС Impact contusion, MB | | | | |

a

b

Рис. 4. Примеры спектров флуоресценции метиленового синего (МБ), полученных на лабораторных животных в ходе исследований на 1-4 сутки после моделирования травмы спинного мозга (ИФ – индекс флуоресценции): а – область за пределами травмы; б – зона повреждения спинного мозга.
Fig. 4. Examples of methylene blue (MB) fluorescence spectra obtained on laboratory animals during studies on days 1-4 after modeling spinal cord injury (FI – fluorescence index): a – area outside the injury; b – area of the spinal cord injury.

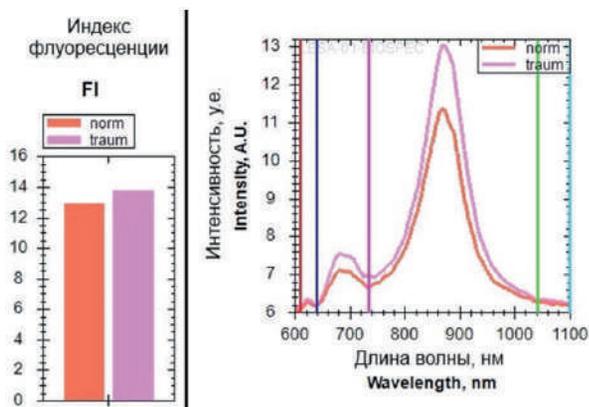


Рис. 5. Примеры индексов флуоресценции и спектров флуоресценции индоцианина зеленого (ИЗ), полученных в области нормы и травмы.

Fig. 5. Examples of indocyanine green (ICG) fluorescence indexes and fluorescence spectra obtained from normal area and the area of trauma.

Analysis of the averaged data results shows that on the first day of measurements (immediately after injury) the strongest MB and ICG fluorescence signal is visible in the injured area, which is explained by the fact that the increase in edema and the formation of hematomas occur gradually, therefore, there were fewer obstacles to detecting the signal in the injured area than in the following days. In subsequent days, the intensity of the fluorescence signal in the area of injury decreases. In the normal area, the signal decreases more slowly and almost imperceptibly, and the fluorescence intensity is lower than in the injured area. The results obtained in the form of images show a similar picture: the injury attenuation func-

tion is ahead of the normal attenuation function, due to which the contrast of the injury against the normal background in frames obtained with SFI is reduced.

Also, intense fluorescence of both drugs was observed both in hematomas and in areas of skin damage after shaving, which may be caused by the accumulation of the drug circulating in the bloodstream in hyperemia. Therefore, in future experiments, the rats should be depilated instead of shaving to avoid adding damage to the skin and thus introducing uncertainty into the experiment.

Conclusion

The presented methods are non-invasive, which makes them attractive and promising for diagnostic use. However, due to the shallow depth of signal reception, the condition of the injured spine can be determined only indirectly, by the fluorescence signals from the near-surface layers of the back accumulating photosensitizers. However, detecting the difference in the fluorescence signals from the “normal” area and the area of injury, as well as in the dynamics of the signal by day, makes it possible to detect and evaluate the degree of hematoma healing and reduction of hyperemia, which are often indistinguishable to the naked eye. This suggests that the method can be potentially used to control PDT in spinal cord injuries.

Acknowledgements

This work was carried out as part of a state assignment "Development of technology for immunotherapeutic treatment of spinal cord injuries" Registration number: 122041300077-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18. – P. 56–87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0.
2. Nompumelelo Simelane N.W., Kruger C.A., Abrahamse H. Photodynamic diagnosis and photodynamic therapy of colorectal cancer in vitro and in vivo // *RSC Adv.* – 2020. – Vol. 10(68). – P. 41560-41576. doi: 10.1039/d0ra08617g.
3. Kwiatek S., Kawczyk-Krupka A., Mańka E., Cieślak G., Sieroń A., Stanek A. Can fluorescence and autofluorescence imaging be useful in diagnosis of basal cell cancer? Proposition of algorithms // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2020. – Vol. 30. – P. 101697. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101697.
4. Howley R., Chandratre S., Chen B. 5-Aminolevulinic Acid as a Theranostic Agent for Tumor Fluorescence Imaging and Photodynamic Therapy // *Bioengineering (Basel).* – 2023. – Vol. 10(4). – P. 496. doi: 10.3390/bioengineering10040496.
5. Loshchenov M., Levkin V., Kalyagina N. et al. Laser-induced fluorescence diagnosis of stomach tumor // *Lasers Med Sci.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1721–1728. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-02963-x>.
6. Ohtani K., Usuda J., Ogawa E., Maehara S., Imai K., et al. Skin fluorescence following photodynamic therapy with NPe6 photosen-

REFERENCES

1. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, *Lancet Neurol*, 2019, vol. 18, pp. 56–87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0.
2. Nompumelelo Simelane N.W., Kruger C.A., Abrahamse H. Photodynamic diagnosis and photodynamic therapy of colorectal cancer in vitro and in vivo, *RSC Adv*, 2020, vol. 10(68), pp. 41560-41576. doi: 10.1039/d0ra08617g.
3. Kwiatek S., Kawczyk-Krupka A., Mańka E., Cieślak G., Sieroń A., Stanek A. Can fluorescence and autofluorescence imaging be useful in diagnosis of basal cell cancer? Proposition of algorithms, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, vol. 30, pp. 101697. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101697.
4. Howley R., Chandratre S., Chen B. 5-Aminolevulinic Acid as a Theranostic Agent for Tumor Fluorescence Imaging and Photodynamic Therapy, *Bioengineering (Basel)*, 2023, vol. 10(4), pp. 496. doi: 10.3390/bioengineering10040496.
5. Loshchenov M., Levkin V., Kalyagina N. et al. Laser-induced fluorescence diagnosis of stomach tumor, *Lasers Med Sci*, 2020, vol. 35, pp. 1721–1728. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-02963-x>.
6. Ohtani K., Usuda J., Ogawa E., Maehara S., Imai K., et al. Skin fluorescence following photodynamic therapy with NPe6 photosen-

- sitizer // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2017. – Vol. 20. – P. 210-214. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.001.
7. Kustov D.M., Yakovlev D.V., Moskalev A.S. et al., Intraoperative video-fluorescence navigation by PpIX and tissue saturation measurement during surgical resection of gastric malignant tumor // *Materials of International Conference Laser Optics (ICLO), Saint Petersburg, Russian Federation.* – 2022. – P. 1-1. doi: 10.1109/ICLO54117.2022.9840159.
 8. Зайцев А.М., Куржупов М.И., Кушель Ю.В., Филоненко Е.В., Иванова-Радкевич В.И. Интраоперационная флуоресцентная диагностика при удалении эпендимомы шейно-грудного отдела позвоночника // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2014. – № 3(2). – С. 24-27.
 9. Wainwright J.V., Endo T., Cooper J.B., Tominaga T., Schmidt M.H. The role of 5-aminolevulinic acid in spinal tumor surgery: a review // *J Neurooncol.* – 2019. – Vol. 141(3). – P. 575-584. doi: 10.1007/s11060-018-03080-0.
 10. Krause Molle Z., Gierga K., Turowski B., Steiger H.J., Cornelius J.F., Rapp M., Sabel M., Kamp M.A.. 5-ALA-Induced Fluorescence in Leptomeningeal Dissemination of Spinal Malignant Glioma // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 110. – P. 345-348. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.069.
 11. Mattogno P.P., Menna G., Pennisi G., Corbi L., Sturiale C.L., Polli F.M., Olivi A., Della Pepa G.M. Comparison of Effectiveness, Feasibility, Indications, and Limitations of Different Intraoperative Dyes in Spinal Neuro-Oncologic Surgery. A Systematic Review // *World Neurosurg.* – 2022. – Vol. 168 – P. 146-153. doi: 10.1016/j.wneu.2022.09.117.
 12. Cheng Y.T., Lett K.M., Schaffer C.B. Surgical preparations, labeling strategies, and optical techniques for cell-resolved, in vivo imaging in the mouse spinal cord // *Exp Neurol.* – 2019. – Vol. 318. – P. 192-204. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.05.010.
 13. Bakhsheshian J., Strickland B.A., Mack W.J., Zlokovic B.V. Investigating the blood-spinal cord barrier in preclinical models: a systematic review of in vivo imaging techniques // *Spinal Cord.* – 2021. – Vol. 59(6). – P. 596-612. doi: 10.1038/s41393-021-00623-7.
 14. Goyal D., Kumar H. In Vivo and 3D Imaging Technique(s) for Spatiotemporal Mapping of Pathological Events in Experimental Model(s) of Spinal Cord Injury // *ACS Chem Neurosci.* – 2023. – Vol. 14(5). – P. 809-819. doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00643.
 15. Chin P.T., Welling M.M., Meskers S.C., Valdes Olmos R.A., Tanke H., van Leeuwen F.W. Optical imaging as an expansion of nuclear medicine: Cerenkov-based luminescence vs fluorescence-based luminescence // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2013. – Vol. 40(8). – P. 1283-91. doi: 10.1007/s00259-013-2408-9.
 16. Wagnieres G.A., Star W.M., Wilson B.C., In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications // *Photochem. Photobiol.* – 1998. – Vol. 68. – P. 603-632.
 17. Udenееv A., Kulichenko A., Kalyagina N., Shiryayev A., Pisareva T., Plotnikova A., Linkov K., Zavodnov S., Loshchenov M. Comparison of chlorin-e6 detection efficiency by video systems with excitation wavelengths of 405 nm and 635 nm // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2023. – Vol. 43. – P. 103729. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103729.
 - sitizer, *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 2017, vol. 20, pp. 210-214. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.001.
 7. Kustov D.M., Yakovlev D.V., Moskalev A.S. et al., Intraoperative video-fluorescence navigation by PpIX and tissue saturation measurement during surgical resection of gastric malignant tumor, *2022 International Conference Laser Optics (ICLO), Saint Petersburg, Russian Federation*, 2022, pp. 1-1, doi: 10.1109/ICLO54117.2022.9840159.
 8. Zaytsev A.M., Kurzhupov M.I., Kushelj J.V., Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Intraoperative fluorescence diagnosis for removal of cervical and thoracic ependymoma, *Photodynamic therapy and photodyagnosis*, 2014, no 3(2), pp. 24-27 (In Russ.).
 9. Wainwright J.V., Endo T., Cooper J.B., Tominaga T., Schmidt M.H. The role of 5-aminolevulinic acid in spinal tumor surgery: a review, *J Neurooncol*, 2019, vol. 141(3), pp. 575-584. doi: 10.1007/s11060-018-03080-0.
 10. Krause Molle Z., Gierga K., Turowski B., Steiger H.J., Cornelius J.F., Rapp M., Sabel M., Kamp M.A.. 5-ALA-Induced Fluorescence in Leptomeningeal Dissemination of Spinal Malignant Glioma, *World Neurosurg*, 2018, vol. 110, pp. 345-348. doi: 10.1016/j.wneu.2017.10.069.
 11. Mattogno P.P., Menna G., Pennisi G., Corbi L., Sturiale C.L., Polli F.M., Olivi A., Della Pepa G.M. Comparison of Effectiveness, Feasibility, Indications, and Limitations of Different Intraoperative Dyes in Spinal Neuro-Oncologic Surgery. A Systematic Review, *World Neurosurg*, 2022, vol. 168, pp. 146-153. doi: 10.1016/j.wneu.2022.09.117.
 12. Cheng Y.T., Lett K.M., Schaffer C.B. Surgical preparations, labeling strategies, and optical techniques for cell-resolved, in vivo imaging in the mouse spinal cord, *Exp Neurol*, 2019, vol. 318, pp. 192-204. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.05.010.
 13. Bakhsheshian J., Strickland B.A., Mack W.J., Zlokovic B.V. Investigating the blood-spinal cord barrier in preclinical models: a systematic review of in vivo imaging techniques, *Spinal Cord*, 2021, vol. 59(6), pp. 596-612. doi: 10.1038/s41393-021-00623-7.
 14. Goyal D., Kumar H. In Vivo and 3D Imaging Technique(s) for Spatiotemporal Mapping of Pathological Events in Experimental Model(s) of Spinal Cord Injury, *ACS Chem Neurosci*, 2023, vol. 14(5), pp. 809-819. doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00643.
 15. Chin P.T., Welling M.M., Meskers S.C., Valdes Olmos R.A., Tanke H., van Leeuwen F.W. Optical imaging as an expansion of nuclear medicine: Cerenkov-based luminescence vs fluorescence-based luminescence, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, vol. 40(8), pp. 1283-91. doi: 10.1007/s00259-013-2408-9.
 16. Wagnieres G.A., Star W.M., Wilson B.C., In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications, *Photochem. Photobiol*, 1998, vol. 68, pp. 603-632.
 17. Udenееv A., Kulichenko A., Kalyagina N., Shiryayev A., Pisareva T., Plotnikova A., Linkov K., Zavodnov S., Loshchenov M. Comparison of chlorin-e6 detection efficiency by video systems with excitation wavelengths of 405 nm and 635 nm, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, vol. 43, pp. 103729. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103729.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ВУЛЬВЫ

Н.А. Шаназаров¹, Т.Г. Гришачева², Г.С. Алдаберген¹, С.Б. Смаилова¹,
Ж.Ж. Сальмаганбетова¹

¹Больница Медицинского Центра Управления Делами президента Республики Казахстан, Астана, Республика Казахстан

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Показан значимый лечебный эффект фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентки с обширным раком вульвы после малоэффективной оперативной, химиолучевой терапии. В течение года проведено 3 курса локальной ФДТ с фотосенсибилизатором на основе хлорина е6. Фотосенсибилизатор вводили внутривенно за 3 ч до проведения облучения в дозе 1,2 мг/кг. Для лазерного облучения (662 нм) опухоли вульвы использовали световод для наружного облучения: плотность составляла 0,2 Вт/см², световая доза от 100 до 250 Дж/см². В результате лечения наблюдается регрессия опухоли и стойкая ремиссия. Пациентка остается под наблюдением.

Ключевые слова: рак вульвы, локальная фотодинамическая терапия, клинический случай, фотолон.

Контакты: Алдаберген Г.С., e-mail: gulmira.aldabergen@mail.ru

Для цитирования: Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Алдаберген Г.С., Смаилова С.Б., Сальмаганбетова Ж.Ж. Клинический случай успешного применения фотодинамической терапии при распространенном раке вульвы // *Biomedical Photonics*. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 21-24. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-21-24.

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN ADVANCED VULVAR CANCER

Shanazarov N.A.¹, Grishacheva T.G.², Aldabergen G.S.¹, Smailova S.B.¹,
Salmaganbetova Zh.Zh.¹

¹Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan

²First St. Petersburg State Medical University named after I.I. acad. I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia

Abstract

A significant therapeutic effect of photodynamic therapy (PDT) is shown in a patient with extensive vulvar cancer after ineffective surgical and chemoradiotherapy. During the year, three courses of local PDT with a photosensitizer based on chlorin e6 were carried out. The photosensitizer was administered intravenously three hours before irradiation at a dose of 1.2 mg/kg. For laser irradiation (662 nm) of the vulvar tumor, a light guide for external irradiation was used: the power density was 0.2 W/cm², the light dose was from 100 to 250 J/cm². As a result of treatment, tumor regression and stable remission are observed. The patient remains under observation.

Key words: vulvar cancer, local photodynamic therapy, clinical case, photolon.

Contacts: Aldabergen G.S., e-mail: gulmira.aldabergen@mail.ru

For citation: Shanazarov N.A., Grishacheva T.G., Aldabergen G.S., Smailova S.B., Salmaganbetova Zh.Zh. Clinical case of successful application of photodynamic therapy in advanced vulvar cancer, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 21–24. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-21-24.

Введение

На сегодняшний день частота предраковых заболеваний женских наружных половых органов является одной из острых проблем женского населения. По данным ВОЗ в мире 46% женщин в пременопаузальном периоде имеют дистрофические заболевания

вульвы, которые на фоне положительного ВПЧ могут переходить в дисплазию и далее в преинвазивный и инвазивный рак вульвы [1, 2].

Диагностика предраковых заболеваний женских наружных половых органов формируется на основании анамнестических данных и осмотра кольпо-

скопом – вульвоскопии, позволяющей определить границы патологически измененных тканей [3]. Окончательное подтверждение диагноза возможно после цитологического и гистологического заключения [4]. Достоверность цитологического метода в определенной степени тяжести вульварной интраэпителиальной неоплазии невысока вследствие сопутствующего выраженного воспаления, гиперкератоза и атрофии. Гистологическое исследование выполняется при наличии жалоб и визуально определяемых патологических изменений [5-7].

Частота рака вульвы в общей структуре онкогинекологических заболеваний составляет 4-6% от всех случаев рака и выявляется у 2-4 женщин на 100 000 населения. Примерно 4 женщины из 10 заболевших раком вульвы умирают. Общая 5-летняя выживаемость для всех больных раком вульвы составляет 72% [6].

Основной тактикой ведения пациенток с раком вульвы является хирургическое лечение. [8-11]. Применение химиолучевой терапии показано в нерезектабельных случаях рака вульвы. Лечение в этом случае направлено на замедление развития заболевания и уменьшение массы опухоли. В ряде случаев лучевая и химиотерапия могут предшествовать операции, позволяя уменьшить размеры опухоли, что создает фон для проведения радикального хирургического вмешательства. С этой же целью возможно проведение фотодинамической терапии (ФДТ), которая зарекомендовала себя эффективным методом лечения опухолевых заболеваний [9, 10].

Приводим клинический случай применения ФДТ при распространенном раке вульвы.

Пациентка Г., 65 лет, обратилась в Центр ФДТ Больницы Медицинского Центра Управления Делами президента Республики Казахстан, г. Астана в сентябре 2022 г. с жалобами на образование в области вульвы и влагища, на боли во влагище, эпизодически «стреляющие» боли в области лобка, дискомфорт при ходьбе.

Пациентку наблюдали и лечили по месту жительства с диагнозом: злокачественное новообразование вульвы неуточненной части (T1bN0M0), 3 клиническая группа. Сопутствующая патология: инсулинозависимый сахарный диабет, варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 2 класс.

Из анамнеза известно, что в 2018 г. проведена операция – вульвэктомия; в 2020 г. ввиду нестабильности онкопроцесса выполнена операция Дюкена справа и слева, радикальная вульвэктомия; в 2021 г. выявлен локорегионарный рецидив, и проведена лучевая терапия по радикальной программе, на аппарате ТЕРА-ГАМ в статистическом режиме встречными полями на опухоль вульвы и зоны регионарного метастазирова-

ния разовой очаговой дозой – 2 Гр, суммарная очаговая доза – 40 Гр.

В 2022 г. выявлены метастатические поражения влагища и регионарных лимфоузлов, проведена паллиативная химиотерапия (ПХТ) 4 курса (ондасетрон, паклитаксел, цисплатин), без эффекта. С августа 2022 г. обширное образование влагища, по данным биопсии – морфологически плоскоклеточный ороговевающий рак, прогрессирование.

При вагинальном осмотре: наружные половые органы рубцово изменены, атрофичные; влагище короткое, узкое; в зеркалах: слева с края до свода влагища визуализируется плотное деревянистое образование диаметром 5,0×5,5×4,0 см, в середине имеется гноевидная язва с плотным желтым налетом (рис. 1а). Выделения серозные, с гнилостным запахом; шейка матки атрофичная; край шейки матки плотно прикрыта образованием, визуализация затруднена, бимануальный осмотр затруднен из-за болезненности, и наличия объемного образования влагища.

Клинический диагноз: Рак вульвы T1bN0M0. Состояние после оперативного лечения. Рецидив в 2021 г. Состояние после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Состояние после 4 курсов ПХТ. Рецидив рака вульвы. В процессе МХТ.

Тактика лечения пациентки обсуждена на мультидисциплинарной группе. С учетом локализации опухолевого процесса и отсутствия ответа на химиолучевое лечение, было принято решение о проведении локальной ФДТ.

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное. Пациенткой подписано добровольное информированное согласие на проведение ФДТ.

1 курс ФДТ проведен 05.09.2022 г.

Протокол операции:

1 этап: внутривенное введение фотосенсибилизатора (ФС) на основе хлорина е6 (фотолон) в дозе 1,2 мг/кг. Рассчитанную дозу препарата растворяли в 200 мл 0,9% физиологического раствора и вводили в течение 30 мин.

2 этап: флуоресцентная диагностика (ФД). Через 3 ч после окончания в/в введения ФС проводили ФД с помощью светодиодного осветителя АФС («Полироник», Россия) в диапазоне длин волн 400±10 нм. При облучении в данном спектральном диапазоне длин волн зарегистрировано накопление ФС в опухоли и определены границы патологического очага (рис. 1б).

3 этап: ФДТ. Под местной анестезией проведена локальная ФДТ путем облучения влагища с помощью лазерного аппарата Лахта Милон (ООО «Квалитек», Россия) на длине волны 662 нм в непрерывном режиме генерации. Параметры облучения: диаметр поля облучения 2,5 см; мощность 1,9 Вт; плотность мощности – 0,38 Вт/см²; экспозиция одного поля 9 мин; световая доза – 200 Дж/см²; количество полей –

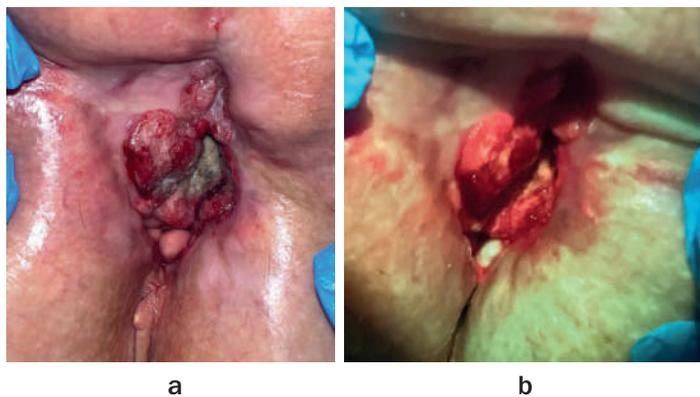


Рис. 1. Рак вульвы T1bN0M0 (состояние после оперативного лечения в 2018 и 2020 г., после ДЛТ и 4 курсов ПХТ без эффекта): а – осмотр в белом свете; б – осмотр в режиме флуоресценции.

Fig. 1. Cancer of the vulva T1bN0M0 (status after surgical treatment in 2018 and 2020, after radiotherapy and 4 courses of chemotherapy without effect): a – examination in white light; b – examination in fluorescence mode.

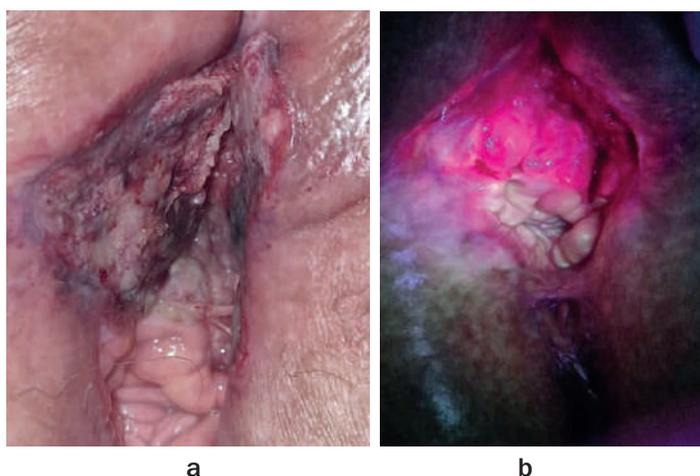


Рис. 2. Состояние вульвы через 3 мес после 1-го курса ФДТ: а – осмотр в белом свете; б – осмотр в режиме флуоресценции.

Fig. 2. Condition of the vulva 3 months after the 1st course of PDT: a – examination in white light; b – examination in fluorescence mode.



Рис. 3. Состояние вульвы после 3-го курса ФДТ.

Fig. 3. Condition of the vulva after the 3rd course of PDT.

7. Процедура сопровождалась умеренным болевым синдромом. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана для амбулаторного наблюдения врача онкогинеколога по месту жительства. Рекомендовано соблюдение светового режима.

В послеоперационном периоде отмечался умеренно выраженный болевой синдром, что потребовало применения локального нанесения мази офломелид и системного применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Местно отмечен отек и гиперемия. Через 7–10 дней происходило формирование некроза опухоли.

При контрольном осмотре через 1 мес после проведения 1-го курса ФДТ отмечена частичная деструкция опухоли.

В декабре 2022 г., учитывая частичное сохранение опухолевого процесса, было принято решение о проведении 2-го курса ФДТ. Протокол операции был такой же, как и при 1-ом курсе. Состояние вульвы и флуоресцентное свечение до ФДТ представлены на рис. 2.

В мае 2023 года проведен 3 курс ФДТ. В течение года удается сдерживать опухолевый рост за счет многокурсового лечения. На данный момент состоя-

ние пациентки стабильное. На рис. 3 представлен результат после 3 курса ФДТ.

На сегодняшний день в терапии предраковых состояний женских наружных половых органов значительную роль играет лечение с помощью локальной ФДТ [12-17].

В данном клиническом наблюдении проведена локальная ФДТ, при лечении удалось добиться стабилизации опухолевого процесса. Прогноз для пациентки, в данном случае, благоприятный.

Таким образом, применение метода ФДТ может быть использовано в комплексе с другими методами для повышения клинической эффективности. Это определяет актуальность разработки данного метода в лечении онкологических и диспластических заболеваний вульвы.

Заключение

Вышеприведенный клинический случай позволяет утверждать, что при рецидиве заболевания у больных раком вульвы при неэффективности химиолучевого лечения, фотодинамическая терапия позволяет достигнуть значимого регрессивного эффекта и стабилизации опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shanazarov N., Benberin V., Zinchenko S., Nalgieva F., Muratov N., Isahanova B., Tashpulatov T. Possibilities of Photodynamic Therapy in the Treatment of Multiple Cylindroma of the Scalp: The Clinical Case Study // *Electron J Gen Med.* – 2022. – Vol. 19(1). doi.org/10.29333/ejgm/11580
2. Bilyalov A.I., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report // *BioNanoSci.* – 2020. – P.807-810. doi.org/10.1007/s12668-020-007497
3. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // *Biomedical Photonics.* – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 36-42. doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42
4. Oonk M.H.M., Planchamp F., Baldwin P. et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer // *Int J Gynecol Cancer.* – 2017. – Vol. 27(4). – P.832-837.
5. Hacker N.F. Vulvar cancer. In: Berek and Hacker's gynecologic oncology. Ed. by J.S. Berek, N.F. Hacker. 5 ed // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2009. – P. 536-575.
6. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В. Рак вульвы // *Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей.* Под ред. В.П. Козаченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бином. – 2016. – С. 72-96.
7. Аполихина И.А., Соколова А.В., Мусаева А.К., Зайцев Н.В. Малоинвазивная диагностика заболеваний вульвы с использованием панч-биопсии // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – Т. 8. – С. 141-148.
8. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // *Практическая онкология.* – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 197-204.
9. Frumovitz M. Chapter 4 - Vulvar Surgery and Sentinel Node Mapping for Vulvar Cancer, Editor(s): Pedro T. Ramirez, Michael Frumovitz, Nadeem R. Abu-Rustum // *Principles of Gynecologic Oncology Surgery, Elsevier.* – 2018. – P. 63-75.
10. Koh WJ et al. Vulvar Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
11. Клинические рекомендации. Рак вульвы // Министерство здравоохранения РФ. – 2022. – С. 52.
12. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26-37.
13. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища // *Biomedical Photonics.* – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 31-39
14. Fehr M.K., Hornung R., Schwarz V.A. et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid // *Gynecol Oncol.* – 2001. – Vol. 80(1). – P. 62-66.
15. Zawislak A.A., McCluggage W.G., Donnelly R.F. et al. Response of vulval lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2009. – Vol. 25(2). – P. 111-113.
16. Макаров О.В., Хашукоева А.З., Купеева Е.С., Хлынова С.А., Сухова Т.Н. Лечение дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии // *Вестник РГМУ.* – 2014. – №4. – С. 49-52.
17. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии пациентки с тяжелой дисплазией вульвы. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – Т. 3, №4. – С. 31-33.

REFERENCES

1. Shanazarov N., Benberin V., Zinchenko S., Nalgieva F., Muratov N., Isahanova B., Tashpulatov T. Possibilities of Photodynamic Therapy in the Treatment of Multiple Cylindroma of the Scalp: The Clinical Case Study, *Electron J Gen Med*, 2022, vol. 19(1). doi.org/10.29333/ejgm/11580
2. Bilyalov A.I., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report, *BioNanoSci*, 2020, pp. 807-810. doi.org/10.1007/s12668-020-007497
3. Rakhimzhanova R.I., Shanazarov N.A., Turzhanova D.E. Photodynamic therapy of intradermal metastases of breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8(3), pp. 36-42. doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42
4. Oonk M.H.M., Planchamp F., Baldwin P. et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer, *Int J Gynecol Cancer*, 2017, vol. 27(4), pp.832-837.
5. Hacker N.F. Vulvar cancer. In: Berek and Hacker's gynecologic oncology. Ed. by J.S. Berek, N.F. Hacker. 5 ed., *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 2009, pp. 536-575.
6. Korzhevskaya E.V., Kuznetsov V.V. Vulvar cancer. *Clinical oncology. A guide for doctors. Edited by V.P. Kozachenko. 2nd ed., reprint. and add. M.: Binom*, 2016, pp. 72-96.
7. Apolikhina I.A., Sokolova A.V., Musaeva A.K., Zaitsev N.V. Minimally invasive diagnosis of vulva diseases using punch biopsy, *Obstetrics and gynecology*, 2020, vol. 8, pp. 141-148.
8. Chulkova O.V., Novikova E.G., Sokolov V.V., Chulkova E.A. Diagnostics and treatment of background and precancerous diseases of the vulva, *Practical oncology*, 2006, vol. 7(4), pp. 197-204.
9. Frumovitz M. Chapter 4 - Vulvar Surgery and Sentinel Node Mapping for Vulvar Cancer, Editor(s): Pedro T. Ramirez, Michael Frumovitz, Nadeem R. Abu-Rustum, *Principles of Gynecologic Oncology Surgery, Elsevier*, 2018, pp. 63-75.
10. Koh WJ et al. Vulvar Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
11. Clinical recommendations. Vulvar cancer. *Ministry of Health of the Russian Federation*, 2022, p. 52.
12. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5(2), pp. 26-37.
13. Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9(4), pp. 31-39.
14. Fehr M.K., Hornung R., Schwarz V.A. et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid, *Gynecol Oncol*, 2001, vol. 80(1), pp. 62-66.
15. Zawislak A.A., McCluggage W.G., Donnelly R.F. et al. Response of vulval lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2009, vol. 25(2), pp. 111-113.
16. Makarov O.V., Khashukoeva A.Z., Kupeeveva E.S., Khlynova S.A., Sukhova T.N. Treatment of dystrophic diseases of the vulva by photodynamic therapy, *Vestnik RSMU*, 2014, vol. 4, pp. 49-52.
17. Filonenko E.V., Serova L.G. Clinical observation of successful photodynamic therapy of a patient with severe vulvar dysplasia, *Photodynamic therapy and photodiagnosics*, 2014, vol. 3(4), pp. 31-33.

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 произведен 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 нейропиплину-1 обеспечивает таргетированное воздействие на опухоль, а также позволяет снизить кровоток в опухолевой ткани примерно на 50% [18]. Конъюгация ФС с антителом к нейропиплину-1 может повысить захват ФС опухолевыми клетками. В 2020 г. в работе А. К. Rajora использовали наночастицы апополипротеина 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

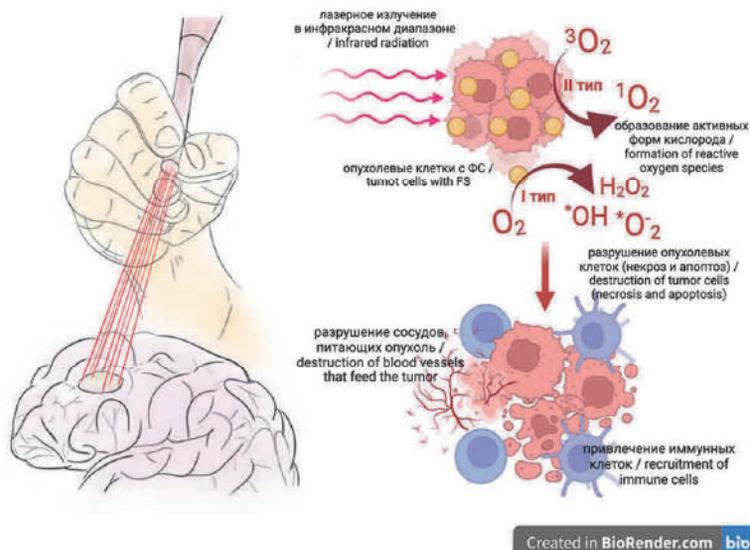


Рис. 1. Схематическое изображение реакций, происходящих при проведении фотодинамической терапии (ФС – фотосенсибилизатор).
Fig. 1. Scheme of the course of the reaction in photodynamic therapy (PS – photosensitizer).

(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 длиной волны 633 нм (мощность 200 мВт/см) в непрерывном режиме (световая доза составила 1200 Дж/см²). Впоследствии пациент прожил 5 лет без рецидива опухоли [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 длиной волны 662 нм. Облучение проводили в непрерывном режиме, длительность терапии зависела от площади ложа из расчета терапевтической световой дозы 180 Дж/см². Авторами работы было доказано, что ФДТ в структуре комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга достоверно увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с grade 4 глиомами – до 20,7±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 менигиомами»

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. Neupilin-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. Yudintceva 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. Neupilin-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. Yudintceva 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.irm.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.irm.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. – P. 426-436.
64. Stummer W., et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report // *J. Neurooncol.* – 2008. – Vol. 87. – P. 103-109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x
65. Schwartz C. et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma // *WHO IV. Neurooncology.* – 2015. – Vol. 17. – P. 214-220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25
66. Mahmoudi K., et al. 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of High-Grade Gliomas // *J. Neurooncol.* – 2019. – Vol. 141. – P. 595-607. doi.org/10.1007/s11060-019-03103-4
67. Chen R., Aghi 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: клинко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал.* – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 110-123. doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123
71. 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)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Общие требования к представленным материалам

Ответственность Автора

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые были напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Ответственность за предоставление материалов, полностью или частично опубликованных в другом печатном издании, несет Автор.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За достоверность и полноту сведений, изложенных в публикациях, а также за точность информации по цитируемой литературе, несет ответственность Автор статей.

Процедура предоставления статьи в Редакцию

Статьи в редакцию журнала подают через форму на сайте журнала www.pdt-journal.com.

Автору, ответственному за контакты с Редакцией, необходимо пройти на сайте журнала процедуру регистрации, после чего появляется техническая возможность направить статью в редакцию через специальную форму.

Общие требования

Автор, ответственный за контакты с Редакцией, загружает статью на сайт журнала отдельным файлом в формате doc или docx.

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

Текст статьи в прикрепленном файле должен быть набран в текстовом редакторе кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательнее шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается, абзацный отступ – 10 мм. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12–15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы.

Титульная страница

Титульная страница должна содержать:

- название статьи (выравнивание по центру, заглавные буквы);
- инициалы и фамилию каждого автора (выравнивание по центру);
- названия организаций, в которых работают авторы (если автор работает и выполнял исследования в нескольких организациях, желательно указывать названия всех организаций), города и страны (выравнивание по центру, названия организаций должны быть даны в соответствии с данными портала e-library, в случае нескольких организаций перед названием каждой указывается порядковый номер в формате верхнего индекса и после фамилии каждого автора также верхним индексом обозначается его принадлежность к определенной организации или организациям);
- резюме статьи в неструктурированном виде (без выделения отдельных разделов) объемом 150–200 слов;
- ключевые слова (5–10 слов);
- контактную информацию для общения читателей с ответственным автором для публикации в свободном доступе (e-mail);
- ссылку на статью для цитирования.

Все вышеперечисленные разделы дублируются на английском языке.

Разделы статьи

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение, материал и методы, результаты, обсуждение (последние два раздела могут быть объединены), заключение. Названия разделов должны быть выделены полужирным шрифтом.

Обзоры литературы могут быть не структурированы.

Аббревиатуры

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуются расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

Таблицы

Таблицы и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Таблицы нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте (например: табл. 1). Единственная таблица в статье не нумеруется. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Использованные в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Названия таблиц и вся информация в таблицах дублируется на английском языке.

Рисунки

Рисунки должны дополнять имеющиеся в статье таблицы и текст, а не дублировать их.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки – четкими. Имеющиеся в статье графики должны быть представлены (возможно, отдельным файлом) в виде таблиц с исходными данными.

На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение.

Рисунки нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждый рисунок должен иметь краткое название и иметь ссылки в тексте (например: рис. 1). Единственный рисунок в статье не нумеруется.

Не следует использовать на рисунках, в том числе на графиках, краткие обозначения, даже расшифрованные в тексте (t, S и др.).

Все подписи к рисункам дублируются на английском языке.

Все текстовые надписи на рисунках также дублируются на английском языке через слэш.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов через личный кабинет на сайте журнала. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором.

Редакция имеет право частично или полностью предоставлять материалы научных статей в российские и зарубежные организации, обеспечивающие индексацию научных публикаций, а также размещать данные материалы на интернет-сайте журнала.

Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.

Полные правила с примерами оформления титульной страницы, рисунков, таблиц и списка литературы, приведены на сайте журнала в разделе «Правила для авторов» <https://www.pdt-journal.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>.



ЖИВАЯ
ЭНЕРГИЯ
СВЕТА



Фоторан e₆

НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Действующее вещество природного происхождения
- ✓ Быстрое накопление в патологической ткани – 1,5-3 часа
- ✓ Отсутствие аллергических реакций
- ✓ Длительное хранение без потери активности вещества – 3 года
- ✓ Отсутствие гепато и нефротоксичности, низкая фототоксичность
- ✓ Низкая стоимость

ПАРТНЁРЫ:



Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
Адигейский республиканский онкологический диспансер

СККОД

ФГБН ЦНИИ онкологии и клинической иммунологии

По вопросам
приобретения

+7 (495) 659-64-93
+7 (499) 726-26-98



ФОТОДИТАЗИН®

[fotoditazin]

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ХЛОРИНОВОГО РЯДА



«ФОТОДИТАЗИН®» гель — РУ № ФСР 2012/13043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий — РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- ✓ дерматология
- ✓ гинекология
- ✓ урология
- ✓ торакальная хирургия
- ✓ стоматология
- ✓ нейрохирургия
- ✓ офтальмология
- ✓ травматология и ортопедия
- ✓ комбустиология
- ✓ гнойная хирургия
- ✓ ангиология

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю „онкология“»

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф

ООО «ВЕТА-ГРАНД»

123056, г. Москва, ул. Красина, д. 27, стр. 2
Тел.: +7 (499) 253-61-81, +7 (499) 250-40-00
E-mail: fotoditazin@mail.ru

