

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

А.А. СУФИАНОВ^{1,2}, Д.А. МУРЗАЕВА³, И.С. ШЕЛЯГИН^{1,2}, Р.А. СУФИАНОВ¹

¹ Кафедра нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

² Федеральный центр нейрохирургии, Тюмень, Российская Федерация

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Изучены и проанализированы данные мировой литературы, посвященные проблеме применения фотодинамической терапии (ФДТ) в нейроонкологии, а также освещены перспективы развития и усовершенствования хирургического лечения злокачественных опухолей ЦНС. Источниками информации явились базы данных: PubMed, Web of Science, Scopus, MEDLINE, EMBASE, Biosis Citation Index, SciELO Citation Index, РИНЦ. Отмечено, что ФДТ может широко применяться в различных областях онкологии, демонстрируя высокую эффективность и радикальность лечения опухолей. В частности, метод демонстрирует хорошие результаты в лечении глиобластом головного мозга. При этом использование современных фотосенсибилизаторов и способов доставки фармпрепарата в поражённые клетки в совокупности с применением световолоконной оптики позволяет минимизировать повреждение окружающих тканей и возможный неврологический дефицит.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, опухоли ЦНС, миниинвазивные вмешательства.

Для цитирования: Суфианов АА, Мурзаева ДА, Шелягин ИС, Суфианов РА. Применение фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований центральной нервной системы. *Вестник Авиценны*. 2020;22(3):491-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-491-497>

APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

A.A. SUFIANOV^{1,2}, D.A. MURZAIEVA³, I.S. SHELYAGIN^{1,2}, R.A. SUFIANOV¹

¹ Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Federal Center for Neurosurgery, Tyumen, Russian Federation

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

World literature data dedicated to the problem of application of photodynamic therapy (PDT) in the neurooncology has been studied and analyzed, and also the prospects for development and improvement of surgical treatment for malignant neoplasms of CNS are covered. The following databases are used: PubMed, Web of Science, Scopus, MEDLINE, EMBASE, Biosis Citation Index, SciELO Citation Index, RSCI. Noted, that PDT treatment of tumors can be widely used in various areas of oncology demonstrating high efficiency and radical value. In particular, the method shows good treatment results for brain glioblastomas. At the same time, the use of modern photosensitizers and methods of delivering pharmaceutical drugs to affected cells in conjunction with the use of fiber optics makes it possible to minimize damage to surrounding tissues and possible neurological deficits.

Keywords: Photodynamic therapy, CNS tumors, minimally invasive interventions.

For citation: Sufianov AA, Murzaeva DA, Shelyagin IS, Sufianov RA. Primenenie fotodinamicheskoy terapii v lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy tsentral'noy nervnoy sistemy [Application of photodynamic therapy in treatment of malignant neoplasms of the central nervous system]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2020;22(3):491-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-3-491-497>

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) была известна ещё в начале XX века. Датский учёный Нильс Рюберг Финзен в 1903 году получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине, как разработчик научных основ светолечения. Diamond et al [1] в 1972 году впервые описали использование ФДТ в экспериментальной модели опухоли головного мозга, а первое клиническое применение метода у пациентов со злокачественными глиомами было зарегистрировано в 1980 году Perria et al [2]. В России ФДТ начала применяться с 1992 года. В данный момент ФДТ в нейрохирургии позиционируется в качестве высокоселективного

варианта местного адьювантного лечения злокачественных глиом; его можно применять в области остаточной опухоли после неполной резекции либо на границе стенок послеоперационной резекционной полости с целью уничтожения инфильтрирующих опухолевых клеток. С 2013 года ФДТ утверждена Минздравом России в качестве стандартного метода лечения рака различных локализаций и всех стадий [3].

Характеристика, патогенетические аспекты

Фотодинамическая терапия – это двухэтапный метод лечения, при котором вначале в организм вводится фармакологический препарат (фотосенсибилизатор), имеющий тенденцию к из-

бирательному накоплению в опухолевой ткани, с последующим облучением области поражения пучком света определённой длины волны. При этом наблюдается активация светочувствительного агента: электроны с низкоэнергетических состояний переходят в высокоэнергетические, что способствует взаимодействию с триплетным кислородом и генерированию цитотоксических активных форм кислорода, в частности, синглетного кислорода и свободных радикалов, которые приводят либо к непосредственному активному апоптозу (аутофагии, некроптозу, параптозу, некрозу) опухолевых клеток, либо к повреждению микроциркуляторного русла, питающего опухоль, что в конечном итоге также обуславливает гибель опухолевого субстрата [4, 5]. Один из механизмов прямой цитотоксичности заключается в следующем: подавление транскрипционного фактора NFκB в ядрах клеток опухоли, в частности в GBM (Glioblastoma multiforme – мультиформной глиобластомы) путём фотоповреждения Bcl-2 (белка ингибирующего апоптоз) и преобладанием Bax (белка, стимулирующего апоптоз) в гетеродимерном белковом комплексе, регулирующем клеточный цикл. Иной механизм – в индукции RIP3 (receptor-interacting protein kinase)-зависимого некроза в клетках GBM путём посттрансляционных реакций с вовлечением убиквитина, каспазного расщепления, фосфорилирования [6].

Согласно некоторым литературным данным, для повышения селективности накопления фотосенсибилизатора (ФС) в микроциркуляторном русле глиомы могут использоваться антитела к дополнительному домену афибронекина (ED A) – специфическому маркёру неоваскуляризации в глиоме, при этом в результате ФДТ наблюдается микросудистый стаз и тромбоз сосудов, питающих опухоль. При использовании данной методики наблюдается нежелательная дисфункция микросудистого русла здоровых тканей, которая проходит в течение 4 суток. Повторные сеансы ФДТ приводят к устойчивому регрессу опухолевого роста [7].

В качестве источника света могут использоваться лазеры, лазерные диоды, дневной свет. Общая доза, время воздействия и режим доставки света могут модифицироваться в зависимости от клинической ситуации. Благодаря короткой продолжительности жизни (~ 0,04-4 пс) и минимальному радиусу (~ 0,02-1 мкм) распространения молекул синглетного кислорода при ФДТ наблюдается относительно небольшое повреждение здоровых тканей, что важно для максимального сохранения функционально значимых зон головного мозга [3].

При традиционной или острой ФДТ (ОФДТ) используются высокие дозы света в короткий период времени, что приводит к повреждению здоровых тканей. Кроме того, ОФДТ приводит к быстрому истощению кислорода, необходимого для уничтожения опухоли. С целью оптимизации метода были предложены фракционирование, метрономная ФДТ и низкодозированная ФДТ, а также использование гипербарической оксигенации для поддержания кислородных резервуаров [3, 4].

При использовании метода фракционирования снижается разовая доза облучения (плотность энергии в расчёте на один сеанс) и увеличивается суммарная доза облучения опухоли за счёт пролонгации курса лечения с увеличением кратности процедур, что возможно, благодаря способности ФС длительно задерживаться в ткани опухоли. Метрономная терапия предполагает регулярное, на протяжении длительного периода времени, использование ФДТ в дозах, значительно меньших максималь-

но переносимых. Диапазон длин волн, используемых для ФДТ, определяется способностью ФС генерировать активные формы кислорода при минимальном взаимодействии с тканевыми хромофорами (вода, гемоглобин, меланин, и т.д.) и находится в пределах 600-800 нм. Чаще всего используются волны с длиной 630-690 нм, способные проникать в ткани на 1-5 мм, несколько глубже проникают волны с большей длиной, минимальное количество световой энергии достигает более 10 мм в связи с рассеянием, отражением и поглощением световых лучей тканями. При необходимости воздействия на более глубокие слои ткани могут быть использованы соответствующие волоконно-оптические устройства доставки света в опухоль [2-4, 8].

Фотосенсибилизаторы, применяемые в ФДТ

Фотосенсибилизирующие агенты (5-ALA (Глеолан), флуоресцеин, индоцианин зелёный и эндогенные флуорофоры) используются для флуоресцентной визуализации злокачественной ткани во время прямой интраоперационной визуализации глиомы в режиме реального времени. К ФС предъявляются следующие требования: отсутствие системной токсичности, высокоселективная тропность к опухолевой ткани, способность активироваться на необходимых длинах волн света. Различные ФС локализуются в лизосомах, мембранах эндоплазматического ретикулума, митохондриях или других структурах, но не в ядре. В настоящее время существует три поколения ФС.

Первое поколение включает порфирин натрия (Фотоприн), который был впервые одобрен FDA в 1995, а также производное гематопорфирина (HrP), темпорфин, вертепорфин. Данные препараты имеют ряд недостатков: вызывают фототоксичность кожи, имеют длительный период полувыведения из организма, реализуют своё действие при небольших длинах волн облучения, имеют невысокий квантовый выход синглетного кислорода, вследствие чего наблюдается меньшая эффективность.

Среди представителей второго поколения выделяют: порфирины (отличаются недостаточно высокой терапевтической активностью, а также длительным периодом выведения из организма больных), хлорины (производные хлорофилла), феофорбиды, бактериофеофорбиды, металлопорфирины, пурпурины, и фталоцианины. К этому же поколению относится 5-аминолевулиновая кислота (5-ALA) – промежуточное соединение в пути синтеза гема и его сложноэфирные производные, метаболизируемые до эндогенного ФС протопорфирина IX (PpIX) [9]. Борированные порфирины относятся к подкатегории ФС второго поколения, которые локализуются преимущественно в митохондриях опухолевых клеток и требуют меньше энергии света, чем гематопорфирины. В отличие от фармпрепаратов первого поколения они практически лишены фототоксичности кожи, имеют меньший период полувыведения, генерируют большое количество активных форм кислорода и демонстрируют эффективность выше предыдущего поколения, однако, имеют и большую стоимость.

ФС третьего поколения характеризуются наиболее выраженной тропностью и специфичностью к опухолевой ткани. Это поколение можно разделить на три широкие категории: нанотехнологичные, генно-инженерные и конъюгированные с носителем (антитела против опухолевых антигенов, липосомы, везикулы). Например, пептид F3 целенаправленно действует на опухолевые клетки и сосудистую сеть, а нейропилин-1-рецептор для эндотелиального фактора роста влияет на опухолевый

неоангиогенез. Rajora et al для облегчения доставки ФС в опухоль использовали наночастицы апополипротеина E3 (апо-E3-шаперон транзита холестерина в мозге), способные связываться с рецепторами липопротеинов низкой плотности клеток GBM, которые сверхэкспрессируются в клетках опухоли в ответ на возросшую потребность в холестерине.

Применение и роль ФДТ в лечении опухолей ЦНС

Опухоли головного мозга гетерогенны по своей природе, и по классификации ВОЗ (2016) на основе молекулярно-генетических особенностей выделяют следующие виды: диффузная астроцитомы, олигодендроглиома, другие астроцитарные опухоли, эпендимомы, другие глиомы.

В настоящее время большинство исследований сосредоточено на глиобластомах, относящихся к диффузным астроцитомам – распространённым инвазивным первичным мозговым опухолям взрослых со средней продолжительностью жизни больных 1-1,25 лет. Согласно центральному реестру опухолей головного мозга США (CBTRUS), заболеваемость опухолями головного мозга среди пациентов 15-39 лет составляет 10,71 на 100000, а в возрасте старше 40 лет увеличивается до 40,10 на 100000 населения [4, 9]. Заболеваемость глиомами высокого класса (HGG определены ВОЗ как класс 3 (анапластические опухоли) и IV степени (в основном, глиобластома (ГБМ)) составляет примерно 5 на 100000. Пик заболеваемости отмечается в возрасте 50-70 лет. Низкая 5-летняя выживаемость, составляющая 24% для пациентов с анапластической астроцитомой (AA) и 5-10% для пациентов с мультиформной глиобластомой при применении стандартного лечения, которое включает циторедукцию опухоли оперативным путём, химиотерапию, лучевую терапию, а также потребность в повторных хирургических вмешательствах, которые, в свою очередь, приводят к образованию оболочечно-мозговых рубцов и усложняют каждую следующую операцию, обусловила поиск новых методов лечения злокачественных неоплазий. Глиобластома чаще всего формируется из лобной, теменной или затылочной долей, распространяясь на окружающие ткани [4, 10]. По данным сравнительного мета-анализа выживаемости пациентов с первичной глиобластомой ФДТ демонстрировала лучшие показатели (22 месяца) по сравнению с традиционным лечением (9 месяцев). К сожалению, лучевая диагностика данных опухолей недостаточно точна, и болезнь обнаруживают на поздних стадиях. Хирургическая резекция приводит к нивелированию неврологического дефицита и симптомов внутримозгового сдавления, однако возможна неполная резекция объёма опухоли, кровотечение и повреждение интактных тканей. Лучевая терапия применяется для лечения нерезектабельных инвазивных опухолей и имеет риск повреждения здоровых тканей, местных осложнений. Химиотерапия вызывает апоптоз опухолевых клеток, тормозит клеточный цикл, однако провоцирует множество системных побочных реакций, также к ней развивается резистентность, а ФДТ лишена вышеупомянутых проблем [3, 4]. Стандартное лечение для GBM включает хирургическую резекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией темозоломидом 3 и часто демонстрирует невысокую выживаемость, приводит к рецидивам [3, 4].

Имеются литературные данные об эффективности применения ФДТ для лечения злокачественных менингиом (медиана выживаемости увеличивается до 23 месяцев), для лечения опухолей гипофиза с применением флуоресцентно-управляемой

резекции, для лечения метастазов в мозг, исключая метастатическую меланому [5, 9]. Изучать возможности использования ФДТ для лечения злокачественных опухолей головного мозга людей, в частности, глиом в Токийском медицинском университете начали с 2009 года, а с сентября 2013 года ФДТ была одобрена в Японии в качестве новой наименее инвазивной интраоперационной терапии малигнизированных опухолей головного мозга [8, 11].

Фотоиммунотерапия

ФДТ отличается малой инвазивностью, отсутствием системной токсичности, возможностью комбинирования с хирургическим лечением, лучевой терапией и химиотерапией, отсутствием развития резистентности опухоли к лечению, возможностью многократного повторения процедуры без развития существенных побочных эффектов. ФДТ индуцированное повреждение клеток стимулирует как врождённый, так и приобретённый иммунный ответ: Etminan et al установлено, что *in vitro*, ФС в форме сфероидов 5-ALA способен активировать дендритные клетки (антигенпрезентирующие). В работе Li et al на мышах с глиомой использовался ФС в виде производного гематопорфирина, активация которого приводила к инфильтрации места поражения макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, что сопровождалось выделением цитокинов IFN γ и TNF α и развитием системного противоопухолевого иммунитета, что в последствии приводило к клональной дифференцировке опухолеспецифических лимфоцитов, которые способны в течение длительного времени обуславливать контроль опухолевого роста [4, 9].

Клетки глиобластом характеризуются гетерогенной экспрессией и мутациями (амплификация, дупликации, делеции или миссенс мутации) гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) на ранних этапах формирования опухоли, в связи с чем становится перспективной разработка препаратов, целенаправленно влияющих на данные рецепторы. Так, был предложен новый подход – фотоиммунотерапия, сочетающая в себе цитотоксичность фотодинамической терапии со специфической иммунотерапией, и был разработан препарат (ZEGFR: 03115-IR700DX EGFR), эффективность которого подтверждалась в экспериментах на мышах: наблюдалось выраженное достоверное торможение роста опухоли по сравнению с контрольной группой. Препарат специфично накапливался в клетках глиобластом, а степень его накопления коррелировала с уровнем экспрессии EGFR на клеточных линиях мультиформных глиобластом. К слову, препарат тропен к подтипу рецепторов EGFRvIII, которые присутствуют лишь на части клеток глиом, однако именно данные клетки являются «стержневыми» в опухоли и определяют сложные межклеточные взаимоотношения, что обуславливает хороший конечный результат лечения [14].

Перспективы и пути совершенствования ФДТ

Для минимизации влияния ФДТ на здоровые ткани было предложено использовать наночастицы: полимеры, золото, липосомы, графеновые оксиды. Наночастицы – модифицируемые структуры в диапазоне размеров 1-1000 нм, широко используемые в биомедицинских целях, в том числе в нанотехнологиях в онкологии. Ключевое преимущество использования наночастиц кроется в способности избирательной доставки лекарственных препаратов в стратегически значимую область, что позволяет снизить риск системных побочных эффектов. Более того, хими-

ческая структура наночастиц может модифицироваться в зависимости от клинической ситуации (мезопористые структуры, липосомные структуры). Если говорить об опухолях мозга, то наночастицы способны пересекать гематоэнцефалический барьер, спинномозговую жидкость, интерстициальную жидкость и накапливаться в опухолевой ткани, что важно при лечении глиобластом. Полупроницаемый мембранный барьер между головным мозгом и кровью состоит из базальной мембраны, эндотелиальных клеток, астроцитов, перицитов. Однако, в патологических условиях, почти все макромолекулярные препараты (антитела, белки, полипептиды, др.) и низкомолекулярные препараты не способны пересечь гематоэнцефалический барьер, что значительно ограничивает возможности медикаментозного лечения. Непрерывная циркуляция и дренаж спинномозговой жидкости, интерстициальной жидкости дополнительно затрудняют проникновение препаратов в опухолевые клетки, при этом последние способны блокировать проникновение лекарств путём формирования плотных соединений опухолевых эндотелиальных клеток. Для целенаправленного воздействия на опухоль наночастицы покрывают трансмембранными пептидами или антителами, комплементарно узнаваемыми соответствующими рецепторами.

Современные наночастицы, применяемые в лечении опухолей головного мозга, можно разделить на три основных вида, включая частицы на органической основе (твёрдые липиды и белки), на неорганической основе (металлы и углерод) и композитные наночастицы. Иные наночастицы с уникальными свойствами, такие как углерод, золото или ZnO, могут непосредственно уничтожать опухолевые клетки с помощью тепловой энергии, радиотерапии или реакций окислительного стресса [4, 12].

Наночастицы можно видоизменять, нагружая их поверхность специфическими лигандами, что повышает проницаемость мембран опухолевых клеток для ФС. Проектирование состава и структуры наночастиц, изменение их размера и модификация их поверхностных свойств, в частности, составление наночастиц из бионаноматериалов, таких как альбумин, полипептид, и хитозан, способствуют увеличению терапевтического индекса.

Наночастицы, применяемые в лечении опухолей головного мозга

Наночастицы можно использовать в нейроонкологии как с целью улучшения визуализации опухоли и определения её границ, так и для усиления противоопухолевого эффекта. Так, при визуализации опухоли важна точная оценка границ её и ранняя диагностика. Традиционно используемое контрастное вещество для МРТ – Магневист характеризуется коротким периодом полураспада вещества и всасыванием в системный кровоток, что обуславливает необходимость введения повторных доз для поддержания достаточной концентрации в опухоли. Для повышения информативности изображения и повышения селективности накопления контрастного вещества при проведении МРТ, ПЭТ и МР спектроскопии, для количественной оценки прогрессирования опухоли могут использоваться наночастицы в качестве альтернативы традиционным контрастным препаратам, так как, согласно экспериментам на мышах, использование наночастиц демонстрирует более точное определение границ области глиобластомы с применением меньших концентраций препарата по сравнению с Магневистом. Среди наночастиц известны сое-

динения гадолиния металлофуллерена с интерлейкином (IL-13), аргинин-пептид глицин-аспарагиновая кислота (RGD), антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) или анти-GD2 антитело. Также в настоящее время проводятся исследования по применению флуоресцирующих наночастиц, нагруженных антителами к маркерам CD146 клеток глиом головного мозга, в диагностике, так как известно, что выраженность экспрессии CD146 коррелирует с агрессивностью глиом. Также ведутся работы по синтезу и использованию суперпарамагнитных наночастиц оксида железа (SPIO), способных к магнитно-контролируемому накоплению в клетках опухоли, а совместное использование с фокусированным ультразвуком способно значительно увеличить их накопление в паренхиме головного мозга [13].

Кроме того, модификация SPIO пептидами, тропными к опухоли мозга, с антителами к рецептору эпидермального фактора роста демонстрируют максимальную тропность к опухолевой ткани, данные наночастицы удерживаются в опухоли головного мозга в течение 48 ч после инъекции, что является подтверждением высокоселективного накопления и удержания магнитных наночастиц. Среди используемых для визуализации наночастиц следует отметить липосомные наночастицы (LP-iDOPE), нагруженные индоцианином зелёным в сопряжении с бевацизумабом, как препараты, демонстрирующие качественную визуализацию опухолей головного мозга.

С целью повышения селективности накопления ФС в клетках опухоли могут использоваться дополнительные пептиды (CTX, CTX-mHph2) в качестве лигандов наночастиц, подобная модификация позволяет наблюдать почти в 20 раз более выраженную интенсивность флуоресценции в тканях глиомы по сравнению с тканями печени и непоражёнными областями мозга. Также был разработан диоксид титана (TiO₂) с фоточувствительными свойствами для лечения глиом головного мозга. Furthermore, Bing Guo и другие исследуют полимерные наночастицы и уже разработали терапевтическую наноплатформу для лечения опухолей мозга. В последнее время Hong-Jun Li et al проводят работы по изучению углеродных нанотрубок и возможностей их применения при лечении глиом головного мозга. Известно, что наночастицы оксида нанографена способны пересекать гематоэнцефалический барьер и усиливать накопление фотосенсибилизатора в глиоме. Также имеются данные о том, что при проведении ФДТ с использованием 6-8 нм кристаллических углеродных нанодотов (HCCDs) в сочетании с 808 нм лазерным облучением достигается апоптоз до 80% клеток глиомы.

Волоконно-оптическое оборудование в лечении опухолей головного мозга

Для повышения эффективности облучения поражённой области в последнее время используется волоконно-оптическое оборудование, способное воздействовать на ФС с высоким коэффициентом экстинкции на оптимальном пике поглощения, дополняя пространственную селективность путём ограничения областей облучения. Так достигается фокусировка лазерного луча на опухолевой ткани, что приводит к увеличению дозы света в необходимой области и уменьшению фотосенсибилизационности на здоровые ткани. По литературным данным, именно использование волоконно-оптической канюли в совокупности с митохондриотропными наночастицами альбумина в качестве ФС демонстрировало высокую эффективность ФДТ в экспериментах на мышах с мультиформной глиобластомой [3, 11, 12]. Подоб-

ные исследования с целью повышения специфичности терапии проводятся относительно наночастиц, на поверхности которых адсорбируются посредством классической карбодимидной реакции молекулы фолата в качестве лигандов, так как рецептор фолата, как правило, сверхэкспрессируется в опухолях человека. Использование подобных наночастиц в качестве ФС должно повысить специфичность терапии за счёт усиления клеточного поглощения препарата опухолевыми клетками.

Аккумуляция практически всей имеющейся информации о ФДТ и её анализ позволили описать механизм действия, молекулярные основы, характеристики и основные способы её применения в лечении глиобластом головного мозга. Так, традиционная (острая) ФДТ (ОФДТ) уступает по критериям «эффективность/безопасность» фракционированию, метромомной и низкодозированной ФДТ. На данный момент основной используемый ФС – 5-ALA, однако наиболее перспективно использование препаратов III поколения, в частности, нагруженных соответствующими лигандами наночастиц, способных целенаправленно воздействовать на клетки-мишени, а также исследование возможностей фотоиммунотерапии. Следует отметить, что использование волоконно-оптического оборудования повышает эффективность облучения поражённой области [9, 11, 12].

Следует подчеркнуть, что ФДТ является безопасным, органосохраняющим, малоинвазивным и высокоэффективным вариантом адьювантного лечения пациентов со злокачественными глиомами и приводит к увеличению радикальности лечения, медианы выживаемости с сохранением высокого качества жизни пациентов, в том числе в период применения ФДТ, в связи с отсутствием системной токсичности метода и возможностью многократного применения. Эффективность ФДТ зависит от множества факторов: вида, структуры, периода полувыведения

и дозы ФС, интервала времени от начала его введения до начала облучения, от мощности, дозы и способа лазерного облучения, поэтому составные компоненты ФДТ могут изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации. Следует отметить, что в Японии и во многих европейских странах в стандарты адьювантной терапии мультиформных глиобластом включена ФДТ с использованием 5-ALA в качестве ФС [13, 15-17]. Высокая селективность ФДТ, возможность объективного контроля динамики накопления и фотовыгорания фармпрепарата в тканях опухоли в процессе облучения позволяет говорить о ФДТ, как о методе, максимально реализующем главный принцип лазерной хирургии: «Облучаю то, что вижу, и вижу то, что облучаю». Такой подход, новый для современной медицины, может рассматриваться как вариант тераностики (термин, предложенный относительно лекарственных препаратов, используемых одновременно как в качестве терапевтических агентов, так и средств ранней диагностики) и называться фотодинамической тераностикой.

Заключение

Нейрохирургическое сообщество пребывает в постоянном поиске направлений своего развития и в перманентном стремлении разработать наиболее оптимальные методы лечения опухолей ЦНС. Мы полагаем, что одним из направлений развития малотравматичных вмешательств на головном мозге может стать применение ФДТ, вопросы применения которой в нейроонкологии по сей день остаются малоизученными. Необходимы дальнейшие исследования возможностей усовершенствования данной методики с целью повышения её эффективности и расширения показаний для её использования не только в качестве варианта интраоперационного местного адьювантного лечения, но, возможно, и как самостоятельного радикального метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB, Jaenicke R. Photodynamic therapy of malignant tumours. *Lancet*.1972;2:1175-7.
2. Perria C, Capuzzo T, Cavagnaro G, Datti R, Francaviglia N, Rivano C, Tercero VE. Fast attempts at the photodynamic treatment of human gliomas. *J Neurosurg Sci*. 1980;24:119-29.
3. Yanovsky RL, Bartenstein DW, Rogers GS, Isakoff SJ, Chen ST. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35:295-303.
4. Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A, Cramer G, Stepp H, Jesu Raj JG, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2019;141:595-607.
5. Фролов МА, Морозова НС, Ловпаче ДН, Фролов АМ, Слепова ОС. Роль апоптоза в патогенезе глаукомного поражения зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология*. 2013;10(4):5-10.
6. Moriwaki K, Ka-Ming Chan F, Dev G. RIP3: a molecular switch for necrosis and inflammation. *Genes Dev*. 2013;27(15):1640-9.
7. Acker G, Palumbo A, Neri D, Vajkoczy P, Czabanka M. F8-SIP mediated targeted photodynamic therapy leads to microvascular dysfunction and reduced glioma growth. *J Neurooncol*. 2016;129:33-8.
8. Akimoto J. Photodynamic therapy for malignant brain tumors. *Neurol Med Chir*. 2016;56:151-7.
9. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol*. 2016;18:1-75.

REFERENCES

1. Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB, Jaenicke R. Photodynamic therapy of malignant tumours. *Lancet*.1972;2:1175-7.
2. Perria C, Capuzzo T, Cavagnaro G, Datti R, Francaviglia N, Rivano C, Tercero VE. Fast attempts at the photodynamic treatment of human gliomas. *J Neurosurg Sci*. 1980;24:119-29.
3. Yanovsky RL, Bartenstein DW, Rogers GS, Isakoff SJ, Chen ST. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35:295-303.
4. Mahmoudi K, Garvey KL, Bouras A, Cramer G, Stepp H, Jesu Raj JG, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2019;141:595-607.
5. Frolov MA, Slepova OS, Morozova NS, Lovpache DN, Frolov AM, Slepova OS. Role of apoptosis in the pathogenesis of glaucomatous optic nerve damage during primary open-angle glaucoma. *Oftalmologiya*. 2013;10(4):5-10.
6. Moriwaki K, Ka-Ming Chan F, Dev G. RIP3: a molecular switch for necrosis and inflammation. *Genes Dev*. 2013;27(15):1640-9.
7. Acker G, Palumbo A, Neri D, Vajkoczy P, Czabanka M. F8-SIP mediated targeted photodynamic therapy leads to microvascular dysfunction and reduced glioma growth. *J Neurooncol*. 2016;129:33-8.
8. Akimoto J. Photodynamic therapy for malignant brain tumors. *Neurol Med Chir*. 2016;56:151-7.
9. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol*. 2016;18:1-75.

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol*. 2017;19:1-88.
- Kang JH, Ko YT. Dual-selective photodynamic therapy with mitochondria-targeted photosensitizer and fiber optic cannula for malignant brain tumor. *Biomaterials Science*. 2019;7:2812-25.
- Wu X, Yang H, Yang W, Chen X, Gao J, Gong X, et al. Nanoparticle-based diagnostic and therapeutic systems for brain tumors. *Journal of Materials Chemistry B*. 2019;7:4734-50.
- Stepp H, Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2018;50:399-419.
- Burley TA, Mączynska J, Shah A, Szopa W, Harrington KJ, Boulton JKR, et al. Near-infrared photoimmunotherapy targeting EGFR-Shedding new light on glioblastoma treatment. *International Journal of Cancer*. 2018;142:2363-74.
- Chung IW, Eljamel S. Risk factors for developing oral 5-aminolevulinic acid-induced side effects in patients undergoing fluorescence guided resection. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2013;10:362-7.
- Chen X, Wang C, Teng L, Liu Y, Chen X, Yang G, et al. Calcitriol enhances 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence and the effect of photodynamic therapy in human glioma. *Acta Oncol*. 2014;53:405-13.
- Ishikawa T, Kajimoto Y, Inoue Y, Ikegami Y, Kuroiwa T. Critical role of ABCG2 in ALA-photodynamic diagnosis and therapy of human brain tumor. *Adv Cancer Res*. 2015;125:197-216.
- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol*. 2017;19:1-88.
- Kang JH, Ko YT. Dual-selective photodynamic therapy with mitochondria-targeted photosensitizer and fiber optic cannula for malignant brain tumor. *Biomaterials Science*. 2019;7:2812-25.
- Wu X, Yang H, Yang W, Chen X, Gao J, Gong X, et al. Nanoparticle-based diagnostic and therapeutic systems for brain tumors. *Journal of Materials Chemistry B*. 2019;7:4734-50.
- Stepp H, Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2018;50:399-419.
- Burley TA, Mączynska J, Shah A, Szopa W, Harrington KJ, Boulton JKR, et al. Near-infrared photoimmunotherapy targeting EGFR-Shedding new light on glioblastoma treatment. *International Journal of Cancer*. 2018;142:2363-74.
- Chung IW, Eljamel S. Risk factors for developing oral 5-aminolevulinic acid-induced side effects in patients undergoing fluorescence guided resection. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2013;10:362-7.
- Chen X, Wang C, Teng L, Liu Y, Chen X, Yang G, et al. Calcitriol enhances 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence and the effect of photodynamic therapy in human glioma. *Acta Oncol*. 2014;53:405-13.
- Ishikawa T, Kajimoto Y, Inoue Y, Ikegami Y, Kuroiwa T. Critical role of ABCG2 in ALA-photodynamic diagnosis and therapy of human brain tumor. *Adv Cancer Res*. 2015;125:197-216.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суфианов Альберт Акрамович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; главный врач, Федеральный центр нейрохирургии
Scopus ID: 6603558501
ORCID ID: 0000-0001-7580-0385
SPIN-код: 1722-0448
Author ID: 446102
E-mail: Sufianov@gmail.com

Мурзаева Дзамбия Адильхановна, ординатор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
ORCID ID: 0000-0002-2801-4485
SPIN-код: 9618-6709
Author ID: 937283
E-mail: dzhamilay22@mail.ru

Шелягин Иван Сергеевич, ординатор кафедры нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; врач-нейрохирург, Федеральный центр нейрохирургии
ORCID ID: 0000-0002-0877-7442
SPIN-код: 4188-2029
Author ID: 1043290
E-mail: sheliaginivan@outlook.com

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
ORCID ID: 0000-0003-4031-0540
SPIN-код: 1204-2994
Author ID: 792245
E-mail: Rinat.sufianov@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

И AUTHOR INFORMATION

Sufianov Albert Akramovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Chief Medical Officer, Federal Center for Neurosurgery
Scopus ID: 6603558501
ORCID ID: 0000-0001-7580-0385
SPIN: 1722-0448
Author ID: 446102
E-mail: Sufianov@gmail.com

Murzaeva Dzhamilya Adilkanovna, Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-2801-4485
SPIN: 9618-6709
Author ID: 937283
E-mail: dzhamilay22@mail.ru

Shelyagin Ivan Sergeevich, Resident, Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery
SPIN: 4188-2029
Author ID: 1043290
E-mail: sheliaginivan@outlook.com,

Sufianov Rinat Albertovich, Assistant, Department of Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-4031-0540
SPIN: 1204-2994
Author ID: 792245
E-mail: Rinat.sufianov@gmail.com

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мурзаева Джамия Адильхановна

ординатор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел: +7 (929) 2623082

E-mail: dzhamilay22@mail.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Murzaeva Dzhamilya Adilkhanovna

Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

197022, Russian Federation, St. Petersburg, Lev Tolstoy str., 6-8

Tel.: +7 (929) 2623082

E-mail: dzhamilay22@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: САА, МДА

Сбор материала: МДА, ШИС

Анализ полученных данных: САА, МДА, ШИС, СРА

Подготовка текста: САА, МДА, ШИС, СРА

Редактирование: САА

Общая ответственность: САА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SAA, MDA

Data collection: MDA, ShIS

Analysis and interpretation: SAA, MDA, ShIS, SRA

Writing the article: SAA, MDA, ShIS, SRA

Critical revision of the article: SAA

Overall responsibility: SAA

Поступила 03.05.2020

Принята в печать 24.09.2020

Submitted 03.05.2020

Accepted 24.09.2020