

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic936>

Обзорная статья

Основы фотодинамической терапии, клиническая практика и перспективы применения в детской хирургии. Обзор литературы

С.М. Батаев¹, К.С. Циленко¹, А.Н. Осипов², А.В. Решетников², А.С. Батаев², С.П. Соснова¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва, Россия

Аннотация

В приведенном обзоре отечественной и зарубежной литературы, посвященном фотодинамической терапии, которая применяется в основном онкологами в лечении взрослых пациентов и мало известна детским хирургам, описаны истории становления, принципы и механизмы фотодинамической терапии, основные группы фотосенсибилизаторов, сферы клинического применения и перспективы более широкого использования в детской хирургии.

Проведен поиск литературных источников в базах данных на русском языке eLibrary и на английском языке Medline и PubMed. Для поиска были заданы следующие ключевые слова: фотодинамическая терапия, дисплазии, метаплазия, ангиодисплазия, пищевод Барретта, дети (photodynamic therapy, dysplasia, metaplasia, angiodysplasia, Barrett's syndrome, children). Обнаружено 865 работ, из которых 66 имели полное соответствие цели нашего исследования и были подвергнуты анализу.

Полученные сведения указывают на высокую эффективность метода фотодинамической терапии в лечении целого ряда заболеваний, по большей части в онкологии. Кроме этого, в работе приведены обоснования и отдельные сообщения об эффективности метода в лечении детей с дисплазией различной степени.

Принимая во внимание миниинвазивность методики, сравнительную дешевизну фотосенсибилизаторов и оборудования для генерации лазерного излучения, можно создать основу для проведения исследований по лечению детей с различными дисплазиями, эпителиальной метаплазией, сосудистыми мальформациями. Другим перспективным направлением является разработка технологий использования фотодинамических методов для лечения тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний у детей.

В хирургии детского возраста существуют нозологические формы заболеваний, где метод фотодинамической терапии имеет перспективу эффективного использования. Необходим дальнейший детальный анализ уже имеющегося опыта применения фотодинамической терапии у детей.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия; фотосенсибилизаторы; онкология; дисплазия; метаплазия; ангиодисплазия; пищевод Барретта; детская хирургия.

Как цитировать:

Батаев С.М., Циленко К.С., Осипов А.Н., Решетников А.В., Батаев А.С., Соснова С.П. Основы фотодинамической терапии, клиническая практика и перспективы применения в детской хирургии. Обзор литературы // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12, № 4. С. 461–472. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic936>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic936>

Review Article

Fundamentals of photodynamic therapy, clinical practice and prospects for use in pediatric surgery. Review

Saidkhassan M. Bataev¹, Konstantin S. Tsilenko¹, Anatoly N. Osipov²,
Andrey V. Reshetnikov², Ali S. Bataev², Sophiya P. Sosnova¹

¹ Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Department of General and Medical Biophysics Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The paper provides a review of domestic and foreign literature on photodynamic therapy, which is mainly used by oncologists in the treatment of adult patients and is little known to pediatric surgeons. The aim of this work is to describe the history of the formation, principles and mechanisms of photodynamic therapy, the main groups of photo sensitizers, areas of clinical application and prospects for wider use in pediatric surgery.

Literature sources were searched in the databases in Russian eLibrary and English Medline and PubMed. The following keywords were specified for the search: photodynamic therapy, dysplasia, metaplasia, angiodysplasia, Barrett's syndrome, children. 865 papers were found, of which 66 were fully consistent with the purpose of our study and were analyzed.

The data presented in the review of the literature indicate the high efficiency of the method of photodynamic therapy in the treatment of a number of diseases, mostly in oncology. In addition, the work contains theoretical calculations and separate reports on the effectiveness of the method in the treatment of dysplasia of varying degrees in children.

Taking into account the minimally invasiveness of the technique, the relative cheapness of photosensitizers and equipment for generating laser radiation, it is possible to create a basis for conducting research on the treatment of children with various dysplasias, epithelial metaplasia, and vascular malformations. Another promising direction is the development of technologies for the use of photodynamic methods for the treatment of severe forms of pyoinflammatory diseases in children.

In childhood surgery, there are nosological forms of diseases where the method of photodynamic therapy has the prospect of effective use. Limitations on the scope of this article do not allow for a detailed analysis of the existing experience in the use of photodynamic therapy in children, which will need to be done in subsequent works.

Keywords: photodynamic therapy; photo sensitizers; oncology; dysplasia; metaplasia; angiodysplasia; Barrett's esophagus; pediatric surgery.

To cite this article:

Bataev SM, Tsilenko KS, Osipov AN, Reshetnikov AV, Bataev AS, Sosnova SP. Fundamentals of photodynamic therapy, clinical practice and prospects for use in pediatric surgery. Review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022;12(4):461–472. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic936>

Received: 11.03.2021

Accepted: 21.11.2022

Published: 29.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — неинвазивный метод лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, применяемый в клинической практике уже более 30 лет. Под термином ФДТ понимают метод локальной активации накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора видимым красным светом, что в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, разрушающей опухолевые клетки [1].

Фотодинамическое действие обусловлено поглощением фотосенсибилизатором кванта света с последующей дезактивацией возбужденного состояния фотосенсибилизатора по различным механизмам, что способствует активации молекулярного кислорода и образованию активных радикалов. В результате происходит окисление и разрушение жизненно важных молекул опухолевых клеток [2].

Поиск литературных источников проводили в базах данных на русском языке eLibrary и английском языке Medline и PubMed. Для поиска были заданы следующие ключевые слова: фотодинамическая терапия, дисплазии, метаплазия, ангиодисплазия, пищевод Барретта, дети (photodynamic therapy, dysplasia, metaplasia, angiodysplasia, Barrett's syndrome, children). Обнаружено 865 работ, из которых 66 имели полное соответствие цели нашего исследования и были подвергнуты анализу.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ МЕТОДА

Исследовательские работы в области фотодинамических эффектов начались в начале XX в. Первые исследования в области ФДТ были проведены в Копенгагене. Самым важным открытием стала возможность применения солнечного света или света, получаемого от угольной дуги, для лечения туберкулезной волчанки. Это открытие получило широкое признание. В 1903 г. автор методики Н.Р. Финзен был удостоен Нобелевской премии. С тех пор он является признанным основателем фототерапии. В 30-х годах прошлого столетия Х. Каутский высказал мысль, что оксидант, который участвует в реакции фотооксигенации, может быть газообразен. По его мнению, активированный фотосенсибилизатор переводит молекулу кислорода в активное состояние. Данная гипотеза, непринимавшаяся на протяжении почти 30 лет, была подтверждена позже и названа механизмом фотооксигенации — тип II [1].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Механизмы цитотоксического воздействия ФДТ на опухолевую ткань были показаны в работах Т.Д. Dougherty и соавт. [2]. После введения молекулы фотосенсибилизатора избирательно накапливаются на мембранах

опухолевых клеток и митохондриях. Выделяют две фазы реакции ФДТ: фотодинамический эффект во время сеанса и процессы, происходящие в патологических тканях после его завершения (процесс деструкции опухолевой ткани). При воздействии лазерного излучения в опухоли происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный (активный) кислород и образование других форм активного кислорода, таких как пероксид, гидроксильный радикал и/или супероксид-ион, которые обладают выраженным цитотоксическим действием [2].

Ряд молекул, которые входят в состав мембран, например, холестерин, ненасыщенные жирные кислоты, боковые цепи аминокислот — триптофан, метионин, гистидин, быстро реагируют с синглетным кислородом и другими активными формами кислорода [2]. При этом синглетный кислород разрывает атомарные связи с другими атомами в молекуле и начинает перемещаться, продвигаясь за 1 мкс на расстояние 50 Å. Происходит разрыв цепочки молекулы, причем данный процесс длится в течение нескольких минут после начала облучения [3].

Молекула фотосенсибилизатора при взаимодействии с квантом света также переходит в синглетное и в более стойкое — триплетное — состояние. При этом возникает резонанс, усиливающий фотодинамическую реакцию, когда молекула фотосенсибилизатора, находящаяся в триплетном состоянии, передает энергию молекуле кислорода и переводит ее в синглетное состояние [3].

Возбужденные молекулы кислорода и фотосенсибилизатора возвращаются в первоначальное состояние и способны заново вступать в химические реакции. Цикл может быть снова запущен после поступления нового кванта света. После нескольких циклов фотосенсибилизатор «выгорает» — теряет способность участвовать в фотодинамической реакции. Такой цикл называется фотобликинг [3]. Данная реакция приводит к разрушению клеточных мембран новообразований. Именно мембраны становятся первичными мишенями, и их поражение ведет к гибели опухолевой клетки [2]. При этом цитотоксический эффект зависит от вида и концентрации фотосенсибилизатора, глубины проникновения излучения в ткань опухоли и ряда других особенностей. Оставшиеся свободные радикалы и части клеток элиминируются через венозные и лимфатические сосуды [3].

Важную роль в механизме ФДТ играет так называемый сосудистый компонент. Результатом фотодинамической реакции является разрушение эндотелия кровеносных сосудов, активация тромбоцитов с высвобождением тромбоксана и агрегация тромбоцитов, образование пристеночных и окклюзирующих тромбов, сдавливание капилляров в результате отека. Все это приводит к нарушению кровотока в опухолевую ткань вплоть до полного его прекращения с развитием некроза ткани [3].

В работах Л.У. Хуе и соавт. [4] описан механизм фотокиллинга с определением роли клеточного апоптоза, где основная мишень многих

фотосенсибилизаторов — антиапоптотический белок Bcl-2. Потеря функциональности этого белка так же является инициатором апоптоза.

К сожалению, неясным остается полный спектр защитных механизмов опухолевых клеток при подобного рода воздействии. Вероятно, ФДТ влияет на сотни белков, которые в том числе провоцируют дисфункциональные митохондрии нейтрализовать образовавшиеся формы кислорода, что приводит к активации приспособительных механизмов клетки [5].

Эффективность ФДТ также связана с активацией процессов аутофагии. Слияние поврежденных структур с лизосомами приводит к высвобождению лизосомальных протеаз, способствующие фрагментации структур и высвобождению основных биологических строительных блоков в цитоплазму, которые используются клеткой для регенерации и поддержания обменных процессов [6].

Поэтому изучение механизмов воздействия ФДТ, их совершенствование в дальнейшем может привести к повышению эффективности применения данного метода.

ВИДЫ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

В 1950 г. был синтезирован и испытан первый фотосенсибилизатор — производное гематопорфирина (HrD). С этого начинается новейшая история фотодинамической терапии [7].

Фотофрин® — коммерческий препарат I поколения, производное HrD, представляющий собой смесь, которая содержит менее 20 % неактивных мономеров и более 80 % активных димеров и олигомеров. В 1986 г. из Японии поступило сообщение о результатах успешного лечения рака легкого при помощи HrD, а позже — Фотофрина® [8]. Были получены обнадеживающие результаты, а сама методика оказалась экономически оправданной. В работе К. Furuse и соавт. [9] сообщалось о 39 пациентах с ранним раком легкого, которым проводилось лечение методом ФДТ с применением Фотофрина® и эксимерного лазера. Хороший эффект был достигнут при опухолях менее 1 см по протяженности. В этих случаях полный эффект был достигнут у 32 больных [9].

Со временем на рынке появлялись другие коммерческие формы HrD: Фотосан (Германия), Фотокарцинорин (Китай) и Гематодрекс (Болгария). В 1990 г. в Московском институте тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова получен первый отечественный аналог HrD, названный Фотогемом, который уже в начале 1992 г. проходил клинические испытания [10, 11]. Многие из этих фотосенсибилизаторов не зарегистрированы в базе данных Государственного регистра лекарственных средств РФ.

За первый год методом ФДТ с применением Фотогема было пролечено 33 пациента с рецидивными и метастатическими опухолями, с плохим прогнозом для традиционных методов лечения (хирургического, лучевого, комбинированного и даже комплексного). Несмотря на тяжелый

контингент пациентов, у 30 (91 %) получен положительный эффект, у 16 из них (48,5 %) — полная регрессия опухоли [11].

Бесспорно, HrD важен исторически, поскольку этот препарат первый получил официальное одобрение (FDA — Food and Drug Administration или Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для использования в ФДТ. Однако он обладает целым рядом недостатков. HrD представляет собой сложную смесь, состав которой трудно воспроизвести. Фотодинамическая активность HrD довольно умеренна, при этом препарат недостаточно селективен, а фотосенсибилизация нормальной кожи продолжается в течение нескольких недель. Следует отметить, что HrD в других областях спектра, кроме красного (примерно при 630 нм), реагирует хуже. Именно в этой части спектра обеспечивается максимально глубокое проникновение излучения в ткани [11].

С 1980-х годов ведется активный поиск синтезировать новые фотосенсибилизаторы, относящиеся ко II поколению, которые должны обладать активной фармакодинамикой, большей избирательностью накопления в опухолевой ткани и лучшими спектральными характеристиками с максимумом поглощения в необходимом диапазоне волн. Со временем выделили ряд свойств, которые важны для идеального противоопухолевого фотосенсибилизатора [7]. Во-первых, фотосенсибилизатор должен быть устойчивым при хранении, введении в организм и не должен проявлять фототоксичность или иметь низкую темновую фототоксичность. Во-вторых, необходимо, чтобы препарат селективно накапливался в опухоли, а не в нормальной ткани, и быстро выводился после сеанса терапии с целью уменьшения общей фототоксичности. В-третьих, сенсибилизатор должен иметь неизменный состав и, желательно, состоять из одного вещества. В-четвертых, чтобы сенсибилизатор имел высокий квантовый выход в триплетном состоянии с энергией триплета >94 кДж/моль (энергия возбуждения, необходимая для образования синглетного кислорода) и обеспечивал достаточный перенос энергии для образования синглетного кислорода. Наконец, препарат должен иметь выраженное поглощение в красной части видимого спектра, так как такой свет лучше всего проникает в ткани [7].

Вскоре появился такой класс фотосенсибилизаторов. Это были порфирины, хлорины, бензопорфирины, фталоцианины и нафталоцианины.

Первыми, легко получаемыми и очищенными порфинами, используемыми в качестве фотосенсибилизаторов, были тетраарилпорфирины [12]. Тетрафенилпорфин имеет максимум поглощения в диапазоне 630 нм, является эффективным генератором молекулярного синглетного кислорода. Сульфирование тетрафенилпорфина дает сульфокислоту, которая обладает хорошей проницаемостью в ткани, накапливается в опухолях и эффективна в испытаниях *in vitro* и *in vivo*. Однако нейротоксичность

тетрафенилпорфирина при введении его в больших дозах ограничивает использование этой кислоты в качестве фотосенсибилизатора [7].

Аминолевулиновая кислота (LevulanKerastick, DUSA Pharmaceuticals, Канада) и ее метиловый эфир (Metvix, PhotoCure, Норвегия) были одобрены для использования в Европе, а ее бензиловый (Benzvix, PhotoCure, Норвегия) и гексиловый (Hexvix, PhotoCure, Норвегия) эфиры зарегистрированы для лечения желудочно-кишечных раковых новообразований и диагностики опухолей мочевого пузыря. Местное применение 5-АЛК и ее производных также эффективно при различных поверхностных поражениях [13, 14].

В России синтезирована стандартная субстанция 5-АЛК, на основе которой разработан препарат Аласенс®, уже прошедший клинические испытания [15].

Фотосенсибилизаторы тексафирины на основе металлокомплексов с лютецием и гадолинием с различными периферическими заместителями выпускаются компанией Pharmacyclics Inc. (США) под названиями Antrin, Lutrin, Opttrin и Xcytrin [16].

Фталоцианины цинка, алюминия и кремния — эффективные генераторы синглетного кислорода с большим временем жизни триплетных состояний, что делает их перспективными для использования в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ [17–19].

В России в настоящее время применяется несколько фотосенсибилизаторов II поколения. Один из них Фотосенс®, являющийся смесью натриевых солей сульфированного фталоцианина алюминия. Фотосенс® имеет ряд преимуществ перед фотосенсибилизаторами I поколения. Он обладает более высокой фотодинамической активностью в красной области спектра и возможностью воздействовать на более глубоко расположенные опухоли [20].

Представителями II поколения фотосенсибилизаторов также являются хлорины и хлориноподобные сенсибилизаторы. Оба этих класса имеют полосу максимума поглощения в более длинноволновой области, чем порфирины (650–670 нм для хлоринов и 730–800 нм для бактериохлоринов) и поэтому более эффективны при образовании синглетного молекулярного кислорода [21, 22]. Разнообразные производные хлоринов и бактериохлоринов находятся в различных стадиях оценки их эффективности для ФДТ [23].

В 1996–1998 гг. проф. Г.В. Пономаревым и его коллегами разработаны производные хлорина е6 — Радахлорин®, Фотодитазин® (N-диметилглюкаминовая соль хлорина е6) и др. Фотодитазин обладает мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра 662 нм [24]. В 1998–2000 гг. начаты клинические испытания Фотодитазина® и Радахлорина®, которые проводились на 78 наружных и 72 внутренних опухолях. Полученные результаты стали основанием для применения данных препаратов в практике онкологов [25].

В России из группы хлоринов также разработан препарат Фотолон, который содержит комплекс тринатриевых

солей хлорина е6 и его производных. Фотолон избирательно накапливается в опухолях. При воздействии монохроматического света с длиной волны 666–670 нм обеспечивается достаточный фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к разрушению опухолевой ткани. А для флуоресцентной диагностики и проведения ФДТ созданы отечественные лазерные аппараты [26]. Фотолон одновременно является высокоинформативным диагностическим средством при спектрофлуоресцентном исследовании [27, 28].

В результате проведенных исследований оказалось, что эфиры хлорина доступнее и эффективнее при введении более низких доз. Так был открыт моно-L-аспартилхлорин. Препарат, запатентованный в Юго-Восточной Азии. Данный препарат активируют при помощи световых излучающих диодов в области 650 нм. Он находится на II фазе клинических исследований в США по протоколу лечения поверхностных опухолей и на III фазе клинических исследований в Японии по протоколам лечения рака кожи и ранних стадий рака легкого [29].

Синтетический хлорин — 5,10,15,20-тетра(3-гидроксифенил)-2,3-дигидропорфирин или m-THPC — возможно, самый подходящий фотосенсибилизатор из синтетических хлоринов (Foscan, Biolitec Pharma, Германия), одобренный в Европе для использования против опухолей головы и шеи, бронхиальных и пищеводных опухолей, а также рака молочной железы. Этот хлорин имеет максимальное поглощение 652 нм [30, 31].

Фотосенсибилизатор Фотохлор оказался мощным фотосенсибилизатором в испытаниях *in vivo*. Максимум его поглощения 665 нм. В настоящее время он подвергается клиническим испытаниям при лечении базальноклеточной карциномы [32].

Фотосенсибилизирующие свойства проявляют и некоторые красители. Переход от кислорода к сере, селену или теллуру в хромофоре красителя увеличивает квантовый выход кислорода [33].

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В 1982 г. Yu. Hayata и соавт. [34] для ФДТ впервые применили гибкий эндоскоп и сообщили об успешном лечении рака бронха. В работах Н. Kato и соавт. [35] установлено, что ФДТ, как способ местного воздействия на опухоль при ранних стадиях, приводит к излечению эндобронхиального рака [35].

При анализе результатов ФДТ у 500 пациентов было установлено, что полного и частичного терапевтического эффекта удается добиться у 70–100 % пациентов, в основном, при поверхностном распространении опухоли [36].

В 1989 г. Н. Kato и соавт. [37] представили результаты ФДТ 165 больных раком легкого с использованием лазеров на красителях с накачкой аргоновым и эксимерным лазерами [37].

У 40 пациентов был диагностирован ранний рак бронхов, выявленный только эндоскопически. Большинство из 165 больных получали хирургическое, лучевое или химиотерапевтическое лечение, в то время как лечение 26 больных (30 опухолевых очагов) проводилось только методом ФДТ. Во всех этих случаях получен полный терапевтический эффект [38].

Авторы также приводят данные о применении ФДТ у больных раком легкого перед радикальной операцией, которая проводилась через 1–3 нед. после ФДТ. Авторам удалось в четырех из пяти первично неоперабельных случаях выполнить радикальную операцию, а из 10 пациентов, которым была показана пневмонэктомия, у семи уменьшить объем резекции до лоб- или билобэктомии легкого. Этот объем работы, должно быть, сыграл важную роль в официальном одобрении данной методики японскими властями [38].

Основоположник развития метода фотодинамической терапии в СССР — директор Института лазерной хирургии Минздрава СССР проф. О.К. Скобелкин. Под его руководством были созданы фотосенсибилизаторы и лазерные установки для ФДТ [39].

Аналогичные исследования были начаты в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. Успешные результаты исследований данного института были опубликованы уже в 1984 г. [40]. В других крупных институтах страны изучались препараты, обладающие фотосенсибилизирующими свойствами, молекулярные и мембранные механизмы фотодинамического эффекта, разрабатывались системы доставки лазерного излучения. Полученные результаты позволили изучить острую темновую и световую токсичность, определить границы терапевтических доз, описать закономерности танатогенеза при ФДТ. В опытах *in vivo* был доказан выраженный эффект ФДТ при внутривенном введении фотосенсибилизатора [41].

В 1992 г. впервые в России метод ФДТ был применен для эндоскопического лечения стенозирующего центрального рака нижней доли левого легкого с ателектазом, а также для лечения раннего центрального рака верхней доли правого легкого [10].

В российской печати опубликовано более 10 000 случаев лечения пациентов методом ФДТ, у которых диагностировали около 20 000 опухолевых очагов [42]. Такое большое количество случаев обусловлено преобладанием пациентов с кожными злокачественными новообразованиями. Широкое внедрение ФДТ связано с простотой, безопасностью и высокой эффективностью этого метода лечения в сравнении с традиционными методами [43].

Эндоскопическая ФДТ применяется также с паллиативной целью для лечения обтурирующих злокачественных опухолей трахеи, крупных бронхов, пищевода, кардиального отдела желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта [44, 45]. Данная методика успешно применяется при лечении рака внепеченочных желчных

протоков и большого дуоденального сосочка [46]. Перспективным направлением исследований является применение ФДТ в составе комбинированных и комплексных методов лечения злокачественных новообразований [47].

Хороший результат продемонстрировала методика ФДТ с антибактериальной целью у пациентов с длительно незаживающими гнойными ранами с антибиотико-резистентной флорой, а также трофические язвы, *acne vulgaris* и другие гнойно-воспалительные процессы мягких тканей и кожи. Теория антибактериальной ФДТ основана на результатах многочисленных экспериментальных исследований. Антибактериальная ФДТ также применяется для лечения разлитого гнойного перитонита и его осложнений [48].

ФДТ в лечении пищевода Барретта

Перспективное направление в лечении пищевода Барретта — ФДТ. Первые результаты исследования были опубликованы еще в 1990 г. и показали, что ФДТ приводит к деструкции метаплазированного эпителия с последующей нормальной эпителизацией пищевода. После появились сообщения о единичных наблюдениях, подтверждающих эти факты [49]. ФДТ с наибольшей эффективностью применялась с использованием Фотофрина®. При этом общими побочными явлениями становятся реакции светочувствительности более чем 60 % пациентов, развитие стриктур пищевода (до 36 %) [50]. ФДТ с 5-АЛК в сравнении с Фотофрином® ассоциируется с меньшей продолжительностью фоточувствительности и меньшей вероятностью образования стриктур пищевода, но, к сожалению, 5-АЛК менее эффективна [51]. В 2005 г. проведено первое рандомизированное контролируемое исследование эффективности ФДТ при пищеводе Барретта с дисплазией высокой степени. В исследование было включено 208 больных, которых разделили на две группы. Пациентам 1-й группы проводили лечение только омепразолом, во 2-й группе — омепразолом + ФДТ. Через 2 года удовлетворительный результат выявлен у 77 % больных в группе ФДТ и 39 % — в контрольной группе [52]. Повторные исследования через 5 лет показали, что по-прежнему у 77 % пациентов в группе ФДТ и у 39 % в контрольной группе дисплазии высокой степени не обнаружено. Трансформация пищевода Барретта в злокачественный процесс зафиксирована значительно ниже в группе ФДТ (15 %), чем в группе, получавшей только омепразол (29 %). Осложнения ФДТ проявлялись в виде кожной фоточувствительности у 60 % больных и в виде формирования незначительной стриктуры пищевода — у 30 % [53]. В работе Н. Barr и соавт. [54] описана методика фотодинамической терапии пищевода Барретта с использованием 5-АЛК. Регенерация нормального эпителия в пищеводе в результате лечения наступила у всех 5 пациентов. Однако у 2 больных в дальнейшем возник рецидив. В результате исследований было выявлено, что подобная терапия приводит к разрушению

лишь поверхностного слоя метаплазированного эпителия, а глубокие слои остаются нетронутыми [54].

В 2008 г. проведены исследования, которые показали, что для элиминации дисплазии при ФДТ с 5-АЛК требуется увеличение плотности энергии светового излучения до 1000 Дж/см², однако и в этом случае регрессия диспластически измененной слизистой оболочки отмечалась на уровне 75 % [55]. ФДТ часто используется в сочетании с другими минимально инвазивными методами лечения, например, с эндоскопической резекцией слизистой оболочки. Использование эндоскопической резекции позволяет своевременно выявить очаги аденокарциномы при пищеводе Барретта с дисплазией высокой степени, несмотря на то что она увеличивает риск формирования стриктур после ФДТ [55].

В исследовании В.В. Соколова и соавт. [56] 50 пациентам с пищеводом Барретта выполнили эндоскопическую аргонно-плазменную коагуляцию или фотодинамическую терапию, из которых 7 больным ранним раком пищевода была выполнена ФДТ и комбинация мукозэктомии с ФДТ при диаметре опухоли (по плоскости) до 2 см. Эндоскопическая аргонно-плазменная коагуляция и ФДТ обеспечили равную эффективность. У всех 7 больных ранним раком пищевода удалось добиться полной регрессии [56]. Анализируя литературные данные по ФДТ в лечении пищевода Барретта, негативный фон по эффективности обусловлен использованием фотосенсибилизаторов I поколения, которым свойственна низкая тропность к метаплазированному эпителию и рядом побочных эффектов. В последнее время разработана группа препаратов II поколения, в том числе и хлоринового ряда, которым в меньшей степени свойственны побочные эффекты и высокая тропность к метаплазированному и дисплазированному эпителию пищевода. Поэтому существует перспектива для проведения специальных исследований в данном направлении.

ФДТ также применяется при лечении хронических заболеваний в отоларингологии, офтальмологии, стоматологии, нейрохирургии, гинекологии [57].

ФДТ в практике детского хирурга

В работах Н.М. Ростовцева и соавт. [58] описано применение ФДТ в детской практике. В ходе исследования разработаны оптимальные режимы использования фотосенсибилизатора Радохлорин® при солидных опухолях у детей. Комбинированное лечение при нейробластоме повысило 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 86,4 % против 77,1 % в группе сравнения [58].

В зарубежной литературе имеются сведения об успешном применении фотодинамической терапии в лечении себорейных невусов как у взрослых, так и у детей [59], рабдомиосаркомы [60], эпителиальных опухолей печени [61], остроконечной кондиломы [62], целого ряда дерматологических заболеваний [63], антибактериальная и антифунгальная фотодинамическая терапия [64–66]. Все

перечисленные выше работы указывают на положительные клинические эффекты от использования фотодинамической терапии. Указывают на очевидные преимущества метода и экономической выгоды по сравнению с традиционным лечением.

Таким образом, приведенные в обзоре литературы данные указывают на высокую эффективность метода ФДТ в лечении целого ряда заболеваний, по большей части неоплазий. Кроме этого, в работе представлены теоретические выкладки и сообщения об эффективности метода в лечении дисплазии различной степени. Как известно, в хирургии детского возраста существует целый ряд нозологических форм заболеваний, относящихся к дисплазиям. Таким образом, метод ФДТ при таких заболеваниях можно считать эффективным. Принимая во внимание миниинвазивность методики, сравнительно низкую стоимость фотосенсибилизаторов и оборудования для генерации лазерного излучения, можно создать основу для проведения исследований по лечению детей с различными дисплазиями, эпителиальной метаплазией, сосудистыми мальформациями. Многие из этих заболеваний являются облигатными предраковыми, поэтому внедрение ФДТ представляется актуальным и отвечает принципу онкологической настороженности. Другое перспективное направление — разработка технологий использования фотодинамических методов для лечения тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний у детей, вызванных типичными и атипичными микробными агентами.

В заключение можно сказать, что в хирургии детского возраста существуют нозологические формы заболеваний, где метод фотодинамической терапии имеет перспективу эффективного использования. Ограничения на объем данной статьи не позволяют провести детальный анализ уже имеющегося опыта применения фотодинамической терапии у детей, что необходимо будет сделать в последующих работах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: С.М. Батаев — обзор и редактирование, первое авторство; К.С. Циленко — разработка дизайна исследования, написание статьи; А.Н. Осипов — обработка результатов, написание статьи; А.В. Решетников — обработка результатов; А.С. Батаев — поиск литературы, сбор материала; С.П. Соснова — поиск литературы, сбор материала.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Contribution of each author: S.M. Bataev — review and editing, first authorship; K.S. Tsilenko — article

writing, research design development; A.N. Osipov — processing the results, writing the article; A.V. Reshetnikov — processing of results; A.S. Bataev — collection of material, literature search; S.P. Sosnova — collection of material, literature search.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kautsky H., Hirsch A. Neue Versuche zur Kohlensäure assimilation // *Naturwissenschaften* 1931. Vol. 19. P. 964. DOI: 10.1007/BF01516164
2. Dougherty T.J., Henderson B.W. How does photodynamic therapy work? // *Photochem Photobiol* 1992. Vol. 55. P. 145–157. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1992.tb04222.x
3. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая терапия: основные принципы и механизмы действия // *Урологические ведомости*. 2012. Т. 3. С. 24–28. DOI: 10.17816/uroved2324-28
4. Xue L.Y., Chiu S.M., Azizuddin K., et al. Protection by Bcl-2 against apoptotic but not autophagic cell death after photodynamic therapy // *Autophagy*. 2008. Vol. 4. P. 125–127. DOI: 10.4161/auto.5287
5. Reiners J.J., Agostinis P., Berg K., et al. Assessing autophagy in the context of photodynamic therapy // *Autophagy*. 2010. Vol. 6. P. 7–18. DOI: 10.4161/auto.5287
6. Wei M.F., Chen M.W., Chen K.C., et al. Autophagy promotes resistance to photodynamic therapy-induced apoptosis selectively in colorectal cancer stem-like cells // *Autophagy*. 2014. Vol. 10. P. 1179–1192. DOI: 10.4161/auto.28679
7. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phthalocyanine series for photodynamic therapy // *Chem Soc Rev* 1995. Vol. 24. P. 19–33. DOI: 10.1039/CS9952400019
8. Kato H., Konaka C., Kawate N., et al. Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy // *Chest*. 1986. Vol. 90, No. 5. P. 768–770. DOI: 10.1378/chest.90.5.768
9. Furuse K., Fukuoka M., Kato H., et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group // *J Clin Oncol*. 1993. Vol. 11, No. 10. P. 1852–1857. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.10.1852
10. Странадко Е.Ф. Первый опыт фотодинамической терапии рака в России // *Лазерная и магнитная терапия в экспериментальных и клинических исследованиях*. 1993. С. 69–72.
11. Sobolev A.S., Stranadko E. Ph. Photodynamic therapy in Russia: clinical and fundamental aspects // *Int Photodynamics* 1997. Vol. 6. P. 2–3.
12. Mongin O., Sankar M., Charlot M., et al. Strong enhancement of two-photon absorption properties in synergic 'semi-disconnected' multiporphyrin assemblies designed for combined imaging and photodynamic therapy // *Tetrahedron Letters*. 2013. Vol. 54, No. 48. P. 6474–6478. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.076
13. Ying Z., Li X., Dang H. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata in Chinese patients: a meta-analysis // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013. Vol. 29, No. 3. P. 149–159. DOI: 10.1111/phpp.12043
14. Wachowska M., Muchowicz A., Firczuk M., et al. Aminolevulinic Acid (ALA) as a Prodrug in Photodynamic Therapy of Cancer // *Molecules*. 2011. Vol. 16, No. 5. P. 4140–4164. DOI: 10.3390/molecules16054140
15. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. и др. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия с препаратами фотосенс и аласенс: опыт 11-летнего клинического применения // *Российский биотерапевтический журнал*. 2006. Т. 5, № 1. С. 32–33.
16. Sessler J.L., Miller R.A. Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy // *Biochem Pharmacol*. 2000. Vol. 59, No. 7. P. 733–739. DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00314-7
17. Moussaron A., Arnoux P., Vanderesse R., et al. Lipophilic phthalocyanines for their potential interest in photodynamic therapy: synthesis and photo-physical properties // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69, No. 47. P. 10116–10122. DOI: 10.1016/j.tet.2013.09.035
18. Cakir D., Cakir V., Biyiklioglu Z., et al. New water soluble cationic zinc phthalocyanines as potential for photodynamic therapy of cancer // *Journal of Organometallic Chemistry*. 2013. Vol. 745. P. 423–431. DOI: 10.1016/j.jorgchem.2013.08.025
19. Sokolova N.V., Schotten T., Berthold H.J., et al. Microwave-assisted synthesis of triazole-linked phthalocyanine-peptide conjugates as potential photosensitizers for photodynamic therapy // *Synthesis*. 2013. Vol. 45, No. 4. P. 556–561. DOI: 10.1055/s-0032-1316845
20. Смирнова З.С. Кубасова И.Ю., Макарова О.А., и др. Доклиническое изучение эффективности липосомальной лекарственной формы фотосенса для фотодинамической терапии // *Российский биотерапевтический журнал*. 2003. Т. 2. С. 40–46.
21. Asano R., Nagami A., Fukumoto Y., et al. Synthesis and biological evaluation of new chlorin derivatives as potential photosensitizers for photodynamic therapy // *Bioorg Med Chem*. 2013. Vol. 21, No. 8. P. 2298–2304. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.02.005
22. Zhang J., Deng L., Yao J., et al. Synthesis and photobiological study of a novel chlorin photosensitizer BCPD-18MA for photodynamic therapy // *Bioorg Med Chem*. 2011. Vol. 19, No. 18. P. 5520–5528. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.07.041
23. Asano R., Nagami A., Fukumoto Y., et al. Synthesis and biological evaluation of new boron-containing chlorin derivatives as agents for both photodynamic therapy and boron neutron capture therapy of cancer // *Bioorg Med Chem*. 2014. Vol. 24, No. 5. P. 1339–1343. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.054>
24. Pandey R.K., Sumlin A.B., Constantine S., et al. Alkyl ether analogs of chlorophyll-a derivatives: Part 1. Synthesis, photophysical properties and photodynamic efficacy // *Photochem Photobiol*. 1996. Vol. 64, No. 1. P. 194–204. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb02442.x
25. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Садовская М.В., Рябов М.В. Опыт применения фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи различных локализаций с фотосенсибилизатором фотодитазин // *Российский биотерапевтический журнал*. 2009. Т. 8, № 2. С. 31–32.

26. Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А. Аппаратурное и инструментальное обеспечение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика 2013. Т. 2, № 3. С. 17–25.
27. Yang E., Diers J.R., Huang Y.Y., et al. Molecular electronic tuning of photosensitizers to enhance photodynamic therapy: synthetic dicyanobacteriochlorins as a case study // *Photochem Photobiol.* 2013. Vol. 89, No. 3. P. 605–618. DOI: 10.1111/php.12021
28. Huang P., Lin J., Wang S., et al. Photosensitizer-conjugated silica-coated gold nanoclusters for fluorescence imaging-guided photodynamic therapy // *Biomaterials.* 2013. Vol. 34, No. 19. P. 4643–4654. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.02.063
29. Wong T.W., Aizawa K., Sheyhedin I., et al. Pilot study of topical delivery of monoL-aspartyl chlorin e6 (NPe6): implication of topical NPe6-photodynamic therapy // *J Pharmacol Sci.* 2003. Vol. 93, No. 2. P. 136–142. DOI: 10.1254/jphs.93.136
30. Alberto M.E., Marino T., Quartarolo A.D., Russo N. Photophysical origin of the reduced photodynamic therapy activity of temocene compared to Foscan (R): insights from theory // *Phys Chem Chem Phys.* 2013. Vol. 15, No. 38. P. 16167–16171. DOI: 10.1039/c3cp52698d
31. Friaa O., Maillard P., Brault D. Reaction of the m-THPC triplet state with the antioxidant Trolox and the anesthetic Propofol: modulation of photosensitization mechanisms relevant to photodynamic therapy? // *Photochem Photobiol Sci.* 2012. Vol. 11, No. 4. P. 703–714. DOI: 10.1039/c2pp05354c
32. Голдман М.П. Фотодинамическая терапия. Москва: Рид Элсивер, 2010. С. 1–13.
33. Detty M.R., Young D.N., Williams A.J. A mechanism for heteroatom scrambling in the synthesis of unsymmetrical chalcogenopyrylium dyes // *J Org Chem.* 1995. Vol. 60, No. 20. P. 6631–6634. DOI: 10.1021/jo00125a066
34. Hayata Y., Kato H., Konaka C., et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer // *Chest.* 1982. Vol. 81, No. 3. P. 269–277. DOI: 10.1378/chest.81.3.269
35. Kato H., Sakai H., Kawaguchi M., et al. Experiences with photodynamic therapy in early gastric cancer // *Oncology Research and Treatment.* 1992. Vol. 15, No. 3. P. 232–237. DOI: 10.1159/000217363
36. Marcus S. Photodynamic therapy of human cancer // *Proc SPIE.* 1992. Vol. 80, No. 6. P. 869–889. DOI: 10.1109/5.149450
37. Kato H., Kawate N., Kinoshita K., et al. Photodynamic therapy of early-stage lung cancer // *Ciba Found Symp.* 1989. Vol. 146. P. 183–194; discussion 195–197.
38. Рябов М.В., Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия местно-распространенного рака кожи // *Российский биотерапевтический журнал.* 2004. Т. 3, № 2. С. 56–57.
39. Betz C.S., Rauschnig W., Strnadko E.P., et al. Long-term outcomes following Foscan®-PDT of basal cell carcinomas // *Lasers Surg Med.* 2012. Vol. 44, No. 7. P. 533–540. DOI: 10.1002/lsm.22056
40. Румянцева В.Д., Миронов А.Ф., Щамхалов К.С., и др. Иттербиевые комплексы порфиринов — перспективные маркеры для люминесцентной диагностики опухолей в ИК-диапазоне // *Лазерная медицина.* 2010. Т. 14, № 1. С. 20–25.
41. Странадко Е.Ф. Экспериментально-клиническая разработка метода лазерной фотодинамической терапии злокачественных опухолей с использованием отечественных фотосенсибилизаторов первого и второго поколения // *Лазер-маркет.* 1994. Т. 11. С. 20–26.
42. Волгин В.Н., Странадко Е.Ф., Соколова Т.В., и др. Оптимизация режимов фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с фотосенсом // *Лазерная медицина.* 2007. Т. 11. С. 50–54.
43. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссовой, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2009. 242 с.
44. Яицкий Н.А., Герасин В.А., Орлов С.В. Фотодинамическая терапия в лечении рака легкого // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2010. Т. 169, № 5. С. 31–34.
45. Strnadko E.P., Mazurin V.S., Shabarov V.L. Photodynamic therapy in esophageal cancer // *Photodiag Photodyn Ther.* 2010. Vol. 7, No. S1. P. S7–S8. DOI: 10.1016/S1572-1000(10)70022-3
46. Странадко Е.Ф., Лобаков А.И., Василенко Ю.В., и др. Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и терминального отдела общего желчного протока // *Вестник Московского онкологического общества.* 2007. Т. 4. С. 5–6.
47. Титова В.А. Роль и место фотодинамической терапии в мультимодальных программах лечения злокачественных опухолей // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2012. Т. 1, № 1. С. 3–5. DOI: 10.24931/2413-9432-2012-1-1-3-5
48. Geynits A.V., Mustafajev R.D., Tikhov G.V. Photodynamic therapy in treating peritonitis (experimental study) // *Photodiag Photodyn Ther.* 2012. Vol. 9, No. S1. P. S26–S27. DOI: 10.1016/S1572-1000(12)70079-0
49. Overholt B.F., Panjehpour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer // *Gastrointest Endosc.* 1995. Vol. 42, No. 1. P. 64–70. DOI: 10.1016/s0016-5107(95)70246-6
50. Prasad G.A., Wang K.K., Buttar N.S., et al. Predictors of stricture formation after photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus // *Gastrointest Endosc.* 2007. Vol. 65, No. 1. P. 60–66. DOI: 10.1016/j.gie.2006.04.028
51. Peters F., Kara M., Rosmolen W., et al. Poor results of 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for residual high-grade dysplasia and early cancer in barrett esophagus after endoscopic resection // *Endoscopy.* 2005. Vol. 37, No. 5. P. 418–424. DOI: 10.1055/s-2005-861198
52. Overholt B.F., Lightdale C.J., Wang K.K., et al. International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial // *Gastrointest Endosc.* 2005. Vol. 62, No. 4. P. 488–498. DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.047 Erratum in: *Gastrointest Endosc.* 2006. Vol. 63, No. 2. P. 359.
53. Overholt B.F., Wang K.K., Burdick J.S., et al. International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia // *Gastrointest Endosc.* 2007. Vol. 66, No. 3. P. 460–468. DOI: 10.1016/j.gie.2006.12.037 Epub 2007 Jul 23. PMID: 17643436.
54. Barr H., Shepherd N.A., Dix A., et al. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX // *Lancet.* 1996. Vol. 348, No. 9027. P. 584–585. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)03054-1
55. Mackenzie G.D., Jamieson N.F., Novelli M.R., et al. How light dosimetry influences the efficacy of photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid for ablation of high-grade dysplasia in Bar-

rett's esophagus // *Lasers Med Sci*. 2008. Vol. 23, No. 2. P. 203–210. DOI: 10.1007/s10103-007-0473-7

56. Соколов В.В. Пищевод Барретта (ПБ) и ранний рак ПБ: эффективность различных методов эндоскопического лечения // *Лазерная медицина*. 2011. Т. 15, № 2. С. 44.

57. Слоева А.И., Ашуров З.М., Исаев В.М., и др. Некоторые аспекты применения фотодинамической терапии у больных с респираторным папилломатозом // *Доктор-Ру — журнал современной медицины. Отоларингология*. 2004. С. 19.

58. Ростовцев Н.М., Привалов В.А., Котляров А.Н., Махалов А.А. Применение радохлорина при фотодинамической терапии заболеваний различной этиологии у детей // *Педиатрический вестник южного Урала*. 2012. Т. 1. С. 106–107.

59. Moreno-Arrones O.M., Perez-Garcia B. Nevus sebaceus on the face: Experience with photodynamic therapy in adults and children // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019. Vol. 85, No. 4. P. 440. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_1162_16

60. Seitz G., Warmann S.W., Armeanu S., et al. *In vitro* photodynamic therapy of childhood rhabdomyosarcoma // *Int J Oncol*. 2007. Vol. 30, No. 3. P. 615–620.

61. Seitz G., Krause R., Fuchs J., et al. *In vitro* photodynamic therapy in pediatric epithelial liver tumors promoted by hypericin // *Oncol Rep*. 2008. Vol. 20, No. 5. P. 1277–1282.

REFERENCES

1. Kautsky H, Hirsch A. Neue Versuche zur Kohlen säure assimilation. *Natur Wissenschaften*. 1931;19:964. (In Deutsch) DOI: 10.1007/BF01516164

2. Dougherty TJ, Henderson BW. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol*. 1992;55:145–157. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1992.tb04222.x

3. Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Photodynamic therapy: basic principles and mechanisms of action. *Urologicheskiye vedomosti*. 2012;3:24–28. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved2324-28

4. Xue LY, Chiu SM, Azizuddin K, et al. Protection by Bcl-2 against apoptotic but not autophagic cell death after photodynamic therapy. *Autophagy*. 2008;4:125–127. DOI: 10.4161/auto.5287

5. Reinert JJ, Agostinis P, Berg K, et al. Assessing autophagy in the context of photodynamic therapy. *Autophagy*. 2010;6:7–18. DOI: 10.4161/auto.5287

6. Wei MF, Chen MW, Chen KC, et al. Autophagy promotes resistance to photodynamic therapy-induced apoptosis selectively in colorectal cancer stem-like cells. *Autophagy*. 2014;10:1179–1192. DOI: 10.4161/auto.28679

7. Bonett R. Photosensitizers of the porphyrins and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chem Soc Rev*. 1995;24:19–33. DOI: 10.1039/CS9952400019

8. Kato H, Konaka C, Kawate N, et al. Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy. *Chest*. 1986;90(5):768–770. DOI: 10.1378/chest.90.5.768

9. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:1852–1857.

10. Strnadko EF. Lasernaya i magnitnaya terapiya v experimentalnih i klinicheskikh issledovaniyah. 1993;69–72. (In Russ.)

11. Sobolev AS, Strnadko EPh. Photodynamic therapy in Russia: clinical and fundamental aspects. *Int Photodynamics*. 1997;6:2–3.

62. Chen M., Xie J., Han J. Photodynamic therapy of condyloma acuminatum in a child // *Pediatr Dermatol*. 2010. Vol. 27, No. 5. P. 542–544. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01279.x

63. Kumar N., Warren C.B. Photodynamic therapy for dermatologic conditions in the pediatric population: a literature review // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017. Vol. 33, No. 3. P. 125–134. DOI: 10.1111/phpp.12296 Epub 2017 Mar 17. PMID: 28130791.

64. Fekrazad R., Seraj B., Chiniforush N., et al. Effect of antimicrobial photodynamic therapy on the counts of salivary Streptococcus mutans in children with severe early childhood caries // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017. Vol. 18. P. 319–322. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.03.007 Epub 2017 Mar 27. PMID: 28359938.

65. Fekrazad R., Seraj B., Chiniforush N., et al. Effect of antimicrobial photodynamic therapy on the counts of salivary Streptococcus mutans in children with severe early childhood caries // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017. Vol. 18. P. 319–322. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.03.007

66. Ribeiro da Silva V.C., da Motta Silveira F.M., Barbosa Monteiro M.G., et al. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018. Vol. 21. P. 115–120. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.11.010

12. Mongin O, Sankar M, Charlot M, et al. Strong enhancement of two-photon absorption properties in synergic 'semi-disconnected' multiporphyrin assemblies designed for combined imaging and photodynamic therapy. *Tetrahedron Letters*. 2013;54:6474–6478. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.076

13. Ying Z, Li X, Dang H. 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata in Chinese patients: a meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(3):149–159. DOI: 10.1111/phpp.12043

14. Wachowska M, Muchowicz A, Firczuk M, et al. Aminolevulinic Acid (ALA) as a Prodrug in Photodynamic Therapy of Cancer. *Molecules*. 2011;16(5):4140–4164. DOI: 10.3390/molecules16054140

15. Sokolov VV, Chisov VI, Filonenko EB, et al. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy with photosens and alases: experience of 11 years of clinical use. *Russian Journal of Biotherapy*. 2006;5:32–33. (In Russ.)

16. Sessler JL, Miller RA. Texaphyrins: new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(7):733–739. DOI: 10.1016/S0006-2952(99)00314-7

17. Moussaron A, Arnoux P, Vanderesse R, et al. Lipophilic phthalocyanines for their potential interest in photodynamic therapy: synthesis and photo-physical properties. *Tetrahedron*. 2013;69(47):10116–10122. DOI: 10.1016/j.tet.2013.09.035

18. Cakir D, Cakir V, Biyiklioglu Z, et al. New water soluble cationic zinc phthalocyanines as potential for photodynamic therapy of cancer. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2013;745:423–431.

19. Sokolova NV, Schotten T, Berthold HJ, et al. Microwave-assisted synthesis of triazole-linked phthalocyanine-peptide conjugates as potential photosensitizers for photodynamic therapy. *Synthesis*. 2013;45:556–561. DOI: 10.1055/s-0032-1316845

20. Smirnova ZS, Kubasova IYu, Makarova OA, et al. Preclinical study of the effectiveness of the liposomal dosage form of photosens for photodynamic therapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2003;2:40–46. (In Russ.)
21. Asano R, Nagami A, Fukumoto Y, et al. Synthesis and biological evaluation of new chlorin derivatives as potential photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioorg Med Chem*. 2013;21(8):2298–2304. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.02.005
22. Zhang J, Deng L, Yao J, et al. Synthesis and photobiological study of a novel chlorin photosensitizer BCPD-18MA for photodynamic therapy. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(18):5520–5528. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.07.041
23. Asano R., Nagami A., Fukumoto Y., et al. Synthesis and biological evaluation of new boron-containing chlorin derivatives as agents for both photodynamic therapy and boron neutron capture therapy of cancer. *Bioorg Med Chem*. 2014;24(5):1339–1343. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.01.054
24. Pandey RK, Sumlin AB, Constantine S, et al. Alkyl ether analogs of chlorophyll-a derivatives: Part 1. Synthesis, photophysical properties and photodynamic efficacy. *Photochem Photobiol*. 1996;64(1):194–204. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb02442.x
25. Volgin VN, Stranadko EF, Sadovskaya MV, Ryabov MV. Experience in the application of photodynamic therapy of basal cell skin cancer of various localizations with a photosensitizer photoditazine. *Russian Journal of Biotherapy*. 2009;2:31–32. (In Russ.)
26. Loshchenov VB, Linkov KG, Savelyeva TA. Hardware and tool equipment for fluorescence diagnostics and photodynamic therapy. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosis*. 2013;2(3):17–25. (In Russ.)
27. Yang E, Diers JR, Huang YY, et al. Molecular electronic tuning of photosensitizers to enhance photodynamic therapy: synthetic dicyanobacteriochlorins as a case study. *Photochem Photobiol*. 2013;89(3):605–618. DOI: 10.1111/php.12021
28. Huang P, Lin J, Wang S, et al. Photosensitizer-conjugated silica-coated gold nanoclusters for fluorescence imaging-guided photodynamic therapy. *Biomaterials*. 2013;34(19):4643–4654. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.02.063
29. Wong TW, Aizawa K, Sheyhedin I, et al. Pilot study of topical delivery of monoL-aspartyl chlorin e6 (NPe6): implication of topical NPe6-photodynamic therapy. *J Pharmacol Sci*. 2003;93(2):136–142. DOI: 10.1254/jphs.93.136
30. Alberto ME, Marino T, Quartarolo AD, Russo N. Photophysical origin of the reduced photodynamic therapy activity of temocene compared to Foscan®: insights from theory. *Phys Chem Chem Phys*. 2013;15(38):16167–16171. DOI: 10.1039/c3cp52698d
31. Friaa O, Maillard P, Brault D. Reaction of the m-THPC triplet state with the antioxidant Trolox and the anesthetic Propofol: modulation of photosensitization mechanisms relevant to photodynamic therapy? *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11(4):703–714. DOI: 10.1039/c2pp05354c
32. Goldman MP. Photodynamic therapy. Moscow: Reed Elsevier; 2010. P. 1–13. (In Russ.)
33. Detty MR, Young DN, Williams AJ. A mechanism for heteroatom scrambling in the synthesis of unsymmetrical chalcogenopyrylium dyes. *J Org Chem*. 1995;60(20):6631–6634. DOI: 10.1021/jo00125a066
34. Hayata Y, Kato H, Konaka C, et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest*. 1982;81(3):269–277. DOI: 10.1378/chest.81.3.269
35. Kato H, Sakai H, Kawaguchi M, et al. Experiences with Photodynamic Therapy in early gastric Cancer. *Oncology Research and Treatment*. 1992;15(3):232–237. DOI: 10.1159/000217363
36. Marcus S. Photodynamic Therapy of Human Cancer. *Proc SPIE*. 1992;80(6):869–889. DOI: 10.1109/5.149450
37. Kato H, Kawate N, Kinoshita K, et al. Photodynamic therapy of early-stage lung cancer. *Ciba Found Symp*. 1989;146:183–194; discussion 195–197. DOI: 10.1002/9780470513842.ch13
38. Ryabov MV, Stranadko EF. Photodynamic therapy of locally advanced skin cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2004;3(2):56–57. (In Russ.)
39. Betz CS, Rauschnig W, Stranadko EP, et al. Long-term outcomes following Foscan®-PDT of basal cell carcinomas. *Lasers Surg Med*. 2012;44(7):533–540. DOI: 10.1002/lsm.22056
40. Rummyantseva VD, Mironov AF, Shamkhalov KS, et al. Ytterbium-porphyrine complexes as promising markers for tumour infrared luminescence diagnostics. *Laser Medicine*. 2010;14(1):20–25. (In Russ.)
41. Stranadko EF. Experimental and clinical development of a method for laser photodynamic therapy of malignant tumors using domestic photosensitizers of the first and second generation. *Laser Market*. 1994;11:20–26. (In Russ.)
42. Volgin VN, Stranadko EF, Sokolova TV, et al. Optimization of photodynamic therapy for basal cell skin cancer with photosensitivity. *Laser Medicine*. 2007;11:50–54. (In Russ.)
43. Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV, Editors. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2007 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena Rosmedtehnologii; 2009. 242 p. (In Russ.)
44. Yaitsky NA, Gerasin VA, Orlov SV. Photodynamic therapy in the treatment of lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2010; 169: 31–34. (In Russ.)
45. Stranadko Eph, Mazurin VS, Shabarov VL. Photodynamic therapy in esophageal cancer. *Photodiag Photodyn Ther*. 2010;7(S1):S7–S8. DOI: 10.1016/S1572-1000(10)70022-3
46. Stranadko EF, Lobakov AI, Vasilenko YuV, et al. Fotodinamicheskaya terapiya raka bol'shogo duodenalnogo sosochka i terminal'nogo otdela obshchego zhelchnogo protoka. *Vestnik Moskovskogo Onkologicheskogo Obshchestva*. 2007;4:5–6. (In Russ.)
47. Titova VA. The role of photodynamic therapy in multimodality cancer treatment. *Fotodinamicheskaya Terapiya i Fotodiagnostika*. 2012;1:3–5. (In Russ.)
48. Geynits AV, Mustafajev RD, Tikhov GV. Photodynamic therapy in treating peritonitis (experimental study). *Photodiag Photodyn Ther*. 2012;9(S1):S26–S27. DOI: 10.1016/S1572-1000(12)70079-0
49. Overholt BF, Panjehpour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 1995;42(1):64–70. DOI: 10.1016/s0016-5107(95)70246-6
50. Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, et al. Predictors of stricture formation after photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(1):60–66. DOI: 10.1016/j.gie.2006.04.028
51. Peters F, Kara M, Rosmolen W, et al. Poor results of 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for residual high-grade dysplasia and early cancer in barrett esophagus after endoscopic resection. *Endoscopy*. 2005;37(5):418–424. DOI: 10.1055/s-2005-861198

52. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(4):488–498. DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.047 Erratum in: *Gastrointest Endosc.* 2006;63(2):359.
53. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2007;66(3):460–468. DOI: 10.1016/j.gie.2006.12.037
54. Barr H, Shepherd NA, Dix A, et al. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet.* 1996;348(9027):584–585. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)03054-1
55. Mackenzie GD, Jamieson NF, Novelli MR, et al. How light dosimetry influences the efficacy of photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Lasers Med Sci.* 2008;23(2):203–210. DOI: 10.1007/s10103-007-0473-7
56. Sokolov VV. Barretts esophagus (be) and early be cancer: effectiveness of various techniques in endoscopic treatment. *Laser Medicine.* 2011;15(2):44. (In Russ.)
57. Sloeva AI, Ashurov ZM, Isaev VM, et al. Some aspects of the use of photodynamic therapy in patients with respiratory papillomatosis. *Doctor-Ru.* 2004;19. (In Russ.)
58. Rostovtsev NM, Privalov VA, Kotlyarov AN, Makhalov AA. Primenenie radokhlorina pri fotodinamicheskoi terapii zabolovani razlichnoi etiologii u detei. *Pediatricskii vestnik Yuzhnogo Urala.* 2012;1:106–107. (In Russ.)
59. Moreno-Arrones OM, Perez-Garcia B. Nevus sebaceus on the face: Experience with photodynamic therapy in adults and children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(4):440. DOI: 10.4103/ijdv.IJDVL_1162_16
60. Seitz G, Warmann SW, Armeanu S, et al. In vitro photodynamic therapy of childhood rhabdomyosarcoma. *Int J Oncol.* 2007;30(3):615–620.
61. Seitz G, Krause R, Fuchs J, et al. In vitro photodynamic therapy in pediatric epithelial liver tumors promoted by hypericin. *Oncol Rep.* 2008;20(5):1277–1282.
62. Chen M, Xie J, Han J. Photodynamic therapy of condyloma acuminatum in a child. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(5):542–544. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01279.x
63. Kumar N, Warren CB. Photodynamic therapy for dermatologic conditions in the pediatric population: a literature review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017;33(3):125–134. DOI: 10.1111/phpp.12296
64. Fekrazad R, Seraj B, Chiniforush N, et al. Effect of antimicrobial photodynamic therapy on the counts of salivary Streptococcus mutans in children with severe early childhood caries. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;18:319–322. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.03.007
65. Bargrizan M, Fekrazad R, Goudarzi N, Goudarzi N. Effects of antibacterial photodynamic therapy on salivary mutans streptococci in 5- to 6-year-olds with severe early childhood caries. *Lasers Med Sci.* 2019;34(3):433–440. DOI: 10.1007/s10103-018-2650-2
66. Ribeiro da Silva VC, da Motta Silveira FM, Barbosa Monteiro MG, et al. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:115–120. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.11.010

ОБ АВТОРАХ

***Саидхасан Магомедович Батаев**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник; адрес: Россия, 123317, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-1116>; eLibrary SPIN: 1247-1019; e-mail: khassan-2@yandex.ru

Константин Сергеевич Циленко, научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9088-1977>; eLibrary SPIN: 3246-1880; e-mail: 2408062@mail.ru

Анатолий Николаевич Осипов, д-р биол. наук, заведующий кафедрой; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-2818>; eLibrary SPIN: 3071-3803; e-mail: anosipov@yahoo.com

Андрей Валентинович Решетников, канд. хим. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9413-4859>; e-mail: office@radapharma.ru

Али Саидхасанович Батаев, клинический ординатор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8166-1158>; e-mail: bataev.ali@mail.ru

Софья Петровна Соснова, детский хирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1227-3439>; e-mail: s.s.petrovna@mail.ru

AUTHORS INFO

***Saidkhasan M. Bataev**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher; address: 29, Shmitovskiy proezd, Moscow, 123317, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0191-1116>; eLibrary SPIN: 1247-1019; e-mail: khassan-2@yandex.ru

Konstantin S. Tsilenko, Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9088-1977>; eLibrary SPIN: 3246-1880; e-mail: 2408062@mail.ru

Anatoly N. Osipov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-2818>; eLibrary SPIN: 3071-3803; e-mail: anosipov@yahoo.com

Andrey V. Reshetnikov, Cand. Sci. (Chem.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9413-4859>; e-mail: office@radapharma.ru

Ali S. Bataev, Clinical Resident; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8166-1158>; e-mail: bataev.ali@mail.ru

Sofya P. Sosnova, Pediatric Surgeon; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1227-3439>; e-mail: s.s.petrovna@mail

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author