Ноябрь 2026 г. *Том 196, № 11*

УСПЕХИ ФИЗИЧЕСКИХ НАУК

КОНФЕРЕНЦИИ И СИМПОЗИУМЫ

Спектроскопическая навигация в фотодинамической терапии: новые приборы, инструменты и методы *

В.Б. Лощенов, П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, Д.В. Яковлев, Т.А. Савельева, А.С. Москалев, А.В. Бородкин, К.Г. Линьков, А.Д. Каприн, С.В. Мухтаруллина, А.А. Ширяев, А.В. Гилядова, И.В. Решетов, В.А. Кащенко, А.А. Завражнов, У.Н. Бабаджанов, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является перспективным органосохраняющим методом лечения онкологических заболеваний, однако её широкое клиническое применение долгое время сдерживалось отсутствием надёжных методов интраоперационного дозиметрического контроля. В данном обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований, проведённых совместно с ведущими медицинскими центрами России, по разработке и внедрению методов флуоресцентной навигации для персонализации ФДТ. Рассмотрены особенности фотосенсибилизаторов (ФС) на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК), хлорина е6 (Се6), обусловливающие различия в механизмах накопления, внутриклеточной локализации и путях фотоиндуцированной гибели клеток. Наряду с классическими ФС, в качестве вспомогательного БИК-флуорофора (БИК — ближняя инфракрасная область) применяется индоцианин зелёный. Показана перспективность использования комбинации ФС (например, Се6 и 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX) для достижения синергетического эффекта. Особое внимание уделено спектроскопической навигации в ближнем инфракрасном диапазоне, позволяющей в реальном времени оценивать фотообесцвечивание ФС, оксигенацию гемоглобина и оптические свойства тканей, что обеспечивает адаптацию параметров облучения к индивидуальным характеристикам опухоли. Представлены результаты клинической апробации разработанных методов при лечении новообразований шейки матки, холангиоцеллюлярного рака, базально-клеточного рака кожи и т.д. Совокупность данных демонстрирует, что флуоресцентная навигация является основой для персонализации ФДТ, повышения её эффективности и безопасности, а также расширения клинического потенциала метода.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, спектроскопия диффузного отражения, оптическая дозиметрия, оптическая биопсия, фотосенсибилизаторы, персонализированная медицина, биофотоника, онкология, социально-значимые заболевания

PACS numbers: 42.62.Be, 87.19.xj, **87.64. – t** DOI: https://doi.org/10.3367/UFNr.2026.03.040228

В.Б. Лощенов [1,2,a], **П.М. Алексеева** [1], **К.Т. Эфендиев** [1,2,3], **Д.В. Яковлев** [1,4], **Т.А. Савельева** [1,2], **А.С. Москалев** [1], **А.В. Бородкин** [1,2], **К.Г. Линьков** [1], **А.Д. Каприн** [5,6,7], **С.В. Мухтаруллина** [8], **А.А. Ширяев** [9], **А.В. Гилядова** [9], **И.В. Решетов** [9], **В.А. Кащенко** [10,11], **А.А. Завражнов** [10], **У.Н. Бабаджанов** [12], **З.З. Мамедли** [12], **С.С. Гордеев** [9,12,13]

[1] Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, ул. Вавилова 38, 119991 Москва, Российская Федерация

[2] Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Каширское шоссе 31, 115409 Москва, Российская Федерация

[3] Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, ул. Чернышевского 173, 360004 Нальчик, Российская Федерация

[4] Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая 16/10, 117997 Москва, Российская Федерация

[5] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, ул. Миклухо-Маклая 6, 117198 Москва, Российская Федерация

[6] Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, ул. Королёва 4, 249036 Обнинск, Российская Федерация

[7] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России, 2-й Боткинский пр-д. 3, 125284 Москва, Российская Федерация

[8] Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, ул. 3-я Парковая 51, стр. 1, 105425 Москва, Российская Федерация

[9] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России ул. Трубецкая 8, стр. 2, 119048 Москва, Российская Федерация

[10] Клиника высоких технологий "Белоостров", 188632 Санкт-Петербург, Российская Федерация

[11] Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская набережная 7-9, 199034 Санкт-Петербург, Российская Федерация

[12] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе 23, 115522 Москва, Российская Федерация

[13] Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Одесская 54, 625023 Тюмень, Российская Федерация

E-mail: [a] Loschenov@mail.ru

Статья поступила 29 сентября 2026 г.

* Статья написана на основе доклада, представленного на Научной сессии Отделения физических наук Российской академии наук, 25 марта 2026 г. (см. *УФН* **196** (11) 1165 (2026)).

© В.Б. Лощенов, П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, Д.В. Яковлев, Т.А. Савельева, А.С. Москалев, А.В. Бородкин, К.Г. Линьков, А.Д. Каприн, С.В. Мухтаруллина, А.А. Ширяев, А.В. Гилядова, И.В. Решетов, В.А. Кащенко, А.А. Завражнов, У.Н. Бабаджанов, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев 2026

Содержание

1. **Введение (1213).**
2. **Метод спектроскопической лазерно-индуцированной флуоресцентной диагностики для повышения эффективности фотодинамической терапии новообразований шейки матки (1214).**
3. **Флуоресцентный мониторинг фотодинамической терапии в ближнем инфракрасном диапазоне в процессе лазерного облучения (1216).**
4. **Комбинированная спектрально-флуоресцентная дозиметрия фотодинамической терапии в процессе лазерного облучения (1217).**
5. **Флуоресцентное картирование сторожевых лимфатических узлов в ближнем инфракрасном диапазоне с использованием индоцианина зелёного (1219).**
6. **Количественная флуоресцентная ангиография с индоцианином зелёным для интраоперационной оценки тканевой перфузии (1222).**
7. **Подходы к флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии холангиоцеллюлярного рака (1224).**
8. **Заключение (1225).**

Список литературы (1225).

1. Введение

На сегодняшний день фотодинамическая терапия (ФДТ), демонстрирующая высокую противоопухолевую и противовирусную эффективность, заняла прочное место в числе современных методов лечения предраковых и раковых заболеваний благодаря своей избирательной цитотоксичности, возможности органосохраняющего воздействия и низкой системной токсичности [1, 2]. Однако широкое клиническое применение традиционной ФДТ долгое время ограничивалось отсутствием надёжных методов интраоперационного дозиметрического контроля, что приводило к неблагоприятным явлениям [3]. Ключевым прорывом в решении этой проблемы стала разработка новых приборов, инструментов и методов для флуоресцентной навигации опухолей, позволяющих контролировать эффективность светового облучения.

Наиболее часто в клинической практике многих стран мира для ФДТ онкологических заболеваний используются фотосенсибилизаторы (ФС) на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и её эфиров, а также ФС на основе хлорина е6 (Се6). Механизмы фотодинамического воздействия на опухолевые ткани с использованием 5-АЛК, в том числе её эфиров, и Се6 сильно отличаются и имеют свои особенности, которые в итоге влияют на эффективность ФДТ [4]. 5-АЛК индуцирует накопление в клетках биотканей протопорфирина IX (PpIX), обладающего фотосенсибилизирующими свойствами, за счёт недостатка в клетках фермента феррохелатазы, утилизирующего PpIX посредством его превращения в гем [5]. В отличие от 5-АЛК индуцированного PpIX, Се6 накапливается в основном в кровеносных сосудах, и способен легко диффундировать в опухолевую ткань за счёт большей проницаемости сосудов опухоли по сравнению с сосудами здоровой ткани [6, 7]. Эти различия в механизмах накопления, внутриклеточной локализации и путях фотоиндуцированной гибели клеток (апоптоз, некроз, повреждение эндотелия) требуют дифференцированного подхода как к выбору режимов облучения, так и к методам контроля эффективности ФДТ. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка и клиническая апробация оборудования и методов флуоресцентной навигации, которые позволяют не только визуализировать зону интереса, но и в реальном времени оценивать ключевые параметры, отражающие состояние ткани в процессе лечения. Наряду с классическими ФС, в качестве вспомогательного БИК-флуорофора применяется индоцианин зелёный (ИЦЗ). Из-за крайне низкого квантового выхода триплетного состояния ИЦЗ не является эффективным ФС, но обеспечивает флуоресцентную навигацию в диапазоне $\sim 750-1000$ нм и используется для интраоперационного картирования сторожевых лимфатических узлов и количественной флуоресцентной ангиографии, а также может применяться для оценки кровотока и лимфотока в зоне лазерного воздействия при ФДТ, дополняя методы флуоресцентной фототераностики [8].

Стратегия комбинирования ФС (например, хлорина е6 и 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX) позволяет реализовать синергидный эффект за счёт одновременного воздействия на различные механизмы гибели клеток, включая сосудистые и клеточные пути. Ключевое значение имеет тот факт, что различные ФС обладают неодинаковой динамикой и интенсивностью накопления в зависимости от зоны опухоли. Было показано, что в опухолях головы и шеи Се6 накапливается преимущественно в центральной зоне опухоли, а 5-АЛК-индуцированный протопорфирин IX — в периферической, в опухолях мозга наблюдается обратное распределение, что позволяет достичь полной регрессии без рецидивов заболевания [9]. Таким образом, комбинация ФС (взаимодополняющие механизмы действия) представляет собой одну из наиболее перспективных стратегий разработки высокоэффективной ФДТ.

Спектроскопическая навигация является критически важным направлением для повышения эффективности ФДТ и снижения риска осложнений, обеспечивая персонализацию лечения на основе интраоперационного мониторинга индивидуальных характеристик опухоли и динамики ФС, позволяющего адаптировать параметры лазерного воздействия в реальном времени [10]. Актуальность разработки таких методов обусловлена тем, что эффективность ФДТ критически зависит от множества взаимосвязанных факторов, включая оптические свойства биоткани, уровень насыщения тканей молекулярным кислородом, кровенаполненность, тип и концентрацию ФС и параметры лазерного облучения, которые значительно варьируются не только между пациентами, но и в пределах одной опухоли [11, 12]. Игнорирование этой вариабельности в стандартных протоколах с фиксированными дозами света приводит к двум основным неблагоприятным исходам: с одной стороны, недостаточная деструкция опухолевой ткани сопровождается рецидивами и прогрессированием заболевания; с другой — избыточное повреждение окружающих здоровых структур вызывает осложнения и снижает качество жизни пациентов [13]. Особую актуальность спектроскопическая навигация приобретает в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне, так как это позволяет контролировать фотодинамическое воздействие в более глубоких слоях ткани при минимальном влиянии эндогенной флуоресценции и поглощения света меланином или гемоглобином [14, 15].

Таким образом, целью статьи является обобщение опыта последних двух лет исследований по внедрению методов флуоресцентного контроля ФДТ в широкую медицинскую практику, проведённых нашей лабораторией

совместно с врачами-онкологами ведущих медицинских центров, таких как Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, НМИЦ Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России, НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина. В рамках данного обзора представлены результаты разработки нового оборудования и методов флуоресцентного контроля эффективности ФДТ, а также результаты апробации ФДТ при предраковых и раковых заболеваниях шейки матки, холангиоцеллюлярном раке, базально-клеточного рака кожи и т.д. Отдельное внимание уделено подходам к флуоресцентной навигации в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне с применением индоцианина зелёного (ИЦЗ), количественной оценке перфузии и сатурации тканей, а также антимикробной ФДТ. Совокупность представленных данных позволила продемонстрировать возможности современной флуоресцентной навигации как основы для персонализации ФДТ и расширения её клинического потенциала.

2. Метод спектроскопической лазерно-индуцированной флуоресцентной диагностики для повышения эффективности фотодинамической терапии новообразований шейки матки

Онкогинекологические заболевания остаются одной из наиболее острых проблем современного здравоохранения ввиду высокой заболеваемости и смертности, а также значительного ухудшения качества жизни пациентов [16 – 18]. Эти неблагоприятные исходы обусловлены, как правило, отсутствием раннего скрининга, агрессивным течением патологического процесса и высокой частотой рецидивов [19 – 22]. Современный этап развития клинической онкогинекологии характеризуется переходом от агрессивных хирургических вмешательств к органосохраняющим технологиям. Это особенно критично для пациентов репродуктивного возраста, у которых сохранение фертильности и анатомо-функциональной целостности органов малого таза является важнейшим предиктором качества жизни [23].

Реализация такого органосохраняющего подхода невозможна без высокочувствительных методов контроля эффективности лечения опухолей, и именно флуоресцентная диагностика является тем методом, который позволяет визуализировать опухолевую ткань и точно определять границы поражения, минимизируя неблагоприятные эффекты лечения [24 – 28]. При этом ключевое значение имеет правильный подбор ФС в зависимости от поставленной клинической цели: для выявления поверхностных поражений требуются одни препараты, тогда как для визуализации глубоко расположенных или рецидивирующих очагов — другие, обладающие иными спектральными и биораспределительными свойствами [29 – 32]. В наших исследованиях, выполненных в Университетской клинической больнице № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова совместно с Гилядовой А.В. и Ширяевым А.А. под руководством академика И.В. Решетова, для флуоресцентной диагностики и ФДТ онкогинекологических заболеваний использовались препараты на основе 5-ALA [33 – 42] и её эфиров [43 – 48], а также препараты на основе Ce6 [49 – 51].

Одним из ключевых достижений этого периода стало внедрение метода комбинированной видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики для контроля эффективности ФДТ с применением Ce6 [52]. Одновременное использование видео-флуоресцентной (лазер 635 нм) и спектрально-флуоресцентной диагностики (632,8 и 660 нм) позволяет визуализировать границы цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) от легкой до тяжёлой степени (I – III), лейкоплакии и преинвазивного рака шейки матки (CIS), ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ) с разрешением до 1 мм и контролировать фотобличинг Ce6 (рис. 1).

У 9 из 10 пациенток после одного сеанса ФДТ достигнута полная регрессия и элиминация ВПЧ, что доказывает необходимость комбинированной флуоресцентной диагностики для персонализированного контроля ФДТ. Однако в описанной работе применялся Ce6, поэтому оставалось неясным, насколько эффективна ФДТ при использовании других ФС того же класса — например, классического 5-АЛК и его более липофильного аналога HAL.

Сравнительное исследование [53] ФДТ с местным применением 5-АЛК и HAL было проведено при дисплазии шейки матки и лейкоплакии вульвы. Интенсивность флуоресценции PpIX, индуцированная HAL, оказалась в 5 раз выше, чем после 5-АЛК, что обеспечило полную регрессию CIN III, а импульсный режим облучения при лечении вульвы полностью снизил болевые ощущения в

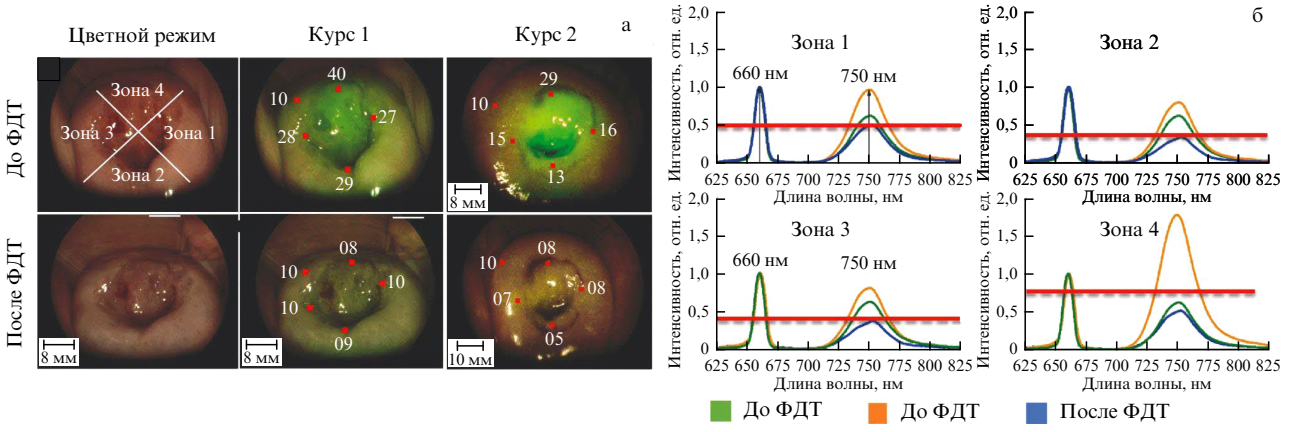


Рис. 1. Результаты исследования тканей шейки матки одной из пациенток с CIN III. (а) Видео-флуоресцентная диагностика; (б) спектрально-флуоресцентная диагностика.

отличие от непрерывного, следовательно, HAL превосходит 5-АЛК по селективности накопления, а импульсная ФДТ предпочтительнее для вульвы. Несмотря на преимущества HAL в селективности накопления, оба препарата применялись местно, что ограничивало глубину проникновения при инвазивных процессах. В связи с этим в следующей работе снова был сделан акцент на внутривенное введение Ce6, но с использованием одного источника лазерного излучения 660 нм как для диагностики, так и для терапии.

В работе [54] была применена ФДТ с внутривенным введением Ce6 (0,8 – 1,2 мг кг$^{-1}$) у 52 пациенток с CIN I – III, CIS и инвазивным раком с использованием одного источника лазерного излучения 660 нм как для диагностики, так и для терапии, что повысило эффективность лечения и сократило длительность проведения ФДТ. Полная регрессия после одного курса достигнута у 80,8 %, после двух — у 100 %, элиминация ВПЧ после двух курсов — 100 %, при этом метод сохранил анатомию шейки матки и фертильность, что свидетельствует о высокой эффективности ФДТ с Ce6 даже при тяжёлых неоплазиях и возможности избежать рубцов и стеноза. Однако отсутствие прямой сравнительной группы с золотым стандартом хирургического лечения (конизацией) оставляло вопрос о реальной клинической ценности ФДТ с Ce6 открытым, поэтому было проведено рандомизированное исследование, в котором ФДТ с Ce6 напрямую сопоставили с конизацией.

В рандомизированном исследовании [55] было проведено сравнительное исследование ФДТ с Ce6 (1 мг кг$^{-1}$) у 45 пациенток и конизации у 49 пациенток с CIN III и CIS. После ФДТ полная регрессия составила 86,7 % для CIN III и 85,7 % для CIS, после повторного курса — 100 %, элиминация ВПЧ через 12 месяцев достигла 100 % (в группе конизации — 32,7 %), уровни маркеров Ki-67 и p16 полностью снизились, беременность наступила у 55,5 % в группе ФДТ против 25,0 % в группе конизации, что доказывает превосходство ФДТ с Ce6 над конизацией по всем критериям, особенно у женщин репродуктивного возраста. Полученные клинические преимущества ФДТ (сохранение фертильности и элиминация ВПЧ) поставили новый вопрос о том, каковы оптимальные энергетические параметры облучения поражений шейки матки для достижения максимальной эффективности терапии по всей глубине поражения при минимизации нежелательных эффектов. В связи с этим было проведено численное моделирование распространения лазерного излучения в тканях шейки матки с различными энергетическими параметрами и экспериментальное исследование глубины фотодинамического воздействия.

Методом Монте-Карло было показало [56], что увеличение диаметра лазерного пятна с 0,2 до 15 мм при сохранении плотности мощности приводит к увеличению плотности потока в приповерхностном слое ткани шейки матки на глубине 300 мкм относительно плотности потока падающего излучения и повышению глубины проникновения излучения в ткани, что подтвердилось результатами экспериментального исследования и позволило установить оптимальные параметры ФДТ воздействия на ткани шейки матки в зависимости от глубины инвазии. Результаты данного исследования позволили определить оптимальные параметры облучения тканей шейки матки, а их клиническая апробация на большей выборке пациентов подтвердила превосходство ФДТ с Ce6 над конизацией.

В расширенном рандомизированном исследовании [57] (94 пациентки) было подтверждено, что после ФДТ с Ce6 полная регрессия достигается у 86,7 %, а после конизации — у 67,3 % ($p = 0{,}013$), элиминация ВПЧ через 5 – 6 недель — 91,1 % против 69,4 % ($p = 0{,}003$), а экспрессия Ki-67 снизилась в 2,1 раза, p16 — в 4 раза эффективнее, чем при конизации, что окончательно доказывает более высокую эффективность и безопасность ФДТ.

Несмотря на многообещающие результаты приведённых выше клинических работ, в научной литературе встречаются исследования с заметно более низкой эффективностью ФДТ, а также с описанием нежелательных явлений, включая болевые реакции, рецидивы и повреждение здоровых тканей. Для выяснения причин этих расхождений и системного понимания ограничений метода потребовалось обратиться к обобщающим работам, анализирующим накопленный за последнее время опыт. В двух обзорных статьях, представленных далее, рассмотрены не только ключевые недостатки существующих подходов, но и объяснено, почему во многих исследованиях ФДТ не достигает заявленной эффективности и сопровождается побочными эффектами.

В обзоре [58] устройств и методов неявного дозиметрического мониторинга ФДТ опухолей было проанализировано 89 статей (2010 – 2024 гг.) и выявлены недостатки, заключающиеся в возможности оценить либо только концентрацию ФС, либо только оксигенацию гемоглобина в конкретной точке ткани на поверхности или среднее значение по конечному объёму ткани на небольшой глубине, не предоставляя полную карту во всём объёме ткани на большей глубине и не позволяя точно оценить эффективную дозу света. Перспективным решением является разработка методов дозиметрии на основе ближнего инфракрасного диапазона (NIR-I/II), обеспечивающих более глубокое проникновение излучения.

В другом обзоре [59] были систематизированы 44 исследования (2010 – 2024 гг.) и выявлены проблемы в применении ФДТ в клинической практике, которые значительно снижали эффективность диагностики и терапии опухолей: отсутствие учёта индивидуальных особенностей опухолей у пациентов приводит к недостаточному или избыточному облучению тканей; недостаточная глубина воздействия на опухоли ограничивает лечение глубоко расположенных опухолей; неоднородное накопление ФС и гипоксия опухолей снижают эффективность ФДТ; большинство исследований не рассматривают иммунный ответ на ФДТ, что снижает её противоопухолевый эффект.

В ближайшем будущем предстоит решить следующие ключевые задачи: внедрение методов NIR-I/II диапазона для увеличения глубины проникновения излучения и возможности лечения глубоко расположенных поражений; преодоление проблемы гетерогенного накопления ФС и гипоксии опухоли. Кроме того, дальнейшие исследования должны быть направлены на углублённое изучение иммуномодулирующих механизмов ФДТ и их клиническое использование для повышения противоопухолевого ответа, что особенно важно для элиминации ВПЧ и профилактики рецидивов заболеваний.

3. Флуоресцентный мониторинг фотодинамической терапии в ближнем инфракрасном диапазоне в процессе лазерного облучения

Одной из ключевых задач современной фотодинамической терапии (ФДТ) является обеспечение непрерывного дозиметрического контроля в процессе светового воздействия [58]. Традиционные подходы к оценке эффективности ФДТ, как правило, предусматривают использование отдельного источника возбуждающего излучения для флуоресцентной диагностики, применяемого поочерёдно с терапевтическим лазером. Такой интегральный подход позволяет оценивать достаточность фотодинамического воздействия лишь до и после процедуры ФДТ, но не в режиме реального времени [60]. Основным недостатком подобной схемы является невозможность отслеживать кинетику фотообесцвечивания фотосенсибилизатора (ФС) непосредственно в ходе облучения, тогда как именно кинетика фотообесцвечивания служит одним из ключевых предиктивных факторов эффективности фотодинамической реакции [61].

Для решения данной проблемы был разработан метод БИК-фототераностики опухолей с использованием фотосенсибилизаторов 5-АЛК — индуцированного протопорфирина IX (PpIX) и хлорина e6 (Ce6), основанный на применении одной лазерной установки в красном спектральном диапазоне как для флуоресцентной диагностики, так и для ФДТ [62]. Флуоресценция PpIX и Ce6 регистрировалась в БИК-диапазоне 725–800 нм (рис. 2).

Принципиальной особенностью предложенного подхода является то, что спектрально-флуоресцентный контроль фотообесцвечивания ФС осуществляется без прерывания светового воздействия в ходе ФДТ, что принципиально отличает данный подход от ранее описанных систем мониторинга. Техническая реализация метода основана на использовании спектрометра ЛЭСА-01-БИОСПЕК (ООО "БИОСПЕК", Россия) в сочетании с терапевтическими полупроводниковыми лазерами ЛФТ-02-БИОСПЕК (ООО "БИОСПЕК", Россия) с длинами волн 635 ± 5 нм для PpIX и 660 ± 5 нм для Ce6. Доставка и регистрация излучения осуществлялись посредством Y-образного волоконно-оптического зонда, включающего шесть приёмных и одно передающее оптическое волокно диаметром 250 мкм (NA = 0,22). Спектральный сигнал регистрировался в диапазоне 600–900 нм, охватывающем как диффузно рассеянное лазерное излучение, так и флуоресценцию ФС в БИК-диапазоне [62]. Перед спектрометром устанавливался оптический фильтр, ослабляющий более чем в 10^4 раз терапевтическое лазерное излучение в диапазоне 620–680 нм, возбуждающее флуоресценцию ФС. Данная конфигурация фильтров позволила одновременно наблюдать обратно рассеянное лазерное излучение и длинноволновое плечо флуоресценции PpIX и Ce6 ($\lambda > 720$ нм) в одном динамическом диапазоне. Индексы флуоресценции оптических фантомов с PpIX и Ce6 линейно зависят от концентрации ФС с коэффициентом детерминации $R^2 = 0{,}99$, что подтверждает применимость метода для количественного определения концентрации ФС в опухолевых тканях.

Полученные зависимости фотообесцвечивания ФС на оптических фантомах аппроксимировались экспоненциальной функцией вида $y = A\exp(-x/t) + \text{const}$, тогда как в клинических условиях, при фототераностике опухолей, кинетика фотообесцвечивания PpIX и Ce6 описывалась биэкспоненциальной функцией вида $y = A_1\exp(-x/t_1) + A_2\exp(-x/t_2) + \text{const}$, с коэффициентом детерминации $R^2 = 0{,}97-0{,}98$ (рис. 3).

Биэкспоненциальный характер фотодеградации ФС в опухолевой ткани обусловлен гетерогенностью распределения ФС по глубине облучаемого объёма, а также различием вкладов кислород-зависимого и кислород-независимого механизмов фотообесцвечивания [63, 64]. Известно, что фотообесцвечивание PpIX представляет собой двухфазный экспоненциальный процесс: быстрая фаза соответствует достаточному снабжению тканей кислородом, тогда как замедление фотообесцвечивания отражает состояние кислородного дефицита [65]. Таким образом, анализ скорости фотообесцвечивания ФС позволяет косвенно оценить уровень оксигенации облучаемых тканей в ходе ФДТ.

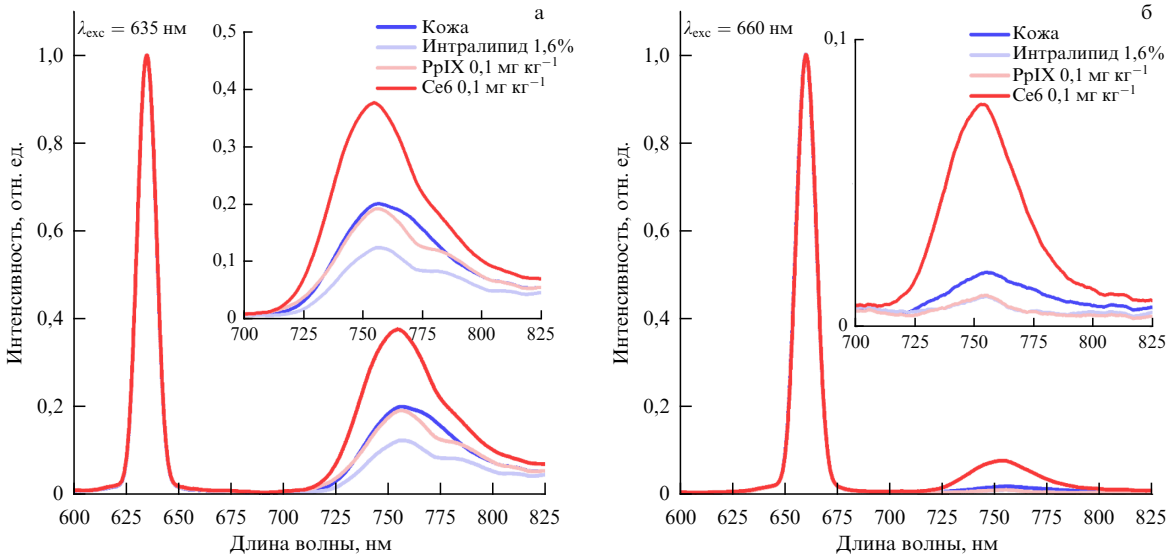


Рис. 2. Результаты спектрально-флуоресцентной диагностики в БИК-диапазоне кожи, Интралипида 1,6 % и оптических фантомов, содержащих PpIX и Ce6 в концентрации 0,1 мг кг$^{-1}$. (а) $\lambda_{exc} = 635$ нм; (б) $\lambda_{exc} = 660$ нм.

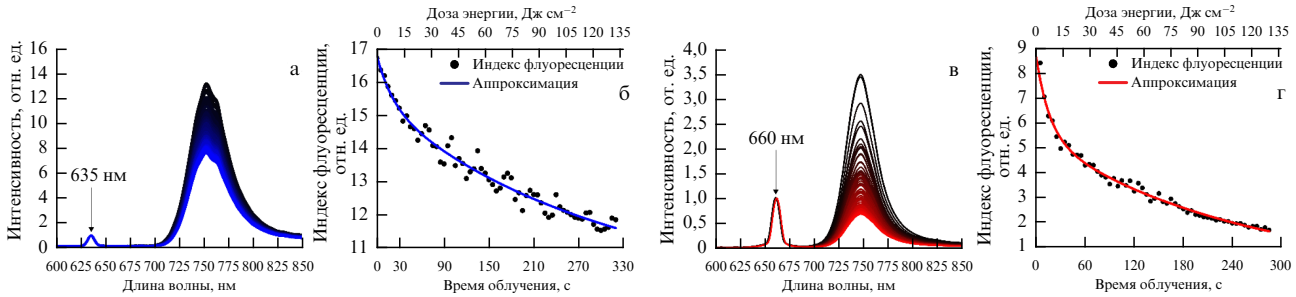


Рис. 3. Фототераностика опухоли в процессе ФДТ: (а) спектрально-флуоресцентная диагностика опухоли с накоплением PpIX; (б) распределение индексов флуоресценции опухоли с накоплением PpIX; (в) спектрально-флуоресцентная диагностика опухоли с накоплением Ce6; (г) распределение индексов флуоресценции опухоли с накоплением Ce6. Спектры флуоресценции нормированы на интенсивность обратно рассеянного лазерного излучения.

Клиническая апробация метода была проведена на пациентах с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта ($n=2$) и базально-клеточным раком (БКР, $n=2$). Метод впервые апробирован врачем-онкологом А.А. Ширяевым на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика И.В. Решетова. Пациентам с лейкоплакией за 2,5 часа до фототераностики сублингвально вводили раствор препарата Аласенс® (5-АЛК, 20 мг кг$^{-1}$). Фототераностика проводилась с использованием одного и того же лазера, как для диагностики, так и для терапии, доза энергии составляла 140 – 150 Дж см$^{-2}$. Пациентам с БКР за 3 часа до начала ФДТ внутривенно вводили фотосенсибилизатор Фоторан® (Ce6, 1 мг кг$^{-1}$); ФДТ проводили с использованием лазера 660 нм, плотность энергии составляла 100 – 110 Дж см$^{-2}$.

В процессе проведения ФДТ осуществлялся непрерывный БИК-мониторинг фотообесцвечивания ФС в опухолевой ткани в режиме реального времени. Регистрация спектральных сигналов, включающих обратно рассеянное лазерное излучение и флуоресценцию, производилась без прерывания светового воздействия. Наблюдаемое снижение интенсивности флуоресценции PpIX и Ce6 в ходе ФДТ было подтверждено данными видео-флуоресцентной визуализации и спектральной флуоресцентной диагностики в красном и БИК-диапазонах, что однозначно свидетельствует об фотодеградации ФС в опухолевых тканях. Биэкспоненциальный характер кинетики фотообесцвечивания в опухоли может быть связан с изменением концентрации кислорода в биологических тканях в ходе ФДТ [66], поскольку концентрация кислорода в поверхностных и более глубоких слоях оказывает существенное влияние на скорость фотообесцвечивания ФС [67].

Важным преимуществом разработанного подхода является использование одного лазерного источника для флуоресцентной диагностики и ФДТ, что позволяет сократить время лечения пациента и исключить необходимость переключения между источниками излучения. Регистрация флуоресценции ФС в БИК-диапазоне обеспечивает снижение вклада эндогенной аутофлуоресценции биологических тканей в регистрируемый сигнал по сравнению с традиционными методами, в которых флуоресценция регистрируется в диапазоне 400 – 700 нм [62]. Как известно, среди основных эндогенных флуорофоров биологических тканей только порфирины проявляют интенсивную флуоресценцию в красном и БИК-диапазонах [68], что существенно повышает специфичность детекции экзогенных ФС и точность определения границ опухоли. Кроме того, использование лазерного излучения в красном диапазоне обеспечивает бóльшую глубину фотодинамического воздействия по сравнению с источниками в синем и зелёном диапазонах, поскольку "терапевтическое окно" биологических тканей расположено в диапазоне 600 – 900 нм [69, 70].

Таким образом, разработанный метод БИК-фототераностики представляет собой первую реализацию непрерывного спектрально-флуоресцентного контроля распределения PpIX и Ce6 в опухолевых тканях в БИК-диапазоне в ходе ФДТ без прерывания светового воздействия. Мониторинг кинетики фотообесцвечивания ФС в режиме реального времени открывает возможности для персонализации времени светового воздействия на различные участки опухоли, объективной оценки фотодинамической дозы и повышения эффективности лечения. Применение данного подхода в клинической практике позволит использовать БИК-фототераностику в качестве интраоперационной дозиметрической системы и тем самым существенно расширить терапевтические возможности ФДТ по сравнению с другими методами диагностики и лечения опухолей.

4. Комбинированная спектрально-флуоресцентная дозиметрия фотодинамической терапии в процессе лазерного облучения

Эффективность ФДТ определяется рядом взаимозависимых параметров: концентрацией фотосенсибилизатора (ФС) в опухолевой ткани, уровнем оксигенации тканей, состоянием опухолевого кровотока и дозой светового воздействия. При ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда, в частности хлорина е6 (Ce6), эффективность терапии в значительной мере определяется накоплением препарата в сосудистой сети опухоли [71]. Это принципиально отличает механизм действия Ce6 от ФС на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [72]. Противоопухолевый эффект Ce6 при внутривенном введении реализуется преимущественно через разрушение сосудистой системы опухоли в зоне лазерного облучения [73]. Недостаточный контроль процессов фотообесцвечивания ФС, оксигенации гемоглобина и кровотока в опухоли в процессе светового воздействия может существенно ограничивать эффективность ФДТ [74, 75].

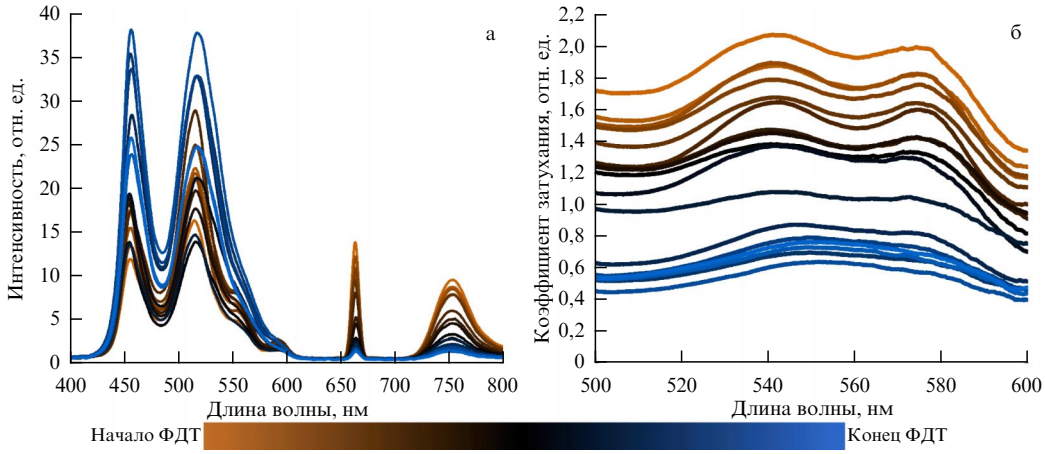


Рис. 4. Спектральные данные регистрируемые в процессе ФДТ: (а) диффузно рассеянный белый свет, рассеянное лазерное излучение и флуоресценция Ce6 в БИК-диапазоне; (б) поглощение гемоглобина.

В связи с этим был разработан метод комбинированного спектроскопического мониторинга, обеспечивающий одновременную оценку четырёх ключевых параметров, характеризующих состояние облучаемых сенсибилизированных биологических тканей в процессе ФДТ с Ce6 [76]. Метод позволяет регистрировать в режиме реального времени: (1) оксигенацию гемоглобина в опухоли — по оценке спектра поглощения в диапазоне 500–600 нм; (2) кровенаполнение тканей — по интегральной интенсивности поглощения гемоглобина в диапазоне 500–600 нм; (3) оптические свойства облучаемых тканей — по интегральной интенсивности диффузно рассеянного терапевтического/диагностического лазерного излучения в диапазоне 650–670 нм; (4) фотообесцвечивание ФС — по интегральной интенсивности флуоресценции Ce6 в БИК-диапазоне 725–800 нм (рис. 4) [76]. Для исключения вклада широкополосного белого света в сигнал рассеянного лазерного излучения и флуоресценции Ce6 перед источником белого света устанавливался интерференционный коротковолновый фильтр, подавляющий излучение с длиной волны более 625 нм.

Метод впервые апробирован врачём-онкологом А.А. Ширяевым на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика И.В. Решетова. Все процедуры ФДТ и спектроскопического мониторинга осуществлялись с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 660 ± 5 нм и максимальной мощностью 2 Вт. Плотность мощности лазерного излучения на поверхности опухоли варьировалась от 350 до 715 мВт см$^{-2}$, суммарная плотность энергии в зоне облучения составляла 50–200 Дж см$^{-2}$. Световое воздействие прекращалось при достижении уровня фотообесцвечивания Ce6 более 70 %. Спектроскопические сигналы регистрировались непосредственно в ходе ФДТ в режиме реального времени с временем экспозиции 20–50 мс и временным интервалом 3–5 с [76]. Доставка лазерного излучения к биологическим тканям осуществлялась кварцевым волокном с диаметром сердечника 600 мкм. Y-образный волоконно-оптический зонд ($d = 1{,}8$ мм) содержал пучок из семи оптических волокон с NA = 0,22; центральное волокно диаметром 200 мкм доставляло маломощный белый свет (1–5 мВт) от широкополосного источника, шесть периферийных волокон обеспечивали регистрацию спектров диффузно рассеянного белого и лазерного излучения, а также флуоресценции ФС.

Полученные результаты продемонстрировали, что кинетика фотообесцвечивания Ce6 в опухолевой ткани описывается биэкспоненциальной функцией вида $y = A_1 \exp(-t/\tau_1) + A_2 \exp(-t/\tau_2) + \text{const}$ с коэффициентом детерминации $R^2 = 0{,}98–0{,}99$. В начале лазерного облучения наблюдалось резкое снижение интенсивности флуоресценции Ce6 и оксигенации тканей, связанное с утилизацией молекулярного кислорода, поскольку синглетный кислород является основным цитотоксическим агентом ФДТ [77]. В условиях активного кровоснабжения опухоли наблюдалось быстрое фотообесцвечивание Ce6, обусловленное присутствием оксигемоглобина: реакция переноса электронов между молекулой Ce6 в триплетном состоянии и молекулярным кислородом $^3O_2$ в основном состоянии является основным механизмом фотодеградации Ce6 [64]. При полном тромбозе сосудистой системы в зоне облучения скорость фотообесцвечивания ФС снижалась.

Данные комбинированного мониторинга позволили выявить характерную динамику изменений в ходе ФДТ. В случае высокого уровня накопления Ce6 интенсивность диффузно рассеянного лазерного излучения на определённом временно́м отрезке начинала возрастать, а скорость фотообесцвечивания ФС снижалась — вследствие полного тромбоза сосудистой системы в зоне облучения и соответствующего увеличения плотности ткани. В процессе ФДТ спектр поглощения, соответствующий оксигемоглобину (HbO_2) с максимумами при 542 и 576 нм, трансформировался в спектр поглощения дезоксигемоглобина (Hb) с максимумом при 556 нм (рис. 5). У пациентов, получавших ФДТ впервые (рис. 5а, в), наблюдалась высокая селективность накопления Ce6 в опухоли; у пациентов с повторным курсом ФДТ (рис. 5б, с) селективность накопления была снижена по сравнению с нормальными тканями. Это объясняется тем, что процесс заживления после первого сеанса ФДТ может сопровождаться образованием рубцовой ткани с незрелой и не вполне функциональной сосудистой сетью [78], что ограничивает преимущественное сосудистое накопление Ce6 в остаточных опухолевых очагах.

Важным дополнением к спектрально-флуоресцентному мониторингу явилась оценка температуры поверхности опухоли в ходе ФДТ с помощью инфракрасной бесконтактной тепловизионной камеры. До проведения ФДТ температура центральной области опухоли состав-

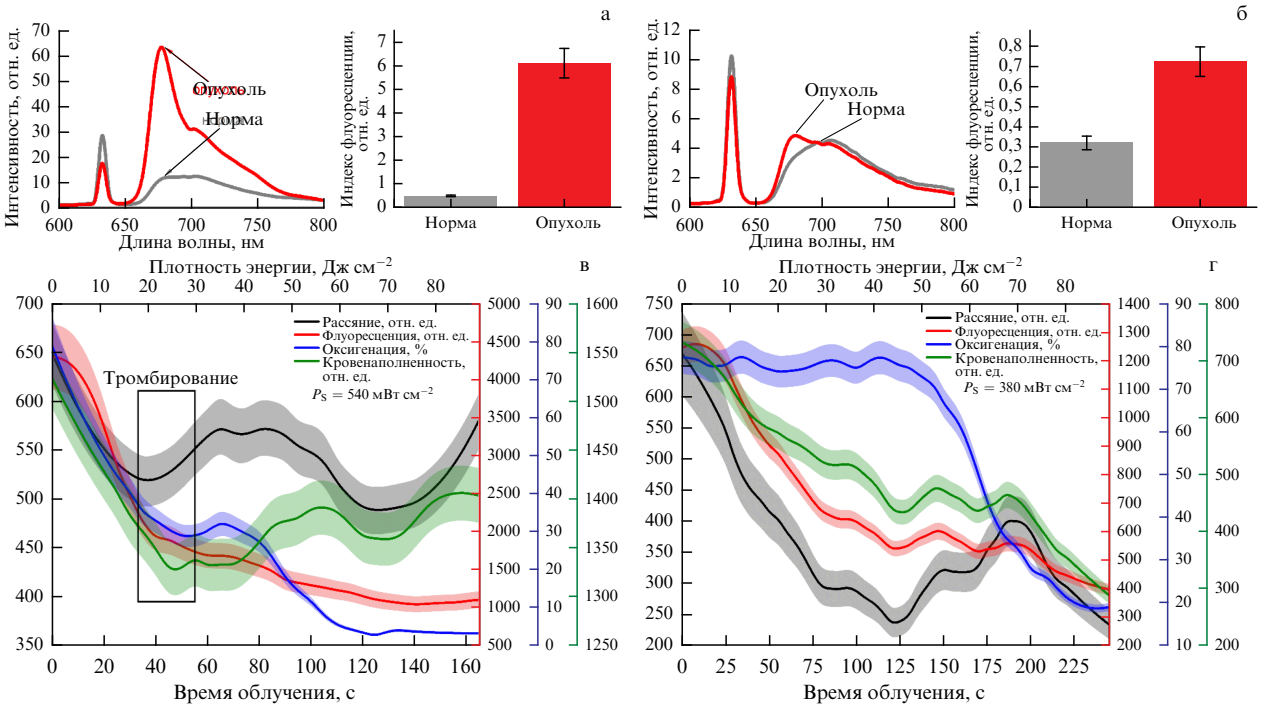


Рис. 5. Комбинированный контроль лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия на ткани опухоли: (а, б) спектрально-флуоресцентная диагностика до ФДТ, λ_{exc} = 632,8 нм; (в, г) распределения интенсивностей обратно рассеянного лазерного излучения, флуоресценции Ce6 и оксигенации опухоли в процессе ФДТ.

ляла 33,7 ± 0,1 °C и превышала температуру окружающих нормальных тканей. После ФДТ (λ = 660 нм, плотность мощности 570 мВт см$^{-2}$, световая доза 155 Дж см$^{-2}$) температура поверхности опухоли увеличивалась на 2,7 °C и достигала 36,4 ± 0,1 °C. Следует отметить, что облучение биологических тканей красным светом вызывает значительно менее выраженный нагрев по сравнению с синим светом: при облучении светом с λ = 405 нм с плотностью мощности 100 мВт см$^{-2}$ и световой дозой 200 Дж см$^{-2}$ повышение температуры превышало 42 °C, тогда как при облучении с λ = 660 нм температура достигала приблизительно 37 °C [79]. Таким образом, применение красного лазера 660 нм при ФДТ с Ce6 обеспечивает не только большую глубину фотодинамического воздействия, но и существенно меньший тепловой эффект.

По данным метода Монте-Карло, при облучении опухоли на длине волны 405 нм основной фотодинамический эффект проявляется на глубине до 0,5 мм, тогда как при 660 нм эта величина составляет около 2 мм [80]. Таким образом, флуоресцентный мониторинг фотообесцвечивания Ce6 в БИК-диапазоне (λ = 725–800 нм) при возбуждении λ = 660 нм обеспечивает наибольшую глубину оптического зондирования опухоли. Оценка оксигенации гемоглобина в диапазоне 500–600 нм позволяет прогнозировать эффективность Ce6-ФДТ как в поверхностных, так и в более глубоких слоях опухоли [74].

Применение в клинической практике разработанного метода комбинированного интраоперационного спектроскопического мониторинга фотообесцвечивания ФС, оксигенации гемоглобина и опухолевого кровотока создаёт основу для персонализации световых энергетических доз при ФДТ. Выявленные различия в процессах фотодинамического воздействия на опухоль при разных уровнях накопления Ce6 подчеркивают значимость индивидуального подхода к планированию и проведению терапии. Таким образом, разработанный метод фототераностики с использованием ФС хлоринового ряда представляет собой комплексный инструмент интраоперационной дозиметрии, позволяющий оценивать фотообесцвечивание ФС, оптические свойства опухоли, оксигенацию гемоглобина и кровенаполнение облучаемых тканей непосредственно в процессе ФДТ, что в совокупности открывает перспективы для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов.

5. Флуоресцентное картирование сторожевых лимфатических узлов в ближнем инфракрасном диапазоне с использованием индоцианина зелёного

Диссекция лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки (РШМ) и рака эндометрия (РЭ) сопряжена со значительной хирургической травмой и высоким риском послеоперационных осложнений. Частота развития лимфокист достигает 47,6–49,4 %, симптоматические лимфокисты формируются в 5,2–5,6 % случаев, лимфедема нижних конечностей наблюдается у 20 % пациентов, а дисфункция нижних мочевых путей — у 10–15 % [81]. В этой связи концепция биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) приобретает особую клиническую значимость, поскольку позволяет избежать избыточной хирургической травмы, минимизировать риск осложнений и при этом обеспечить адекватное стадирование опухолевого процесса.

Среди существующих методов интраоперационного картирования СЛУ — флуоресцентная навигация с интерстициальным введением индоцианина зелёного (ИЦЗ), визуальная оценка распределения синего красителя, детекция радиоактивных коллоидов и магнитных наночастиц — метод с использованием ИЦЗ демонстрирует

наилучшие показатели обнаружения. По данным сравнительных исследований, общая частота выявления СЛУ составляет 98 % для ИЦЗ против 95 % для радиоизотопа ^{99m}Tc, а двусторонняя детекция — 85 % против 63 % соответственно [82]. ИЦЗ является одним из наименее токсичных флуоресцентных красителей и не требует применения ионизирующего излучения и обеспечивает флуоресцентный сигнал в диапазоне $\sim 700-900$ нм с минимальным вкладом тканевой аутофлуоресценции.

ИЦЗ представляет собой водорастворимый трикарбоцианиновый краситель с выраженной зависимостью спектральных свойств от концентрации и состава растворителя [83]. В водных растворах ИЦЗ преимущественно существует в форме мономеров и H-агрегатов с двумя пиками поглощения при ~ 780 нм и ~ 710 нм соответственно. В крови или лимфе ИЦЗ связывается с белками, что стабилизирует расстояние между молекулами и поддерживает мономерную форму. В биологических жидкостях пики поглощения H-агрегатов и мономеров смещаются в длинноволновую область — примерно до 730 нм и 795 нм соответственно [84]. Со временем в водном растворе мономеры и димеры ИЦЗ могут трансформироваться в J-агрегаты с пиком поглощения около 885 нм [8].

Вариабельность флуоресцентного сигнала ИЦЗ *in vivo* обусловлена также флуктуациями концентрации плазменных белков и липопротеинов, с которыми связывается краситель [85], и временны́м интервалом между введением препарата и началом флуоресцентной навигации. В рамках проспективного клинического исследования изучена эффективность интраоперационного картирования СЛУ с ИЦЗ в различные временны́е интервалы после введения препарата у пациенток с РШМ и РЭ [83]. В исследование были включены 20 пациенток в возрасте от 33 до 70 лет ($57 \pm 11{,}5$ лет) с морфологически подтверждёнными РЭ или РШМ, которым выполнялись лапароскопические (85 %) или лапаротомические (15 %) операции. ИЦЗ (25 мг/20 мл воды для инъекций) вводился интерстициально в строму шейки матки на 3 и 9 часах условного циферблата: поверхностно — на глубину около 1 мм, и глубоко — на 10 мм. Максимальная доза для интерстициального введения составляла 5 мг в объёме 4 мл. Клинические исследования проводились в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина (филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава РФ) совместно с врачом-онкологом С.В. Мухтарулиной под руководством академика А.Д. Каприна.

Для интраоперационной БИК-флуоресцентной навигации использовалась эндоскопическая видеосистема VENERA-green (ООО "БИОСПЕК", Россия), обеспечивающая возбуждение флуоресценции ИЦЗ на длине волны $\lambda = 800 \pm 5$ нм с плотностью мощности на поверхности 20–30 мВт см$^{-2}$ и регистрацию флуоресценции в диапазоне 830–1000 нм. Система оснащена двухканальным эндоскопическим адаптером с монохромной и цветной камерами и обеспечивает формирование изображений в трёх режимах: цветном (навигационном), монохромном (флуоресцентном) и совмещенном. Для реализации подобных систем необходимы специализированные высокочувствительные компоненты: инфракрасные источники возбуждения, специальные фильтры и NIR-камеры [86], что в настоящее время остается фактором, ограничивающим широкое клиническое применение метода. В режиме наложения зоны интенсивной флуоресценции отображаются псевдоцветом (зелёным), что позволяет визуализировать границы СЛУ в режиме реального времени и рассчитывать коэффициент флуоресцентного контраста в выбранной области интереса (рис. 6) [8].

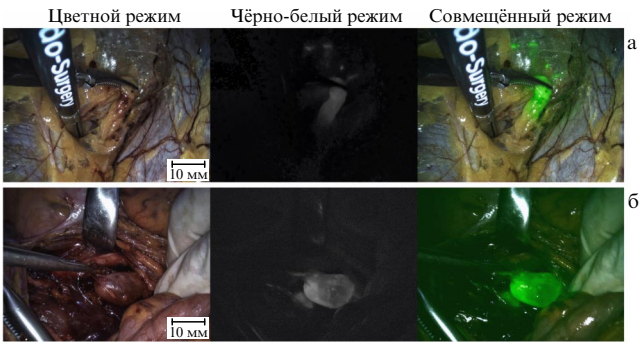


Рис. 6. БИК-картирование СЛУ с использованием эндоскопической видеосистемы VENERA-green, демонстрирующее три режима визуализации (цветной, чёрно-белый и режим совмещения): (а) Лапароскопическая хирургия; (б) лапаротомическая хирургия.

Спектральная флуоресцентная диагностика удалённых биоптатов СЛУ и оптических фантомов выполнялась с помощью спектрометрической системы ЛЭСА-01-БИОСПЕК (ООО "БИОСПЕК", Россия) при возбуждении флуоресценции лазером с $\lambda = 650 \pm 5$ нм и мощностью на выходе световода 10–12 мВт. Для регистрации обратно рассеянного лазерного излучения и БИК-флуоресценции в едином динамическом диапазоне перед спектрометром устанавливался оптический фильтр, подавляющий излучение в диапазоне 620–680 нм и пропускающий излучение в диапазоне 710–1000 нм. Доставка возбуждающего излучения и сбор флуоресценции осуществлялись через диагностический волоконно-оптический зонд, состоящий из одного центрального передающего и шести концентрически расположенных приёмных волокон диаметром 250 мкм.

Для изучения спектральных свойств ИЦЗ в лимфатической среде были приготовлены оптические фантомы на основе человеческой лимфы объёмом 500 мкл с концентрациями ИЦЗ от 0 до 40 мг л$^{-1}$ (0; 2; 5; 10; 20; 30; 40 мг л$^{-1}$). Спектры поглощения регистрировались в диапазоне 600–900 нм на спектрофотометре Hitachi U3900 в кювете с длиной оптического пути 1 см; флуоресцентные спектры — в диапазоне 710–1000 нм. Впервые были исследованы спектральные характеристики ИЦЗ, растворённого в лимфе. Пик поглощения ИЦЗ в лимфе был выявлен на длине волны 804 нм с коротковолновым "плечом" около 740 нм, пик флуоресценции находился в диапазоне 835–855 нм. Интенсивность поглощения при $\lambda = 804$ нм линейно возрастала с увеличением концентрации ИЦЗ, тогда как зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации носила нелинейный характер.

Нелинейность флуоресцентного отклика обусловлена значительным перекрытием спектров поглощения и флуоресценции ИЦЗ в диапазоне $\sim 750-825$ нм, что приводит к эффекту концентрационного тушения флуоресценции при высоких концентрациях [87]. С увеличением концентрации ИЦЗ был зафиксирован нелинейный батохромный сдвиг пика флуоресценции. Зависимость сдвига пика флуоресценции от концентрации ИЦЗ хорошо аппроксимируется логарифмической функцией вида $a + b\ln(C_{\text{ИЦЗ}})$, где $C_{\text{ИЦЗ}}$ — концентрация ИЦЗ, a и b — коэффициенты пропорциональности, с коэффициентом детерминации $R^2 = 0{,}99$. Данная закономерность откры-

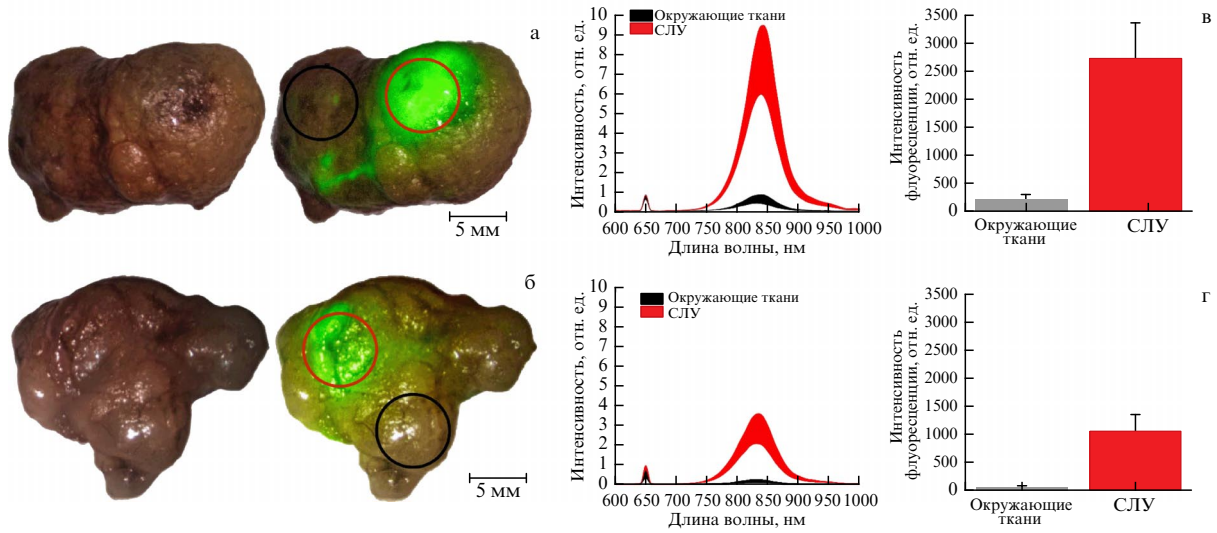


Рис. 7. Результаты видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики СЛУ: (а, б) изображения в цветном режиме и режиме совмещения; (а) спустя 10 – 15 мин после инъекции ИЦЗ; (б) спустя 20 – 25 мин после инъекции ИЦЗ; (в, г) результаты спектрально-флуоресцентного анализа и распределение интегральной интенсивности флуоресценции ИЦЗ в диапазоне 750 – 950 нм; (в) спустя 10 – 15 мин после инъекции ИЦЗ; (г) спустя 20 – 25 мин после инъекции ИЦЗ.

вает перспективы для количественного интраоперационного мониторинга распределения ИЦЗ в тканях по положению пика флуоресценции.

На основании построенной калибровочной зависимости была оценена концентрация ИЦЗ в СЛУ в разные временны́е точки после введения: через 10 – 15 мин после инъекции она составляла от 2,21 до 4,87 мг л$^{-1}$, через 20 – 25 мин — от 0,68 до 2,21 мг л$^{-1}$. Следует отметить, что NIR-флуоресценция ИЦЗ, связанного с альбумином, наиболее интенсивна при концентрациях около 1 – 10 мг л$^{-1}$ [87], что соответствует диапазону, выявленному в СЛУ в оптимальное временно́е окно 10 – 15 мин. При этом концентрация флуоресцентного агента может снижаться примерно в 10 – 100 раз от места инъекции до лимфатических узлов и дополнительно уменьшаться с течением времени [88].

СЛУ были успешно выявлены у всех 20 пациенток. Среднее время детекции СЛУ после введения ИЦЗ в строму шейки матки составило 15 мин (диапазон от 10 до 25 мин). В 75 % случаев (n = 15) детекция СЛУ была возможна в течение 10 – 15 мин после инъекции. Интенсивность флуоресценции СЛУ в период 10 – 15 мин после введения была значимо выше, чем в период 20 – 25 мин (рис. 7).

Пик флуоресценции ИЦЗ также различался в зависимости от временно́го интервала: через 10 – 15 мин он составлял 838 – 842 нм (среднее λ_{max} = 840 нм), через 20 – 25 мин — смещался в диапазон 832 – 838 нм (среднее λ_{max} = 835 нм), что согласуется с концентрационно-зависимым батохромным сдвигом, установленным на фантомных образцах. Таким образом, оптимальным временны́м окном для интраоперационного картирования СЛУ является период 10 – 15 мин после цервикальной инъекции ИЦЗ.

Чувствительность двусторонней детекции СЛУ составила 77 % для лапароскопического доступа и 100 % для лапаротомического. Более высокий показатель при лапаротомии может быть обусловлен непосредственным визуальным контролем и возможностью ручной пальпации тканей. Наблюдаемые различия в сроках детекции отражают индивидуальные особенности кинетики лимфодренажа и анатомические характеристики лимфатической системы у конкретных пациенток. Это подчёркивает необходимость непрерывного интраоперационного флуоресцентного мониторинга на протяжении всего критического временно́го окна для обеспечения полноценного картирования СЛУ [83].

Все выявленные СЛУ направлялись на срочное интраоперационное морфологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином с последующим плановым гистологическим исследованием. Метастатическое поражение СЛУ, визуализированных при ИЦЗ-навигации, было обнаружено лишь у 1 из 20 пациенток (с РШМ); при этом микрометастаз был верифицирован только в одном из двух выявленных и удалённых СЛУ. В группе лапароскопических операций метастатического поражения СЛУ не выявлено ни в одном случае. Суммарная частота метастазов среди всех идентифицированных СЛУ составила 2,8 % (1/36), что соответствует данным литературы о частоте поражения СЛУ при ранних стадиях РШМ и РЭ.

Следует особо подчеркнуть, что в ходе интраоперационного картирования СЛУ был впервые изучен кинетический профиль накопления ИЦЗ *in vivo* в динамике после его введения в цервикальную ткань. Наблюдаемая динамика батохромного сдвига пика флуоресценции во времени — от 840 нм (10 – 15 мин) до 835 нм (20 – 25 мин) — свидетельствует о снижении концентрации ИЦЗ в СЛУ по мере его вымывания в лимфатическое русло и согласуется с концентрационно-зависимыми спектральными сдвигами, установленными в модельных экспериментах. Данный феномен открывает принципиально новые возможности для неинвазивного количественного мониторинга концентрации ИЦЗ в лимфатических узлах *in vivo* непосредственно в ходе хирургического вмешательства.

Перспективным направлением развития данного подхода является применение конъюгатов ИЦЗ с таргетными молекулами для специфической визуализации опухо-

левых клеток, а также внедрение широкопольной флуоресцентной визуализации с временны́м разрешением (FLIM) для дифференциации метастатически поражённых и интактных лимфатических узлов в режиме реального времени [89]. Несмотря на то, что ИЦЗ не является эффективным ФС в силу крайне низкого квантового выхода триплетного состояния [90], данный краситель может применяться для оценки кровотока и лимфотока в зоне лазерного воздействия при проведении ФДТ [91]. Таким образом, интраоперационная БИК-флуоресцентная визуализация с ИЦЗ представляет собой высокочувствительный метод картирования СЛУ в реальном времени в онкологии, органично дополняющий методы флуоресцентной фототераностики.

6. Количественная флуоресцентная ангиография с индоцианином зелёным для интраоперационной оценки тканевой перфузии

В современной хирургии адекватная оценка тканевой перфузии является критическим фактором, определяющим функциональные результаты и частоту послеоперационных осложнений. Нарушение перфузии может приводить к развитию ишемии, несостоятельности анастомозов, замедлению заживления ран и некрозу тканей [92]. Для интраоперационной оценки перфузии в настоящее время используют флуоресцентную ангиографию с внутривенным введением индоцианина зелёного (ИЦЗ), доплеровскую ультрасонографию, динамическую инфракрасную термографию и спектроскопию тканевой оксигенации. Метод флуоресцентной визуализации с ИЦЗ обладает рядом преимуществ: он обеспечивает визуализацию перфузии в реальном времени, не требует применения ионизирующего излучения, а ИЦЗ характеризуется низкой токсичностью и одобрен для клинического применения. Флуоресцентная ангиография с ИЦЗ продемонстрировала многообещающие результаты в оценке перфузии при различных хирургических вмешательствах, что привело к модификации хирургической тактики и снижению частоты осложнений [93, 94].

Однако широко распространённая качественная оценка по субъективной интенсивности флуоресценции обладает существенными ограничениями. Интерпретация результатов в такой парадигме зависит от опыта хирурга, условий освещения, дозы красителя, что приводит к низкой воспроизводимости. Как отмечено в ряде работ, даже опытные специалисты могут сталкиваться с трудностями при визуальном выявлении венозных нарушений оттока и субклинических перфузионных дефектов [95, 96]. В этой связи в последние годы всё большее внимание уделяется объективизации метода — переходу от качественной визуальной оценки к количественному анализу флуоресцентных кинетических кривых (количественная ИЦЗ-ангиография) [97].

С целью преодоления ограничений качественного анализа была разработана и апробирована отечественная система для количественной флуоресцентной оценки тканевой перфузии TITAN Green (ООО "БИОСПЕК", Россия). В основе метода лежит регистрация временных кривых флуоресценции ИЦЗ в каждой точке исследуемой ткани, по которым вычисляются ключевые параметры тканевой перфузии. В качестве источника возбуждающего излучения используется матрица из светодиодов с центральной длиной волны 780 нм, обеспечивающая равномерное облучение операционного поля. Для регистрации флуоресцентного сигнала применяется монохромная камера с длиннопроходным оптическим фильтром с порогом пропускания 830 нм. Управление системой, оцифровка видеопотока и расчёт перфузионных параметров осуществляются в реальном времени на встроенном микрокомпьютере с выводом на сенсорный дисплей. Предусмотрена возможность установки узла на стойку с поворотно-наклонным кронштейном для позиционирования над операционным полем. Внешний вид и спектральные параметры представлены на рис. 8.

Для количественного анализа тканевой перфузии в системе TITAN Green реализован алгоритм поточечной обработки временных кривых интенсивности флуоресценции. После внутривенного болюсного введения ИЦЗ (1 мг кг$^{-1}$) регистрируются флуоресцентные изображения в течение 2–3 минут. Для каждого пикселя изображения строятся временные кривые флуоресценции, на которых автоматически определяются ключевые реперные точки: T_0, I_0 — момент первого статистически значимого превышения флуоресцентного сигнала над уровнем фонового и соответствующая ему интенсивность (начало поступления красителя); $T_{\max}$, $I_{\max}$ — момент времени достижения максимальной интенсивности флуоресценции и величина этого максимума; T_1, I_1 — момент выхода кривой на плато (начало фазы медленного затухания) и интенсивность в этой точке. На основе этих параметров для каждого пикселя рассчитываются две основные скорости, характеризующие динамику перфузии: скорость притока (inflow rate) — $(I_{\max}-I_0)/(T_{\max}-T_0)$ и скорость оттока (outflow rate) — $(I_{\max}-I_1)/(T_{\max}-T_1)$. Полученные параметры отражают быстроту артериального наполнения тканей красителем и характеризуют венозный отток с микроциркуляторным клиренсом соответственно.

На рисунке 9 приведены данные полученные на операции по определению оптимальной линии резекции кишки. В выбранных точках можно наблюдать характерные кривые интенсивности флуоресценции ИЦЗ в зависимости от времени. Численные значения над точками на соответствующей карте показывают величину интенсивности флуоресценции в момент достижения максимума, скорости притока или скорости оттока относительно базовой точки (base) с заведомо хорошим кровоснабжением.

Метод впервые апробирован в двух ведущих медицинских центрах страны: в Клинике высоких технологий "Белоостров" (Санкт-Петербург) совместно с врачами А.А. Завражновым и В.А. Кащенко, и в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России совместно с врачами У.Н. Бабаджановым, З.З. Мамедли и С.С. Гордеевым. На основе проведённых исследований в этих учреждениях при использовании прибора TITAN Green с количественной ИЦЗ-ангиографией частота несостоятельности анастомоза была уменьшена в 1,6 раза, а изменение линии резекции потребовалось у 14,8 % пациентов [98], при этом недостаточность кровоснабжения стенки толстой кишки выявлялась в 2 раза чаще по сравнению со стандартными методами [99].

Таким образом, внедрение количественной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зелёным с использованием системы TITAN Green позволяет объективизировать интраоперационную оценку тканевой перфузии. В

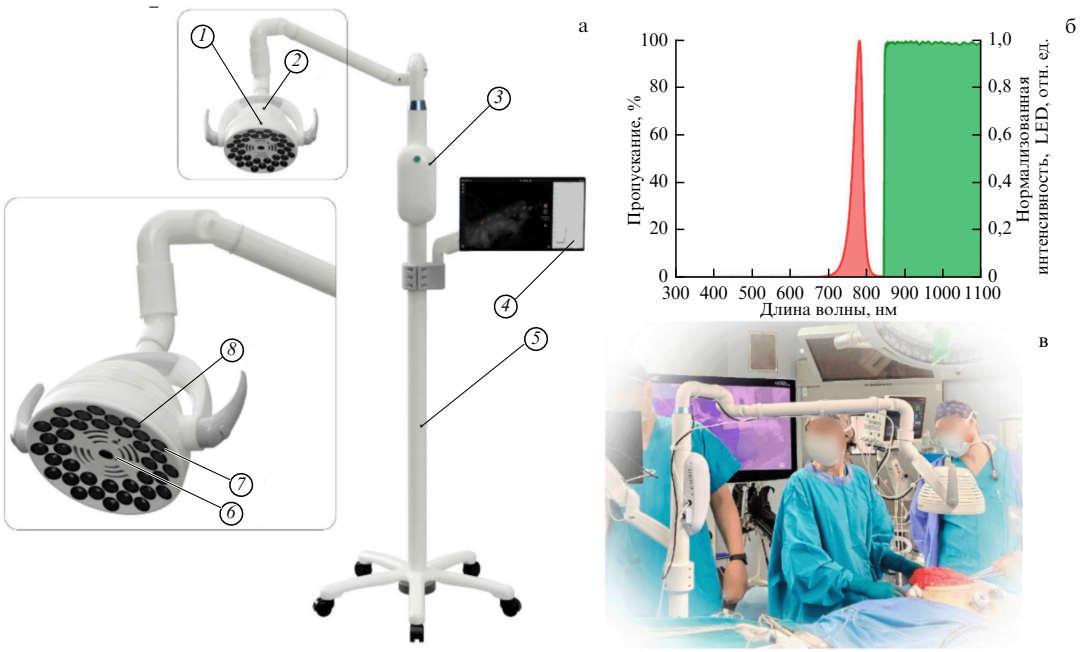


Рис. 8. (а) Общий вид установки TITAN Green: *1* — светодиодный облучатель с блоком регистрации флуоресценции, *2* — микрокомпьютер, *3* — блок питания, *4* — сенсорный дисплей, *5* — стойка с поворотно-наклонным кронштейном, *6* — БИК-камера, *7* — светодиоды, *8* — инфракрасная камера. (б) Спектры источника возбуждения и пропускания. (в) Вид установки во время операции.

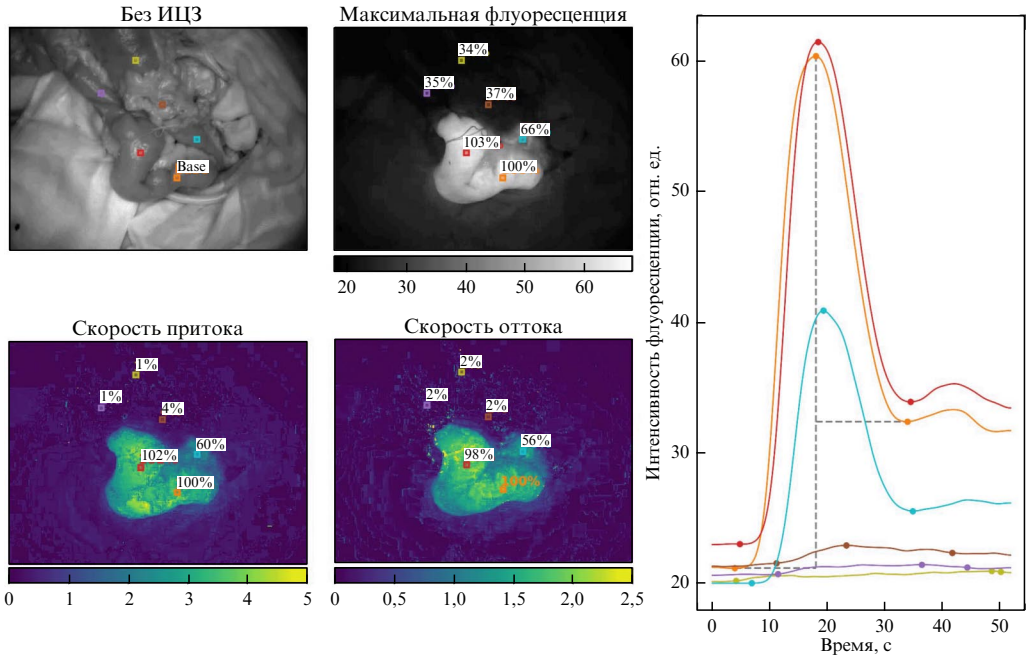


Рис. 9. Изображение операционного поля с кишкой без ИЦЗ, изображение флуоресценции в момент максимума флуоресценции, карта скорости притока, карта скорости оттока, кривые интенсивности флуоресценции ИЦЗ в зависимости от времени в отмеченных точках. Значения в процентах указаны относительно базовой точки (base).

отличие от субъективного визуального анализа, предложенный метод обеспечивает интраоперационное вычисление кинетических параметров для каждой точки операционного поля, что повышает воспроизводимость и диагностическую точность. Клинические данные, полученные в клинике высоких технологий "Белоостров" и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, подтверждают эффективность метода: частота несостоятельности анастомозов снижена в 1,6 раза, необходимость изменения линии резекции зафиксирована у 14,8 % пациентов, а выявление недостаточности кровоснабжения стенки толстой кишки увеличено в 2 раза по сравнению со стандартными подходами. Разработанная система TITAN Green может быть рекомендована для широкого клинического применения в хирургии, особенно при операциях, критически зависящих от адекватной перфузии тканей (колоректальная хирургия, реконструктивные вмешательства, трансплантология). Дальнейшее развитие метода должно быть направлено на автоматизацию анализа и создание пороговых значений перфузионных параметров для принятия клинически обоснованных интраоперационных решений.

7. Подходы к флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии холангиоцеллюлярного рака

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) — злокачественное новообразование желчных протоков, которое относится к числу опухолей с неблагоприятным прогнозом: при нерезектабельных формах медиана выживаемости без лечения не превышает 5–9 месяцев, а более 50 % пациентов к моменту первичной диагностики оказываются неоперабельными [100, 101]. Высокая доля нерезектабельных случаев нередко осложняется механической желтухой вследствие обструкции желчных протоков опухолью [102]. Флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ) являются активно развивающимися малоинвазивными методами лечения злокачественных новообразований [103, 104], эффективность которых напрямую определяется концентрацией фотосенсибилизатора (ФС), его распределением в биологических тканях и степенью генерации активных форм кислорода при световом воздействии.

Практическое применение ФДТ при ХЦР существенно ограничено рядом факторов: недостаточной глубиной тканевой пенетрации и отсутствием универсальных методов количественного контроля фотодинамического воздействия в режиме реального времени [61, 105]. Фотообесцвечивание ФС рассматривается как индикатор эффективности терапии, однако его воспроизводимое измерение в ходе эндоскопических процедур остаётся нерешённой задачей [13]. В настоящей работе, которая была проведена с Университетской клинической больницей № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова совместно с Ширяевым А.А. под руководством академика И.В. Решетова представлены результаты разработки и клинической апробации двух взаимодополняющих подходов к оптическому контролю ФДТ при ХЦР: спектроскопического метода с использованием модифицированного волоконно-оптического зонда с боковым облучателем и видео-флуоресцентной системы интраоперационной визуализации.

Спектроскопическая фототераностика ХЦР была проведена на группе из 43 пациентов с нерезектабельной формой заболевания, осложнённой механической желтухой. Показано, что до ФДТ в патологической зоне регистрируется выраженный флуоресцентный сигнал, тогда как после облучения его интенсивность снижается до уровня нормальной ткани, что свидетельствует о полноте фотообесцвечивания ФС. По данным холангиографии и МРТ после лечения подтверждена реканализация желчных протоков и уменьшение толщины стенки в зоне опухоли.

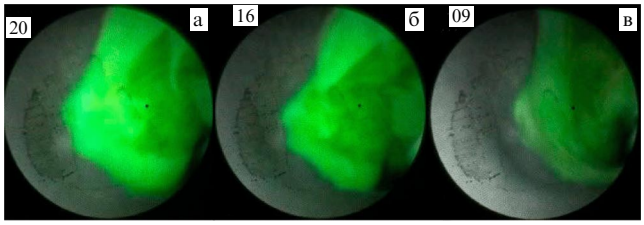


Рис. 10. (а) Изображение опухолевого поражения в режиме наложения до проведения ФДТ. (б) Изображение опухоли в режиме наложения непосредственно во время проведения ФДТ. (в) Изображение опухоли в режиме наложения после проведения ФДТ. В левом верхнем углу обозначается индекс флуоресценции.

Полученные интраоперационные изображения в режиме наложения с использованием видео-флуоресцентной системы демонстрируют выраженное накопление ФС в области опухолевого поражения до ФДТ и его динамическое фотообесцвечивание в ходе облучения (рис. 10).

Сравнительный статистический анализ данных спектроскопической и видео-флуоресцентной систем проведён у 12 пациентов. До ФДТ установлена высокая корреляция между методами ($r \approx 0{,}96$). После ФДТ корреляция составила $r \approx 0{,}61$, что обусловлено неравномерным фотообесцвечиванием ФС в объёме опухоли. По данным парного t-критерия Стьюдента снижение индексов флуоресценции является статистически значимым для обеих систем ($t = 9{,}2$ и $t = 8{,}5$ соответственно), а регрессионный анализ подтвердил количественную сопоставимость методов (рис. 11).

Разработанный метод спектроскопического контроля с использованием модифицированного Y-образного оптического волокна с боковым облучателем обеспечивает

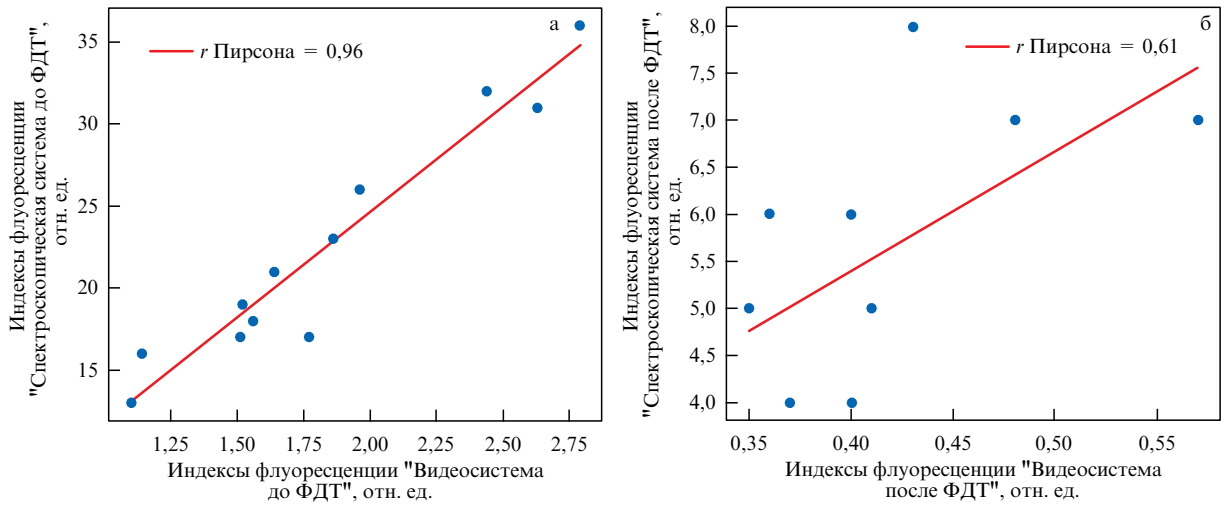


Рис. 11. Линия регрессии для двух типов полученных данных: (а) до ФДТ видеосистемой и до ФДТ спектроскопической системой; (б) после ФДТ видеосистемой и после ФДТ спектроскопической системой.

количественную оценку накопления ФС и степени его фотообесцвечивания в тканях желчных протоков. Метод апробирован на группе из 43 пациентов с нерезектабельным ХЦР; клинически подтверждены реканализация желчных протоков и уменьшение опухолевой массы после ФДТ по данным холангиографии и МРТ.

Впервые экспериментально доказана количественная сопоставимость спектроскопического и видео-флуоресцентного методов контроля ФДТ при ХЦР ($r \approx 0{,}96$ до облучения) [106]. Это обосновывает применение видеофлуоресцентной навигации как более технологически доступной альтернативы спектроскопическому контролю при эндоскопических вмешательствах, позволяющей одновременно визуализировать опухолевую ткань и оценивать эффективность фотодинамического воздействия по степени фотообесцвечивания ФС в режиме реального времени.

8. Заключение

В рамках обзора обобщены результаты последних двух лет исследований, направленных на разработку и внедрение методов флуоресцентной навигации для персонализации ФДТ. Продемонстрировано, что стандартные протоколы с фиксированными параметрами облучения не позволяют учесть гетерогенность опухолевой ткани, динамику накопления ФС и уровень оксигенации гемоглобина в тканях, что приводит к низким по эффективности результатам лечения. Представленные в работе подходы к спектроскопической навигации, включая мониторинг в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне с применением Се6, обеспечивают интраоперационный контроль ключевых параметров, отражающих состояние опухолевой ткани в процессе ФДТ, и позволяют адаптировать дозу облучения в реальном времени, минимизируя риск рецидивов и повреждения здоровых тканей.

Особую ценность представляют результаты клинической апробации разработанного оборудования и методов в ведущих медицинских центрах при лечении таких нозологий, как предраковые и раковые заболевания шейки матки, холангиоцеллюлярный рак, базально-клеточный рак кожи и т.д. Показана эффективность комбинирования ФС с разными механизмами действия (например, Се6 и 5-АЛК-индуцированного протопорфирина IX) для достижения синергетического цитотоксического эффекта.

Таким образом, современная флуоресцентная навигация является не просто вспомогательным инструментом, а основой для перехода от стандартной к персонализированной ФДТ. Разработанные в лаборатории приборы и методы доказали свою эффективность и безопасность, открывая возможности для расширения клинического потенциала ФДТ — от поверхностных новообразований до глубоко расположенных и рецидивирующих опухолей, а также для комбинированной терапии с антимикробной направленностью. Дальнейшее развитие технологий позволит ещё больше повысить селективность и предсказуемость фотодинамического воздействия, что соответствует современным тенденциям персонализированной терапии.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-75-10156.

Список литературы

1. Kim T E, Chang J-E *Pharmaceutics* **15** (9) 2257 (2023)
2. Jiang W et al. *Cancers* **15** (3) 585 (2023)
3. Huis in 't Veld R V et al. *Pharmaceutics* **15** (2) 330 (2023)
4. Bacellar I O L et al. *Int. J. Mol. Sci.* **16** (9) 20523 (2015)
5. Лукьянец Е А *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика* **2** (3) 3 (2013)
6. Shirmanova M V et al. *J. Anal. Bioanal. Tech.* **S1** (S1) 008 (2014) DOI:10.4172/2155-9872.S1-008
7. Efendiev K T et al. *Photodiagnosis Photodyn. Therapy* **38** 102894 (2022)
8. Efendiev K et al. *Pharmaceutics* **18** (2) 211 (2026)
9. Efendiev K et al. *Lasers Med. Sci.* **39** (1) 266 (2024)
10. Liu H *Front. Phys.* **8** 588484 (2020)
11. Mousavi M et al. *J. Biomed. Opt.* **25** (6) 063812 (2020)
12. Moritz T J et al. *J. Biomed. Opt.* **25** (6) 063810 (2020)
13. Walter A B, Jansen E D *J. Biomed. Opt.* **30** (S3) S34103 (2025)
14. Namikawa T et al. *Surgery Today* **50** 821 (2020)
15. Shin Y et al. *Pharmaceutics* **15** (3) 930 (2023)
16. Bedell S L et al. *Sexual Med. Rev.* **8** (1) 28 (2020)
17. Zhu X et al. *Eur. J. Cancer Prevention* **35** (2) 108 (2026)
18. Dadas Y et al. *Cancers* **18** (7) 1142 (2026)
19. Perkins R B et al. *Jama* **330** (6) 547 (2023)
20. Gutusa F, Roets L *African J. Primary Health Care Family Med.* **15** (1) 3776 (2023)
21. Tekalign T, Teshome M *PLOS One* **17** (4) e0267571 (2022) DOI:10.1371/journal.pone.0267571
22. Allahqoli L et al. *Eur. Rev. Med. Pharmacolog. Sci.* **26** (22) 8467 (2022) DOI:10.26355/eurrev_202211_30382
23. Джикия Л Л и др. *Акушерство, Гинекология и Репродукция* **20** (2) 352 (2026) DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.696
24. Fujita K, Urano Y *Chem. Rev.* **124** (7) 4021 (2024)
25. Wang K et al. *Coordinat. Chem. Rev.* **477** 214946 (2023)
26. Tazawa H et al. *Cancer Sci.* **113** (6) 1919 (2022)
27. Johansson A et al. *Lasers Surgery Med.* **45** (4) 225 (2013)
28. Meng X et al. *Small* **18** (31) 2202035 (2022)
29. Oluwajembola A M et al. *Results Chem.* **10** 101715 (2024)
30. Bartusik-Aebisher D et al. *Brain Sci.* **13** (9) 1299 (2023)
31. Singh P P et al. *Dyes Pigments* **229** 112262 (2024)
32. Pham T C et al. *Chem. Rev.* **121** (21) 13454 (2021)
33. Su Y et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **37** 102634 (2022)
34. Hu Y et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **39** 103037 (2022)
35. Chen M-K et al. *Photomed. Laser Surgery* **29** (5) 339 (2011)
36. Wang H et al. *Photochem. Photobiol.* **88** (3) 565 (2012)
37. Wang J et al. *Archiv. Gynecol. Obstetrics* **282** 307 (2010)
38. Liu Z et al. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **9** 16782 (2016)
39. Maździarz A *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **28** 65 (2019)
40. Ran R et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **34** 102185 (2021)
41. Wu A et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **36** 102517 (2021)
42. Qu Z et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **40** 103068 (2022)
43. Lv L et al. *Coordination Chem. Rev.* **507** 215733 (2024)
44. Zhang Y et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **39** 102958 (2022)
45. Soergel P et al. *Lasers Surgery Med.* **42** (9) 784 (2010)
46. Hillemanns P et al. *Am. J. Obstetrics Gynecology* **212** (4) 465 (2015)
47. Hass R et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **17** 82 (2017)
48. Hillemanns P et al. *Lasers Surgery Med.* **46** (6) 456 (2014)
49. Istomin Y P et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **7** (3) 144 (2010)
50. Ivanova V A et al. *J. Clin. Oncol.* **38** 6035 (2020) DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.603
51. Afanasiev M S et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **37** 102620 (2022)
52. Alekseeva P M et al. *Laser Phys. Lett.* **17** (10) 105602 (2020)
53. Efendiev K T et al. *Laser Phys. Lett.* **18** (6) 065601 (2021)
54. Gilyadova A et al. *Cancers* **14** (1) 211 (2022)
55. Gilyadova A et al. *Biomedicines* **10** (10) 2521 (2022)
56. Alekseeva P M et al. *Laser Phys.* **33** (6) 065602 (2023)
57. Gilyadova A V et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **46** 104060 (2024)
58. Alekseeva P et al. *Cancers* **16** (13) 2484 (2024)
59. Alekseeva P et al. *Cancers* **17** (15) 2421 (2025)

60. Kwaśny M, Bombalska A *Sensors* **22** (8) 2956 (2022)
61. Kirillin M et al. *Cancers* **13** (22) 5807 (2021)
62. Efendiev K et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **42** 103566 (2023)
63. Georgakoudi I, Foster T H *Photochem. Photobiol.* **67** (6) 612 (1998)
64. Beltukova D M et al. *Chem. Phys. Lett.* **662** 127 (2016)
65. Sheng C et al. *Photochem. Photobiol.* **83** (3) 738 (2007)
66. Ong Y H et al. *Photochem. Photobiol.* **96** (2) 340 (2020)
67. Weston M A, Patterson M S *Phys. Med. Biol.* **58** (20) 7039 (2013)
68. Zavedeeva V E et al. *Biomed. Photon.* **14** (1) 36 (2025)
69. Jacques S L *Phys. Med. Biol.* **58** (11) R37 (2013)
70. Golovynskyi S et al. *J. Biophoton.* **11** (12) e201800141 (2018)
71. Dong J et al. *J. Photochem. Photobiol. B* **140** 163 (2014)
72. Rehani P R et al. *J. Diabetes Res.* **2019** (1) 4267357 (2019)
73. Juzeniene A *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **6** (2) 94 (2009)
74. Orlova A et al. *Photonics* **9** (1) 19 (2022)
75. Woodhams J H, MacRobert A J, Bown S G *Photochem. Photobiol. Sci.* **6** (12) 1246 (2007)
76. Efendiev K et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **45** 103969 (2024)
77. Maharjan P S, Bhattarai H K *J. Oncology* **2022** (1) 7211485 (2022)
78. Brown S B, Brown E A, Walker I *The Lancet Oncology* **5** (8) 497 (2004)
79. Kirillin M et al. *Biomed. Opt. Express* **12** (2) 872 (2021)
80. Khilov A V et al. *Laser Phys. Lett.* **15** (12) 126202 (2018)
81. Hu J et al. *Eur. J. Oncol. Nursing* **72** 102650 (2024)
82. Wang L et al. *Medicine* **100** (34) e27035 (2021)
83. Mytych W, Bartusik-Aebisher D, Aebisher D *Molecules* **30** (4) 888 (2025)
84. Chon B et al. *Int. J. Mol. Sci.* **24** (17) 13030 (2023)
85. Kraft J C, Ho R J Y *Biochemistry* **53** (8) 1275 (2014)
86. Pal R et al. *Nature Biomed. Eng.* **7** 1649 (2023)
87. Cosco E D, Lim I, Sletten E M *ChemPhotoChem.* **5** (8) 727 (2021) DOI:10.1002/cptc.202100045
88. Maramai M et al. *Gynecologic Oncology* **162** (1) 38 (2021)
89. Krishnamoorthy M et al. *Biomed. Opt. Express* **16** (9) 3553 (2025)
90. Lahm M T et al. *Dalton Trans.* **54** 15406 (2025)
91. Houthoofd S et al. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* **29** 101568 (2020)
92. Kong W et al. *Ann. Transl. Med.* **10** (24) 1402 (2022)
93. Mirza W et al. *World J. Surg. Onc.* **23** 454 (2025)
94. Mc Entee P D et al. *Surg. Endosc.* **39** 1473 (2025)
95. van't Hof L W P et al. *J. Plast Reconstr. Aesthet. Surg.* **115** 119 (2026)
96. Lütken C D et al. *Langenbecks Arch. Surg.* **406** (2) 251 (2021)
97. Tange F P et al. *Langenbecks Arch. Surg.* **410** (1) 28 (2025)
98. Завражнов А А и др. *Российский хирургический журн.* **1** (2) 118 (2025) DOI:10.18705/3034-7270-2025-1-2-118-127
99. Бабаджанов У Н и др. *Колопроктология* **25** (2) 27 (2026) DOI:10.33878/2073-7556-2026-25-2-27-37
100. Liu J, Xue P, Deng J *Medicine* **97** (8) e9863 (2018)
101. Di Girolamo E et al. *Front. Oncol.* **13** 1077794 (2023)
102. Kawano F et al. *Ann. Gastroenterolog. Surgery* 7 (2023)
103. Ortner M E et al. *Gastroenterology* **125** (5) 1355 (2003)
104. Inoue T, Yoneda M *Curr. Oncol.* **30** (2) 2159 (2023)
105. Tylcz J-B et al. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **64** (8) 1742 (2017)
106. Yakovlev D et al. *Photonics* **9** (2) 65 (2022)

Spectroscopic navigation in phododynamic therapy: new devices, tools, and methods

V.B. Loschenov [1,2,a], **P.M. Alekseeva** [1], **K.T. Efendiev** [1,2,3], **D.V. Yakovlev** [1,4], **T.A. Savelyeva** [1,2], **A.S. Moskalev** [1], **A.V. Borodkin** [1,2], **K.G. Linkov** [1], **A.D. Kaprin** [5,6,7], **S.V. Mukhtarullina** [8], **A.A. Shiryaev** [9], **A.V. Gilyadova** [9], **I.V. Reshetov** [9], **V.A. Kashchenko** [10,11], **A.A. Zavrazhnov** [10], **U.N. Babadzhanov** [12], **Z.Z. Mamedli** [12], **S.S. Gordeev** [9,12,13]

[1] *Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 38, 119991 Moscow, Russian Federation*
[2] *National Research Nuclear University MEPhI, Kashirskoe shosse 31, 115409 Moscow, Russian Federation*
[3] *Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, ul. Chernyshevskogo 173, 360004 Nalchik, Russian Federation*
[4] *Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, 117997 Moscow, Russian Federation*
[5] *Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, ul. Miklukho-Maklaya 6, 117198 Moscow, Russian Federation*
[6] *National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, ul. Koroleva 4, 249036 Obninsk, Russian Federation*
[7] *Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, 2 Botkinckii pr. 3, 125284 Moscow, Russian Federation*
[8] *Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, ul. 3 Parkovaya 51, str. 1, 105425 Moscow, Russian Federation*
[9] *Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8, str. 2, 119048 Moscow, Russian Federation*
[10] *Beloostrov Clinic of High Technologies, 188632 St. Petersburg, Russian Federation*
[11] *St. Petersburg State University, Universitetskaya naberezhnaya 7-9, 199034 St. Petersburg, Russian Federation*
[12] *Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Kashirskoe shosse 23, 115522 Moscow, Russian Federation*
[13] *Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, ul. Odesskaya 54, 625023 Tyumen, Russian Federation*
E-mail: [a] *Loschenov@mail.ru*

Photodynamic therapy (PDT) is a promising organ-preserving treatment for cancer. However, its widespread clinical use has long been hindered by the lack of reliable methods for intraoperative dosimetric monitoring. This review summarizes the results of experimental and clinical studies conducted in collaboration with leading medical centers in Russia on the development and implementation of fluorescence navigation methods for the personalization of PDT. The review examines the characteristics of photosensitizers (PSs) based on 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and chlorin e6 (Ce6), causing differences in the mechanisms of accumulation, intracellular localization, and pathways of photoinduced cell death. Along with classical PSs, indocyanine green is used as an auxiliary near-infrared fluorophore. The potential of using a combination of PSs (e.g., Ce6 and 5-ALA-induced protoporphyrin IX) to achieve a synergistic effect is demonstrated. Particular attention is paid to spectroscopic navigation in the near-infrared range, which allows for real-time assessment of fluorophore photobleaching, hemoglobin oxygenation, and the optical properties of tissues, thereby enabling the adaptation of irradiation parameters to the individual characteristics of the tumor. The results of clinical trials of the developed methods in the treatment of cervical neoplasms, cholangiocellular carcinoma, basal cell carcinoma of the skin, and others are presented. The body of data demonstrates that fluorescence navigation serves as the foundation for personalizing PDT, enhancing its efficacy and safety, and expanding the method's clinical potential.

Keywords: photodynamic therapy, fluorescence imaging, diffuse reflection spectroscopy, optical dosimetry, optical biopsy, photosensitizers, personalized medicine, biophotonics, oncology, diseases of significant social impact

PACS numbers: 42.62.Be, 87.19.xj, **87.64. – t**
Bibliography — 106 references
Uspekhi Fizicheskikh Nauk **196** (11) 1212 – 1226 (2026)
DOI: https://doi.org/10.3367/UFNr.2026.03.040228

Received 29 September 2026
Physics – Uspekhi **69** (11) (2026)
DOI: https://doi.org/10.3367/UFNe.2026.03.040228