

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХВОЛНОВОГО ФЛЮОРЕСЦЕНТНОГО МОНИТОРИНГА И БЕСКОНТАКТНОЙ ТЕРМОМЕТРИИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

DOI: 10.17691/stm2020.12.3.06

УДК 616.5–006.63:615.831:620.179.132

Поступила 17.12.2019 г.

- © **А.М. Миронычева**, ассистент кафедры кожных и венерических болезней¹;
 младший научный сотрудник группы по изучению новообразований кожи Университетской клиники¹;
М.Ю. Кириллин, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории биофотоники²;
А.В. Хилов, младший научный сотрудник лаборатории биофотоники²;
А.Ш. Малыгина, младший научный сотрудник группы по изучению новообразований кожи
 Университетской клиники¹;
Д.А. Куракина, младший научный сотрудник лаборатории биофотоники²;
В.Н. Гутаковская, студент¹;
И.В. Турчин, к.ф.-м.н., зав. лабораторией биофотоники²;
Н.Ю. Орлинская, д.м.н., и.о. зав. кафедрой патологической анатомии¹; главный научный сотрудник
 Университетской клиники¹;
И.Л. Шливко, д.м.н., главный научный сотрудник группы по изучению новообразований кожи¹;
 зав. кафедрой кожных и венерических болезней¹;
И.А. Клеменова, д.м.н., первый проректор, профессор кафедры кожных и венерических болезней¹;
О.Е. Гаранина, к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней¹;
 научный сотрудник Университетской клиники¹;
С.В. Гамаюнов, к.м.н., главный врач³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
 Н. Новгород, 603005;

²Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук,
 ул. Ульянова, 46, Н. Новгород, 603950;

³Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, ул. Деловая, 11/1,
 Н. Новгород, 603163

Цель исследования — оценка возможностей комбинированного применения методов двухволновой флуоресцентной визуализации и бесконтактной термометрии кожи при контроле фотодинамической терапии (ФДТ) базальноклеточного рака.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород). Проведены сеансы ФДТ (длина волны — 662 нм, плотность световой дозы — 150 Дж/см²) девяти клинически, дерматоскопически и гистологически верифицированных очагов базальноклеточного рака кожи с системным применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда Фотодитазина. Использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Латус-Т» (Россия). Сеансы ФДТ выполняли под контролем двухволнового флуоресцентного мониторинга и бесконтактной термометрии ИК-пирометром.

Результаты. Проведено лечение методом ФДТ девяти очагов базальноклеточного рака кожи под контролем флуоресцентного имиджинга и бесконтактной термометрии. Фотовыгорание фотосенсибилизатора на всех очагах составило не менее 40%, что говорит о процентной доле фотосенсибилизатора, участвующего в фотодинамической реакции. Показано, что комбинированное применение двухволнового флуоресцентного мониторинга и бесконтактной термометрии при ФДТ базальноклеточного рака кожи позволяет одновременно контролировать степень выгорания фотосенсибилизатора и глубину оказываемого фотодинамического воздействия на ткани, а также степень вовлеченности механизмов, сопряженных с гипертермией, и корректность проведения процедуры. За время динамического осмотра в течение 9 мес после проведенного лечения клинических и дерматоскопических признаков рецидива не выявлено.

Заключение. Бимодальный контроль проведения ФДТ позволяет оценивать корректность и эффективность выполнения процедуры. Бесконтактный контроль нагрева тканей дает возможность обеспечивать температурный режим для реализации

Для контактов: Миронычева Анна Михайловна, e-mail: mironychevann@gmail.com

гипертермии, а флуоресцентный мониторинг — оценивать накопление фотосенсибилизатора в опухоли и глубину воздействия ФДТ, а также прогнозировать эффективность процедуры на основании данных о фотовыгорании. Совместное использование этих методов предоставляет возможность корректировать режим непосредственно во время процедуры ФДТ. Накопление статистических данных комбинированного мониторинга будет способствовать разработке нового протокола проведения ФДТ.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи; фотодинамическая терапия; флуоресцентная диагностика; бесконтактная термометрия.

Как цитировать: Mironycheva A.M., Kirillin M.Yu., Khilov A.V., Malygina A.Sh., Kurakina D.A., Gutakovskaya V.N., Turchin I.V., Orlynskaya N.Yu., Shlivko I.L., Klemenova I.A., Garanina O.E., Gamayunov S.V. Combined application of dual-wavelength fluorescence monitoring and contactless thermometry during photodynamic therapy of basal cell skin cancer. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(3): 47–54, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.3.06>

English

Combined Application of Dual-Wavelength Fluorescence Monitoring and Contactless Thermometry during Photodynamic Therapy of Basal Cell Skin Cancer

A.M. Mironycheva, Assistant, Department of Skin and Venereal Diseases¹; Junior Researcher, Group for Skin Neoplasm Study, University Clinic¹;

M.Yu. Kirillin, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Biophotonics²;

A.V. Khilov, Junior Researcher, Laboratory of Biophotonics²;

A.Sh. Malygina, Junior Researcher, Group for Skin Neoplasm Study, University Clinic¹;

D.A. Kurakina, Junior Researcher, Laboratory of Biophotonics²;

V.N. Gutakovskaya, Student¹;

I.V. Turchin, PhD, Head of the Laboratory of Biophotonics²;

N.Yu. Orlynskaya, MD, DSc, Acting Head of the Department of Pathologic Anatomy¹; Chief Researcher, University Clinic¹;

I.L. Shlivko, MD, DSc, Chief Researcher, Group for Skin Neoplasm Study, University Clinic¹; Head of the Department of Skin and Venereal Diseases¹;

I.A. Klemenova, MD, DSc, First Vice-Rector, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases¹;

O.E. Garanina, MD, PhD, Assistant, Department of Skin and Venereal Diseases¹; Researcher, University Clinic¹;

S.V. Gamayunov, MD, PhD, Head Physician³

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Federal Research Center Institute of Applied Physics, Russian Academy of Sciences, 46 Ulyanova St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

³Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary, 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

The aim of the study was to assess the capabilities of combined application of dual-wavelength fluorescence visualization and contactless skin thermometry during photodynamic therapy monitoring (PDT) of basal cell cancer.

Materials and Methods. The study was performed at the University Clinic of Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod). Nine clinically, dermatoscopically, and histologically verified foci of basal cell skin cancer were exposed to PDT sessions (wavelength of 662 nm, light dose density of 150 J/cm²) with systemic application of chlorin-based photosensitizer Fotoditazin. A semiconductor laser system Latus-T (Russia) was employed for irradiation. Dual-wavelength fluorescence visualization and contactless thermometry with an IR pyrometer were used to monitor the PDT sessions.

Results. The PDT sessions of nine foci of basal cell cancer were carried out under the control of fluorescence imaging and contactless thermometry. Photosensitizer photobleaching in all foci amounted to 40% signifying a percent of photosensitizer involved in the photodynamic reaction. It has been shown that the combined employment of dual-wavelength fluorescence monitoring and contactless thermometry during the PDT of basal cell skin cancer allows oncologists to control simultaneously the degree of photosensitizer photobleaching and the depth of the photodynamic effect in tissues, the extent of involving the mechanisms associated with hyperthermia as well as the correctness of the procedure conducting. In the course of 9-month dynamic follow-up after the treatment, no clinical and dermatoscopic signs of recurrence were found.

Conclusion. A bimodal control of PDT enables the assessment of the correctness and efficacy of the procedure performance. The contactless control of tissue heating allows ensuring the temperature mode for hyperthermia realization, while the fluorescence monitoring makes it possible to evaluate the accumulation of the photosensitizer in the tumor and the depth of the PDT action as well as to predict the procedure efficacy based on the photobleaching data. The complementary use of these techniques allows the adjustment of the mode

directly in the course of the PDT procedure. The acquisition of the sufficient statistical data on the combined monitoring will result in the development of a novel PDT protocol.

Key words: basal cell skin cancer; photodynamic therapy; fluorescence diagnosis; contactless thermometry.

Введение

В 2018 г. в Российской Федерации выявлено 624 709 первичных случаев злокачественных новообразований, прирост данного показателя по сравнению с 2017 г. составил 1,2%. Кожа является одной из ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости (12,6% — без учета меланомы, 14,4% — с учетом меланомы). Численность больных злокачественными новообразованиями кожи без учета меланомы на 100 000 населения в России в 2008 г. составила 233,4, а в 2018 г. — 298,2 [1].

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) — это эпителиальная злокачественная опухоль, возникающая в эпидермисе или волосяных фолликулах из базальных кератиноцитов, с местнодеструктивным ростом и редким метастазированием. Согласно клиническим рекомендациям по лечению немеланомных раков кожи, при выборе тактики необходимо использовать индивидуальный подход, принимая во внимание локализацию, распространенность опухолевого процесса, прогностические факторы, общее состояние пациента, в том числе тяжесть сопутствующей патологии. Традиционными методами лечения БКРК являются хирургический и лучевой — близкофокусная рентгенотерапия. В случаях, когда у пациента очаги БКРК расположены в труднодоступных местах, а также в случае множественных очагов или при наличии хронической соматической патологии в анамнезе применение данных методов лечения может быть затруднено или вообще невозможно [2, 3].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из органосохраняющих методов лечения. Ее использование позволяет добиваться максимального органосохраняющего и функционального результата при адекватной онкологической эффективности [4]. ФДТ основана на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани. Под воздействием лазерного излучения определенной длины волны происходит фотохимическая реакция, результатом которой является образование синглетного и других активных форм кислорода, что приводит к избирательной гибели опухолевых клеток. Дополнительным механизмом действия ФДТ является локальное нарушение микроциркуляции в виде вазоконстрикции, тромбоза сосудов и стаза, что приводит к прекращению кровоснабжения опухоли и служит дополнительным фактором ее гибели [5].

Одним из наиболее распространенных классов фотосенсибилизаторов, активно используемых в России, являются фотосенсибилизаторы хлоринового ряда, отличительной чертой которых служит наличие

двух пиков в спектре поглощения с центральными длинами волн 402 и 662 нм. Дополнительным преимуществом этих фотосенсибилизаторов являются их флуоресцентные свойства, что обеспечивает возможность применения методов флуоресцентной визуализации для мониторинга их накопления и фотовыгорания [6]. Оптические свойства кожи на длинах волн 402 и 662 нм существенно различаются: поглощение кожи, обусловленное в основном водой и гемоглобином, существенно ниже на длине волны 662 нм по сравнению с 402 нм [7]. В связи с этим двухволновое возбуждение флуоресценции предоставляет дополнительную информацию, поскольку на длине волны 405 нм оно обеспечивает сигнал с поверхностных слоев ткани, в то время как на длине волны 660 нм глубина зондирования оказывается существенно больше [8, 9].

Как известно, ФДТ разрушает клеточные элементы с сохранением коллагеновых структур, что создает благоприятный фон для репарации и формирования рубца и обеспечивает хороший косметический результат [10, 11].

Важным аспектом проведения ФДТ является контроль температурного режима. При наличии необходимого объема статистических данных величина нагрева ткани в процессе ФДТ-процедуры может быть дополнительным прогностическим фактором: существенное отклонение величины нагрева от типичных значений может служить индикатором необходимости корректировки тактики лечения. С одной стороны, нагрев опухоли способен стимулировать ускорение ее роста, с другой, при достижении определенного уровня температуры могут быть запущены дополнительные механизмы деструктивного воздействия на опухоль [12].

Одним из направлений развития ФДТ является разработка методов интраоперационного неинвазивного контроля для прогнозирования результатов терапии и создания оптимальных протоколов лечения.

Целью исследования послужила оценка возможностей комбинированного применения метода двухволновой флуоресцентной визуализации и бесконтактной термометрии кожи при контроле фотодинамической терапии базальноклеточного рака для достижения радикального излечения без необоснованных побочных явлений.

Материалы и методы

Для проведения сеанса ФДТ были выбраны очаги БКРК у пациента 68 лет с диагнозом «базальноклеточный рак кожи туловища, cT₃N₀M₀, II стадия, мультицентричный рост». Обследование и

лечение методом ФДТ с бимодальным мониторингом осуществляли на базе Научно-практического центра диагностики и лечения опухолей кожи Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород). Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) и одобрено Этическим комитетом ПИМУ. От пациента получено информированное согласие.

До сеансов ФДТ пациент неоднократно получал комбинированное лечение. Установлено прогрессирование заболевания — появление новых очагов на коже туловища и плеч. У пациента были исключены наследственные синдромы, в рамках которых возможно возникновение множественных очагов базальноклеточного рака.

Клинически на коже спины и плеч — множественные новообразования, представленные пятнами неправильной формы с четкими границами и узлами до 3 см в диаметре, розовой окраски, некоторые очаги — с серозными и геморрагическими корками на поверхности (рис. 1, а). На коже поясничной области — экзодермальные узлы розово-красного цвета с серозно-геморрагическим отделяемым (рис. 1, б).

При дерматоскопическом исследовании были визуализированы бесструктурные области молочно-белого цвета, серые глобулы, белые кристаллические структуры, бесструктурные области коричнево-желтого и бело-желтого цвета, полиморфные сосуды (рис. 2).

Со всех очагов был выполнен забор материала для гистологического исследования методом бритвенной биопсии, в результате исследования был подтвержден диагноз БКРК (рис. 3).

С учетом наличия множественных очагов БКРК, предшествующего лечения и сопутствующей патологии пациенту была предложена комбинированная терапия: хирургическое лечение узловых очагов БКРК и ФДТ очагов поверхностной формы БКРК спины.

Лечение выполнено в объеме сеанса ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизатора Фотодитазина (рег. номер ФСР 2012/13043) из расчета 1 мг/кг массы тела, суммарная доза — 100 мг. В качестве источника излучения использован полупроводниковый лазерный аппарат «Латус-Т» (ООО «Аткус», Россия; рег. номер ФСР 2010/09207), длина волны — 662 ± 1 нм. Плотность мощности — $0,3$ Вт/см², плотность дозы — 150 Дж/см².

Мониторинг ФДТ-процедуры при лечении БКРК проводили с помощью системы двухволнового флуоресцентного имиджинга с возможностью возбуждения флуоресценции



Рис. 1. Множественные очаги базальноклеточного рака кожи спины (а) и поясничной области (б)

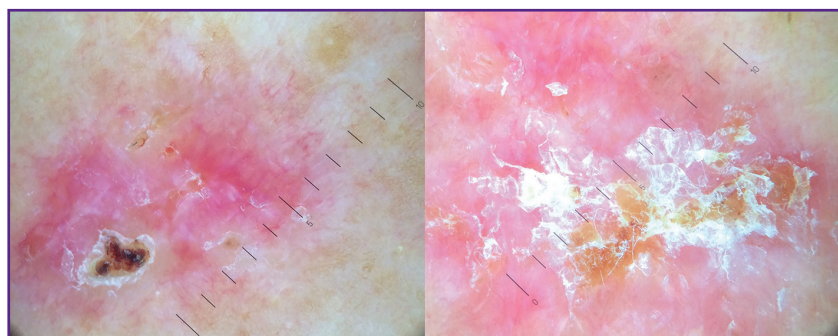


Рис. 2. Дерматоскопическая картина двух поверхностных элементов базальноклеточного рака кожи спины

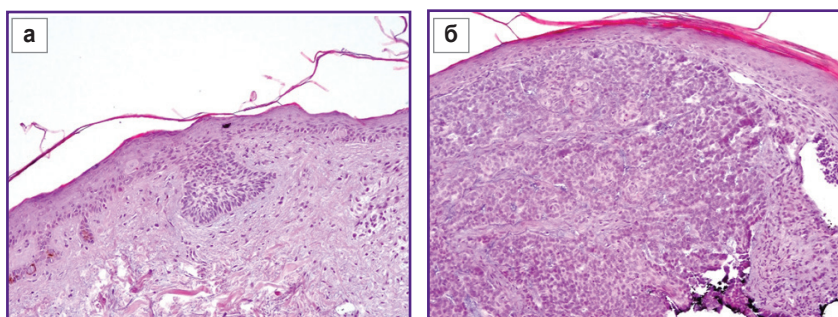


Рис. 3. Патоморфологическая картина поверхностных элементов базальноклеточного рака кожи спины: а — поверхностно-распространяющаяся базальноклеточная карцинома; б — солидный вариант базальноклеточной карциномы; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

на длинах волн 405 ± 10 нм и 660 ± 10 нм, разработанной в Федеральном исследовательском центре Институт прикладной физики Российской академии наук (Н. Новгород) [8, 9]. Одним из показателей эффективности процедуры служит фотовыгорание фотосенсибилизатора, накопленного в опухоли, что выражается в уменьшении уровня сигнала флуоресцентного отклика в процессе процедуры. Считается, что хорошим показателем фотовыгорания является величина более 40% [13]. Бесконтактный контроль температуры осуществляли с помощью ИК-пирометра Optpris (Германия).

Результаты

Двухволновой флуоресцентный мониторинг.

Типичная динамика сигнала флуоресценции во время процедуры ФДТ БКРК при возбуждении на длинах волн 405 и 660 нм приведена на рис. 4. Монотонное спадание сигнала является индикатором выгорания фотосенсибилизатора, в то время как возможное небольшое увеличение уровня флуоресценции будет служить индикатором притока фотосенсибилизатора к месту воздействия с кровотоком.

Динамика фотовыгорания при зондировании на $\lambda=405$ нм характеризует фотовыгорание в приповерхностных слоях (~200 мкм). Поскольку при лечении БКРК используется внутривенное введение фотосенсибилизатора, его доставка к очагу выполняется с кровотоком, а накопление основного количества фотосенсибилизатора происходит на больших глубинах, можно ожидать, что величина фотовыгорания при зондировании на $\lambda=660$ нм (что характеризует фотовыгорание на глубинах до 2 мм) будет выше, чем на $\lambda=405$ нм, — это и наблюдается в приведенном примере.

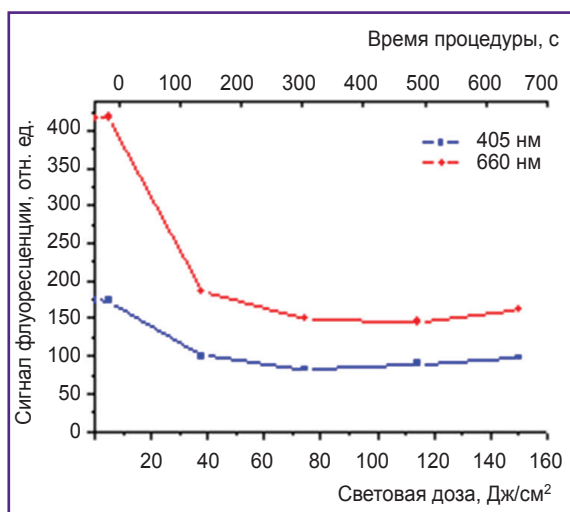


Рис. 4. Динамика сигнала флуоресценции при возбуждении на длинах волн 405 и 660 нм в процессе выполнения фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи

Более наглядно такой эффект можно наблюдать при анализе динамики отношения сигналов флуоресценции:

$$R_{\lambda} = \frac{I_f(\lambda = 660 \text{ нм})}{I_f(\lambda = 405 \text{ нм})}$$

где $I_f(\lambda)$ — сигнал флуоресценции при возбуждении на длине волны λ (рис. 5). Спадание величины R_{λ} говорит о более интенсивном фотовыгорании на больших глубинах по сравнению с приповерхностными слоями.

Результаты численного моделирования [14] флуоресцентного мониторинга системного введения фотосенсибилизатора позволили оценить глубину воздействия как 0,6–0,8 мм на основании измеренных значений R_{λ} .

Следует отметить, что для всех проведенных процедур фотовыгорание составило более 40%, что является предиктором успешного исхода процедуры [13].

Неинвазивный мониторинг температуры. Разрабатываемый протокол контроля процедуры ФДТ БКРК также включал в себя проводимый с помощью ИК-пирометра неинвазивный мониторинг температуры, который дает возможность оценить степень нагрева участка, что является косвенным индикатором локально поглощенной дозы. Измерение температуры позволяет также параллельно с ФДТ контролировать достижение уровня гипертермии, при котором могут запускаться дополнительные механизмы воздействия на опухоль.

Результаты мониторинга температуры (рис. 6) показывают, что температура участка, на который оказывается воздействие, во всех случаях превышала 41°C , что позволяет предположить вовлечение в процесс механизмов разрушения опухолевой ткани за

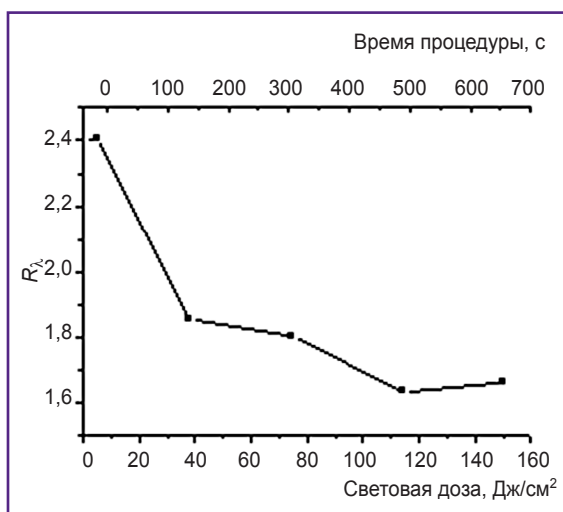


Рис. 5. Динамика отношения сигналов флуоресценции R_{λ} при возбуждении на длинах волн 660 и 405 нм в процессе выполнения фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи

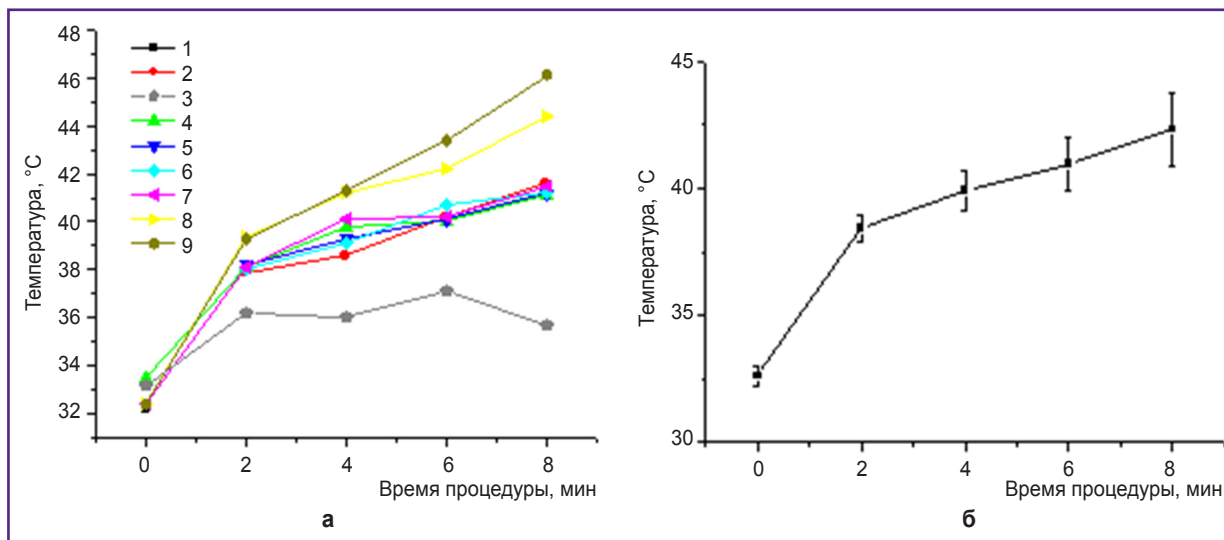


Рис. 6. Динамика температуры в процессе фотодинамической терапии:
 а — в каждом облученном очаге (1–9); б — усредненная по всем очагам



Рис. 7. Очаги базальноклеточного рака кожи сразу после сеанса фотодинамической терапии

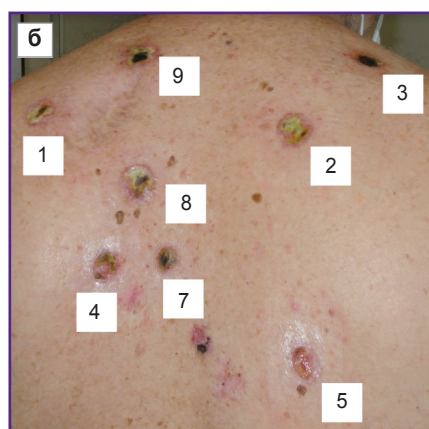
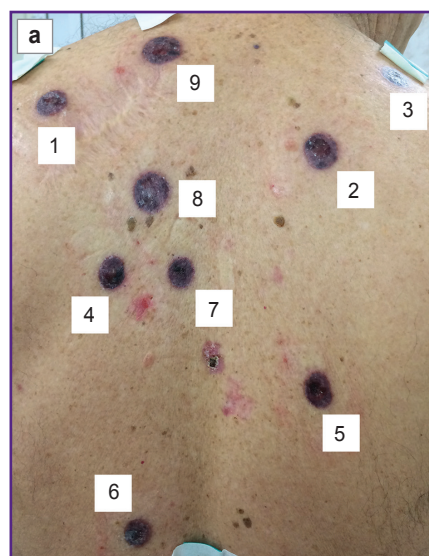


Рис. 8. Состояние очагов после фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи:
 а — развитие некроза тканей через 7 дней после сеанса;
 б — эпителизация дефектов через 1 мес после сеанса

счет гипертермии параллельно с эффектами ФДТ. Исключением являлся только очаг 3, для которого изначально был выставлен некорректный режим облучения, вследствие чего доставленная доза через 8 мин была меньше требуемой. Неинвазивный мониторинг температуры явился хорошим индикатором необходимости корректировки режима, после чего доза была доставлена в полном объеме.

Таким образом, как двухволновой флуоресцентный мониторинг, так и бесконтактный неинвазивный контроль температуры являются эффективными средствами контроля процедуры ФДТ, а результаты ФДТ-мониторинга — предикторами исхода лечения.

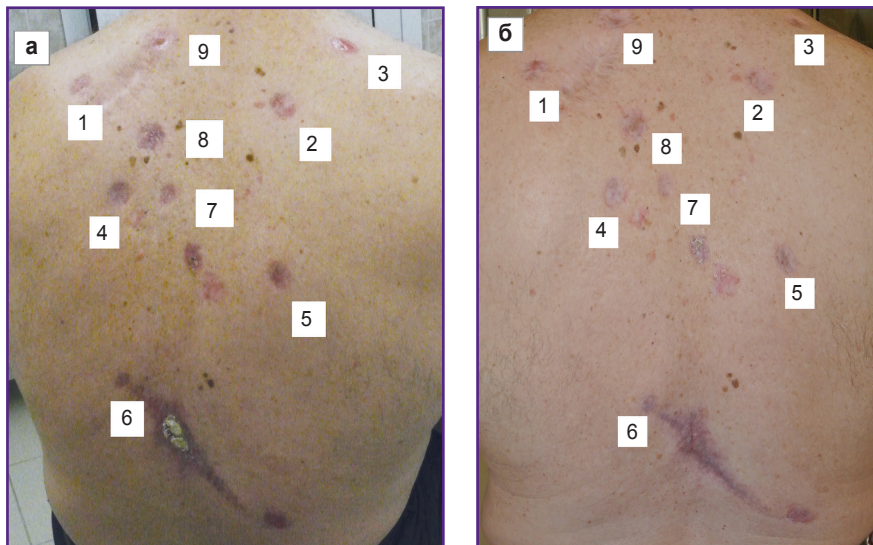


Рис. 9. Рубцовые изменения в очагах после сеанса фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи:
а — через 4 мес; б — через 6 мес

Отдаленные результаты лечения. Совместное использование двухволнового флуоресцентного мониторинга и неинвазивной бесконтактной термометрии при ФДТ БКРК позволяет одновременно контролировать степень выгорания фотосенсибилизатора и глубину оказываемого фотодинамического воздействия на ткани, а также степень вовлеченности механизмов, сопряженных с гипертермией, и корректность проведения процедуры. Применение бимодального мониторинга позволяет корректировать режим облучения непосредственно в процессе проведения процедуры для достижения оптимальных результатов, а также для повышения комфорта пациента.

Клинически после проведенного сеанса ФДТ во всех очагах отмечалось появление эритемы как проявление локальной гипертермии. Синюшный оттенок косвенно свидетельствует о нарушении кровоснабжения участков кожи за счет развития внутрисосудистой агрегации эритроцитов (рис. 7).

При динамическом наблюдении через 1 нед после сеанса ФДТ во всех очагах БКРК прогнозируемо развился колликативный некроз с четкими границами (рис. 8, а). Через 1 мес после сеанса ФДТ во всех облученных участках прогнозируемо наблюдались язвенные дефекты с отторжением некротических масс и начальные этапы эпителизации (рис. 8, б).

Через 4 мес после сеанса ФДТ отмечалось заживление всех 9 пролеченных дефектов кожи вторичным натяжением с образованием соединительнотканых рубцов (рис. 9, а). Через полгода после сеанса ФДТ на месте ранее существовавших очагов БКРК у пациента сформировались нормотрофические рубцы, клинически и дерматоскопически признаки местного рецидива отсутствовали (рис. 9, б).

Заключение

Предложен новый способ неинвазивного мониторинга эффективности процедуры ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда, заключающийся в совместном применении двухволнового флуоресцентного имиджинга и неинвазивного контроля температуры. Апробация способа проведена при лечении пациента с множественными очагами БКРК. Показано, что двухволновой флуоресцентный мониторинг позволяет контролировать как накопление, так и выгорание фотосенсибилизатора, причем комплементарное использование двух длин волн возбуждения дает возможность оценить глубину накопления фотосенсибилизатора и проведения процедуры, в то время как бесконтактный мониторинг температуры позволяет осуществлять контроль корректности проведения процедуры и температурного режима. На основании получаемой информации можно прогнозировать результат терапии и непосредственно во время процедуры корректировать параметры лазерного воздействия для достижения положительного результата с учетом индивидуальной реакции у конкретного пациента.

Финансирование исследования. Работа выполнена по государственному заданию «Разработка инновационных способов диагностики и персонализированных методов лечения злокачественных новообразований кожи на основе методов флуоресцентного биоимиджинга и флуоресцентной визуализации в ближнем ИК-диапазоне», рег. номер АААА-А18-118052190081-8.

Конфликт интересов. Авторы не имеют конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М; 2019.

Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu [The status of cancer care for the population of Russia in 2018]. Pod. red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoy G.V. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (editors)]. Moscow; 2019.

2. Pellegrini C., Maturo M.G., Di Nardo L., Ciciarelli V., Gutiérrez García-Rodrigo C., Fagnoli M.C. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): 2485, <https://doi.org/10.3390/ijms18112485>.

3. Marzuka A.G., Book S.E. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015; 88(2): 167–179.

4. Январева И.А., Стрельцова Ю.А., Калугина Р.Р., Гамаюнов С.В., Слугарев В.В., Денисенко А.Н., Кузнецова И.А., Шахова Н.М. ОКТ-мониторинг фотодинамической терапии. *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 7(4): 25–29.

Yanvareva I.A., Streltsova Y.A., Kalugina R.R., Gamayunov S.V., Slugarev V.V., Denisenko A.N., Kuznetsova I.A., Shakhova N.M. OCT-monitoring of PDT. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2008; 7(4): 25–29.

5. Savoia P., Deboli T., Previgliano A., Broganelli P. Usefulness of photodynamic therapy as a possible therapeutic alternative in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16(10): 23300–23317, <https://doi.org/10.3390/ijms161023300>.

6. Gamayunov S.V., Grebenkina E.V., Ermilina A.A., Karov V.A., König K., Korchagina K.S., Skrebtsova R.R., Terekhov V.M., Terentiev I.G., Turchin I.V., Shakhova N.M. Fluorescent monitoring of photodynamic therapy for skin cancer in clinical practice. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2015; 7(2): 75–83, <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.10>.

7. Тучин В.В. *Оптика биологических тканей*. М: Физматлит; 2013.

Tuchin V.V. *Optika biologicheskikh tkaney* [Optics of biological tissues]. Moscow: Fizmatlit; 2013.

8. Khilov A.V., Kirillin M.Yu., Loginova D.A., Turchin I.V. Estimation of chlorin-based photosensitizer penetration depth prior to photodynamic therapy procedure with dual-wavelength fluorescence imaging. *Laser Physics Letters* 2018; 15(12): 126202, <https://doi.org/10.1088/1612-202x/aaea74>.

9. Khilov A.V., Loginova D.A., Sergeeva E.A., Shakhova M.A., Meller A.E., Turchin I.V., Kirillin M.Yu. Two-wavelength fluorescence monitoring and planning of photodynamic therapy. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(4): 96–105, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.12>.

10. Wen X., Li Y., Hamblin M.R. Photodynamic therapy in dermatology beyond non-melanoma cancer: an update. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19: 140–152, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.06.010>.

11. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А., Рябов М.В., Садовская М.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин. *Российский биотерапевтический журнал* 2008; 7(4): 7–11.

Stranadko E.F., Volgin V.N., Lamotkin I.A., Ryabov M.V., Sadovskaya M.V. The basal cell cancer of skin photodynamic therapy with Fotoditazin. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2008; 7(4): 7–11.

12. Cholewka A., Stanek A., Kwiatek S., Cholewka A., Ciešlar G., Straszak D., Gibińska J., Sieroń-Stołtny K. Proposal of thermal imaging application in photodynamic therapy — preliminary report. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016; 14: 34–39, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.12.003>.

13. Gamayunov S., Turchin I., Fiks I., Korchagina K., Kleshnin M., Shakhova N. Fluorescence imaging for photodynamic therapy of non-melanoma skin malignancies — a retrospective clinical study. *Photonics & Lasers in Medicine* 2016; 5: 101–111, <https://doi.org/10.1515/plm-2015-0042>.

14. Khilov A.V., Kurakina D.A., Turchin I.V., Kirillin M.Y. Monitoring of chlorin-based photosensitizer localisation with dual-wavelength fluorescence imaging: numerical simulations. *Quantum Electronics* 2019; 49(1): 63–69, <https://doi.org/10.1070/qel16902>.