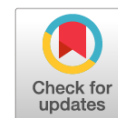


DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

Обзорная статья

Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря



Б.Г. Касымов¹, Н.А. Шаназаров¹, Т.М. Муратов¹, Г.Д. Даниярова¹, А.М. Жумакаев²,
П.С. Кызласов³, А.А. Кажера³, М.Н. Слесаревская⁴, И.В. Кузьмин⁴, С.Х. Аль-Шукри⁴

¹ Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан на праве хозяйственного ведения, Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан, Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья посвящена применению фотодинамической терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Приведены данные о механизме и патогенетических основах применения данного метода лечения, методике его проведения, преимуществах и недостатках используемых фотосенсибилизаторов, представлены результаты клинических исследований. Показано, что интраоперационное проведение фотодинамической терапии существенно снижает частоту рецидивирования рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции простаты, в том числе у пациентов с *carcinoma in situ* и при мультифокальном росте уротелиальных опухолей.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; фотосенсибилизатор; фотодинамическая терапия; тераностика.

Как цитировать:

Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Кажера А.А., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 4. С. 355–363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

Review

Photodynamic methods of treatment of nonmuscular-invasive bladder cancer

Bahtijar G. Kasymov¹, Nasrulla A. Shanazarov¹, Timur M. Muratov¹, Gulnur D. Daniyarova¹, Akylbek M. Zhumakayev², Pavel S. Kyzlasov³, Anastasia A. Kazhera³, Margarita N. Slesarevskaya⁴, Igor V. Kuzmin⁴, Salman Kh. Al-Shukri⁴

¹ Medical Centre Hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² Multidisciplinary medical center of the akimat of the city of Nur-Sultan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The review article is devoted to the application of photodynamic therapy for non-muscle invasive bladder cancer. The data on the mechanism and pathogenetic bases of the application of this method of treatment, the method of its implementation, the advantages and disadvantages of the photosensitizers and the results of clinical studies are presented. It has been shown that intraoperative photodynamic therapy significantly reduces the rate of recurrence of bladder cancer after transurethral resection, including in patients with carcinoma in situ and multifocal growth of urothelial tumors.

Keywords: bladder cancer; photosensitizer; photodynamic therapy; theranostics.

To cite this article:

Kasymov BG, Shanazarov NA, Muratov TM, Daniyarova GD, Zhumakayev AM, Kyzlasov PS, Kazhera AA, Slesarevskaya MN, Kuzmin IV, Al-Shukri SKh. Photodynamic methods of treatment of nonmuscular-invasive bladder cancer. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2021;11(4):355-363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

Received: 15.11.2021

Accepted: 16.12.2021

Published: 29.12.2021

Рак мочевого пузыря (РМП) — наиболее распространенная злокачественная опухоль мочевыводящих путей, имеющая склонность к рецидивированию и прогрессированию. В общей структуре онкологических заболеваний РМП занимает 7-е место у мужчин и 17-е место у женщин [1]. Заболеваемость РМП и смертность от него у мужчин превышают таковую у женщин соответственно в 4,1 и 3,5 раза [2]. При локализации в пределах слизистого (стадия Ta, *carcinoma in situ* (CIS)) или подслизистого слоев (стадия T 1) РМП обозначают как немышечно-инвазивный (НМИРМП). На момент установления диагноза НМИРМП выявляют примерно у 75 % больных [3]. Согласно действующим клиническим рекомендациям лечение НМИРМП следует начинать с трансуретральной резекции (ТУР) опухоли мочевого пузыря и только в случаях тотального поражения мочевого пузыря выполняют радикальную цистэктомию [4]. После ТУР дальнейшая тактика лечения зависит от вероятности развития рецидива и прогрессии опухоли. При этом вне зависимости от группы риска всем больным показано однократное внутривезикулярное введение химиопрепарата в течение 6 ч после ТУР [5]. Больные из группы низкого риска далее находятся под динамическим наблюдением, а пациентам из групп промежуточно-го и высокого риска проводят адъювантную внутривезикулярную БЦЖ- или химиотерапию [5].

Частота рецидивирования опухолевого процесса у больных НМИРМП после ТУР весьма велика [6]. Даже при проведении адъювантной терапии вероятность развития рецидива РМП в течение двух лет достигает 60 %, а прогрессирования заболевания до инвазивных форм — 25 % [7]. Помимо медицинских аспектов, связанных с недостаточной эффективностью лечения, актуальным является и экономический аспект. Из-за высокой частоты рецидивов пациенты с РМП нуждаются в проведении дорогостоящих исследований, в том числе инвазивных, с выполнением в дальнейшем неоднократных оперативных вмешательств. Было подсчитано, что суммарные затраты на лечение больного РМП в течение жизни самые высокие по сравнению с лечением остальных типов рака [8, 9].

Большая частота, высокий риск рецидивирования и прогрессирования опухоли обуславливают актуальность повышения эффективности лечения больных НМИРМП. Один из вариантов исследований в данном направлении — изучение возможностей фотодинамической терапии (ФДТ). История ФДТ насчитывает уже более века. Впервые термин «фотодинамическая реакция» использовал в начале 1900 г. профессор Герман фон Таппейнер, директор Мюнхенского фармакологического института. Этому предшествовало открытие им вместе со своим аспирантом Оскаром Раабом кислородзависимого токсического действия флуоресцентного красителя акридина оранжевого на микроорганизмы, причем выраженность этого эффекта зависела от интенсивности освещения. В 1903 г. Г. фон Таппейнер вместе с дерматологом

Альбертом Йесионеком предложили использовать фотодинамический эффект для лечения заболеваний кожи, в том числе опухолей [10]. Этот момент можно считать рождением нового направления в медицине, известного сейчас как ФДТ. Однако затем на несколько десятилетий данный метод лечения активно не использовался и только во второй половине XX в. интерес к нему опять возродился. С этого периода начинается активное изучение возможностей ФДТ в различных областях клинической медицины, проводятся исследования фундаментальных основ его лечебного действия, разрабатываются методики лечения, синтезируются новые фотосенсибилизаторы (ФС) [11]. К 1980-м годам ФДТ уже по праву рассматривается как эффективный метод лечения различных заболеваний, в том числе онкологического профиля.

В основе клинического использования ФДТ лежит взаимодействие трех основных элементов: кислорода, ФС и светового излучения. ФС способен избирательно накапливаться в опухолевой ткани. При воздействии света определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения данного ФС, он активируется, и в облученной опухоли развиваются фотохимические реакции, приводящие к повреждению раковых клеток. При этом соседние здоровые клетки остаются неповрежденными. Основные механизмы противоопухолевого эффекта ФДТ: прямое воздействие на опухолевые клетки, нарушение кровоснабжения опухолей за счет повреждения эндотелия сосудов и активация неспецифического иммунного ответа [12].

Многие аспекты применения ФДТ в клинической практике остаются до конца неясными. При этом не подлежит сомнению, что механизм лечебного действия ФДТ является достаточно сложным и в нем нельзя выделить какой-то один единственный фактор, ответственный за гибель опухолевых клеток. Проведенные исследования позволили установить, что ключевую роль для реализации фотодинамического эффекта играет поглощение молекулами ФС квантов света в присутствии кислорода, что приводит к фотохимическим реакциям двух типов — превращению нетоксичного триплетного кислорода в синглетный (реакция 1-го типа) и образованию большого количества активных кислородсодержащих радикалов (реакция 2-го типа). Синглетной форме кислорода придают ведущее значение в разрушении опухоли и питающих ее сосудов [13]. Известно, что продолжительность жизни синглетного кислорода в биологических системах невелика и не превышает 0,04 мс, а радиус цитотоксического действия составляет около 20 нм [12]. Несмотря на это, даже небольшое количество синглетного кислорода приводит к запуску каскада биохимических и молекулярных реакций, оказывающих цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Гибель опухолевых клеток происходит посредством трех основных механизмов: апоптоза, некроза и аутофагии, причем эти процессы могут активироваться по отдельности или одновременно [14].

Цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеток при проведении ФДТ определяется несколькими параметрами, основными из которых являются тип используемого ФС, внеклеточное или внутриклеточное накопление ФС, доза ФС, мощность излучения, величина интервала времени между введением препарата и воздействием света [15]. Основные клеточные мишени для накопления ФС — митохондрии, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум, лизосомы и клеточные мембраны [15]. Способ проникновения в клетку и внутриклеточные мишени воздействия определяются липофильностью ФС [16]. Если точками приложения ФС становятся митохондрии, с большей вероятностью они вызовут апоптоз клетки, в то время как те ФС, которые нацелены на плазматическую мембрану клетки, в первую очередь будут способствовать ее некрозу [17]. Помимо типа ФС характер гибели опухолевых клеток (апоптоз или некроз) зависит от концентрации ФС, а также дозы облучения. Высокие дозы световой энергии приводят к развитию некроза, а при проведении ФДТ низкими дозами световой энергии запускается механизм апоптоза [18].

При лечении онкологических больных ФДТ используют как самостоятельный метод или в комбинации с хирургическим, лучевым или лекарственным воздействием на опухоль [19]. У больных НМИРМП в настоящее время ФДТ рекомендуют применять в качестве 2-й линии противоопухолевой терапии в случае неэффективности предшествующего лечения, в том числе после назначения БЦЖ [5, 20].

Впервые о возможности применения ФДТ при РМП сообщили J.F. Kelly и M.E. Snell в 1976 г., в качестве ФС был использован гематопорфирин [21]. В 1983 г. японские исследователи Н. Hisazumi и соавт. [22] сообщили о применении ФДТ с использованием производных гематопорфирина и аргонного лазера для лечения 9 пациентов с 46 поверхностными опухолями мочевого пузыря Та-Т1. Авторы отметили зависимость клинического эффекта от размера опухоли и дозы лучевой энергии. Так, при опухолях мочевого пузыря диаметром 1 см и менее воздействие лазерным излучением с плотностью энергии 100–250 Дж/см² привело к полному регрессу новообразования у 5 из 6 пролеченных пациентов. При опухолях диаметром более 2 см авторы рекомендовали использовать следующие параметры ФДТ: доза световой энергии 300 мВт/см², длительность воздействия 5–10 мин или более, суммарная энергоемкость световой дозы 100 Дж/см² или более. При этом ни в одном случае не было отмечено полной деструкции опухоли, если ее размер превышал 2 см [22].

Т. Uchibayashi и соавт. [23] в 1995 г. опубликовали результаты ФДТ с использованием гематопорфирина у 34 пациентов с рефрактерной Сis мочевого пузыря. Через 3 мес. у 25 (73,5 %) больных была отмечена полная регрессия опухоли. В течение 2 лет рецидив РМП был выявлен у 14 (77,8 %) из 18 оставшихся под наблюдением

пациентов. Авторы отметили характерную особенность этих рецидивных новообразований — в большинстве своем они оказались поверхностными с низкой степенью злокачественности, и в последующем этим больным была успешно выполнена ТУР [23].

По мере накопления данных о применении ФДТ с использованием производных гематопротопорфирина стали появляться данные о не всегда удовлетворительной переносимости этого вида лечения. Относительно часто регистрировали реакции фототоксичности, а также фиброз мочевого пузыря в результате его тотального облучения, что существенно ограничивало широкое применение ФДТ [24]. Данное обстоятельство указало на необходимость разработки более безопасной методики ФДТ для лечения больных РМП.

В 1987 г. впервые опубликованы результаты применения 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в качестве ФС для фотодинамической диагностики и ФДТ при злокачественных новообразованиях [25]. Появление 5-АЛК дало дополнительный импульс внедрению ФДТ в клиническую практику для лечения больных РМП. Необходимо отметить, что 5-АЛК сама по себе не является ФС, а представляет собой индуктор синтеза эндогенного ФС протопорфирина IX (ПП IX), имеющего максимальный пик поглощения при длине волны светового излучения 630 нм. При введении 5-АЛК в организм человека в здоровых клетках она подвергается быстрой утилизации, а в опухолевых клетках из-за недостатка фермента феррохелатазы, а также дефицита железа происходит накопление промежуточного продукта биосинтеза гема-ПП-IX. Это приводит к значительной разнице в содержании ПП-IX между опухолевыми и здоровыми клетками, достигающей 10–15-кратной величины [26]. Накопление ПП IX в опухолевой ткани мочевого пузыря происходит в течение 1,5–2 ч после внутривезикулярного введения 5-АЛК. В исследовании *in vitro* и *in vivo* на животных использование 5-АЛК показало высокую противоопухолевую активность при уротелиальном раке, главным образом за счет усиления апоптоза в раковых клетках. 5-АЛК-ФДТ вызывает также гибель неоваскулярных эндотелиальных клеток в опухолевой ткани, при этом влияние на эндотелиальные клетки мелких сосудов в нормальных тканях, окружающих опухоль, отсутствует [27].

Положительные результаты применения 5-АЛК при проведении ФДТ по поводу РМП в эксперименте были подтверждены результатами многочисленных клинических исследований [28–31]. R. Waidelich и соавт. [30] проводили ФДТ на всю поверхность мочевого пузыря 12 пациентам с рецидивирующим РМП pTa G1-3 и Cis с мультифокальной локализацией опухолевых очагов через 2–4,5 ч после внутривезикулярного введения 5-АЛК из расчета суммарной дозы энергии 100 Дж/см². Сразу после облучения выполняли гистологическое исследование тканей. В биоптатах из плоских очагов, подозрительных на наличие опухоли, ни в одном случае

не были обнаружены жизнеспособные раковые клетки, в то время как в биоптатах из папиллярных образований такие клетки выявляли. Контрольные обследования были проведены 11 из 12 пролеченных пациентов, средний срок наблюдения составил 18 мес. У 3 из 7 пациентов с *Cis* и у 2 из 4 пациентов с папиллярными опухолями РМП выявлен не был. Переносимость лечения была удовлетворительная. Ни у одного больного не было зарегистрировано системных побочных эффектов, а также уменьшения емкости мочевого пузыря. Авторы сделали вывод об эффективности и безопасности проведения ФДТ с использованием 5-АЛК при лечении злокачественных образований мочевого пузыря [30].

Результаты российского многоцентрового клинического исследования подтвердили эффективность ТУР опухоли мочевого пузыря в комбинации с интраоперационной ФДТ [31]. 45 пациентам с НМИРМП за 1,5 ч до операции в мочевой пузырь вводили 50 мл 3 % раствора препарата «Аласенс®», содержащего 5-АЛК. Сеанс ФДТ проводили однократно сразу после окончания ТУР путем сочетанного локального облучения ложа удаленной опухоли и диффузного облучения всей слизистой оболочки мочевого пузыря (плотность энергии локального облучения — 100 Дж/см², диффузного облучения — 20 Дж/см²). Переносимость лечения была хорошей, осложнений не зарегистрировано. В течение 12 мес. наблюдения у 35 (78 %) больных, пролеченных по данной методике, отсутствовали рецидивы РМП. Таким образом, интраоперационная ФДТ с использованием Аласенса позволила снизить частоту рецидивирования НМИРМП в течение 1-го года после ТУР до 22 %. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод, что частота рецидивирования НМИРМП после ТУР в комбинации ФДТ по крайней мере не хуже таковой при проведении стандартной адъювантной терапии опухолей мочевого пузыря [26].

Другим ФС для внутривезикулярного введения при проведении ФДТ является гексаминолевулинат (ГАЛ, hexylaminolevulinate). По сравнению с 5-АЛК данный препарат более липофилен, характеризуется быстрым и равномерным поглощением уротелиальными клетками [21]. Непосредственно в опухолевых клетках ГАЛ преобразуется в 5-АЛК. При использовании ГАЛ создается более высокая концентрация ПП-IX в опухолевых клетках по сравнению с применением собственно 5-АЛК [32].

Основной недостаток ФС на основе 5-АЛК — небольшая глубина их проникновения при внутривезикулярном введении (2–3 мм), поэтому область применения этих препаратов ограничена использованием для фотодинамической диагностики, а также ФДТ поверхностного РМП в монорежиме и ФДТ в адъювантном режиме после хирургического лечения больных РМП с высоким риском рецидивирования [33]. В этой связи были разработаны и внедрены в клиническую практику ФС второго поколения, созданные на основе хлоринов — *e6* (Фотодитазин®) и комбинации *e6*, *p6* и пурпурина 5 (Радахлорин®). Они имеют

низкую фототоксичность, максимум поглощения световой энергии при длине волны 662 нм, а фотодинамический эффект развивается в тканях на глубине до 22 мм [34]. Отличительной особенностью этих препаратов является внутривенный способ введения.

Первые результаты ФДТ с Фотодитазином продемонстрировали ее высокую эффективность при лечении НМИРМП [35, 36]. В 2015 г. опубликованы результаты исследования эффективности ФДТ с использованием Фотодитозина у 75 больных НМИРМП, проведенного в клинике урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Всем пациентам выполняли ТУР опухоли мочевого пузыря и проводили интраоперационную ФДТ. Фотодитозин вводили внутривенно капельно из расчета 0,8 мг/кг массы тела за 1,5 ч до оперативного вмешательства. По окончании ТУР опухоли мочевого пузыря проводили локальное облучение зоны резекции и окружающих тканей лазером с длиной волны 662 нм. Доза световой энергии составляла 300–600 Дж/см², мощность излучения 1–2 Вт. Продолжительность сеанса ФДТ зависела от размера опухоли и рассчитывалась индивидуально для каждого пациента. В послеоперационном периоде ни у одного больного не было отмечено местных или системных осложнений ФДТ. Пролеченные пациенты находились под наблюдением в течение 36 мес., в течение которых рецидив РМП был выявлен у 12 % больных основной группы (ТУР + ФДТ), в то время как в группе сравнения (только ТУР) — у 34,4 % пациентов [37].

J.Y. Lee и соавт. [38] проанализировали результаты ФДТ с ФС Радахлорином у 34 пациентов (22 мужчины и 12 женщин) с НМИРМП высокой степени злокачественности, невосприимчивых к БЦЖ-терапии и отказавшихся от цистэктомии. Радахлорин (0,5–0,6 мг/кг) вводили внутривенно за 2–3 ч до ФДТ. Параметры лазерного излучения были следующими: длина волны 662 нм, выходная мощность 1,8 Вт, световая доза 15 Дж/см². Длительность ФДТ варьировала от 16 до 30 мин в зависимости от площади облучения. При контрольных исследованиях через 12 мес. рецидивы РМП отсутствовали у 90,9 % больных, через 24 мес. — у 64,4 %, и через 30 мес. — у 60,1 %. Ни у одного пациента не зарегистрировано серьезных побочных эффектов терапии. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что ФДТ с внутривенным введением ФС Радахлорина является методом выбора для пациентов с НМИРМП, резистентных к БЦЖ-терапии или при наличии индивидуальной непереносимости вакцины БЦЖ.

В работе С.В. Сальниковой и соавт. [39] проведен сравнительный анализ эффективности ФДТ и традиционных методов лечения НМИРМП. В основную группу входили больные, которым выполняли ТУР мочевого пузыря с фотодинамической диагностикой и адъювантной ФДТ. Последнюю проводили по следующей схеме. За 2–3 ч до ТУР внутривенно вводили ФС (хлорин *e6*) в дозировке 1–1,5 мг/кг и после накопления препарата выполняли ТУР обнаруженных опухолей. Затем опять проводили

фотодинамическую диагностику и повторную ТУР подзрительных на рак участков. После этого — ФДТ с использованием излучателя с выходной мощностью 2 Вт, длиной волны 662 нм и световой энергией 200–300 Дж/см². У пролеченных по данной схеме пациентов при контрольных обследованиях через 3 года отсутствовали рецидивы РМП у 78,2 %, а через 5 лет — у 76 %. Полученные данные оказались существенно лучше, чем у пациентов, которым выполняли только ТУР, а также у тех, кому после ТУР была проведена интрапузырная химиотерапия [39].

На базе РГП «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан» проводили лечение больных НМИРМП с использованием ФДТ по следующей схеме. Всем пациентам выполняли ТУР опухоли мочевого пузыря. До операции в течение 30 мин внутривенно вводили ФС, после чего через 2 ч после введения препарата проводили внутривенную фотомодификацию крови с помощью лазерного аппарата «Лакта-Милон» с выходной мощностью 0,1 Вт, время экспозиции 30 мин. Через 3–4 ч после введения ФС проводили сеанс локального облучения опухоли в дозе 100–600 Дж/см², длиной волны 660–670 нм. При контрольной цистоскопии, выполненной через 3 мес. после ТУР, во всех наблюдениях зарегистрирована полная регрессия опухолей без рецидива заболевания [40, 41].

Таким образом, в настоящее время применение ФДТ, в том числе при лечении НМИРМП, доказало свою эффективность. Основные преимущества ФДТ РМП: 1) рентабельность; 2) избирательность воздействия; 3) хорошая переносимость; 4) возможность многократного повторения;

5) возможность сочетания фотодинамической диагностики и терапии [33]. Последнее направление, фотодинамическая тераностика, представляется чрезвычайно перспективным, поскольку позволяет уменьшать число диагностических ошибок, определять границы опухоли, учитывать мультицентричность роста РМП и проводить интраоперационную ФДТ в качестве противорецидивного лечения [42].

Многолетний опыт использования ФДТ при лечении больных НМИРМП доказал свою высокую эффективность и безопасность. В настоящее время во многих странах проводятся исследования, направленные на увеличение селективности ФС за счет их связывания с молекулами, имеющими сродство к опухолевым тканям и обладающими цитотоксическими свойствами. Внедрение новых технологий ФДТ еще больше повысит эффективность этого перспективного метода лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 // *Eur J Cancer*. 2013. Vol. 49, No. 6. P. 1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017 // *CA Cancer J Clin*. 2017. Vol. 67, No. 1. P. 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Tan W.S., Rodney S., Lamb B., et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: A comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia // *Cancer Treat Rev*. 2016. Vol. 47. P. 22–31. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.05.002
4. Babjuk M., Burger M., Compérat E., et al; European Association of Urology. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guideline [Интернет]. 2021. Режим доступа: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>. Дата обращения: 20.12.2021.
5. Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации МЗ РФ [Интернет]. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_2. Дата обращения: 20.12.2021.
6. Herr H.W. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy // *J Urol*. 2005. Vol. 174, No. 6. P. 2134–2137. DOI: 10.1097/01.ju.0000181799.81119.fc
7. Chamie K., Litwin M.S., Bassett J.C., et al. Urologic Diseases in America Project. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis // *Cancer*. 2013. Vol. 119, No. 17. P. 3219–3227. DOI: 10.1002/cncr.28147
8. Avritscher E.B., Cooksley C.D., Grossman H.B., et al. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications // *Urology*. 2006. Vol. 68, No. 3. P. 549–553. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.062
9. Sievert K.D., Amend B., Nagele U., et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? // *World J Urol*. 2009. Vol. 27, No. 3. P. 295–300. DOI: 10.1007/s00345-009-0395-z
10. Jesionek A., von Tappeiner H. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen // *Dtsch Arch Klin Med*. 1905. Vol. 82. P. 223–226. (In German)
11. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics*. 2016. Vol. 5, No. 2. P. 26–37.
12. Moan J., Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen // *Photochem Photobiol*. 1991. Vol. 53, No. 4. P. 549–553. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1991.tb03669.x
13. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических

- больных // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015. Vol. 4, No. 2. P. 9–16. DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-9-16
14. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer // *Cancers (Basel)*. 2011. Vol. 3, No. 2. P. 2516–2539. DOI: 10.3390/cancers3022516
15. Oleinick N.L., Evans H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms // *Radiat Res*. 1998. Vol. 150, No. 5. P. S146–S156.
16. Castano A.P., Demidova T.N., Hamblin M.R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005. Vol. 2, No. 1. P. 1–23. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00030-X
17. Nowis D., Makowski M., Stokłosa T., et al. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy // *Acta Biochim Pol*. 2005. Vol. 52, No. 2. P. 339–352.
18. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how // *Photochem Photobiol Sci*. 2002. Vol. 1, No. 1. P. 1–21. DOI: 10.1039/b108586g
19. Жарков В.В., Приступа Д.В., Малькевич В.Т. Фотодинамическая терапия в онкологии. Фотодинамическая терапия рака легкого // *Онкологический журнал*. 2015. Vol. 9, No. 1. P. 84–93.
20. Alsaab H.O., Alghamdi M.S., Alotaibi A.S., et al. Progress in Clinical Trials of Photodynamic Therapy for Solid Tumors and the Role of Nanomedicine // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, No. 10. P. 2793. DOI: 10.3390/cancers12102793
21. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // *J Urol*. 1976. Vol. 115, No. 2. P. 150–151. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59108-9
22. Hisazumi H., Misaki T., Miyoshi N. Photoradiation therapy of bladder tumors // *J Urol*. 1983. Vol. 130, No. 4. P. 685–687. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)51403-2
23. Uchibayashi T., Koshida K., Kunimi K., Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma *in situ* of the bladder // *Br J Cancer*. 1995. Vol. 71, No. 3. P. 625–628. DOI: 10.1038/bjc.1995.122
24. Yamamoto S., Fukuhara H., Karashima T., Inoue K. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic diagnosis of bladder cancer: Diagnostic accuracy and safety // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020. Vol. 32. P. 101999. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101999
25. Malik Z., Lugaci H. Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins // *Br J Cancer*. 1987. Vol. 56, No. 5. P. 589–595. DOI: 10.1038/bjc.1987.246
26. Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., и др. Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Урологические ведомости*. 2021. Т. 11, № 2. С. 163–174. DOI: 10.17816/uroved58165
27. Inoue K., Fukuhara H., Kurabayashi A., et al. Photodynamic therapy involves an antiangiogenic mechanism and is enhanced by ferrochelatase inhibitor in urothelial carcinoma // *Cancer Sci*. 2013. Vol. 104, No. 6. P. 765–772. DOI: 10.1111/cas.12147
28. Shackley D.C., Briggs C., Gilhooley A., et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic // *BJU Int*. 2002. Vol. 89, No. 7. P. 665–670. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02743.x
29. Berger A.P., Steiner H., Stenzl A., et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study // *Urology*. 2003. Vol. 61, No. 2. P. 338–341. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02123-4
30. Waidelich R., Beyer W., Knüchel R., et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source // *Urology*. 2003. Vol. 61, No. 2. P. 332–337. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02164-7
31. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial) // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016. Vol. 16. P. 106–109. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
32. Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F., et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives // *Photochem Photobiol*. 2006. Vol. 82, No. 4. P. 994–1015. DOI: 10.1562/2006-02-03-IR-794
33. Слесаревская М.Н., Соколов А.В., Кузьмин И.В. Фотосенсибилизаторы в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний // *Урологические ведомости*. 2013. Т. 3, № 4. С. 10–13. DOI: 10.17816/uroved3410-13
34. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая терапия: основные принципы и механизмы действия // *Урологические ведомости*. 2012. Т. 2, № 3. С. 24–28. DOI: 10.17816/uroved2324-28
35. Ягудаев Д.М., Гейниц А.В., Мартов А.Г., Сорокатый А.Е. Первые результаты применения фотодинамической терапии при раке мочевого пузыря // *Лазерная медицина*. 2004. № 3. С. 242.
36. Каган О.Ф., Хейфец В.Х., Плеханов А.Ю. Опыт нового метода фотодинамической терапии поверхностного рака мочевого пузыря // *Онкоурология*. 2011. № 3. С. 80–85.
37. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Опыт применения фотодинамической терапии в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря // *Урологические ведомости*. 2012. Т. 2, № 4. С. 12–15. DOI: 10.17816/uroved2412-15
38. Lee J.Y., Diaz R.R., Cho K.S., et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy // *J Urol*. 2013. Vol. 190, No. 4. P. 1192–1199. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.077
39. Сальникова С.В., Иванченко Л.П., Лопырев А.И., и др. Место фотодинамики в комплексном лечении мышечно-неинвазивного уротелиального рака // *Кремлевская медицина*. 2020. № 1. С. 16–21. DOI: 10.26269/t8xc-wd12
40. Шаназаров Н.А., Шолох П.И., Ахметзакиров Р.Р., и др. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря // *Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының хабаршысы*. 2019. № 3. С. 68.
41. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Шолох П.И., и др. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря / Сборник тезисов VII съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием (17–18 октября 2019 г., г. Нур-Султан) // *Онкология и радиология Казахстана*. 2019. № S. С. 68.
42. Бабаев А.Б., Лоран О.Б. Фотодинамическая терапистика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *РМЖ*. 2019. Т. 27, № 2. С. 61–64.

REFERENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
3. Tan WS, Rodney S, Lamb B, et al. Management of non-muscle invasive bladder cancer: A comprehensive analysis of guidelines from the United States, Europe and Asia. *Cancer Treat Rev*. 2016;47:22–31. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.05.002
4. Babjuk M., Burger M., Compérat E., et al; European Association of Urology. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). EAU Guideline. [Internet]. 2021. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7>. Cited: 2022 Jan 12.
5. Rak mochevogo puzyrja. Klinicheskie rekomendacii MZ RF [Internet]. 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_2. Cited: 2022 Jan 12.
6. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*. 2005;174(6):2134–2137. DOI: 10.1097/01.ju.0000181799.81119.fc
7. Chamie K, Litwin MS, Bassett JC, et al. Urologic Diseases in America Project. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis. *Cancer*. 2013;119(17):3219–3227. DOI: 10.1002/cncr.28147
8. Avritscher EB, Cooksley CD, Grossman HB, et al. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology*. 2006;68(3):549–553. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.062
9. Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol*. 2009;27(3):295–300. DOI: 10.1007/s00345-009-0395-z
10. Jesionek A, von Tappeiner H. On the treatment of skin carcinomas with fluorescent substances. *Dtsch Arch Klin Med*. 1905;82: 223–226. (In German)
11. Filonenko EV, Serova LG. Photodynamic therapy in clinical practice. *Biomedical Photonics*. 2016;5(2):26–37. (In Russ.)
12. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem Photobiol*. 1991;53(4):549–553. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1991.tb03669.x
13. Akopov AL, Kazakov NV, Rusanov AA, Karlson A. The mechanisms of photodynamic action for treating of cancer patients. *Photodynamic therapy and photodiagnosis*. 2015;4(2):9–16. (In Russ.) DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-9-16
14. Mroz P, Yaroslavsky A, Kharkwal GB, Hamblin MR. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2516–2539. DOI: 10.3390/cancers3022516
15. Oleinick NL, Evans HH. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. *Radiat Res*. 1998;150(5): S146–S156.
16. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(1):1–23. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00030-X
17. Nowis D, Makowski M, Stokłosa T, et al. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. *Acta Biochim Pol*. 2005;52(2):339–352.
18. Oleinick NL, Morris RL, Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem Photobiol Sci*. 2002;1(1):1–21. DOI: 10.1039/b108586g
19. Zharkov VV, Pristupa DV, Mal'kevich VT. Photodynamic therapy in oncology. Photodynamic therapy for lung cancer. *Onkologicheskij zhurnal*. 2015;9(1):84–93. (In Russ.)
20. Alsaab HO, Alghamdi MS, Alotaibi AS, et al. Progress in Clinical Trials of Photodynamic Therapy for Solid Tumors and the Role of Nanomedicine. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2793. DOI: 10.3390/cancers12102793
21. Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1976;115(2):150–151. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)59108-9
22. Hisazumi H, Misaki T, Miyoshi N. Photoradiation therapy of bladder tumors. *J Urol*. 1983;130(4):685–687. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)51403-2
23. Uchibayashi T, Koshida K, Kunimi K, Hisazumi H. Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma *in situ* of the bladder. *Br J Cancer*. 1995;71(3):625–628. DOI: 10.1038/bjc.1995.122
24. Yamamoto S, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic diagnosis of bladder cancer: Diagnostic accuracy and safety. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;32:101999. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101999
25. Malik Z, Lugaci H. Destruction of erythroleukaemic cells by photo-activation of endogenous porphyrins. *Br J Cancer*. 1987;56(5):589–595. DOI: 10.1038/bjc.1987.246
26. Kasymov BG, Shanazarov NA, Muratov TM, et al. Photodynamic diagnostics of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2021;11(2):163–174 (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved58165
27. Inoue K, Fukuhara H, Kurabayashi A, et al. Photodynamic therapy involves an antiangiogenic mechanism and is enhanced by ferro-chelataze inhibitor in urothelial carcinoma. *Cancer Sci*. 2013;104(6): 765–772. DOI: 10.1111/cas.12147
28. Shackley DC, Briggs C, Gilhooley A, et al. Photodynamic therapy for superficial bladder cancer under local anaesthetic. *BJU Int*. 2002;89(7):665–670. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02743.x
29. Berger AP, Steiner H, Stenzl A, et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology*. 2003;61(2):338–341. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02123-4
30. Waidelich R, Beyer W, Knüchel R, et al. Whole bladder photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid using a white light source. *Urology*. 2003;61(2):332–337. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02164-7
31. Filonenko EV, Kaprin AD, Alekseev BY, et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;16:106–109. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
32. Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives. *Photochem Photobiol*. 2006;82(4):994–1015. DOI: 10.1562/2006-02-03-IR-794
33. Slesarevskaya MN, Sokolov AV, Kuzmin IV. Photosensitizer in diagnostic and treatment of oncological diseases. *Urologicheskie vedomosti*. 2013;3(4):10–13. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved3410-13

34. Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Photodynamic therapy (PDT): The main principles and mechanism of action. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(3):24–28. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved2324-28
35. Yagudajev DM, Geinitz AV, Martov AG, Sorokatiy AE. The first results of PDT used for urinary bladder cancer. *Laser Medicine*. 2004; 8(3):242 (In Russ.)
36. Kagan OF, Kheifets VKh, Plekhanov AYU. Experience with a novel photodynamic therapy technique for superficial bladder carcinoma. *Oncourology*. 2011;(3):80–85. (In Russ.)
37. Slesarevskaya MN, Sokolov AV. Experience of application of photodynamic therapy in the combined treatment of superficial bladder cancer. *Urologicheskie vedomosti*. 2012;2(4):12–15. (In Russ.) DOI: 10.17816/uroved2412-15
38. Lee JY, Diaz RR, Cho KS, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *J Urol*. 2013;190(4):1192–1199. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.077
39. Salnikova SV, Ivanchenko LP, Lopyrev AI, et al. Place of photodynamic therapy in the complex treatment of muscular non-invasive urothelial cancer. *Kremlin Medicine Journal*. 2020;(1):16–21. (In Russ.) DOI: 10.26269/t8xc-wd12
40. Shanazarov NA, Sholokh PI, Akhmetzakirov RR, et al. Opyt primeneniya fotodinamicheskoy terapii pri lechenii poverkhnostnykh form raka mochevogo puzyrya. *Оңтүстік қазақстан медицина академиясы хабаршы*. 2019;(3):68. (In Russ.)
41. Benberin VV, SHanazarov NA, SHoloh PI, et al. Opyt primeneniya fotodinamicheskoy terapii pri lechenii poverkhnostnykh form raka mochevogo puzyrya. Proceedings of the VII Congress of Oncologists of Kazakhstan with international participation (2019 Oct 17–18, Nur-Sultan). *The Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2019;(Suppl.):68 (In Russ.)
42. Babaev AB, Loran OB. Photodynamic therapy with the domestic fluorescent video system of non-muscle invasive bladder cancer. *Russian Medical Journal*. 2019;27(2):61–66. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Павел Сергеевич Кызласов**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>;
eLibrary SPIN: 6806-7913; Scopus: 57196124148;
e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Бахтияр Галыулы Касымов, врач-уролог;
e-mail: b_kasymov@bk.ru

Насрулла Абдуллаевич Шаназаров, д-р мед. наук,
профессор, врач-онколог; eLibrary SPIN: 6224-3395;
e-mail: nasrulla@inbox.ru

Тимур Муратулы Муратов, канд. мед. наук,
врач-уролог; e-mail: ttimeke@mail.ru

Гулнур Даниярқызы Даниярова, специалист Центра роботизированной хирургии; e-mail: gulnur_011091@mail.ru

Акылбек Муратбекович Жумакаев, врач-уролог,
врач-онколог; e-mail: Akylbek_89@mail.ru

Анастасия Андреевна Кажера, врач-уролог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-4066>;
eLibrary SPIN: 5053-0440; e-mail: Kazhera@inbox.ru

Маргарита Николаевна Слесаревская, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>;
eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211;
e-mail: mns-1971@yandex.ru

Игорь Валентинович Кузьмин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300; e-mail: kuzminigor@mail.ru

Сальман Хасунович Аль-Шукри, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837; Scopus: 6506423220; e-mail: alshukri@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Pavel S. Kyzlasov**, Dr. Sci. (Med.);
address: 23, Marshala Novikova st., Moscow, 123098, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-6198>;
eLibrary SPIN: 6806-7913; Scopus: 57196124148;
e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru

Bahtijar G. Kasymov, Urologist;
e-mail: b_kasymov@bk.ru

Nasrulla A. Shanazarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist;
eLibrary SPIN: 6224-3395; e-mail: nasrulla@inbox.ru

Timur M. Muratov, Cand. Sci. (Med.),
Urologist; e-mail: nasrulla@inbox.ru.

Gulnur D. Daniyarova, Specialist of the Center for Robotic Surgery; e-mail: gulnur_011091@mail.ru

Akylbek M. Zhumakayev, Urologist, Oncologist;
e-mail: Akylbek_89@mail.ru

Anastasia A. Kazhera, urologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-4066>;
eLibrary SPIN: 5053-0440; e-mail: Kazhera@inbox.ru

Margarita N. Slesarevskaya, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4911-6018>;
eLibrary SPIN: 9602-7775; Scopus: 57196117211;
e-mail: mns-1971@yandex.ru

Igor V. Kuzmin, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7724-7832>; eLibrary SPIN: 2684-4070; Scopus: 56878681300; e-mail: kuzminigor@mail.ru

Salman Kh. Al-Shukri, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0542>; eLibrary SPIN: 2041-8837; Scopus: 6506423220; e-mail: alshukri@mail.ru