

УДК 621.391.837.681.3]:[621 + 681:723

Видеоэндоскопическая система для фотодинамической тераностики центрального рака легкого

© 2019 г. **Г. В. Папаян***, **, канд. техн. наук; **А. Л. Акопов***, доктор мед. наук;
С. Е. Гончаров***; **А. В. Струй***; **Н. В. Казаков***

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

**Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

*** ООО Милон-лазер, Санкт-Петербург

E-mail: pgarry@mail.ru

Поступила в редакцию 07.04.2019

DOI:10.17586/1023-5086-2019-86-07-27-34

Тераностика является новым направлением медицины, объединяющим терапию и диагностику. Описывается видеоэндоскопическая система, предназначенная для фотодинамической тераностики злокачественных опухолей дыхательных путей, в которой лечебная часть выполняется методом фотодинамической терапии с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда (видимая область) и индоцианина зеленого (ближняя инфракрасная область), а диагностическая — путем применения этих же препаратов, но уже в качестве флуоресцентных маркеров опухоли. Система построена на базе стандартного бронхофиброскопа с использованием в качестве источников света нескольких диодных лазеров, обеспечивающих фотодинамическое воздействие, возбуждение флуоресценции и наблюдение в отраженном белом свете. Визуализация осуществляется мультиспектральной видеосистемой, позволяющей по флуоресцентной картине проводить прицельное облучение опухоли и контролировать дозу энергии облучения по ослаблению яркости свечения фотосенсибилизатора. Возможности системы иллюстрируются клиническими примерами.

Ключевые слова: флуоресцентная эндоскопия, фотодинамическая терапия, тераностика, рак легкого.

Коды OCIS: 170.0110, 170.6280

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли дыхательных путей являются одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний: 5-летняя выживаемость таких пациентов не превышает 15% [1]. Ключевым фактором повышения эффективности помощи больным раком любой локализации является его ранняя диагностика. В настоящее время основным методом ранней диагностики рака легкого является компьютерная томография, которая, однако, не решает проблему выявления скрытых, рентгенонегативных форм центрального рака легкого (ЦРЛ), составляющих 30% от общего их числа. Рутинная бронхоскопия, выполняемая в белом свете, часто не справляется с задачей раннего выявления опухолевых участков. Одним из перспективных направлений ранней диагностики

ЦРЛ и предраковых изменений является бронхоскопия в свете флуоресценции [2].

Флуоресценция ткани может быть обусловлена эндогенными флуорофорами и внешними агентами. В первом случае ее принято называть автофлуоресценцией (АФ). Излучение АФ приходится на сине-зеленую область спектра и в основном определяется двумя компонентами дыхательной цепи клетки — пиридиннуклеотидом (NADH) и флавопротеидом (FP), свечение которых зависит от метаболического состояния ткани [3]. Поскольку метаболизмы раковых и нормальных клеток отличаются, эти вещества могут выполнять функцию маркеров злокачественной трансформации. Такая возможность была впервые оценена с помощью специально разработанного для этой цели в ГОИ им. С.И. Вавилова в 1982 г. двухволнового микро-

флуориметра [4]. Было установлено, что интенсивность флуоресценции NADH и FP в опухолях желудочно-кишечного тракта и матки в 2–5 раз слабее АФ здоровой ткани. Применительно к опухолям бронхов возможность АФ-диагностики была также показана Alfano R.R. и его коллегами в 1984 г. [5]. В указанной работе измерения выполнялись методом лазерной флуоресцентной спектроскопии. Этот метод требует при поиске опухолевого участка и границ его распространения множественного касания оптическим зондом поверхности исследуемого органа, что существенно затрудняет диагностическую процедуру. Более эффективной является диагностика, основанная на анализе изображений.

Первая видеосистема для внутрипросветной АФ-диагностики рака легкого LIFE (*Lung Imaging Fluorescence Endoscope*) была создана в Канаде в 1991 г. на основе обычного волоконного эндоскопа [6]. В ней в качестве источника возбуждения флуоресценции применен гелий-кадмиевый лазер (442 нм), а для приема изображений — две высокочувствительные телевизионные камеры, осуществляющие захват АФ-изображений в различных спектральных областях, что использовалось для уменьшения влияния дистанции до объекта и угла его освещения. Первые результаты АФ-эндоскопической диагностики раннего рака легкого показали возможность обнаружения опухолей размером от 1,5 до 3 мм, которые абсолютно незаметны при обычной бронхоскопии [7]. Этот факт послужил стимулом для создания ряда промышленных приборов: *Onco-LIFE (Xillix Technologies Corp. Canada)*, *Autofluorescence Imaging — AFI (Olympus Co, Japan)*, *Storz D-Light AF (Karl Storz, Germany)*, *SAFE-3000 (Pentax Co, Japan)*, *EVIS LUCERA ELITE Bronchoscopy (Olympus Co, Japan)*. Два последних прибора относятся к видеоэндоскопам нового поколения — электронным эндоскопам, в которых приемником служит миниатюрная камера, установленная на дистальном конце эндоскопа, что по сравнению с волоконным эндоскопом существенно повышает разрешающую способность приборов и улучшает качество изображения. Эти эндоскопы отличаются также возможностью одновременного наблюдения объекта в свете АФ и в белом свете.

В системе SAFE-3000 такие мультимодальные исследования проводятся путем периодического переключения источника возбуждения АФ (лазер 408 нм) и источника белого света (ксеноновая лампа) синхронно с кадровой разверткой видеосистемы. Захваченные кадры отображаются на экране в виде расположенных рядом двух изображений — обычного и флуоресцентного. Разделение сигналов во времени используется также в EVIS LUCERA SPECTRUM BF-F260, но результирующая картина формируется иначе. В этом случае возбуждение АФ проводится излучением с широкой спек-

тральной полосой (390–470 нм), а ее регистрация в узком спектральном интервале (540–560 нм), в котором расположены Q-полосы поглощения гемоглобина. Цветной кадр (RQB) выходе системы формируется следующим образом: в канал G посылается флуоресцентное изображение, а в каналы В и R — соответствующие монохромные изображения из кадра белого света. В комбинированном изображении нормальная слизистая оболочка выглядит светло-зеленой, на не нормальная (например, при гиперплазии и злокачественных напряжениях) — пурпурной. Вне зависимости от вида картины, отображаемой на экране, в основе АФ-диагностики лежит эффект снижения интенсивности флуоресценции в патологическом очаге [8], что в основном обусловлено высокой васкуляризацией поверхностного эпителия в зоне злокачественного роста [9].

Что касается диагностической ценности АФ-бронхоскопии, то в настоящее время признано, что хотя она по сравнению с обычным исследованием в белом свете характеризуется вдвое более высокой чувствительностью, ее специфичность из-за возможности принять воспалительные изменения за дисплазию и рак весьма низка [10]. К недостатку АФ-диагностики можно также отнести низкую интенсивность АФ-свечения.

Преодолеть указанные недостатки можно за счет введения в организм флуоресцентно-контрастного вещества, способного избирательно накапливаться в опухоли и либо самостоятельно флуоресцировать, либо стимулировать флуоресценцию какого-либо эндогенного флуорофора. Этими свойствами обладают фотосенсибилизаторы (ФС), применяемые при фотодинамической терапии (ФДТ) для разрушения опухоли под действием света. Диагностику, основанную на стимулированной извне флуоресценции, называют лекарственной флуоресцентной диагностикой, или фотодинамической диагностикой (ФДД). Вызванная ФС флуоресценция, по сравнению с АФ, является более интенсивной, а спектр ее эмиссии смещен в длинноволновую сторону. Оба фактора способствуют увеличению контраста и, следовательно, благоприятствуют диагностике.

Наиболее пригодными для ФДД рака легких оказались ФС хлоринового ряда. Наши пилотные исследования, начатые в 2010 г., показали, что в опухолевом очаге наблюдается красная флуоресценция, благодаря которой его легко визуально отличить от здоровой слизистой бронхов, представленной в сине-зеленых тонах. К настоящему времени накоплен значительный опыт, подтверждающий целесообразность применения хлориновых ФС при злокачественных поражениях дыхательных путей как для ФДТ, так и для флуоресцентной диагностики [11–16].

Перспективным ФС с нашей точки зрения также является индоцианин зеленый (ИЦЗ). Этот ме-

дицинский краситель поглощает и флуоресцирует в ближней инфракрасной (БИК) области спектра (соответственно, 750–810 и 820–850 нм), что обеспечивает более глубокое проникновение излучения в ткань [17–20]. Возможность использования ИЦЗ для флуоресцентной диагностики и ФДТ нами показана в эксперименте на крысиной модели лимфосаркомы Плисса [21]. Клиническому применению ИЦЗ в торакальной хирургии посвящено ряд исследований [22–25], в том числе для контроля приживаемости трансплантата трахеи с помощью БИК флуоресцентного бронхоскопа [24, 25].

Признанные эксперты в области борьбы с раком легкого — К. Moghissi и К. Dixon [26], как и многие другие авторы [27, 28], указывают, что одним из важных направлений развития методик диагностики и лечения, способных увеличить срок жизни пациентов, является «*Image-guided surgery (IGS) and therapy (IGT)*». То есть, существующие лечебные процедуры будут более результативными, если они будут выполняться под контролем средств, обеспечивающих более четкую визуализацию опухолевого участка, в том числе и в процессе лечения.

Применительно к ЦРЛ этим условиям отвечает разрабатываемая нами в последние годы технология фотодинамической тераностики (ФТ), суть которой заключается в объединении ФДТ и флуоресцентной диагностики в единый процесс с использованием в качестве тераностического агента общего ФС. Фотодинамическая тераностика обеспечивает возможность выявления раковых очагов, прицельного их облучения, а также возможность контроля эффективности фотодинамического воздействия по степени ослабления флуоресценции вследствие выгорания ФС (*photobleaching*) [29–33]. Все это способствует повышению эффективности лечения. Немаловажной является и потенциальная экономическая эффективность данной технологии: при выполнении обеих процедур применяется один и тот же препарат, суммарная длительность процедур уменьшается, а в аппаратуре, необходимой для диагностики и лечения, используются общие элементы, снижающие ее стоимость.

В данной работе описывается экспериментальная система для ФТ ЦРЛ. Возможности системы иллюстрируются клиническими примерами.

СИСТЕМА

Система представляет собой построенную на базе бронхофиброскопа лазерную видеоэндоскопическую мультимодальную платформу. Оптические параметры системы оптимизированы для использования препаратов на основе хлорина е6 и ИЦЗ. Возбуждение видимой флуоресценции (АФ и хлорины) проводится лазерным излучением с длиной

волны 405 нм, а возбуждение БИК флуоресценции (ИЦЗ) — лазером с длиной волны излучения 808 нм. Для фотодинамического облучения с хлорином применяется лазер 660 нм, а с ИЦЗ — тот же лазер, что и для возбуждения его флуоресценции (808 нм). Наблюдение в отраженном белом свете осуществляется с помощью RGB-лазера. Доставка всех диагностических излучений осуществляется через осветительный канал эндоскопа, в который излучение подается по одному и тому же моноволокну. Видеосистема для одновременного наблюдения обычной картины и картины в свете флуоресценции в реальном времени построена на основе общей цифровой телекамеры. В приборе, в основном, используются стандартные модули, что способствует снижению его стоимости и упрощает модернизацию.

Схема лазерной видеоэндоскопической системы для ФТ рака легкого представлена на рис. 1. В ней формирование изображения происходит с помощью бронхофиброскопа (*Pentax FB 15RBS; HOYA Group, Japan*). К его окуляру через оптический адаптер (фокусное расстояние 20 мм) с блокирующими светофильтрами (F405, F808) присоединена телекамера (*acA720-520uc; Basler AG, Germany*). Для освещения объекта (слизистая бронхов, трахеи) используется специально разработанный многоволновый лазерный аппарат. В нем установлен управляемый контроллером блок лазерных модулей с излучателями на четыре длины волны (405, 450, 520, 635 нм). Излучение с длиной волны 405 нм предназначено для возбуждения

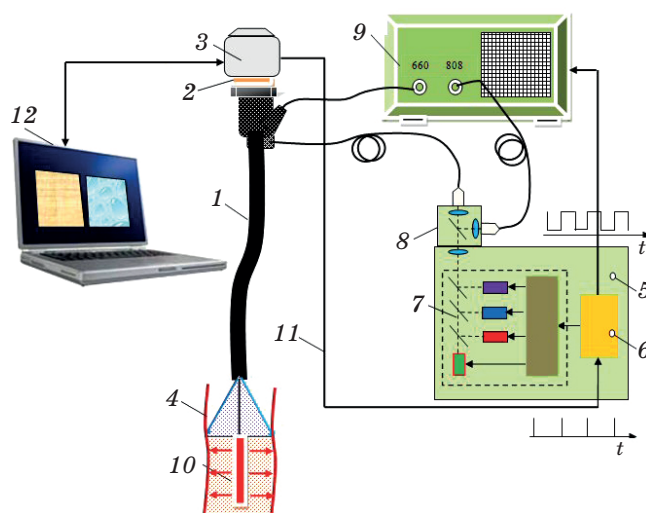


Рис. 1. Схема лазерной видеоэндоскопической системы для ФТ рака легкого. 1 — бронхофиброскоп, 2 — оптический адаптер с блокирующими фильтрами, 3 — телекамера, 4 — объект, 5 — многоволновый лазерный аппарат, 6 — контроллер, 7 — блок лазерных модулей, 8 — оптический смеситель, 9 — лазерный аппарат «Лакта-Милон» 660/808 нм, 10 — наконечник световодного инструмента с цилиндрическим диффузором, 11 — сигнал кадровой синхронизации, 12 — компьютер.

видимой флуоресценции (АФ, хлорины), а с длинами волн 450, 520 и 635 нм — для формирования изображений в отраженном белом свете. Излучение из многоволнового лазера, прошедшее последовательно через дихроичное зеркало оптического смесителя и волоконно-оптический кабель, подается на вход осветительного канала эндоскопа. С его выхода осуществляется освещение объекта.

Кроме многоволнового лазера в состав системы входит также двухволновый лазерный аппарат (Лахта-Милон 660/808; ООО «Квалитек», Россия). Излучение длиной волны 808 нм, предназначенное для работы с ИЦЗ, поступает через световодный кабель в оптический смеситель, где с помощью согласующей оптики объединяется с излучением многоволнового лазера. Это позволяет вместе с ИЦЗ возбуждать хлорины и наблюдать суммарное флуоресцентное изображение (БИК + видимое) вместе с обычной картиной в белом свете. Излучение другого канала — 660 нм, обеспечивающее лечебное фотодинамическое воздействие, поступает через инструментальный канал эндоскопа с помощью световода, оснащенного цилиндрическим диффузором на конце. Наконечник представляет собой кварцевый капилляр диаметром 1,75 мм, длиной 10 мм с рассеивающей средой внутри, что позволяет проводить равномерное облучение стенок бронха соответствующей длины. При необходимости увеличить зону облучения проводится сканирование. Лазерный аппарат излучает в импульсно-периодическом режиме. Работа его синхронизирована с разверткой камеры с помощью кадровых синхроимпульсов, поступающих в контроллер, где они преобразуются в сигналы t_1 и t_2 , обеспечивающие поочередное включение лазеров возбуждения и белого света. Изменение длительности включения лазеров в пределах длительности кадра позволяет регулировать среднюю мощность излучения от 0 до 100%, а поочередное их включение — осуществлять раздельный захват четных и нечетных кадров. Видеосигналы в цифровом виде поступают в компьютер с помощью высокоскоростного интерфейса USB 3.0.

На экране компьютера, оснащенного программой Win2, формируется двухоконная телевизионная картина, в которой кадры, полученные в свете флуоресценции и в отраженном белом свете, размещаются рядом. Программа Win2 является одним из модулей пакета программ MMC Soft [34], предназначенного для формирования, обработки и анализа баз данных, основанных на изображениях. Модуль Win2 обеспечивает работу камеры в режиме двухпоточковой видеорегистрации с разделением во времени, запись одно- и двухкадровых фото- и видеоизображений, измерение интенсивности сигналов, автоматическую регулировку мощности лазеров.

Спектральные характеристики элементов системы приведены на рис. 2. Кривые R, G и B являются кривыми спектральной чувствительности цветных каналов КМОП-сенсора IMX287 (Sony) камеры acA720-520uc (Basler). Для регистрации БИК флуоресценции из этой камеры извлечен фильтр ИК отсечки и вместо него установлен режекторный фильтр, блокирующий возбуждающее лазерное излучение L808. Для блокировки коротковолнового возбуждения L405 используется ступенчатый фильтр с полосой пропускания 420–950 нм, в которой находятся излучения RGB-лазеров (L450, L532, L635), формирующих картину в белом свете и эмиссионные спектры АФ (3), хлорина е6 (4) и ИЦЗ (5). Лазерное излучение L660 нм при

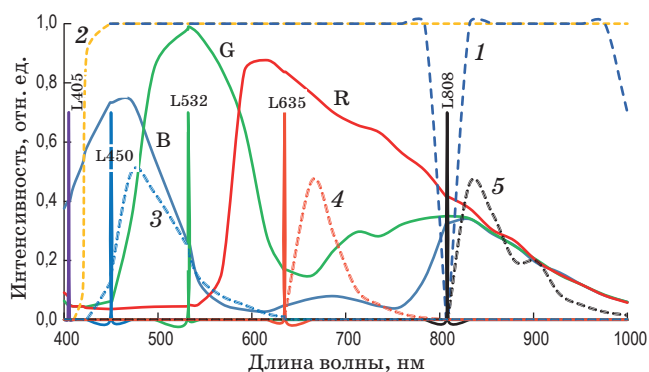


Рис. 2. Спектральная характеристика системы при флуоресцентных исследованиях. R, G, B — кривые спектральной чувствительности сенсоров телекамеры, L405, L450, L532, L635, L808 — излучения лазерных модулей, 1 и 2 — спектры пропускания блокирующих излучения L405 и L808 светофильтров, 3–5 — спектры флуоресцентной эмиссии АФ, хлорина е6 и ИЦЗ соответственно.



Рис. 3. Видеоэндоскопическая система при проведении лазерной ФТ бронхов.

ФДТ не блокируется, поскольку в периоды, когда лазер находится во включенном состоянии, телевизионная система отображает предшествующий кадр, когда лазер выключен.

На рис. 3 представлен внешний вид видеоэндоскопической системы при выполнении лазерной ФТ бронхов.

ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На установке проведено 6 исследований пациентов с ЦРЛ. В качестве ФС использовался препарат Радхлорин, в котором действующим веществом является хлорин е6. Препарат в дозе 1 мг/кг массы тела больного вводился внутривенно за 2–3 час до начала операции. На рис. 4 представлены парные фотографии в белом свете (левый столбец) и в свете флуоресценции (правый столбец), полученные при исследовании пациентов № 1 и № 2, у которых гистологически подтвержден центральный плоскоклеточный рак легкого III стадии. Фотография на рис. 4а относится к случаю, когда злокачественный участок легко визуализируется при обычной бронхоскопии в белом свете. Соответствующие места в свете флуоресценции (рис. 4б) в результате повышенного накопления ФС в опухолевой ткани выглядят ярко-красными. В здоровой слизистой бронха накопления нет, и поэтому она обладает только сине-зеленым свечением, обусловленным АФ (рис. 4е, з).

Фотографии на рис. 4в, г иллюстрируют диагностические возможности флуоресцентной визуализации с хлорином е6: опухолевые участки, абсолютно не заметные в обычном свете (рис. 4в), за счет наличия красной компоненты отчетливо видны в свете флуоресценции (рис. 4г). Обращают на себя внимание также темные участки на рис. 4з (обозначены кружками). Они, согласно критериям АФ-диагностики, должны быть приняты за опухоли, но таковыми не являются. Этот ложноположительный случай иллюстрирует низкую специфичность АФ-диагностики.

Фотографии на рис. 5б, г показывают возможность контроля фотодинамического воздействия на опухоль по эффекту выгорания ФС. Облучение в данном случае выполнялось лазером с длиной волны 660 нм, работающим в импульсно-периодическом режиме (300 мс — свет, 500 мс — темнота). Излучение мощностью 800 мВт подавалось через наконечник световода диффузного типа. Исходно отмечалась повышенная красная флуоресценция молекул ФС, накопившихся в опухолевой ткани (рис. 5б). Через 105 с облучения, когда красная флуоресценция существенно ослабла (рис. 5б), облучение было прекращено. За это время данный участок ткани получил дозу лазерного излучения 30 Дж/см². Во время процедуры дистальный конец бронхоскопа постоянно перемещался и мно-

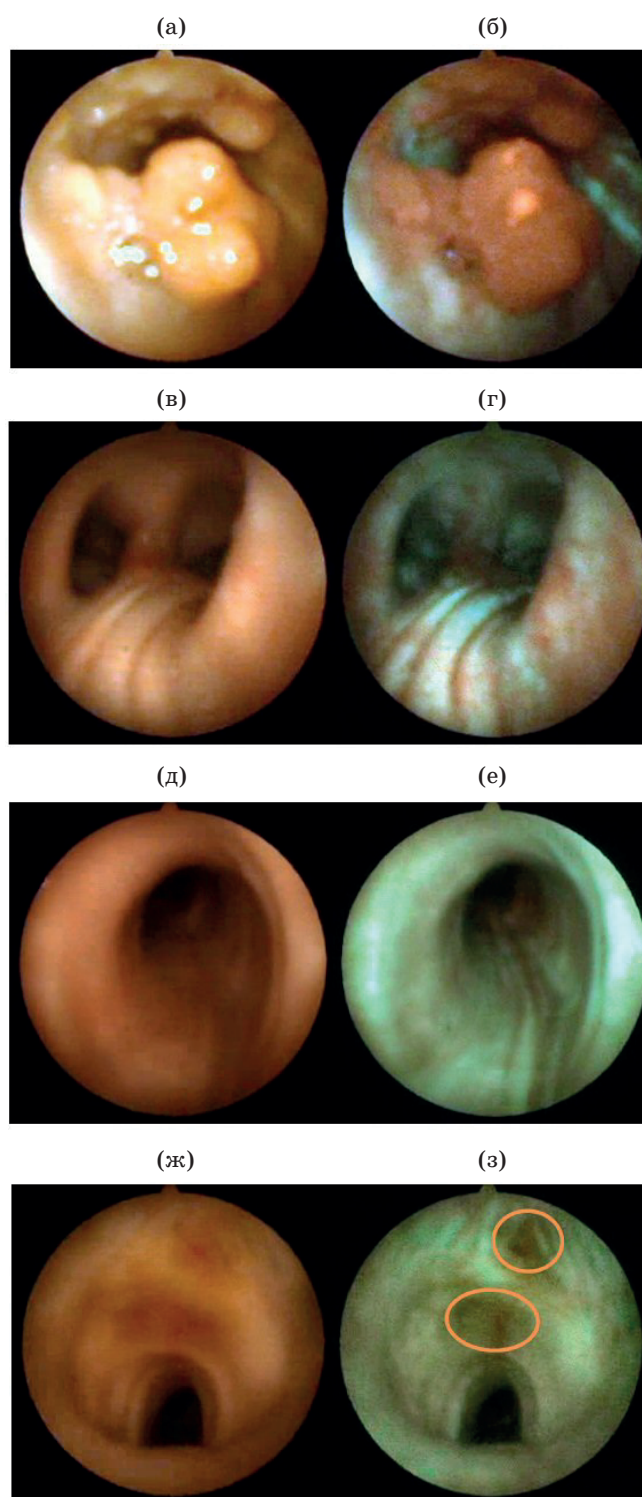


Рис. 4. Фотографии опухолевых участков (а, б, в, г) и здоровой слизистой бронхов (д, е, ж, з), полученные у пациентов № 1 (а, б) и № 2 (в, г, д, е, ж) в отраженном белом свете (а, в, д, ж) и в свете флуоресценции (б, г, е, з).

гократно фиксировался в местах локализации других фокусов опухоли. Процедура ФТ в общей сложности заняла у данного пациента немногим более 7 мин.

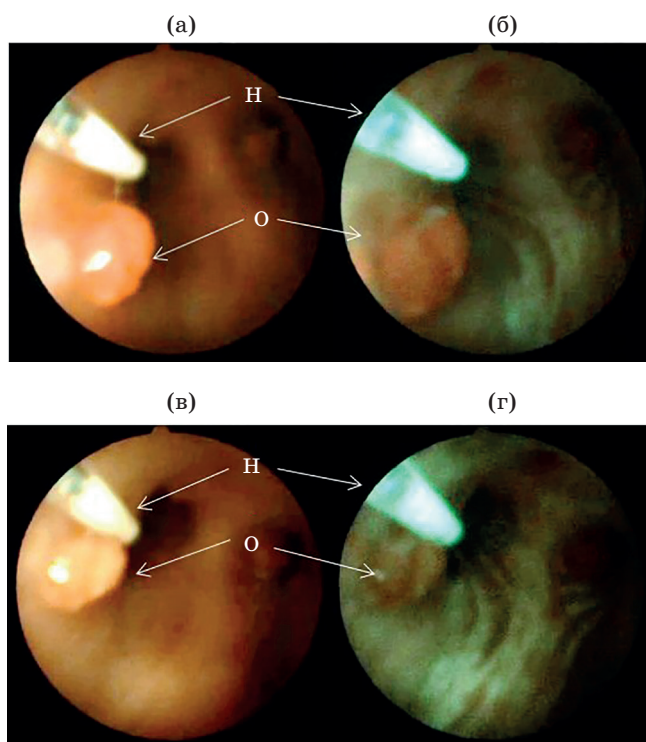


Рис. 5. Участок опухолевой ткани (о) бронха пациента № 1 до (а, б) и после фотодинамического облучения (в, г) через наконечник (н) световода с диффузным излучением в отраженном белом свете (а, в) и в свете флуоресценции (б, г).

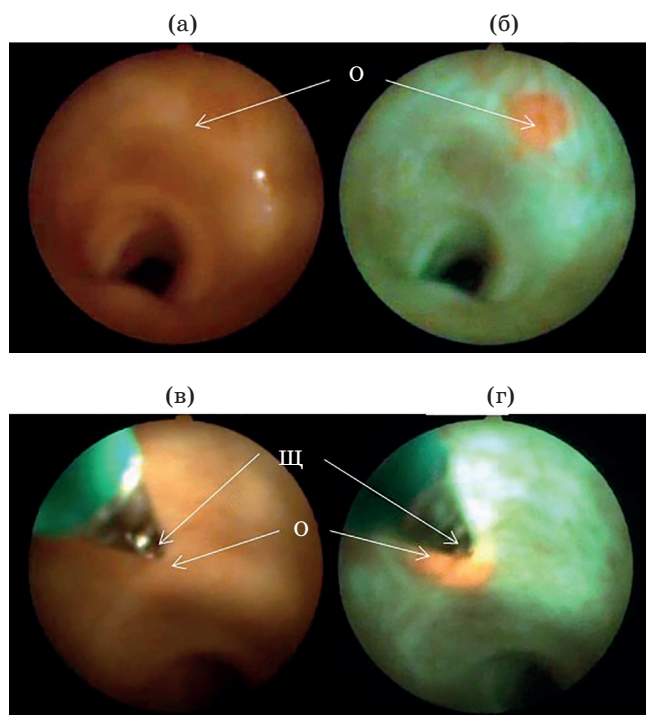


Рис. 6. Прицельная биопсия слизистой бронха пациента № 3 до (а, б) и в момент взятия материала (в, г); (о) — участок локального красного свечения слизистой бронха, (щ) — бранши биопсийных щипцов. Фотографии в отраженном белом свете (а, в) и в свете флуоресценции (б, г).

Процесс взятия биопсии под флуоресцентным контролем иллюстрируют рис. 6б и 6г. У больного № 3 при наблюдении в свете флуоресценции обнаружена четко очерченная область повышенной красной флуоресценции (о). В этом месте с помощью биопсийных щипцов (щ) взят материал для проведения гистологического исследования. Результат этого исследования — плоскоклеточный рак.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральный рак легкого — серьезная проблема клинической онкологии. Одним из возможных путей ее решения является развитие внутрипросветных эндоскопических операций, при которых лечебные процедуры выполняются под контролем средств, обеспечивающих четкую визуализацию опухолевого участка. В описанной системе эта задача решается путем совместного использования двух оптических методов — флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. В объединенном методе, названном фотодинамической терапией, флуоресцентная визуализация помогает установить точную локализацию фокусов опухоли, организовать прицельное облучение, контролировать результативность облучения по ослаблению флуоресценции фотосенсибилизатора. Таким образом, в оптическом диапазоне не удастся реализовать принятый в современной лучевой терапии принцип «облучаю то, что вижу и вижу то, что облучаю». Это, в свою очередь, повышает эффективность лечебной процедуры и позволяет ее проводить в соответствии с индивидуальными биологическими особенностями как опухоли, так и пациента.

В качестве фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии могут применяться различные препараты. В разработанной системе предполагается прежде всего использовать фотосенсибилизаторы хлориновой группы, которые хорошо себя зарекомендовали при различной опухолевой патологии, в том числе при раке легкого. Для проверки возможности распространения фотодинамической терапии в ближнюю ИК область спектра, где оптическое излучение проникает в биологическую ткань глубже, система оснащена элементами, позволяющими работать с препаратом индоцианин зеленый. Эндоскопическая флуоресцентная визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне может применяться также для контроля восстановления кровоснабжения трахеального анастомоза методом ангиографии с индоцианином зеленым. В будущем эта возможность станет особенно важной, когда станут клинически доступными разрабатываемые в настоящее время специфичные к данному типу опухоли таргетные фотосенсибилизаторы ближнего инфракрасного диапазона.

Особенности системы состоят в следующем:

- для наблюдения двух картин (в отраженном белом свете и свете флуоресценции) применен принцип временного разделения каналов, позволивший использовать для приема одну и ту же коммерчески доступную цифровую телекамеру,
- для освещения в отраженном свете применяется RGB-лазер, что позволяет использовать тонкий световодный кабель для транспортировки в эндоскоп белого света одновременно с возбуждающим излучением,
- все модули системы, кроме многоволнового лазерного аппарата, являются стандартными, что удешевляет ее создание и упрощает модернизацию,
- для возбуждения видимой флуоресценции используется лазерное излучение длиной волны 405 нм, позволяющее проводить регистрацию как автофлуоресценции, так и флуоресценции большинства фотосенсибилизаторов, в том числе хлорофинового ряда,

– для возбуждения индоцианина зеленого применен лазер с излучением длиной волны 808 нм; его же можно использовать для организации сочетанного воздействия на опухоль методом фотодинамической термотерапии,

– использование лазерного возбуждения позволяет проводить регистрацию двух флуоресценций без переключения барьерных фильтров,

– для фотодинамического воздействия используется устанавливаемый в инструментальный канал эндоскопа дополнительный световодный инструмент, что позволяет пространственно разделить два канала освещения (терапевтический и диагностический) и одновременно с облучением организовать его контроль по флуоресценции.

Указанные особенности будут способствовать основному назначению системы — служить инструментальной платформой для разработки методов фотодинамической тераностики заболеваний бронхиального дерева.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fitzmaurice C.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study // *JAMA Oncology*. 2017. Dec. 3. P. 524–548.
2. *Moghissi K., Stringer M.R., Dixon K.* Fluorescence photodiagnosis in clinical practice // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2008. V. 5(4). P. 235–237. doi:10.1016/j.pdpdt.2009.01.006
3. *Papayan G.V., Petrischev N.N., Galagudza M.M.* Autofluorescence spectroscopy for NADH and flavoproteins redox state monitoring in the isolated rat heart subjected to ischemia-reperfusion // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2014. V. 11(3). P. 400–408.
4. *Папаян Г.В., Барский И.Я., Тумов В.В. и др.* Микрофлуориметр для медицинских исследований // *ОМП*. 1982. № 7. С. 34–37.
5. *Alfano R.R., Tata D.B., Cordero J., et al.* Laser induced fluorescence spectroscopy from native cancerous and normal tissue // *IEEE J. Quant. Electron.* 1984. V. QE-20. № 12. P. 1507–1511. doi:10.1109/JQE.1984.1072322
6. *Palcic B., Lam S., Hung J., MacAulay C.* Detection and localization of early lung cancer by imaging techniques // *CHEST J.* 1991. V. 99(3). P. 742–743.
7. *Lam S., MacAulay C., le Riche J.C., Palcic B.* Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy // *Cancer*. 2000. V. 89(S11). P. 2468–2473.
8. *Leonhard M.* New incoherent autofluorescence/fluorescence system for early detection of lung cancer // *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. 1999. V. 5. P. 71–75.
9. *Папаян Г.В., Петрищев Н.Н., Kim S.V., Kim H.H., Березин В.Б., Канг Ук.* Возможности мультиспектральной автофлуоресцентной визуализации злокачественных опухолей // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014. № 4. С. 3–13.
10. *Zhang J., Wu J., Xu Z., Yang Y., Liao H., Liang Z.* Diagnostic accuracy of autofluorescence bronchoscopy for airway inflammatory changes in studies for cancer detection: A systematic review and meta-analysis // *EC Pulmonology and Respiratory Medicine*. 2018. V. 7(6). P. 370–378.
11. *Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В.* Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем: фотодинамическая тераностика // *Вестник хирургии*. 2016. Т. 175. № 5. С. 26–31.
12. *Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Карлсон А., Папаян Г.В.* Неoadьювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014. № 1. С. 42–43.
13. *Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., et al.* Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2014. V. 11(3). P. 259–264. doi:10.1016/j.pdpdt.2014.03.01
14. *Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Уртенкова М.А., Казаков Н.В., Герасин А.В., Папаян Г.В.* Применение фотодинамической терапии с целью уменьшения объема резекции при немелкоклеточном раке легкого // *Вопросы онкологии*. 2014. № 6. С. 740–744.

15. Акопов А.Л., Чистяков И.В., Русанов А.А. и др. Уменьшение объема резекции у больных немелкоклеточным раком легкого после неoadъютанной химио- и фотодинамической терапии // Вестник хирургии. 2017. Т. 176. № 5. С. 38–42.
16. Акопов А.Л., Русанов А.А., Казаков Н.В., Папаян Г.В., Чистяков И.В. Фотодинамическая терапия при R1 не радикальных резекциях по поводу рака легкого // Вестник хирургии. 2019. Т. 178. № 1. С. 21–24. doi:10.24884/0042-4625-2019-178-1-21-24
17. Chien-Hung Chiu, Yin-Kai Chao, Yun-Hen Liu, et al. Clinical use of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in thoracic surgery: A literature review // J. Thorac. Dis. 2016. Oct. V. 8(9). P. S744–S748. doi: 0.21037/jtd.2016.09.70
18. Papayan G.V., Akopov A.L. Fluorescence diagnostics in the near-IR: Apparatus, application // JOT. 2016. V. 83(9). P. 536–542. <https://doi.org/10.1364/JOT.83.000536>
19. Papayan G.V., Akopov A.L. Potentials of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in experimental and clinical practice // Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2018. Dec. V. 24. P. 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.10.011>
20. Кочубей В.И., Кулябина Т.В., Тучин В.В., Альтишлдер Г.Б. Спектральные характеристики индоцианина зеленого при его взаимодействии с биологическими тканями // Опт. спектр. 2005. Т. 99. № 4. С. 582–588.
21. Папаян Г.В., Чефу С.Г., Петрищев Н.Н., Ильин А.А., Акопов А.Л. Возможность использования конъюгата индоцианина зеленого с альбумином для инфракрасной флуоресцентной диагностики патологических процессов в эксперименте // Вопросы онкологии. 2016. № 6. С. 839–844.
22. Anayama T., Qiu J., Chan H., et al. Localization of pulmonary nodules using navigation bronchoscope and a near-infrared fluorescence thoracoscope // Ann. Thorac. Surg. 2015. V. 99(1). P. 224–230.
23. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Карлсон А. и др. Прицельная биопсия плевры при торакоскопии под инфракрасным флуоресцентным контролем // Вест. хирург. 2017. № 6. С. 18–21. doi:10.24884/0042-4625-2017-176-6-18-21
24. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Ефимов А.Н., Никитюк Д.Б., Япринцев В.О., Магрук М.А. Инфракрасная флуоресцентная ангиография при трансплантации трахеи в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164. № 10. С. 519–522.
25. Schweiger T., Schwarz S., Traxler D., et al. Bronchoscopic indocyanine green fluorescence imaging of the anastomotic perfusion after tracheal surgery // Ann. Thorac. Surg. 2016. V. 101(5). P. 1943–1949. doi:10.1016/j.athorac-sur.2015.11.058
26. Moghissi K., Dixon K. Image-guided surgery and therapy for lung cancer: A critical review // Future Oncol. 2017. V. 13(26). P. 2383–2394. doi:10.2217/fo-2017-0265
27. Jun He, Leping Yang, Wenjun Yi, Wentao Fan, Yu Wen, Xiongying Miao, Li Xiong. Combination of fluorescence-guided surgery with photodynamic therapy for the treatment of cancer // Molecular Imaging. 2017. V. 16. P. 1–15. doi:10.1177/1536012117722911
28. Landau M.J., Gould D.J., Patel K.M. Advances in fluorescent-image guided surgery // Ann. Transl. Med. 2016. V. 4. № 20. P. 1–12.
29. Хачатурян А.Р., Папаян Г.В., Петрищев Н.Н. Флуоресцентный контроль фотодинамической терапии доброкачественных вирус-ассоциированных заболеваний шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. LXII. Вып. 5. С. 59–65. doi:http://dx.doi.org/10.17816/JOWD62559-65
30. Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Акопов А.Л. Новый способ фотодинамической тераностики центрального рака легкого // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика (Biomedical Photonics). 2015. № 1. С. 43а–43.
31. Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Акопов А.Л. Способ фотодинамической терапии центрального рака легкого и контроля ее эффективности // Патент России № 2576823. 2015.
32. Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В. Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флуоресцентным контролем: фотодинамическая тераностика // Вестник хирургии. 2016. № 5. С. 26–31.
33. Akopov A., Rusanov A., Papayan G., et al. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics // Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2017. V. 19. P. 73–77. doi:10.1016/j.pdpdt.2017.05.001
34. <http://www.mmccatalog.com/>