

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый,
мультидисциплинарный журнал.
Выходит 4 раза в год.
Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК РФ.
Индексируется в международной
реферативной базе данных Scopus.

Издательство «Агентство МОРЕ».
Москва, Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Выпускающий редактор	Мачинская Е.А.
Переводчики	Урлова А.Н. Романишкин И.Д.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Меркулова О.Е.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
Тел. 8 (495) 945–86–60
www: PDT-journal.com
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ
№ ФС 77–51995, выдано 29.11.2012 г.
Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения
редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Национальная Фотодинамическая Ассоциация
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой химии и технологии биологически активных соединений
им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета
(Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор,
заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре
естественно-научных исследований Института общей физики
им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела
фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического
научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Каприн А.Д., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
генеральный директор Национального медицинского исследовательского
центра радиологии Минздрава России (Москва, Россия)

Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
лабораторией Государственного научного центра «Научно-
исследовательский институт органических полупродуктов и красителей»,
(Москва, Россия)

Мионов А.Ф., доктор химических наук, профессор кафедры химии
и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского
Московского технологического университета (Москва, Россия)

Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор, главный научный
сотрудник Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН
(Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного
центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии
Государственного научного центра лазерной медицины ФМБА (Москва,
Россия)

Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор, руководитель
отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения
Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматизации
и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий
в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

National Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of photodynamic diagnosis and therapy in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Kaprin A.D., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

Mironov A.F., Dr. Sci. (Chem.), professor of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Ponomarev G.V., Dr. Sci. (Chem.), professor, principal researcher in the V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) of RAS (Moscow, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of scientific organizational in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Stranadko E.F., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and vascular therapy in State research centre of laser medicine of FMBA (Moscow, Russia)

Yakubovskaya R.I., Dr. Sci. (Biol.), professor, chief of department of modifiers and protectors for cancer therapy in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

Blondel V., PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

Bolotina L., PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.
The journal is issued 4 times per year.
The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation
The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

The publisher «Agentstvo MORE».
Moscow, Khokhlovskiy lane., 9

Editorial staff:

Chief of the editorial staff	Ivanova-Radkevich V.I.
Science editor professor	Mamontov A.S.
Literary editor	Moiseeva R.N.
Managing editor	Machinskaya E.A.
Translators	Urlova A.N. Romanishkin I.D.
Computer design	Krenea E.I.
Desktop publishing	Merkulova O.E.

The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3
Tel. 8 (495) 945–86–60
www: PDT-journal.com
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77–51995,
issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index

of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Активация наночастиц фталоцианина алюминия для локальной флуоресцентной спектроскопии в стоматологии

Ю.О. Золотарева, Д.С. Фаррахова,
Е.Н. Куприянова, В.Б. Лощенов 4

Интраоперационная флуоресцентная спектроскопия и фотодинамическая терапия при рецидивных опухолях малого таза на фоне местных лучевых повреждений

Л.А. Васильев, Н.С. Панов, В.Н. Капинус,
М.А. Каплан, И.П. Костюк, А.Д. Каприн 21

Биологические материалы в реконструктивной хирургии рака молочной железы

А.Д. Зикиряходжаев, М.В. Ермощенко,
В.И. Чиссов, И.М. Широких 29

Математическая модель обнаружения внутриэритроцитарных инфекций с помощью оптоакустического метода

Д.А. Кравчук 36

Сравнительное экспериментальное исследование специфической активности 5-АЛК и гексилового эфира 5-АЛК

Р.И. Якубовская, А.А. Панкратов, Е.В. Филоненко,
Е.А. Лукьянец, В.И. Иванова-Радкевич,
А.А. Трушин, А.Д. Каприн 43

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Новые подходы к селективной лазерной трабекулопластике

С.Ю. Петров, Р.П. Полева 47

ORIGINAL ARTICLES

Aluminum phthalocyanine nanoparticles activation for local fluorescence spectroscopy in dentistry

Zolotareva J.O., Farrakhova D.S.,
Kupriyanova E.N., Loschenov V.B. 4

Intraoperative fluorescent spectroscopy and photodynamic therapy of recurrent pelvis minor tumors with local radiation damage

Vasilev L.A., Panov N.S., Kapinus V.N.,
Kaplan M.A., Kostyuk I.P., Kaprin A.D. 21

Biological materials in breast cancer reconstructive surgery

Zikiryahodjaev A.D., Ermoshchenkova M.V.,
Chissov V.I., Shirokih I.M. 29

Mathematical model of detection of intra-erythrocyte pathologies using optoacoustic method

Kravchuk D.A. 36

Comparative experimental study of 5-ALA and 5-ALA hexyl ester specific activity

Yakubovskaya R.I., Pankratov A.A., Filonenko E.V.,
Lukyanets E.A., Ivanova-Radkevich V.I.,
Trushin A.A., Kaprin A.D. 43

REVIEWS OF LITERATURE

New approaches to selective laser trabeculoplasty

Petrov S.Yu., Poleva R.P. 47

АКТИВАЦИЯ НАНОЧАСТИЦ ФТАЛОЦИАНИНА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В СТОМАТОЛОГИИ

Ю.О. Золотарева¹, Д.С. Фаррахова^{1, 2, 3}, Е.Н. Куприянова⁴, В.Б. Лощенов^{1, 2, 3}

¹Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук, Москва, Россия

³ООО «Дентоспек», Троицк, Москва, Россия

⁴АУЗ «Стоматологическая поликлиника №11 ДЗМ», Москва, Россия

Резюме

Ранняя диагностика кариеса и микротрещин эмали имеет большое значение для предотвращения разрушения здоровой эмали зубов. Для выявления микротрещин эмали и очагов скопления патогенной микрофлоры, которые могут стать причиной развития кариеса, в качестве маркера используется фталоцианин алюминия (AlPc) в виде наночастиц. В коллоидном растворе наночастицы не обладают собственной флуоресценцией, в отличие от молекулярной формы. Для перевода частицы в молекулярную форму необходимо присутствие растворителя или специфического окружения (бактерии, макрофаги и др.). Поэтому гидрофобные наночастицы фталоцианина алюминия (nAlPc) могут выступать в качестве маркера для обнаружения скрытых очагов скопления патогенной микрофлоры во время проведения флуоресцентной диагностики. Для сокращения времени диагностики и увеличения эффективности в качестве дополнительных активаторов nAlPc могут быть использованы биологически совместимые поверхностно-активные вещества (ПАВ).

Для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии микротрещин эмали и очагов скопления патогенной микрофлоры на поверхности эмали была приготовлена модельная смесь, содержащая ПАВ, вспомогательные компоненты и коллоида nAlPc в концентрации 10 мг/л.

Исследования по взаимодействию модельной смеси с nAlPc и протеланом с эмалью зубов *ex vivo* показали перспективность использования этого ПАВ для дополнительной активации наночастиц, что позволяет проводить локальную флуоресцентную спектроскопию поверхности эмали зубов через 3 мин после нанесения. Также статистическая обработка результатов показала эффективность использования модельной смеси для локальной флуоресцентной спектроскопии поверхности эмали для выявления микротрещин эмали и очагов скопления патогенной микрофлоры, которая может привести к развитию кариесогенного процесса.

Ключевые слова: локальная флуоресцентная спектроскопия, наночастицы, фталоцианин алюминия, флуоресценция, микротрещины эмали, кариес.

Для цитирования: Золотарева Ю.О., Фаррахова Д.С., Куприянова Е.Н., Лощенов В.Б. Активация наночастиц фталоцианина алюминия для локальной флуоресцентной спектроскопии в стоматологии // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 4–20. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–4–20.

Контакты: Золотарева Ю.О., e-mail: JOKuznetsova@mail.ru

ALUMINUM PHTHALOCYANINE NANOPARTICLES ACTIVATION FOR LOCAL FLUORESCENCE SPECTROSCOPY IN DENTISTRY

Zolotareva J.O.¹, Farrakhova D.S.^{1, 2, 3}, Kupriyanova E.N.⁴, Loschenov V.B.^{1, 2, 3}

¹National Research Nuclear University MEPHI, Moscow, Russia

²Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Dentospek LLC, Troitsk, Moscow, Russia

⁴SAHI «Dental Clinic No. 11 of the Moscow City Health Department», Moscow, Russia

Abstract

Early diagnosis of caries and tooth enamel microcracks is of great importance for preventing the destruction of healthy tooth enamel. In order to detect microcracks in the enamel and pathogenic microflora foci that can cause caries, nanoform of aluminum phthalocyanine (AlPc) can be used as a marker. In a colloidal solution, the nanoparticles do not fluoresce, unlike their molecular form. To convert the particle into its molecular form, it is necessary to have a solvent or specific environment (bacteria, macrophages, etc.). That is why the hydrophobic nanoparticles of aluminum phthalocyanine (nAlPc) can act as markers for detecting hidden pathogenic microflora during fluorescent

diagnostics. Further reduction of the diagnosis time and increase the efficiency can be achieved by using biologically compatible surfactants as additional activators of nAlPc.

In order to carry out local fluorescence spectroscopy of enamel microcracks and pathogenic microflora foci on the enamel surface, a model compound containing surfactants, auxiliary components and nAlPc colloid at a concentration of 10 mg/l was prepared.

Studies on the interaction of the model compound with nAlPc and Protelan MST-35 with tooth enamel *ex vivo* have shown this surfactant to be a promising auxiliary activator of the nanoparticles, allowing conducting local fluorescence spectroscopy of the tooth enamel surface 3 min after application. In addition, statistical processing of the results showed the effectiveness of using the model compound for local fluorescence spectroscopy of the enamel surface in order to detect the enamel microcracks and the pathogenic microflora accumulation foci that can lead to the development of a cariogenic process.

Keywords: local fluorescence spectroscopy, nanoparticles, aluminum phthalocyanine, fluorescence, enamel microcracks, caries.

For citations: Zolotareva J.O., Farrakhova D.S., Kupriyaynova E.N., Loschenov V.B. Aluminium phthalocyanine nanoparticles activation for local fluorescence spectroscopy in dentistry, *Biomedical Photonics*, 2018, T. 7, No. 3, pp. 4–20 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–4–20

Contacts: Zolotareva J.O., e-mail: JOKuznetsova@mail.ru

Введение

По данным всемирной организации здравоохранения кариес зубов затрагивает примерно 60–90% школьников и почти 100% взрослых людей во всем мире [1]. Ранняя диагностика заболевания и своевременное лечение позволит не только сохранить здоровье зубов на долгие годы, но и повысить качество жизни.

В настоящее время для проведения ранней диагностики кариеса и различных повреждений зубной эмали используют такие методы как визуальный осмотр и зондирование, рентгенологический и ряд оптических методов. Самые распространенные оптические методы включают в себя использование Рамановского рассеяния, оптическую когерентную томографию, спектроскопию светорассеяния и локальную флуоресцентную спектроскопию.

Рамановское рассеяние применяется для диагностики периодонтита по анализу слюны [2, 3], а также для выявления кариеса при изменении состава и структуры эмали [4–6]. Недостатками этого метода является использование преимущественно в условиях *ex vivo*, а также при наличии уже сформированного поражения зубной эмали. В рамках этого метода не представляется возможным проведение диагностики микротрещин эмали и скрытых очагов скопления патогенной микрофлоры. Оптическая когерентная томография позволяет обнаружить качественные и количественные морфологические изменения твердых тканей зубов *in vivo*. Благодаря хорошему пространственному разрешению метод подходит для ранней диагностики заболеваний зубов, в том числе кариеса, а также болезней тканей пародонта, включая рак полости рта. Трехмерная визуализация – еще одно преимущество использования оптической когерентной томографии в стоматологии. Однако применение этого метода ограничено глубиной проникновения оптического излучения в биоткань и относительно высокой стоимостью проведения

процедуры [7]. Локальная флуоресцентная спектроскопия, использующая для диагностики ультрафиолетовое излучение, позволяет выявлять степень и границы поражения эмали кариесом, но не решает проблему диагностики на ранних этапах развития кариеса, когда продукты жизнедеятельности бактерий присутствуют в незначительном количестве [8].

Локальная флуоресцентная спектроскопия, использующая лазерное излучение с длиной волны в красной области спектра, является более передовым диагностическим инструментом. Данный метод позволяет диагностировать зубной камень [9, 10], кариес [11–15] и воспалительные процессы тканей пародонта [16]. Для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии эмали в видимом диапазоне спектра необходимо достаточное количество эндогенных порфиринов, которые являются продуктом жизнедеятельности бактерий, скапливающихся в местах повреждения эмали кариесом, в микротрещинах или находящихся на поверхности зубного камня [8, 17]. Но на ранних этапах развития кариеса аутофлуоресценция патогенной микрофлоры выражена слабо, что затрудняет проведение локальной флуоресцентной спектроскопии.

В 2007 г. было предложено использовать наночастицы фталоцианина алюминия (nAlPc) для выявления патогенной микрофлоры, локализуемой в микроразрывах зубной эмали [18]. Использование наночастиц в качестве маркера обусловлено тем, что в водной среде nAlPc не являются флуоресцентными и фотоактивными [19], но при взаимодействии со специфическим биологическим окружением они начинают флуоресцировать и проявлять фотодинамическую активность. Для возникновения флуоресценции необходимо чтобы молекулы фталоцианина отделились от поверхности частицы или находились в частично связанном состоянии [20], что обычно происходит в присутствии растворителя или специфического окру-

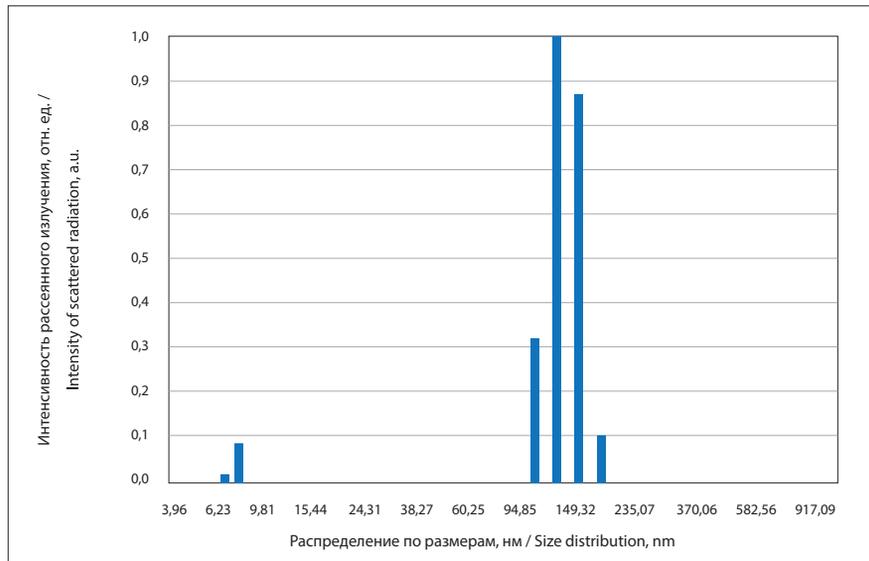


Рис. 1. Распределение nAIPc по гидродинамическому радиусу
Fig. 1. Distribution of nAIPc hydrodynamic radius

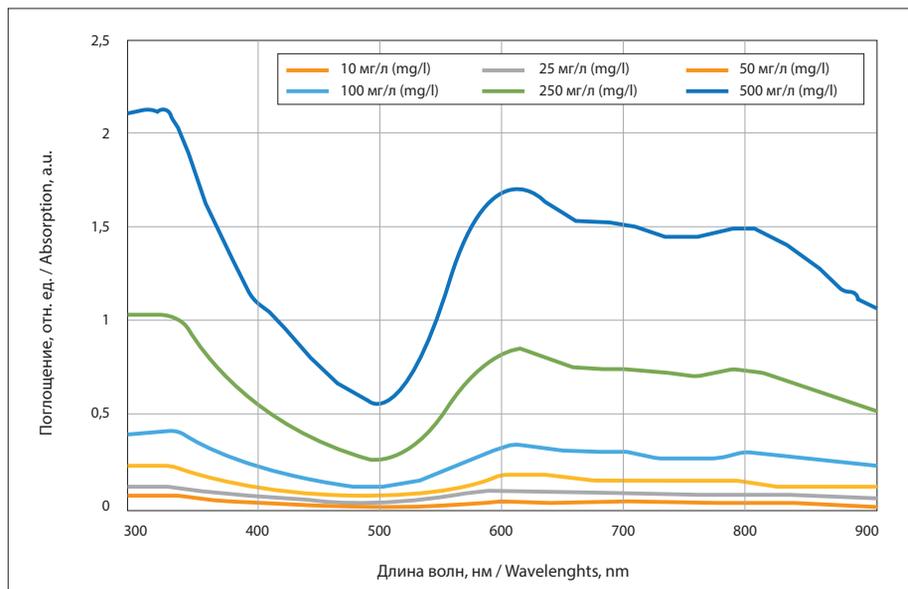


Рис. 2. Спектры поглощения коллоидных растворов nAIPc в концентрациях 10, 25, 50, 100, 250 и 500 мг/л
Fig. 2. Absorption spectra of nAIPc colloidal solutions at concentrations of 10, 25, 50, 100, 250 and 500 mg/l

жения (бактерии, макрофаги и др.) [19–23]. Механизм возникновения флуоресценции предположительно может быть описан при помощи модели, предполагающей переход молекул на поверхности наночастицы из пара- в орто- положение [19, 20, 22–24].

Ряд авторов [25, 26] указывает на возможность проведения флуоресцентной диагностики микроповреждений эмали через 15 мин после нанесения коллоида наночастиц на поверхность эмали.

Также из литературных данных известно, что за счет фотодинамического эффекта водораство-

римые формы фталоцианина алюминия оказывают ингибирующее действие на рост ряда бактерий, являющихся причиной возникновения различных поражений эмали зубов и тканей пародонта. В частности, фотодинамическая терапия с дисульфированным фталоцианином алюминия приводит к гибели *Streptococcus sanguis*, *Porphyomonas gingivalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, *Actinobacillus actinotrycetttcotnitans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei* и *Actinomyces viscosus* [27–31], с хлорированным фталоцианином алюми-

ния – к гибели *Candida albicans* [32, 33], а при использовании в виде наноэмульсии – *Staphylococcus aureus* [34].

Для сокращения времени ожидания «разгорания» флуоресценции в качестве дополнительного активатора nAIPc было предложено использовать поверхностно-активное вещество (ПАВ), которое перевело бы часть поверхностных молекул наночастиц в более подвижное состояние. Эти молекулы, не отрываясь от наночастицы, могут взаимодействовать с микроокружением и проявлять свои флуоресцентные и фотодинамические свойства, которые по своим характеристикам близки к молекулярной форме.

Цель настоящей работы состоит в исследовании взаимодействия лазерного излучения с nAIPc на поверхности эмали для фототерапии начального кариеса. Для достижения цели необходимо разработать метод контроля концентрации и размеров частиц в коллоиде, а также подобрать оптимальное ПАВ с точки зрения безопасности для здоровья и флуоресцентных характеристик для дополнительной активации nAIPc.

Для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии поверхности эмали с целью выявления микротрещин эмали и очагов скопления патогенной микрофлоры были приготовлены модельные смеси, содержащие разные ПАВ, коллоид nAIPc и вспомогательные компоненты, и проведен анализ спектрально-флуоресцентных характеристик *in vitro* самих смесей и эмали зубов *ex vivo*.

Материалы и методы

Приготовление коллоида наночастиц фталоцианина алюминия

Для приготовления коллоидного раствора nAIPc были использованы крупнодисперсные кристаллы AIPc производства ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» (Россия) и дистиллированная вода. Кристаллы подвергали диспергированию при помощи ультразвукового гомогенизатора Bandelin SONOPLUS HD2070 с насадкой KE76 (20 кГц, амплитуда 165 μ m) (Германия). Длительность диспергирования составила 30 мин. Далее коллоидный раствор был подвержен центрифугированию в установке «Centrifuge ELMi CM-6M» в течение 10 мин в режиме 35 тыс. об/мин. После центрифугирования крупные частицы выпадали в осадок. Мелкие частицы, находящиеся в верхнем слое, были собраны при помощи автоматического пипеточного дозатора. Для контроля размера частиц в коллоиде был использован спектрометр статического и динамического рассеяния света «Photocor Complex» (Россия). Кювету с коллоидным раствором облучали низкоинтенсивным лазером с длиной волны возбуждения 635 нм для регистрации рассеянного света на частицах.

На рис. 1 представлены результаты измерения гидродинамического радиуса nAIPc в водной среде в концентрации 10 мг/л. Частицы nAIPc с гидродинами-

ческим радиусом 140 ± 36 нм и 9 ± 2 нм рассеивают свет в 97% и 3% случаях, соответственно.

Существенно, что водная суспензия наночастиц не флуоресцирует. Для изучения взаимодействия nAIPc с поверхностной микрофлорой эмали использовали коллоид nAIPc в концентрации 10 мг/л.

Контроль концентрации коллоидного раствора наночастиц фталоцианина алюминия

Для контроля концентрации nAIPc в коллоиде была построена нормировочная кривая на основе данных, полученных экспериментальным путем. Были измерены спектры (рис. 2) поглощения коллоидных растворов nAIPc с известными концентрациями при помощи спектрофотометра Hitachi U-3400 (Япония). Были выбраны значения оптической плотности коллоидов при длине волны поглощения 538 нм, нанесенные на график, имеющие линейную зависимость (рис. 3). При помощи нормировочной кривой производили контроль концентрации приготовленного коллоидного раствора nAIPc.

Подготовка экспериментальных образцов для исследования взаимодействия наночастиц фталоцианина алюминия с различными поверхностно-активными веществами

Для исследования возможности использования различных ПАВ в качестве дополнительных активаторов nAIPc были приготовлены экспериментальные образцы, содержащие 0,5–2% ПАВ и коллоидный раствор nAIPc в концентрации 10 мг/л. В качестве дополнительных активаторов наночастиц были использованы: твин 80 (Tween 80), пропиленгликоль (Propyleneglycol), протелан (Protelan MST-35), плантекар (Plantacare 1200 UP, Lauryl Glucoside) и лаурилэтоксисульфат натрия (sodium laurylethoxysulfate). Твин 80 представляет собой гидрофильное неионогенное поверхностно-активное вещество, обычно используемое для увеличения биодоступности и адресной доставки лекарств в доклинических исследованиях *in vivo* [35–37]. Пропиленгликоль используется в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки E1520. Плантекар, протелан и лаурилэтоксисульфат натрия разрешены к использованию для приготовления зубных паст [38]. В качестве контрольного образца использовался водный коллоидный раствор nAIPc в концентрации 10 мг/л без добавок.

Создание модельной смеси с наночастицами фталоцианина алюминия и поверхностно-активными веществами для локальной флуоресцентной спектроскопии поверхности эмали

Для проведения ФД эмали зубов *ex vivo* была приготовлена модельная смесь, содержащая nAIPc (10 мг/л), протелан (1%) и дополнительные компоненты. В каче-

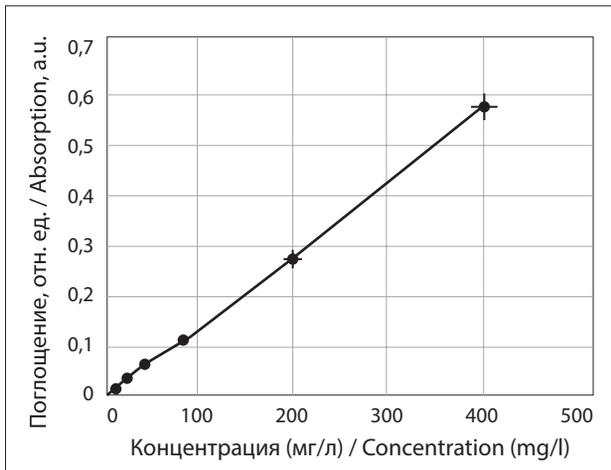


Рис. 3. График нормировочной кривой зависимости поглощения от концентрации коллоида nAIPc, применявшийся для контроля концентрации коллоидного раствора nAIPc

Fig. 3. The graph of the normalized curve used to control nAIPc colloid concentration: the dependence of the absorption on the concentration of the nAIPc colloid

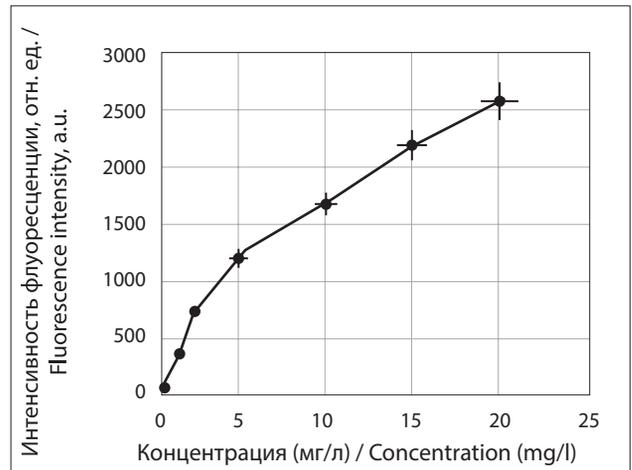


Рис. 4. Зависимость интенсивности флуоресценции nAIPc, перешедших в молекулярную форму, от концентрации при растворении в ДМСО

Fig. 4. The dependence of the fluorescence intensity of nAIPc, transformed into a molecular form, on the concentration at dissolution in DMSO

стве дополнительных компонентов были использованы вещества, которые обычно используются для производства зубной пасты в соответствии с ГОСТ 7983–99 «Пасты зубные. Общие технические условия». Протелан является поверхностно-активным веществом, которое было получено из 100% натуральных материалов и не наносит вред живым организмам и окружающей среде человека.

Перед приготовлением модельного соединения была оптимизирована структура и концентрация компонентов. Образец модельной смеси исследовали сразу же после приготовления и после того, как он находился в специальном термостате (42°C, 1 мес), что эквивалентно выдержке при комнатной температуре в течение 12 мес.

Для исследования спектральных свойств nAIPc в составе модельной смеси с протеланом использовали дополнительные образцы: основа модельной смеси без nAIPc и протелана и модельной смеси только с nAIPc. Дополнительные образцы модельной смеси были подготовлены для проверки гипотезы о том, что ПАВ может активировать поверхностные молекулы наночастицы подобно растворителю. Разница между растворителем наночастиц и ПАВ заключается в том, что растворитель переводит поверхностные молекулы в свободное состояние, в то время как ПАВ делает их более подвижными и способными к взаимодействию с микрофлорой, не отделяя их от поверхности наночастиц [38–40].

Контроль доли активированных наночастиц фталоцианина алюминия в водном растворе и модельной смеси

Для количественной оценки доли активированных nAIPc в образце (перешедших в молекулярную

форму) в зависимости от концентрации ПАВ и времени взаимодействия была построена калибровочная кривая. Для построения были использованы экспериментальные данные, полученных при взаимодействии органического растворителя диметилсульфоксида (ДМСО) [41] с различными концентрациями nAIPc (спектрометр «LESA-01-BIOSPEC» (Россия)). Результаты представлены на рис. 4. Из полученных данных можно видеть, что для концентрации наночастиц в 10 мг/л при 100% их растворимости (полном переходе в молекулярную форму) в ДМСО интенсивности флуоресценции составляет 1700 отн. ед. Таким образом, зная концентрацию nAIPc в экспериментальном образце и используя калибровочную кривую, можно определить долю активированных nAIPc (перешедших в молекулярную форму) как отношение интенсивности флуоресценции nAIPc в растворе к интенсивности флуоресценции nAIPc в ДМСО.

Для количественной оценки процента активированных наночастиц в составе готовой модельной смеси был приготовлен образец, содержащий модельную смесь и ДМСО. В экспериментальном образце концентрация наночастиц составила 2,5 мг/л. Для достижения однородности состава образец был подвергнут ультразвуковому воздействию. После этого были получены максимумы интенсивностей флуоресценции модельной смеси и экспериментального образца с ДМСО, где наблюдалось полное растворение nAIPc, означающее переход в молекулярную форму. Соотношение между максимумами флуоресценции было использовано для определения доли активированных nAIPc в готовом модельной смеси.

Биологические образцы для экспериментальных исследований

Для исследования взаимодействия nAIPc с эмалью зуба и патогенной микрофлорой, содержащейся на поверхности и в микроповреждениях эмали зуба, были использованы образцы человеческих зубов (всего 41 образец), удаленные по различным клиническим показаниям. Образцы удаленных зубов от момента удаления до времени проведения эксперимента содержались в водном 0,9%-ом растворе хлорида натрия для максимальной сохранности микрофлоры, содержащейся на поверхности эмали.

Во время эксперимента коллоид nAIPc или модельную смесь наносили на поверхность зубной эмали и через 3 мин смывали водой.

Экспериментальная установка для исследования взаимодействия коллоида наночастиц фталоцианина алюминия с поверхностно-активными веществами, коллоида наночастиц фталоцианина алюминия и модельной смеси с наночастиц фталоцианина алюминия и протеланом с поверхностной микрофлорой эмали зубов

Для проведения исследований была собрана экспериментальная установка, которая состояла из лазерного источника для возбуждения флуоресценции и миниатюрного универсального спектрометра для регистрации и анализа флуоресцентного сигнала.

В качестве источника излучения для возбуждения флуоресценции использовался лазер (632,8 нм). Детектирование сигнала осуществляли с помощью лазерного спектрометра «LESA-01-BIOSPEC» (Россия) [42]. Схема измерительной установки представлена на рис. 5.

Измерение флуоресценции в образцах, содержащих nAIPc и ПАВ, проводили на временных интервалах: 0–180 мин, 1–6 сут. Для проведения измерений кювету с образцом помещали в специально разработанную камеру (рис. 4) с достаточным уровнем защиты от посторонних источников. Волоконно-оптический зонд (ВОЗ) находится в контакте с образцом под углом 15°, во избежание попадания отраженного света от противоположной стенки эпандорфа в приемные волокна. ВОЗ состоит из одного осветительного и шести приемных волокон. Диаметр дистального конца 1,8 мм.

При проведении исследований по взаимодействию коллоида nAIPc и модельной смеси (с nAIPc и протеланом) с поверхностной микрофлорой эмали зубов ВОЗ располагался в контакте с образцом.

Для визуальной оценки флуоресцентного изображения поверхности эмали до и после нанесения модельной смеси на эмаль зуба была использована видеофлуоресцентная система, которая состоит из источника лазерного излучения (635 нм), светового фильтра с диапазоном пропускания 650–1500 нм и чувствительной черно-белой камеры.

Обработка результатов

При исследовании взаимодействия nAIPc с различными ПАВ обработку результатов, полученных в виде спектров при помощи установки ЛЭСА-01 «Биоспек», осуществляли в несколько этапов. На первом этапе для каждой временной точки полученные спектры усредняли (при помощи программы Uno Momento, поддерживаемой в среде Windows). Следующим шагом была нормировка на лазерный пик для возможности сравнения нескольких спектров, полученных на разных временных промежутках, и с целью учета влияния разнообразных факторов (геометрии измерений, мощности лазера). Далее для каждого экспериментального образца был построен график зависимости интенсивности флуоресценции nAIPc от времени при взаимодействии с различными ПАВ при различных концентрациях. Аналогичные действия по обработке результатов осуществляли при исследовании спектроскопических свойств модельной смеси с nAIPc и протеланом.

Экспериментальные результаты с биологическими образцами включали в себя две группы. Первая группа состояла из коллоидного раствора nAIPc и биологических образцов человеческих зубов, а вторая группа включала модельную смесь с nAIPc и протеланом и биологические образцы.

Для каждого образца из обеих групп была получена серия спектров аутофлуоресценции эмали до и спектров флуоресценции AIPc после нанесения коллоида наночастиц или модельной смеси на эмаль зубов. Каждая серия спектров представляла собой набор данных, полученных от различных областей на поверхности эмали зубов. Данные, полученные при исследовании взаимодействия коллоида nAIPc и модельной смеси с эмалью зуба *ex vivo*, были нормированы на время экспозиции. На основе серий спектров для каждого биологического образца было рассчитано среднее значение спектра аутофлуоресценции до и флуоресценцию AIPc после нанесения коллоида наночастиц или модельной смеси на эмаль зуба.

Далее, используя среднее значение спектра, для каждого образца было рассчитано значение коэффициента аутофлуоресценции эмали k_{af} как отношение площадей под спектром аутофлуоресценции эмали к площади под лазерным пиком. Аналогичные действия проводили для расчета коэффициента флуоресценции k_{fl} nAIPc после нанесения коллоида на эмаль в рамках одного образца.

Таким образом, для каждой экспериментальной группы образцов был получен массив данных с коэффициентами аутофлуоресценции эмали до и коэффициентами флуоресценции nAIPc после нанесения коллоида наночастиц или модельной смеси на поверхность эмали зубов. Для оценки разницы во флуоресценции с поверхности эмали до и после применения экспериментальных композиций с

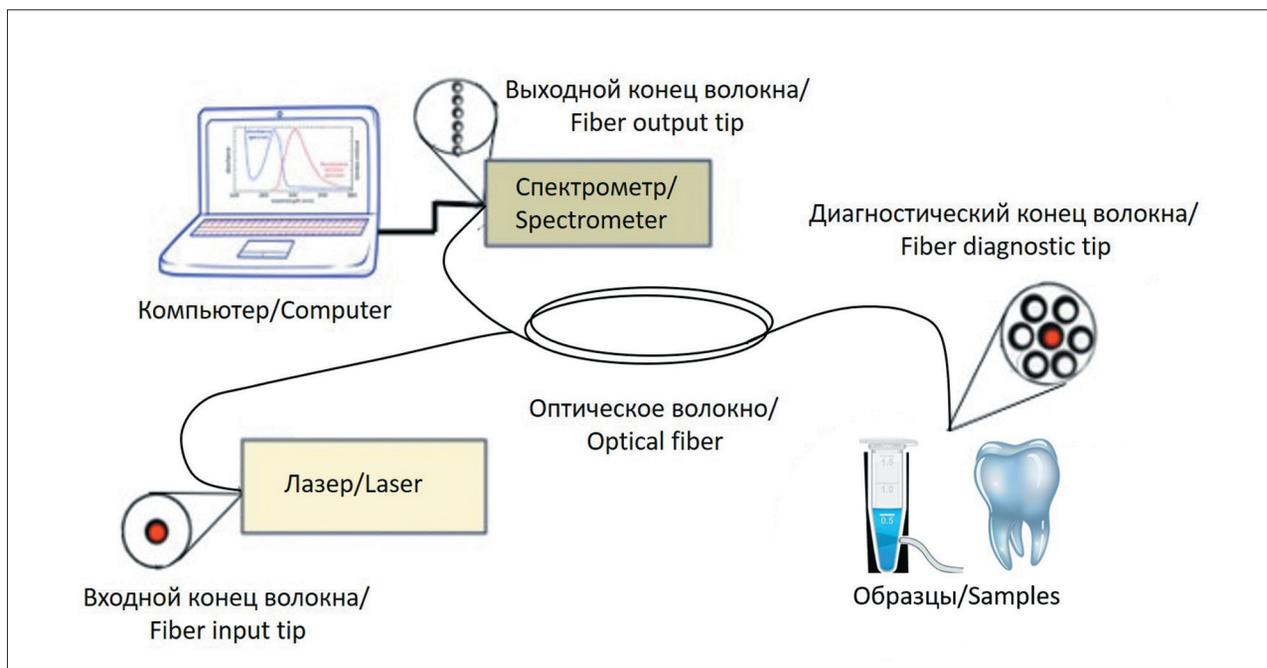


Рис. 5. Схематическое представление измерительной установки
Fig. 5. Experimental setup

nAIPc для каждого образца был рассчитан коэффициент усиления флуоресценции, представляющий собой отношение $k_{\text{фл}}$ к $k_{\text{аф}}$, при этом для расчета $k_{\text{аф}}$ выбирали ту площадь под спектром аутофлуоресценции, которая соответствовала границам флуоресцентного сигнала nAIPc:

$$k_{\text{ДК}} = \frac{k_{\text{фл}}}{k_{\text{аф}}}$$

Коэффициенты усиления флуоресценции для каждого образца использовали для статистической обработки экспериментальных результатов, проводившейся с использованием компьютерной программы «Статистика SPSS v23.0». Для сравнения двух групп зубов (при применении коллоидного раствора nAIPc или модельного соединения с nAIPc) использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования взаимодействия наночастиц фталоцианина алюминия с различными поверхностно-активными веществами

Известно, что ПАВ влияют на фотофизические и фотохимические свойства органических молекул. В присутствии ПАВ изменяются кислотно-основные свойства молекул в основном и возбужденном состоянии. Меняются спектрально-люминесцентные характеристики и агрегатное состояние красителей. Протекание большого количества химических реакций в присутствии ПАВ отличается от их протекания в растворах [43].

На состояние среды этанол и ПАВ воздействуют примерно одинаковым образом [40]. Так как этанол является растворителем наночастиц nAIPc [41], то ПАВ, вступая во взаимодействие с наночастицами, способен активировать их, подобно растворителю [38, 39].

Исследование динамики взаимодействия наночастиц фталоцианина алюминия с пропиленгликолем

В ходе эксперимента была исследована зависимость индекса флуоресценции наночастиц при взаимодействии с пропиленгликолем (концентрация 0,5–2%) на временном промежутке от 0 мин до 7 сут. Было выявлено, что пропиленгликоль не вступает во взаимодействие с наночастицами и не вызывает флуоресценции nAIPc.

Исследование динамики взаимодействия наночастиц фталоцианина алюминия с твин 80

Поверхностно-активное вещество твин 80 (полисорбат-80) является эмульгатором, который используется в пищевой и косметической промышленности [39]. В работе [44] твин 80 использовали для приготовления эмульсии для улучшения адресной доставки лекарства хлорированного AIPc и для усиления биораспределения наночастиц за счет покрытия поверхности частиц AIPc [41]. Также биологически совместимые ПАВ (твины) могут быть использованы для уменьшения молекулярной агрегации, которая наблюдается для гидрофобных фталоцианинов, таких как AIPc, в водной среде. Известно, что агрегация ухудшает

эффективность фотодинамической терапии и снижает интенсивность флуоресценции [45].

На рис. 6 представлен график зависимости интенсивности флуоресценции nAIPc от времени при взаимодействии с твин 80 в различных концентрациях. Из графиков видно, что сильный рост флуоресценции nAIPc наблюдается практически на всех временных промежутках при взаимодействии с твином 80. Увеличение флуоресценции nAIPc происходит вплоть до 4 сут. Потом происходит спад с последующим ростом.

Также было замечено, что через 4 сут наночастицы в экспериментальных образцах начинают выпадать в осадок. При взбалтывании образуются хлопья, которые не растворяются. Максимальная доля активированных молекул, находящихся на поверхности nAIPc варьирует в диапазоне 6–8% от их общего расчетного количества при концентрациях твин 80 0,5–2%.

Исследование динамики взаимодействия наночастиц фталоцианина алюминия с лаурилэтоксисульфатом натрия

Лаурилэтоксисульфат натрия является чрезвычайно гидрофильным ПАВ [38]. При концентрациях 1% и 2% в образце вызывает рост флуоресценции nAIPc вплоть до 3–4 сут, потом наночастицы начинают выпадать в осадок, и флуоресценция снижается (рис. 7).

Относительно невысокую флуоресценцию nAIPc вызывает присутствие в образце лаурилэтоксисульфата натрия в концентрации 0,5%. Доля активированных молекул варьирует в диапазоне 0,5–3% при концентрациях лаурилэтоксисульфата натрия 0,5–2%.

Исследование взаимодействия наночастиц фталоцианина алюминия в зависимости от времени при взаимодействии с протеланом

Протелан получен из 100% натурального, возобновляемого, растительного сырья и не содержит сульфатов, консервантов, ЕО-групп и 1,4-диоксана. Как химическое вещество протелан характеризуется высокой пенообразующей способностью и используется в производстве средств по уходу за полостью рта. Также этот ПАВ используется в условиях космоса, не наносит вред организму и окружающей среде. Легко биоразлагается и одобрен Cosmos стандартом [46]. При взаимодействии наночастиц с протеланом при концентрациях 0,5% и 1% наблюдается сильное увеличение максимума интенсивности флуоресценции на 6 сут с момента приготовления образцов, а при концентрации 2% на 4 сут (рис. 8).

Снижение флуоресценции наночастиц связано с их агрегацией и выпадением в осадок. Доля активированных наночастиц варьирует в диапазонах 2–4,5% при концентрациях ПАВ 0,5–2%.

Исследование динамики взаимодействия наночастиц фталоцианина алюминия с плантекарсом

Плантекар (Lauryl Glucoside) синтезируется из натурального сырья в процессе ректификации растительных жиров (кокосового масла и глюкозы). В косметических средствах выступает в роли эмульгатора, диспергатора, естественного пенообразователя, повышает вязкость консистенции, совершенно нетоксичен и легко биоразлагается. При взаимодействии с nAIPc вызывает их флуоресценцию, увеличение которой сохраняется до 3–6 сут в зависимости от концентрации. Снижение флуоресценции наночастиц связано с их агрегацией и последующим выпадением в осадок. Доля активированных nAIPc варьирует в диапазонах 0,6–2% при концентрациях ПАВ 0,5–2% (рис. 9).

Спектры флуоресценции наночастиц фталоцианина алюминия при взаимодействии с различными поверхностно-активными веществами

В ходе эксперимента было выявлено, что имеется определенный сдвиг в длине волны флуоресценции nAIPc при взаимодействии с лаурилсульфатом натрия относительно других ПАВ на 15 нм вне зависимости от концентрации веществ и времени после начала взаимодействия. На рис. 10 представлен спектр флуоресценции nAIPc через 40 мин после взаимодействия с различными видами ПАВ (концентрация 2%).

Было сделано предположение, что сдвиг в длине волны флуоресценции может быть связан с разницей в рН раствора ПАВ с наночастицами или поглощающими характеристиками ПАВ.

Для каждого ПАВ величины рН составили: для пропиленгликоля – 5,5–8; для твин 80 – 5,5–7,5; для лаурилэтоксисульфата натрия – 7–9; для протелана – 9–10; для плантекара – 11,5–12,5. Как видно из представленных данных, нет связи между рН образцов и сдвигом в длине волны флуоресценции nAIPc при взаимодействии с лаурилсульфатом натрия относительно других ПАВ. Важно также отметить, что ни один из экспериментальных образцов не обладал критической концентрацией мицеллообразования ПАВ и тип гидрофильной группы ПАВ не влияет на флуоресценцию наночастиц [39].

Были получены графики спектров поглощения различных ПАВ в концентрации 1% по объему, полученные при помощи спектрофотометра Hitachi U-3400 (Япония).

Результаты измерений показали, что все ПАВ не поглощают в диапазоне спектра от 350 нм до 850 нм и не оказывают сильного влияния на спектры флуоресценции nAIPc. Поэтому причина в изменении длин волн флуоресценции наночастиц при взаимодействии с лаурилэтоксисульфатом натрия относительно других спектров до конца не ясна.

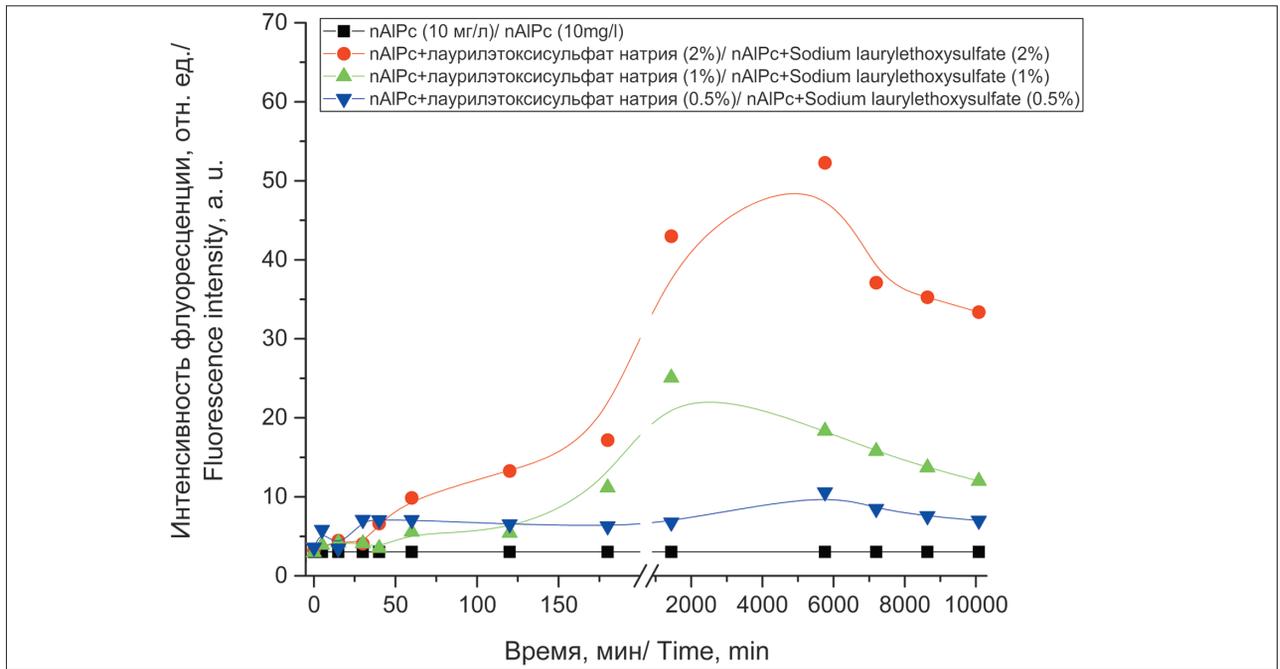


Рис. 6. Динамика интенсивности флуоресценции nAlPc при взаимодействии с твин 80 в концентрациях 0,5–2%
Fig. 6. The dependence of the fluorescence intensity on time in interaction with Tween 80 in concentrations of 0.5–2%

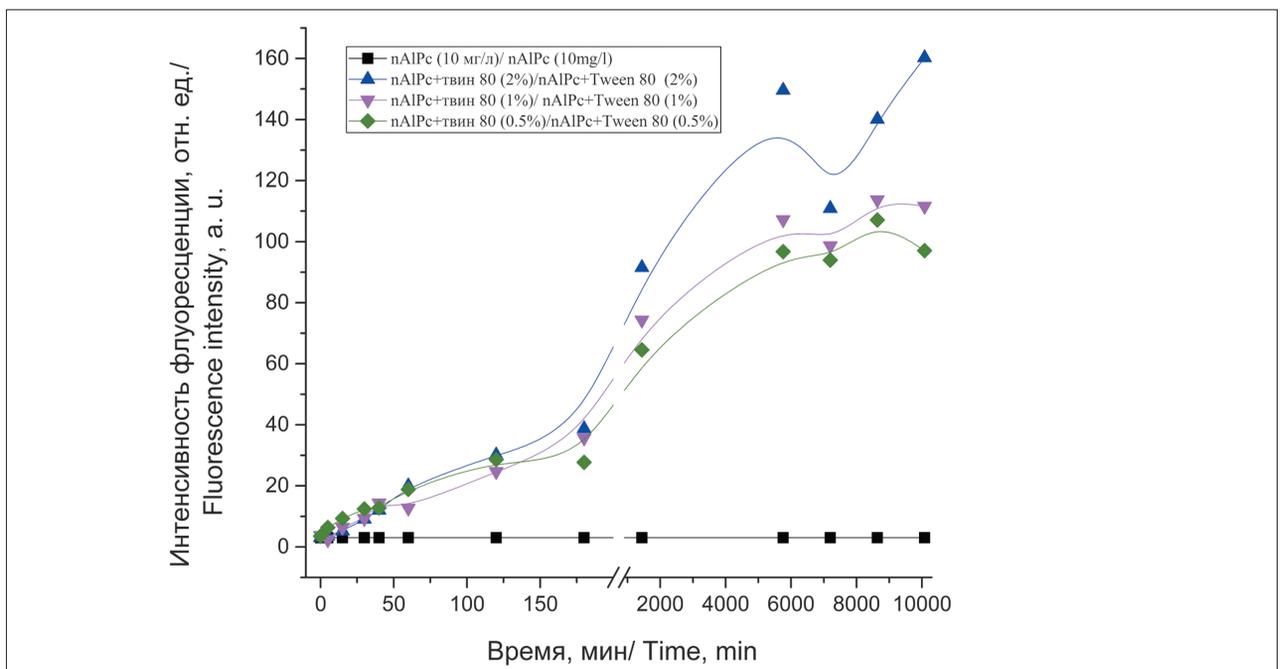


Рис. 7. Динамика интенсивности флуоресценции nAlPc при взаимодействии с лаурилэтоксисульфатом натрия в концентрациях 0,5–2%
Fig. 7. The dependence of the fluorescence intensity of nAlPc on time at interaction with sodium laurylthoxysulfate in concentrations of 0.5–2%

Спектроскопические свойства модельной смеси с наночастицами фталоцианина алюминия и протеланом для проведения локальной флуоресцентной спектроскопии поверхности эмали

Для эксперимента по исследованию спектроскопических свойств nAlPc в составе модельной смеси

для проведения ФД состояния эмали использовали различные образцы: основа модельной смеси без nAlPc и протелана; модельная смесь с nAlPc; модельная смесь с nAlPc и протеланом. Основная цель эксперимента была в проверке гипотезы, заключающейся в том, что ПАВ, вступая во взаимодействие с

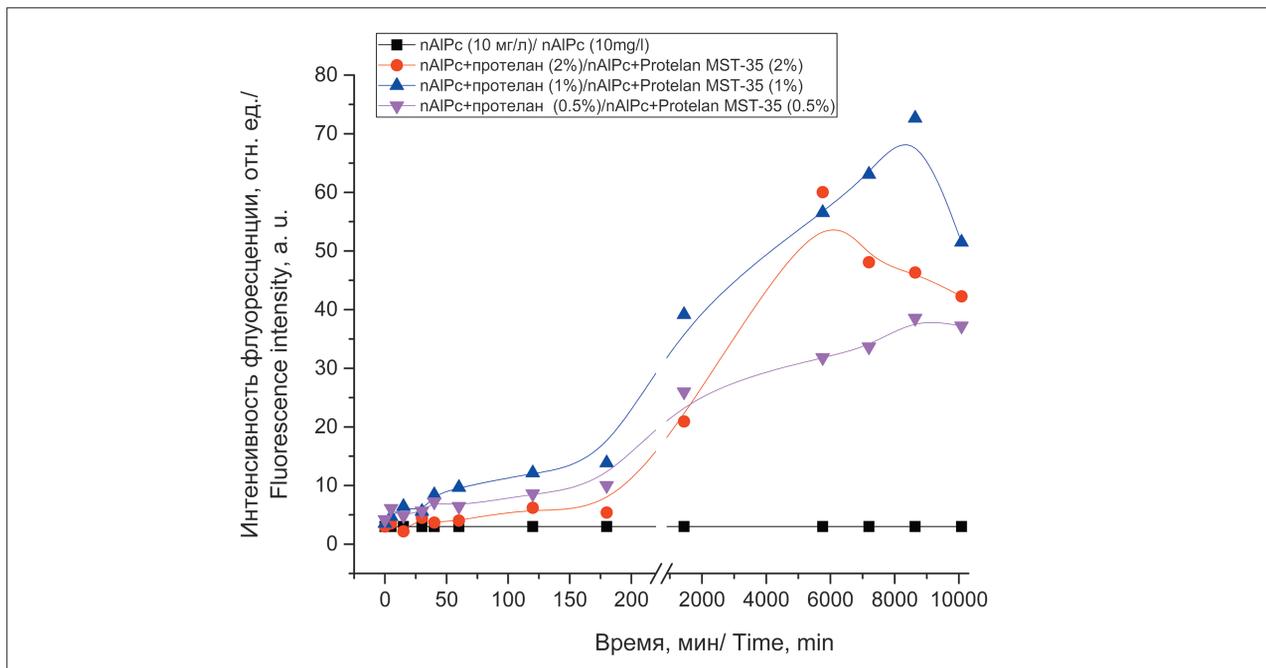


Рис. 8. Динамика интенсивности флуоресценции nAIPc при взаимодействии с протеланом в концентрациях 0,5–2%.
Fig. 8. The dependence of the fluorescence intensity of nAIPc on time at interaction with Protelan MST-35 in concentrations of 0.5–2%

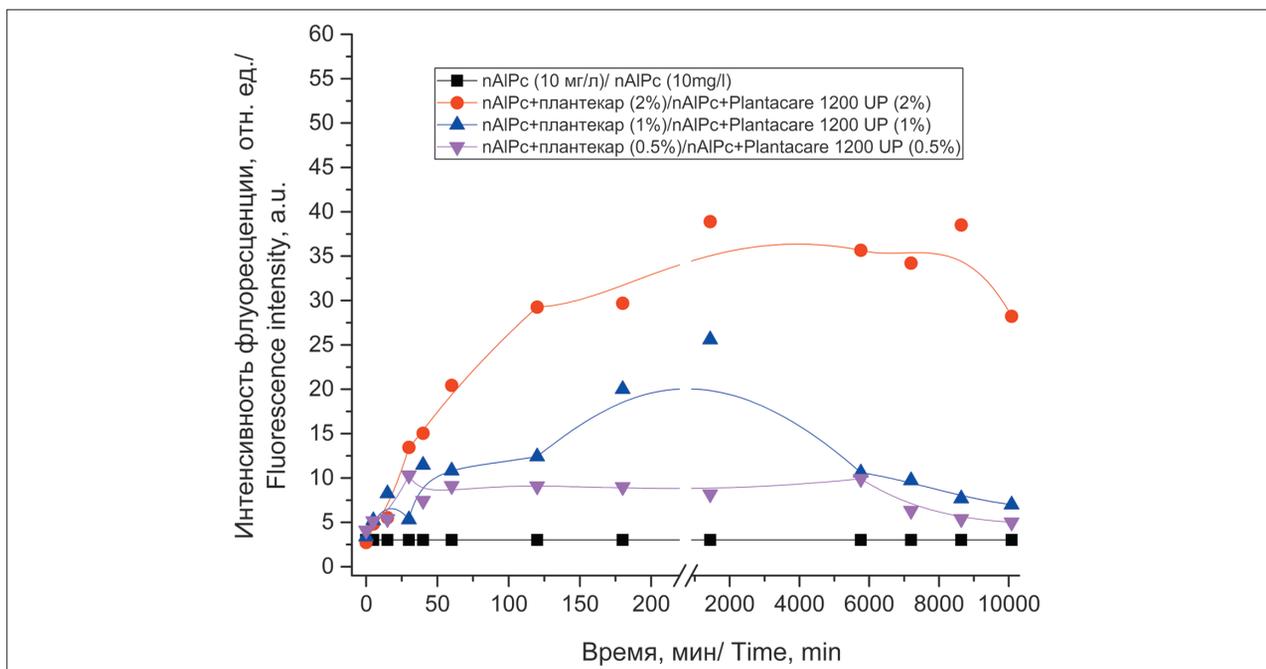


Рис. 9. Динамика интенсивности флуоресценции nAIPc при взаимодействии с плантексаром в концентрациях 0,5–2%.
Fig. 9. The dependence of the fluorescence intensity of nAIPc on time at interaction with Plantacare 1200 UP in concentrations of 0.5–2%

nAIPc, способен активировать поверхностные молекулы, подобно растворителю, с той лишь разницей, что растворитель переводит молекулы в свободное состояние, а ПАВ делает их более подвижными и реакционноспособными, не отрывая их от наночастицы [38–40].

Образцы модельной смеси были исследованы сразу после приготовления и после выдержки в специальном термостате при 42°C в течение 1 мес, что эквивалентно нахождению при комнатной температуре в течение 12 мес. Результаты исследований представлены на рис. 11. Пик на длине волны 632,8 нм соот-

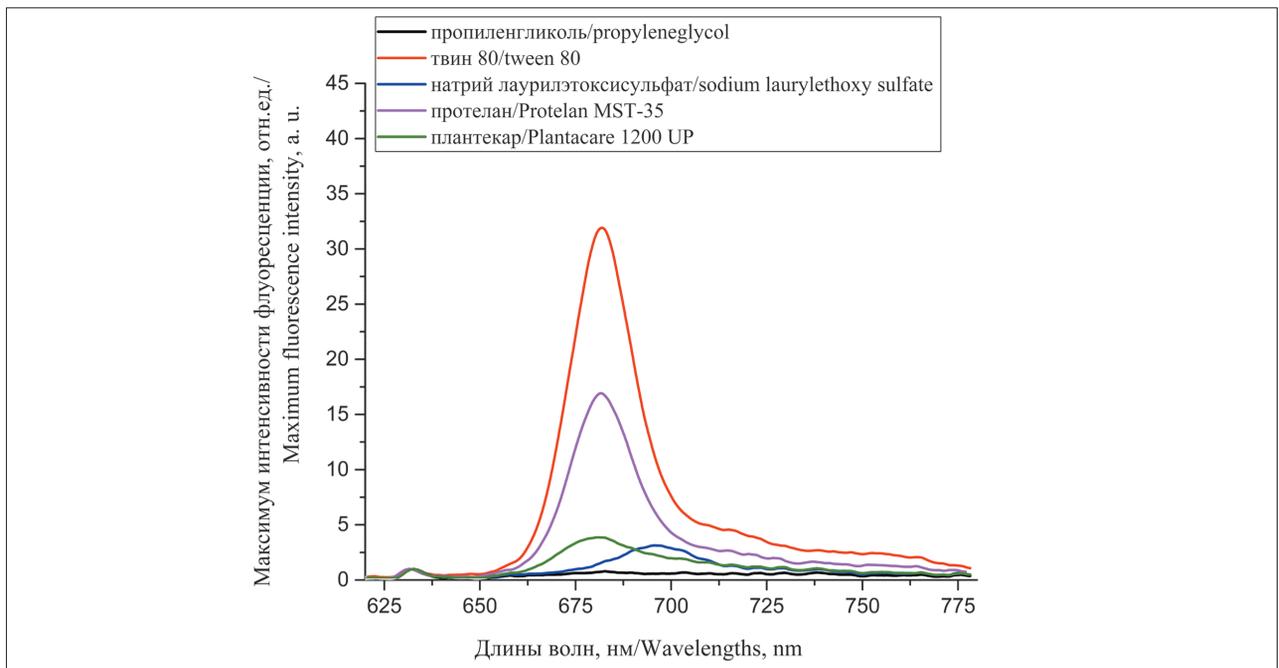


Рис. 10. Спектры флуоресценции nAIPc при взаимодействии с различными ПАВ через 120 мин после приготовления образцов
Fig. 10. Fluorescence spectra of nAIPc interacting with various surfactants 120 min after sample preparation

ветствует рассеянному назад от поверхности образца лазерному излучению, которое было использовано для нормировки спектров флуоресценции (670 нм) и численной оценки концентрации флуоресцирующих компонентов.

Как видно из полученных экспериментальных данных, спектроскопические свойства модельной смеси сразу после приготовления и после выдержки, моделирующей 12-месячное хранение изменились в сторону увеличения интенсивности флуоресценции в 2 раза. Расчеты показывают, что флуоресцирующие молекулы находятся в связанном с наночастицами состоянии. pH модельной смеси составил 6,27. В составе также отсутствовала микрофлора: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, плесневые грибы и дрожжи. Модельная смесь обладает микробиологической чистотой, однородной и густой консистенцией, пригодной для использования в клинических условиях. Предварительный срок годности модельной смеси составляет не менее 12 мес.

Для количественной оценки процента активированных молекул в составе готовой модельной смеси с nAIPc и протеланом был приготовлен образец, содержащий модельную смесь и ДМСО, который является растворителем наночастиц. В экспериментальном образце концентрация наночастиц составила 2,5 мг/л. Результаты измерения флуоресценции наночастиц в образце, а также в модельной смеси, представлены на рис. 12.

Интенсивность флуоресценции всех молекул при растворении nAIPc в ДМСО составляет порядка 100 отн. ед., при концентрации nAIPc в образце 2,5 мг/л. При заявленной концентрации в модельной смеси в 10 мг/л, интенсивность флуоресценции молекул фталоцианина должна составить 400 отн. ед. Как видно из рис. 10 и 11, интенсивность флуоресценции в составе модельной смеси примерно 4–8 отн. ед. Таким образом, можно сделать вывод, что в готовой модельной смеси в активированном состоянии находится порядка 1–5% молекул. Такое небольшое количество молекул, находящихся в свободном состоянии, позволит не только увеличить эффективность и снизить время ФД, но и различить флуоресценцию наночастиц при наличии и отсутствии патогенной микрофлоры в исследуемой области.

Результаты исследования взаимодействия коллоида наночастиц фталоцианина алюминия с эмалью зубов ex vivo

Результаты исследований по выявлению характера взаимодействия коллоидного раствора nAIPc с эмалью образцов зубов *ex vivo* показали, что через 3 мин наблюдается невысокая флуоресценция, обусловленная аутофлуоресценцией микрофлоры и незначительной активацией поверхностных молекул наночастиц. Заметное усиление флуоресценции nAIPc происходит через 1 ч после нанесения коллоидного раствора. Это говорит о

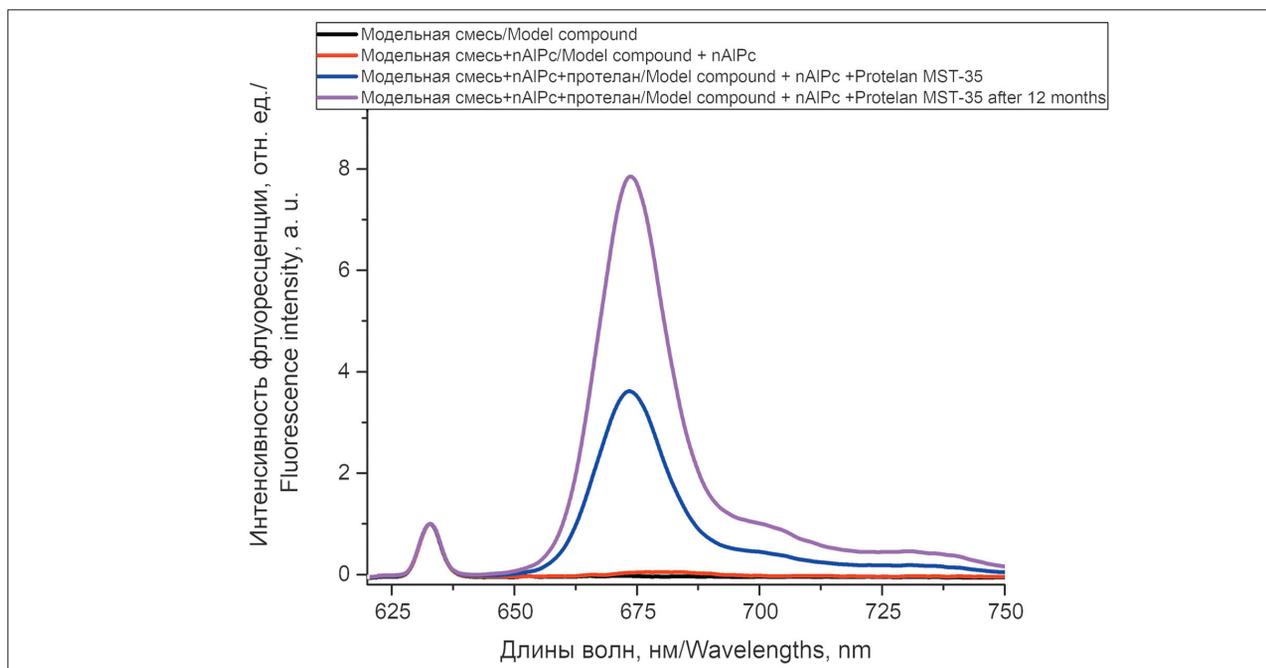


Рис. 11. Спектры флуоресценции модельной смеси, модельной смеси с nAIPc и модельной смеси с nAIPc и протеланом, полученные сразу после приготовления и через 12 мес

Fig. 11. Fluorescence spectra of the model compound, the model compound with nAIPc and the model compound with nAIPc and Protelan MST-35 measured immediately after preparation and 12 months later

том, что для активации поверхностных молекул наночастицы патогенной микрофлорой, расположенной на поверхности эмали зуба, необходимо некоторое время.

Для проведения флуоресцентной диагностики в клинических условиях увеличение флуоресценции через 1 ч является слишком большим промежуток времени для проведения процедуры. Данная проблема решается путем введения в состав коллоида дополнительного активатора nAIPc, который позволит сократить время проведения диагностики.

Для данной экспериментальной группы для каждого образца были рассчитаны коэффициенты усиления флуоресценции (через 3 мин после нанесения коллоида), которые использовали в дальнейших статистических расчётах.

Результаты исследования взаимодействия модельной смеси и поверхностной микрофлоры эмали зубов

Было исследовано взаимодействие модельной смеси (с nAIPc и протеланом) с поверхностной микрофлорой эмали зубов. Для каждого образца был рассчитан коэффициент усиления флуоресценции, как описано в материалах и методах. На рис. 13 представлен пример спектров аутофлуоресценции эмали до нанесения и флуоресценции nAIPc после нанесения модельной смеси.

На рис. 14 представлены видеофлуоресцентные изображения поверхности эмали зубов до нанесения модельной смеси (а) и через 3 мин (б).

Статистическая обработка двух групп измерений на человеческих зубах *ex vivo* (при применении коллоидного раствора nAIPc и модельной смеси с nAIPc) с применением t-критерия достоверности Стьюдента показала, что результаты расчета статистически значимы ($p < 0,05$), и использование протелана для дополнительной активации nAIPc обосновано.

Выводы

Экспериментальные исследования показали достоверную эффективность использования nAIPc в составе модельной смеси для локальной флуоресцентной спектроскопии поверхности эмали для выявления микротрещин эмали и потенциальных очагов скопления патогенной микрофлоры.

Исходя из анализа результатов по исследованию взаимодействия коллоида nAIPc с различными ПАВ, можно заключить, что в начальные моменты времени во взаимодействие с ПАВ вступают наиболее мелкие частицы и молекулы в составе коллоида, а по истечении времени вклад в интенсивность флуоресценции вносят молекулы, относящиеся к более крупным частицам.

Спектроскопические исследования модельной смеси с nAIPc и протеланом показали эффективность использования этого ПАВ для дополнительной активации наночастиц, что позволяет проводить ФД

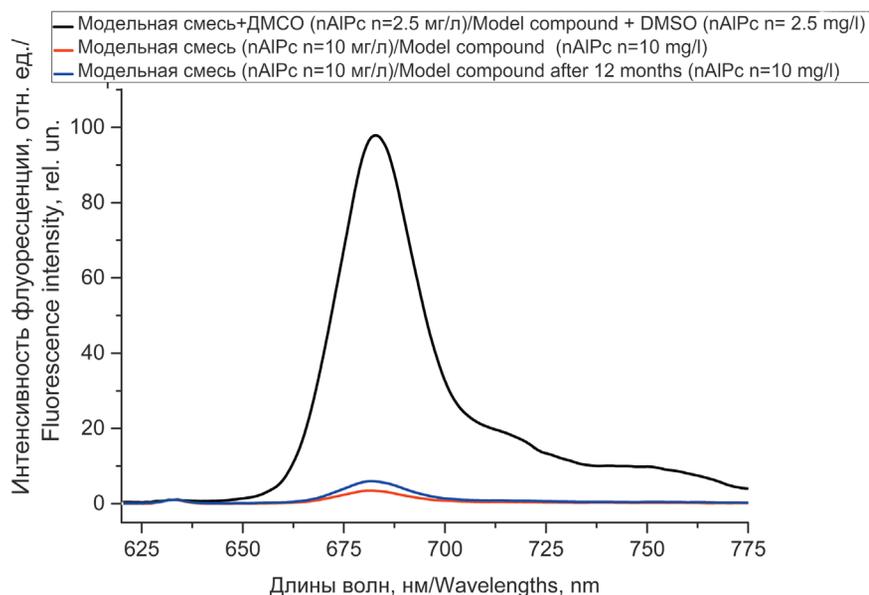


Рис. 12. Спектры флуоресценции модельной смеси с nAIPc (2,5 мг/л) и ДМСО и модельной смеси с nAIPc (10 мг/л) сразу после приготовления и спустя 12 мес

Fig. 12. Fluorescence spectra of the model compound (nAIPc 2.5 mg/l) with DMSO, and model compound (nAIPc 10 mg/l) immediately after preparation and 12 months later

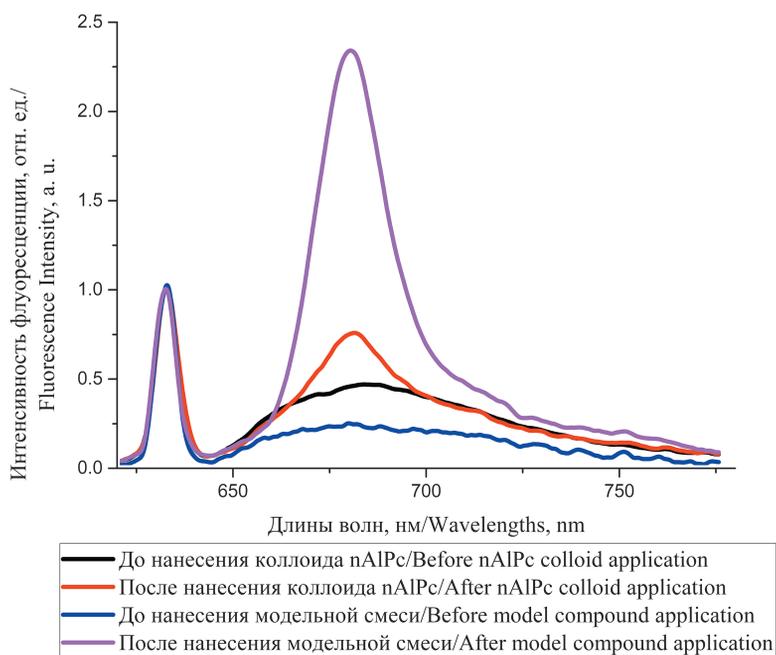


Рис. 13. Спектры флуоресценции nAIPc до и после нанесения модельной смеси с ПАВ и коллоида nAIPc на поверхность эмали зубов (экспозиция 3 мин)

Fig. 13. nAIPc fluorescence spectra before and after the application of the model compound with surfactant and nAIPc colloid on the tooth enamel surface (3 min exposition)

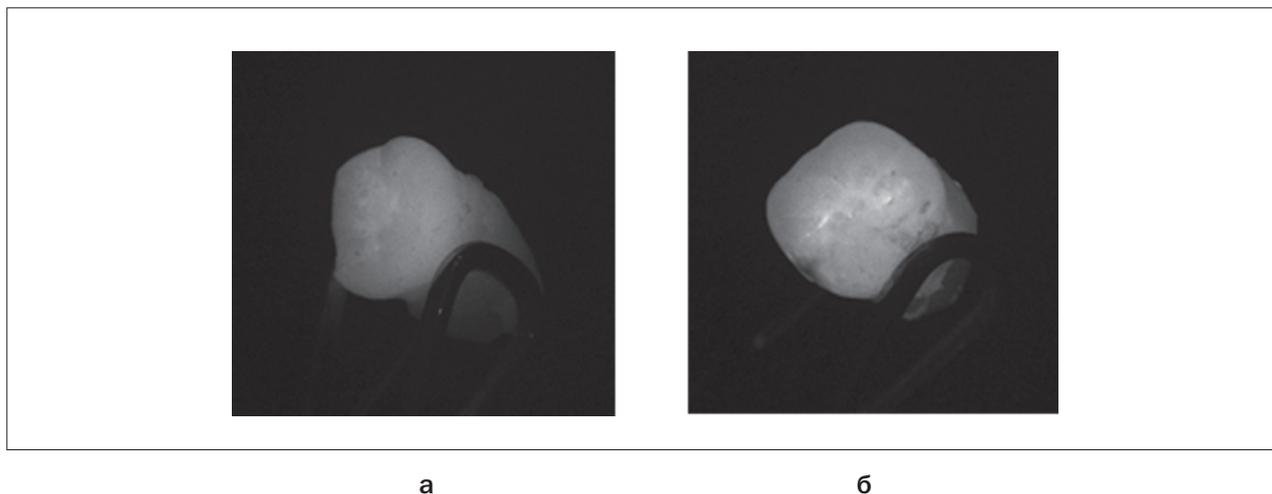


Рис. 14. Видео-флуоресцентные изображения поверхности эмали зубов:

- а – до нанесения модельной смеси;
- б – через 3 мин после нанесения модельной смеси

Fig. 14. Video-fluorescent images of the tooth enamel surface:

- a – before the model compound application;
- б – 3 min after the model compound application

поверхности эмали зубов через 3 мин после нанесения. Добавление протелана в модельную смесь для проведения ФД эмали зубов активирует не более 1–5% молекул nAIPc.

В перспективе, совместное использование nAIPc с ПАВ позволит увеличить не только чувствительность

и эффективность ФД твёрдых тканей зуба, но и эффективность ФДТ тканей пародонта.

Часть экспериментальных работ по изготовлению модельной смеси была выполнена при финансовой поддержке предприятия ООО «Дентоспек» (Троицк, Москва, Россия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas S.S., Mohanty S., Jayanthi J.L., et al. Clinical trial for detection of dental caries using laser-induced fluorescence ratio reference standard // *J. Biomed. Opt.* – 2013. – Vol. 15, No. 2. – P. 1–8.
2. Gonchukov S.A., Sukhinina A.A., Bakhmutov D.N., et al. Periodontitis diagnostics using resonance Raman spectroscopy on saliva // *Laser Phys. Lett.* – 2013. – Vol. 10, No. 7. – P. 73–77.
3. Gonchukov S., Sukhinina A., Bakhmutov D., Minaeva S. Raman spectroscopy of saliva as a perspective method for periodontitis diagnostics // *Laser Phys. Lett.* – 2012. – Vol. 9, No. 1. – P. 73–77.
4. Ramakrishnaiah R., Rehman G., Basavarajappa S., et al. Applications of Raman Spectroscopy in Dentistry: Analysis of Tooth Structure // *Appl. Spectrosc. Rev.* – 2014. – Vol. 50, No. 4. – P. 332–350.
5. Tsuda H., Arends J. Raman Spectroscopy in Dental Research: A Short Review of Recent Studies // *Adv. Dent. Res.* – 1997. – Vol. 11, No. 4. – P. 539–547.

REFERENCES

1. Thomas S.S., Mohanty S., Jayanthi J.L., Varughese J.M., Balan A., Subhash N. Clinical trial for detection of dental caries using laser-induced fluorescence ratio reference standard, *J. Biomed. Opt.*, 2013, Vol. 15, No. 2, pp. 1–8.
2. Gonchukov S.A., Sukhinina A.A., Bakhmutov D.N., Biryukova T.B., Tsvetkov M.C., Bagratashvily V.C. Periodontitis diagnostics using resonance Raman spectroscopy on saliva, *Laser Phys. Lett.*, 2013, Vol. 10, No. 7, 075610.
3. Gonchukov S., Sukhinina A., Bakhmutov D., Minaeva S. Raman spectroscopy of saliva as a perspective method for periodontitis diagnostics, *Laser Phys. Lett.*, 2012, Vol. 9, No. 1, pp. 73–77.
4. Ramakrishnaiah R., Rehman G., Basavarajappa S., Alkhuraif A., Durgesh B.H., Khan A.S., Rehman I. Applications of Raman Spectroscopy in Dentistry: Analysis of Tooth Structure, *Appl. Spectrosc. Rev.*, 2014, Vol. 50, No. 4, pp. 332–350.
5. Tsuda H., Arends J. Raman Spectroscopy in Dental Research: A Short Review of Recent Studies, *Adv. Dent. Res.*, 1997, Vol. 11, No. 4, pp. 539–547.

6. Buchwald T., Okulus Z., Szybowicz M. Raman spectroscopy as a tool of early dental caries detection—new insights // *J. Raman Spectrosc.* – 2017. – Vol. 48, No. 8. – P. 1094–1102.
7. Hsieh Y.-S., Ho Y.C., Lee S.Y., et al. Dental Optical Coherence Tomography // *Sensors (Basel)*. – 2013. – Vol. 13, No. 7. – P. 8928–8949.
8. Chen Q.G., Zhu H.H., Xu Y., et al. Quantitative method to assess caries via fluorescence imaging from the perspective of autofluorescence spectral analysis // *Laser Phys.* – 2015. – Vol. 25, No. 8. – P. 1–9.
9. Buchalla W., Lennon A.M., Attin T. Fluorescence spectroscopy of dental calculus // *J. Periodontal Res.* – 2004. – Vol. 39, No. 5. – P. 327–332.
10. Bakhmutov D., Gonchukov S., Sukhinina A. Fluorescence spectroscopy of dental calculus // *Laser Phys. Lett.* – 2010. – Vol. 7, No. 5. – P. 384–387.
11. Bakhmutov D.N., Gonchukov S.A., Kharchenko O., et al. Early Dental Caries Detection by Fluorescence Spectroscopy // *Laser Phys. Lett.* – 2004. – Vol. 1, No. 11. – P. 565–569.
12. Bakhmutov D.N., Gonchukov S.A., Kharchenko O. Early caries naked-eyed examination // *Laser Phys. Lett.* – 2008. – Vol. 5, No. 5. – P. 375–378.
13. Borisova E.G., Uzunov T.T., Avramov L.A. Early Differentiation between Caries and Tooth Demineralization Using Laser-Induced Autofluorescence Spectroscopy // *Lasers Surg. Med.* – 2004. – Vol. 34, No. 3. – P. 249–253.
14. Drakaki E., Makropoulou M., Khabbaz M., Serafetinideset A.A. Reflectance, scattering and laser induced fluorescence for the detection of dental caries // *Proc. SPIE.* – 2003. – 5141_348.
15. Drakaki E.A., Makropoulou M.I., Khabbaz M., Serafetinides A.A. Laser Induced Fluorescence in diagnosis of dental caries // *Proc. SPIE.* – 2003. – Vol. 5149. – P. 45–52.
16. Sinyaeva M.L., Mamedov A.A., Vasilchenko S.Y., et al. Fluorescence Diagnostics in Dentistry // *Laser Phys.* – 2004. – Vol. 14, No. 8. – P. 1132–1140.
17. Schoenly J.E., Seka W., Featherstone J.D., Rechmann P. Near-UV laser treatment of extrinsic dental enamel stains // *Lasers Surg. Med.* – 2012. – Vol. 44, No. 4. – P. 339–345.
18. Синяева М.Л., Васильченко С.Ю., Волкова А.И. и др. Использование наночастиц фталоцианина алюминия для детектирования микроповреждений эмали зубов // *Российские нанотехнологии.* – 2007. – Т. 2, № 11–12. – С. 58–63.
19. Steiner R., Breymayer J., Rueck A., et al. Crystalline organic nanoparticles for diagnosis and PDT // *Proc. SPIE.* – 2015. – Vol. 9308. – P. 1–7.
20. Breymayer J., Rück A., Ryabova A.V., et al. Fluorescence investigation of the detachment of aluminum phthalocyanine molecules from aluminum phthalocyanine nanoparticles in monocytes/macrophages and skin cells and their localization in monocytes/macrophages // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2014. – Vol. 11, No. 3. – P. 380–390.
21. Vasilchenko S.Y., Volkova A.I., Ryabova A.V., et al. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation // *J. Biophotonics.* – 2010. – Vol. 3, No. 5–6. – P. 336–346.
22. Kuznetsova J.O., Makarov V.I. Application of nanophotosensitizers (aluminum phthalocyanine nanoparticles) for early diagnosis and prevention of inflammatory diseases // *J. Phys. Conf. Ser.* – 2016. – Vol. 737, No. 1. – P. 1–3.
23. Kuznetsova J.O., Farrakhova D.S., Yassin M.G. Aluminum phthalocyanine nanoparticles as a contrast agent for the detection of tooth enamel microcracks // *Photon Lasers Med.* – 2016. – Vol. 5, No. 4. – P. 267–322.
24. Быстров Ф.Г., Макаров В.И., Поминова Д.В. и др. Исследование кинетики затухания фотолюминесценции молекулярных нанокристаллов фталоцианина алюминия при взаи-
6. Buchwald T., Okulus Z., Szybowicz M. Raman spectroscopy as a tool of early dental caries detection—new insights, *J. Raman Spectrosc.*, 2017, Vol. 48, No. 8, pp. 1094–1102.
7. Hsieh Y.-S., Ho Y.C., Lee S.Y., Chuang C.C., Tsai J.C., Lin K.F., Sun C.W. Dental Optical Coherence Tomography, *Sensors (Basel)*, 2013, Vol. 13, No. 7, pp. 8928–8949.
8. Chen Q.G., Zhu H.H., Xu Y., Lin B., Chen H. Quantitative method to assess caries via fluorescence imaging from the perspective of autofluorescence spectral analysis, *Laser Phys.*, 2015, Vol. 25, No. 8, pp. 1–9.
9. Buchalla W., Lennon A.M., Attin T. Fluorescence spectroscopy of dental calculus, *J. Periodontal Res.*, 2004, Vol. 39, No. 5, pp. 327–332.
10. Bakhmutov D., Gonchukov S., Sukhinina A. Fluorescence spectroscopy of dental calculus, *Laser Phys. Lett.*, 2010, Vol. 7, No. 5, pp. 384–387.
11. Bakhmutov D.N., Gonchukov S.A., Kharchenko O., Nikiforova O., Vdovin Yu. Early Dental Caries Detection by Fluorescence Spectroscopy, *Laser Phys. Lett.*, 2004, Vol. 1, No. 11, pp. 565–569.
12. Bakhmutov D.N., Gonchukov S.A., Kharchenko O. Early caries naked-eyed examination, *Laser Phys. Lett.*, 2008, Vol. 5, No. 5, pp. 375–378.
13. Borisova E.G., Uzunov T.T., Avramov L.A. Early Differentiation between Caries and Tooth Demineralization Using Laser-Induced Autofluorescence Spectroscopy, *Lasers Surg. Med.*, 2004, Vol. 34, No. 3, pp. 249–253.
14. Drakaki E., Makropoulou M., Khabbaz M., Serafetinideset A.A. Reflectance, scattering and laser induced fluorescence for the detection of dental caries, *Proc. SPIE*, 2003, 5141_348.
15. Drakaki E.A., Makropoulou M.I., Khabbaz M., Serafetinides A.A. Laser Induced Fluorescence in diagnosis of dental caries, *Proc. SPIE*, 2003, Vol. 5149, pp. 45–52.
16. Sinyaeva M.L., Mamedov A.A., Vasilchenko S.Y., Volkova A.I., Loschenov V.B. Fluorescence Diagnostics in Dentistry, *Laser Phys.*, 2004, Vol. 14, No. 8, pp. 1132–1140.
17. Schoenly J.E., Seka W., Featherstone J.D., Rechmann P. Near-UV laser treatment of extrinsic dental enamel stains, *Lasers Surg. Med.*, 2012, Vol. 44, No. 4, pp. 339–345.
18. Sinyaeva M.L., Vasilchenko S.Y., Volkova A.I., Korovin S.B., Mamedov Ad.A., Kuz'min S.G., Luk'yanets E.A., Loshchenov V.B., Konov V.I. Use of aluminum phthalocyanine nanoparticles for tooth enamel microdamage detection, *Rossiyskie nanotekhnologii*, 2007, Vol. 2, No. 11–12, pp. 58–63. (in Russian)
19. Steiner R., Breymayer J., Rueck A., Loschenov V.B., Ryabova A.V. Crystalline organic nanoparticles for diagnosis and PDT, *Proc. SPIE*, 2015, Vol. 9308, pp. 1–7.
20. Breymayer J., Rück A., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Steiner R.W.. Fluorescence investigation of the detachment of aluminum phthalocyanine molecules from aluminum phthalocyanine nanoparticles in monocytes/macrophages and skin cells and their localization in monocytes/macrophages, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2014, Vol. 11, No. 3, pp. 380–390.
21. Vasilchenko S.Y., Volkova A.I., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Konov V.I., Mamedov A.A., Kuzmin S.G., Lukyanets E.A. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation, *J. Biophotonics*, 2010, Vol. 3, No. 5–6, pp. 336–346.
22. Kuznetsova J.O., Makarov V.I. Application of nanophotosensitizers (aluminum phthalocyanine nanoparticles) for early diagnosis and prevention of inflammatory diseases, *J. Phys. Conf. Ser.*, 2016, Vol. 737, No. 1, pp. 1–3.
23. Kuznetsova J.O., Farrakhova D.S., Yassin M.G. Aluminum phthalocyanine nanoparticles as a contrast agent for the detection of tooth enamel microcracks, *Photon Lasers Med.*, 2016, Vol. 5, No. 4, pp. 267–322.
24. Bystrov F.G., Makarov V.I., Pominova D.V., Ryabova A.V., Loshchenov V.B. Analysis of photoluminescence decay kinetics of aluminum phthalocyanine nanoparticles interacting with immune cells, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 1, pp. 3–8. (in Russian)

- модействии с иммунокомпетентными клетками // *Biomed. Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 1. – P. 3–8.
25. Sinyaeva M.L., Panchenko V.Y., Sabotinov N.V., et al. Optimization of parodontium tissue irradiation method for fluorescent diagnostic (FD) and photodynamic therapy (PDT) // *Proc. SPIE*. – 2004. – Vol. 5449. – P. 462–465.
 26. Васильченко С.Ю., Волкова А.И., Коровин С.Б. и др. Исследование флуоресцентных свойств наночастиц фталоцианина алюминия в микроповреждениях эмали зуба // *Рос. биотер. журн.* – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 77–80.
 27. Dobson J., Wilson M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser // *Arch. Oral Biol.* – 1992. – Vol. 37, No. 11. – P. 883–887.
 28. Lacey J.A., Phillips D. The photobleaching of disulfonated aluminium phthalocyanine in microbial systems // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – Vol. 1, No. 2. – P. 120–125.
 29. Lacey J.A., Phillips D. Fluorescence lifetime measurements of disulfonated aluminium phthalocyanine in the presence of microbial cells // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002. – Vol. 1, No. 6. – P. 378–383.
 30. Wilson M., Dobson J., Sarkar S. Sensitization of periodontopathogenic bacteria to killing by light from a low-power laser // *Oral Microbiol. Immunology*. – 1993. – No. 8. – P. 182–187.
 31. Carrera E.T., Dias H.B., Corbi S.C.T., et al. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review // *Laser Phys.* – 2016. – Vol. 26, No. 12. doi: 10.1088/1054-660X/26/12/123001
 32. Yin R., Hamblin M.R. Antimicrobial Photosensitizers: Drug Discovery Under the Spotlight // *Curr. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 22, No. 18. – P. 2159–2185.
 33. Carmello J.C., Alves F., Ribeiro A., et al. In vivo photodynamic inactivation of *Candida albicans* using chloro-aluminum phthalocyanine // *Oral Dis.* – 2016. – Vol. 22, No. 5. – P. 415–422.
 34. Ribeiro A.P., Andrade M.C., Bagnato V.S., et al. Antimicrobial photodynamic therapy against pathogenic bacterial suspensions and biofilms using chloro-aluminum phthalocyanine encapsulated in nanoemulsions // *Lasers Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, No. 2. – P. 549–559.
 35. Ragelle H., Crauste-Manciet S., Seguin J., et al. Nanoemulsion formulation of fisetin improves bioavailability and antitumour activity in mice // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 427, No. 2. – P. 452–459.
 36. Zhang H., Yao M., Morrison R.A., Chong S. Commonly used surfactant, Tween 80, improves absorption of P-glycoprotein substrate, digoxin, in rats // *Arch Pharm Res.* – 2015. – Vol. 26, No. 9. – P. 768–772.
 37. Natarajan J., Baskaran M., Humtsoe L.C., et al. Enhanced brain targeting efficacy of Olanzapine through solid lipid nanoparticles // *Artif. Cells. Nanomedicine. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 45, No. 2. – P. 364–371.
 38. Salaguer J.-L. *Surfactants Types and Uses*. – Venezuela: Laboratorio FIRP, 2002. – 49 p.
 39. Холмберг К., Йёнссон Б., Кронберг Б., Линдман Б. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 513 с.
 40. Саввин С.Б. Поверхностно-активные вещества. – М.: Наука, 1991. – 251 с.
 41. Asem H., El-Fattah A.A., Nafee N., et al. Development and biodistribution of a theranostic aluminum phthalocyanine nanophotosensitizer // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2016. – Vol. 13. – P. 48–57.
 42. Loschenov V., Konov V., Prokhorov A. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics // *Laser Phys.* – 2000. – Vol. 10, No. 6. – P. 1188–1207.
 43. Иванов В.Л., Ляшкевич С.Ю. Влияние поверхностно-активных веществ на цепную реакцию фотозамещения галогена сульфогруппой в галогенидоксиафталинах // *Химия высоких энергий*. – 2013. – Т. 47, No. 4. – С. 293–297.
 25. Sinyaeva M.L., Panchenko V.Y., Sabotinov N.V., Mamedov A.A., Lervkin V.V., Kharnas S.S., Volkova A.I., Loschenov V.B., Berezin A.N., Kiselev G.L. Optimization of parodontium tissue irradiation method for fluorescent diagnostic (FD) and photodynamic therapy (PDT), *Proc. SPIE*, 2004, Vol. 5449, pp. 462–465.
 26. Vasil'chenko S.Yu., Volkova A.I., Korovin S.B., Loshchenov V.B., Sinyaeva M.L., Mamedov Ad.A., Luk'yanets E.A., Kuz'min S.G. Investigation of aluminum phthalocyanine nanoparticles fluorescent properties in tooth enamel microdamage, *Ros. bioter. zhurn.*, 2006, Vol. 5, No. 2, pp. 77–80. (in Russian)
 27. Dobson J., Wilson M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser, *Arch. Oral Biol.*, 1992, Vol. 37, No. 11, pp. 883–887.
 28. Lacey J.A., Phillips D. The photobleaching of disulfonated aluminium phthalocyanine in microbial systems, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002, Vol. 1, No. 2, pp. 120–125.
 29. Lacey J.A., Phillips D. Fluorescence lifetime measurements of disulfonated aluminium phthalocyanine in the presence of microbial cells, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002, Vol. 1, No. 6, pp. 378–383.
 30. Wilson M., Dobson J., Sarkar S. Sensitization of periodontopathogenic bacteria to killing by light from a low-power laser, *Oral Microbiol. Immunology*, 1993, No. 8, pp. 182–187.
 31. Carrera E.T., Dias H.B., Corbi S.C.T., Marcantonio R.A.C., Bernardi A.C.A., Bagnato V.S., Hamblin M.R., Rastelli A.N.S. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review, *Laser Phys.*, 2016, Vol. 26, No. 12. doi: 10.1088/1054-660X/26/12/123001
 32. Yin R., Hamblin M.R. Antimicrobial Photosensitizers: Drug Discovery Under the Spotlight, *Curr. Med. Chem.*, 2015, Vol. 22, No. 18, pp. 2159–2185.
 33. Carmello J.C., Alves F., Ribeiro A., Basso F.G., de Souza Costa C.A., Tedesco A.C., Primo F.L., Mima E.G., Pavarina A.C. In vivo photodynamic inactivation of *Candida albicans* using chloro-aluminum phthalocyanine, *Oral Dis.*, 2016, Vol. 22, No. 5, pp. 415–422.
 34. Ribeiro A.P., Andrade M.C., Bagnato V.S., Vergani C.E., Primo F.L., Tedesco A.C., Pavarina A.C. Antimicrobial photodynamic therapy against pathogenic bacterial suspensions and biofilms using chloro-aluminum phthalocyanine encapsulated in nanoemulsions, *Lasers Med. Sci.*, 2015, Vol. 30, No. 2, pp. 549–559.
 35. Ragelle H., Crauste-Manciet S., Seguin J., Brossard D., Scherman D., Arnaud P., Chabot G.G. Nanoemulsion formulation of fisetin improves bioavailability and antitumour activity in mice, *Int. J. Pharm.*, 2012, Vol. 427, No. 2, pp. 452–459.
 36. Zhang H., Yao M., Morrison R.A., Chong S. Commonly used surfactant, Tween 80, improves absorption of P-glycoprotein substrate, digoxin, in rats, *Arch Pharm Res*, 2015, Vol. 26, No. 9, pp. 768–772.
 37. Natarajan J., Baskaran M., Humtsoe L.C., Vadivelan R., Justin A. Enhanced brain targeting efficacy of Olanzapine through solid lipid nanoparticles, *Artif. Cells. Nanomedicine. Biotechnol.*, 2016, Vol. 45, No. 2, pp. 364–371.
 38. Salaguer J.-L. *Surfactants Types and Uses*. Venezuela, Laboratorio FIRP, 2002. 49 p.
 39. Kholmberg K., Yensson B., Kronberg B., Lindman B. *Poverkhnostno-aktivnye veshchestva i polimery v vodnykh rastvorakh* [Surfactants and polymers in aqueous solutions]. Moscow, BINOM, Laboratoriya znaniy Publ., 2013. 513 p.
 40. Savvin S.B. *Poverkhnostno-aktivnye veshchestva* [Surfactants]. Moscow, Nauka Publ., 1991. 251 p.
 41. Asem H., El-Fattah A.A., Nafee N., Zhao Y., Khalil L., Muhammed M., Hassan M., Kandil S. Development and biodistribution of a theranostic aluminum phthalocyanine nanophotosensitizer, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2016, Vol. 13, pp. 48–57.
 42. Loschenov V., Konov V., Prokhorov A. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics, *Laser Phys.*, 2000, Vol. 10, No. 6, pp. 1188–1207.

44. Silva E.P.O., Franchi L.P., Tedesco A.C. Chloro-aluminium phthalocyanine loaded in ultradeformable liposome for photobiology studies on human glioblastoma // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 83. – P. 1–10.
45. Muehlmann L.A., Ma B.C., Longo J.P., et al. Aluminum-phthalocyanine chloride associated to poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) nanoparticles as a new third-generation photosensitizer for anticancer photodynamic therapy // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1199–1213.
46. Cath T.Y., Adams D., Childress A.E. Membrane contactor processes for wastewater reclamation in space: II. Combined direct osmosis, osmotic distillation, and membrane distillation for treatment of metabolic wastewater // *J. Memb. Sci.* – 2005. – Vol. 257, No. 1–2. – P. 111–119.
43. Ivanov V.L., Lyashkevich S.Yu. Influence of surfactants on the chain reaction of halogen photosubstitution by a sulfonyl hydroxide group in halogenhydroxynaphthalenes, *Khimiya vysokikh energiy*, 2013, Vol. 47, No. 4, pp. 293–297. (in Russian)
44. Silva E.P.O., Franchi L.P., Tedesco A.C. Chloro-aluminium phthalocyanine loaded in ultradeformable liposome for photobiology studies on human glioblastoma, *RSC Adv.*, 2016, Vol. 83, pp. 1–10.
45. Muehlmann L.A., Ma B.C., Longo J.P., Almeida Santos Mde F., Azevedo R.B. Aluminum-phthalocyanine chloride associated to poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) nanoparticles as a new third-generation photosensitizer for anticancer photodynamic therapy, *Int. J. Nanomedicine*, 2014, Vol. 9, pp. 1199–1213.
46. Cath T.Y., Adams D., Childress A.E. Membrane contactor processes for wastewater reclamation in space: II. Combined direct osmosis, osmotic distillation, and membrane distillation for treatment of metabolic wastewater, *J. Memb. Sci.*, 2005, Vol. 257, No. 1–2, pp. 111–119.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЯХ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Л.А. Васильев¹, Н.С. Панов¹, В.Н. Капинус¹, М.А. Каплан¹, И.П. Костюк¹, А.Д. Каприн²

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

²МНИОИ им П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье представлены результаты применения интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) у 22 пациентов с рецидивными опухолями органов малого таза (рецидив рака шейки матки – 18 больных, рецидив рака тела матки – 3, рецидив рака анального канала – 1). Для проведения ФДТ пациентам вводили фотосенсибилизатор (ФС) фотолон в дозе 1,0–1,1 мг/кг. После введения ФС выполнялась локальная флуоресцентная спектроскопия опухолевых поражений для определения накопления ФС в различных участках опухоли и в здоровой ткани. Интраоперационное лазерное облучение проводили через 3–5 ч после введения фотолон светом с длиной волны 662 нм на лазерном аппарате «Латус-2» с плотностью мощности 140 мВт/см² и плотностью световой энергии 40–60 Дж/см², количество полей облучения составило 3–5 в зависимости от анатомических особенностей.

Период наблюдения за больными после выполнения им хирургического вмешательства в сочетании с ФДТ составил от 6 до 24 мес. При анализе непосредственных результатов лечения не было отмечено нежелательных явлений и увеличения количества послеоперационных осложнений по сравнению с группой больных, которым хирургическое лечение выполнено без ИОФДТ. Зарегистрированы: транзиторное повышение уровня АЛТ и АСТ у 5 пациентов (13,6%), падение оксигенации при введении в наркоз – у 20 (90,9%), транзиторная лихорадка в послеоперационном периоде – у 7 (31,8%).

Отмечено, что исследуемая методика ИОФДТ с препаратом фотолон при незначительном увеличении времени операции хорошо переносится пациентами и не приводит к увеличению количества ранних послеоперационных осложнений и сроков госпитализации.

Ключевые слова: эвисцерация, местно-распространенные опухоли малого таза, лучевая терапия; лучевые повреждения, рецидивы опухолей, интраоперационная фотодинамическая терапия, циторедуктивные операции.

Для цитирования: Васильев Л.А., Панов Н.С., Капинус В.Н., Каплан М.А., Костюк И.П., Каприн А.Д. Интраоперационная флуоресцентная спектроскопия и фотодинамическая терапия рецидивов опухолей малого таза на фоне местных лучевых повреждений // Biomedical photonics. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 21–28. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–21–28.

Контакты: Капинус В.Н., e-mail: kapinus70@mail.ru

INTRAOPERATIVE FLUORESCENT SPECTROSCOPY AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF RECURRENT PELVIS MINOR TUMORS WITH LOCAL RADIATION DAMAGE

Vasilev L.A.¹, Panov N.S.¹, Kapinus V.N.¹, Kaplan M.A.¹, Kostyuk I.P.¹, Kaprin A.D.²

¹A.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

²P.Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

This work presents the results of performing intraoperative photodynamic therapy (IOPDT) on 22 patients with recurrent pelvic tumors (cervical cancer – in 18 patients, cancer of the corpus uteri – in 3 patients, cancer of the anal canal – in 1 patient). Prior to the PDT procedure, the patients were injected with photolon photosensitizer (PS) at a dose of 1.0–1.1 mg/kg. After the injection of PS, local fluorescence spectroscopy of tumor lesions was performed to determine the accumulation of drug in various areas of tumors and healthy tissue. Intraoperative laser irradiation was carried out 3–5 hours after the photolon injection with light at 662 nm wavelength using "Latus-2" laser device with a power density of 140 mW/cm² and the density of light energy of 40–60 J/cm², the number of irradiation fields was 3–5 depending on the anatomical features.

The follow-up period after surgical treatment combined with PDT was from 6 to 24 months. Analyzing the immediate results of the treatment, there were no undesirable events or increase in the number of postoperative complications compared to patients treated without IOPDT. Were registered: transient increase in ALT and AST levels – in 5 patients (13.6%), reduction of oxygenation during anesthesia – in 20 (90.9%), transient fevers in the postoperative period – in 7 (31.8%).

It was noted that IOPDT with photolon drug, while slightly extending the time of the operation, is well tolerated by patients and does not lead to an increase in the number of early postoperative complications or the length of hospitalization.

Key words: evisceration, locally spread tumors of pelvis minor, radiation therapy, radiation damage, tumor recurrence, intraoperative photodynamic therapy, cytoreductive surgery.

For citations: Vasilev L.A., Panov N.S., Kapinus V.N., Kaplan M.A., Kostyuk I.P., Kaprin A.D. Intraoperative fluorescent spectroscopy and photodynamic therapy of recurrent pelvis minor tumors with local radiation damage, *Biomedical photonics*, 2018, Vol. 7, No. 3, pp. 21–28 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–21–28.

Contacts: Kapinus V.N., e-mail: kapinus70@mail.ru

Введение

В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации злокачественные опухоли органов малого таза составляют в совокупности более 25% при общем росте числа пациентов с данной патологией за последнее время (рис. 1) [1].

Нередко рост опухоли малого таза распространяется на мышечно-апоневротические и костные структуры, когда радикальное хирургическое удаление становится невыполнимой задачей и основным методом лечения остается лучевая терапия. С учетом этого факта, а также биологических особенностей злокачественных новообразований данной локализации, онкологам часто приходится сталкиваться с рецидивами опухоли после лучевого воздействия. По данным ряда авторов, частота таких рецидивов колеблется от 14% до 58% в зависимости от первоначальной стадии заболевания [2,3]. Как известно, луче-

вая терапия воздействует не только на опухолевые клетки, но и на соседние здоровые структуры. При этом возникают такие повреждения, как внутритазовый лучевой фиброз, лучевые воспалительные изменения, межорганные свищи и т.д.

Опыт, накопленный онкологическими учреждениями за последние годы, существенно изменил представления о возможностях хирургического лечения больных с рецидивами опухолей тазовой локализации после радикального курса лучевой терапии. Так как в 85–92% случаев рецидивы после радиотерапии носят местно-распространенный характер, когда основным видом помощи больным является эвисцерация органов малого таза [4]. Однако выполнение расширенных и комбинированных операций, сопровождающихся обширным вмешательством на лимфатических путях, а также резекцией соседних органов,

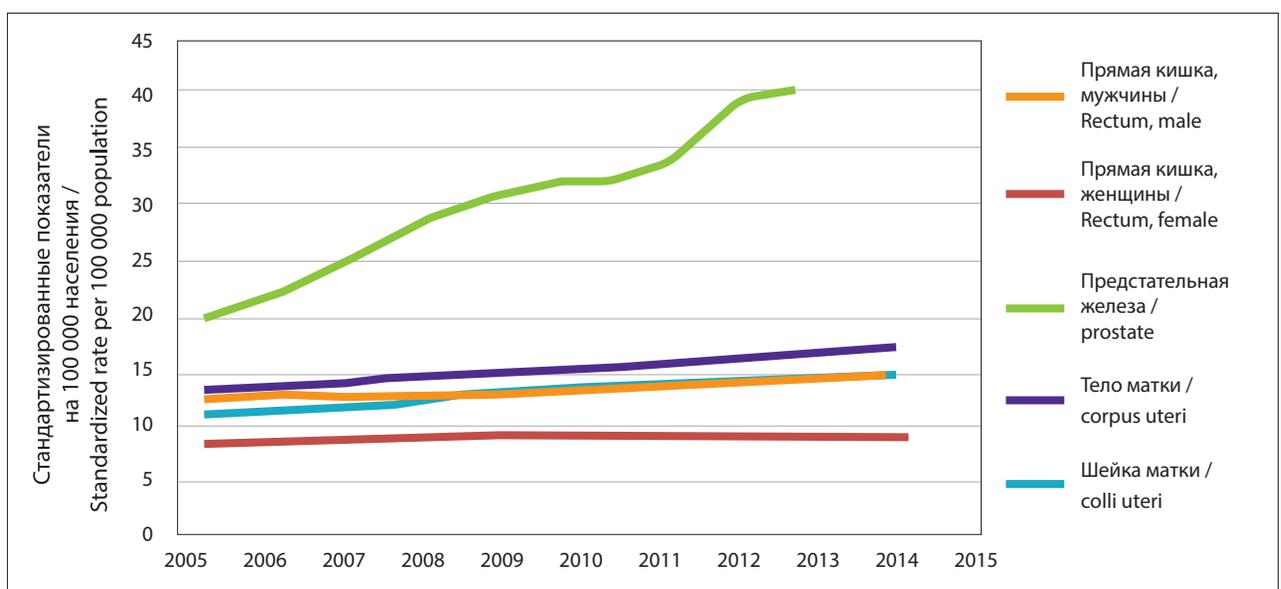


Рис. 1. Ежегодный рост онкологической заболеваемости в Российской Федерации с 2005 по 2015 гг.
Fig. 1. Annual growth of cancer morbidity in Russian Federation from 2005 to 2015

сосудистых и нервных структур, не всегда приводит к стойкому выздоровлению вследствие высокой частоты прогрессирования опухолевого процесса, реализующегося через субклинические метастазы.

Для повышения уровня абластики и снижения риска развития повторного местного рецидива и метастазирования при местно-распространенных опухолях малого таза ведется поиск новых методов специфического лечебного воздействия на область операционного поля, позволяющих улучшить онкологические результаты лечения при минимальных побочных эффектах.

Внедрение методик интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) представляется одним из наиболее перспективных направлений исследований в этой области вследствие их малой инвазивности, низкой частоты осложнений и достаточно высокой степени воспроизводимости.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод локального воздействия на опухоль, состоящий из нескольких этапов. На первом этапе пациенту вводят фотосенсибилизатор (ФС). Системное введение большинства фотосенсибилизаторов приводит к связыванию препарата в крови с липопротеинами (преимущественно низкой плотности), глобулинами и альбуминами. Более длительная задержка ФС в опухолевой ткани, по сравнению со здоровой, объясняется большим количеством липопротеиновых рецепторов в активно пролиферирующих клетках, что обуславливает селективное накопление опухолевыми клетками комплексов липопротеинов с ФС.

На втором этапе проводится активация молекулы ФС лазерным излучением. При поглощении света молекулой фотосенсибилизатора происходит запуск фотохимических реакций с формированием синглетного кислорода и свободных радикалов, которые за короткое время полностью разрушают опухолевые клетки.

Выявлено, что ФДТ может быстро индуцировать апоптоз опухолевых клеток, что позволило глубже понять природу их фотохимической гибели и существенно повысило интерес к этому методу в практической онкологии. Специфическим свойством апоптоза после ФДТ является высокая скорость его инициации (менее 30 мин) после фотоповреждения. ФДТ может иницировать апоптотический ответ прямо, минуя промежуточные пути передачи внутриклеточных сигналов, которые могут отсутствовать в ряде опухолей с множественной лекарственной устойчивостью. Исследования показали, что более низкие световые дозы способствуют развитию апоптоза, более высокие – некроза. Определено, что механизмом запуска апоптоза после ФДТ является высвобождение цитохрома С и других митохондриальных факторов из поврежденных митохондрий в цитоплазму. По-

видимому, ФДТ может иницировать и другие пути развития апоптоза, включая модуляцию регуляторных событий клеточного цикла через циклин-зависимые киназы [5–7].

Важной особенностью фотодинамического воздействия является возможность одновременного проведения лечебных и диагностических процедур, таких как флуоресцентная диагностика (ФД) [8]. ФД основана на способности клеток опухоли накапливать в повышенных концентрациях эндогенные порфирины и их производные, количество которых увеличивается при развитии патологических процессов, а также другие экзогенные (введенные извне, например, внутривенно) фотоактивные вещества (фотосенсибилизаторы [9]) и флуоресцировать при облучении светом определенной длины волны, а специальные приборы (спектроанализаторы) определяют и фиксируют уровень флуоресценции в определенных точках. Данный метод позволяет оценить уровень накопления ФС в тканях и распространенность опухолевого процесса.

С 80-х гг. XX века проводились экспериментальные исследования по эффективности ИОФДТ брюшины у кроликов [10] и мышей [11] с использованием в качестве фотосенсибилизатора производного гематопорфирина. При лечении СС531 карциномы кишечника, имплантированной в интраперитонеальную жировую клетчатку крыс, с использованием ФДТ с фотосенсибилизатором фотофрин, введенном в дозе 5 мг/кг (параметры облучения: длина волны – 628 нм, плотность излучения – 25–75 Дж/см²), у всех животных основной группы отмечено увеличение безрецидивной выживаемости [12].

Параллельно велись преклинические исследования по определению показаний и потенциальных преимуществ ИОФДТ, оценке токсичности данного вида лечения, степени воздействия ФДТ на кровоток в стенке кишки. Исследования S. Suzuki и соавт. не определили значительного поражения кровеносных сосудов и развития сколько-нибудь значимой ишемии после ИОФДТ. При этом не было отмечено случаев перфорации стенки кишки после ИОФДТ, а также токсичности изучаемой методики за исключением незначительного транзиторного снижения числа лимфоцитов и умеренного подъема уровня трансaminaз [13].

В нескольких исследованиях изучалось воздействие ИОФДТ с различными фотосенсибилизаторами на межкишечный анастомоз, где несостоятельности анастомоза не было выявлено [14–17].

В США проводились клинические исследования по изучению особенностей распределения фотосенсибилизатора фотофрин, введенного в дозе 2,5 мг/кг, в здоровой и опухолевой ткани и эффективности ИОФДТ в сочетании с циторедуктивными операциями у больных при диссеминированных злокачествен-

ных новообразованиях органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Исследователи отметили значительную индивидуальную и групповую вариабельность накопления фотосенсибилизатора в опухоли и в здоровой ткани. Описаны осложнения, возникшие в раннем послеоперационном периоде, такие как значительное количество отделяемого по дренажам в ранние сутки, а также случаи тромбоцитопении и патологических значений печеночных тестов [18–19].

Опубликованы результаты I-ой фазы клинических исследований по применению ИОФДТ на ложе удаленной опухоли с фотофрином (доза 2,0 мг/кг) у пациентов с первичным или рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи. В диапазоне дозы лазерного света (30–75 Дж/см²) у больных не наблюдалось никаких доз-лимитирующих токсических эффектов; самая высокая используемая доза лазерного света (75 Дж/см²) была признана безопасной, срок наблюдения за пациентами составил от 66 до 97 мес, при этом только у 6 из них отмечено прогрессирование заболевания [20].

В нашей стране разработано и обосновано применение ИОФДТ с фотосенсибилизаторами аласенс и фотосенс у больных раком молочной железы [21], с фотогемом и фотосенсом – у больных раком желудка с перитонеальной диссеминацией, а также при первичном и метастатическом поражении брюшины [22, 23]. Проведение ИОФДТ брюшины сопровождалось хорошей переносимостью и не увеличивало частоту, характер и тяжесть послеоперационных осложнений. Применение ИОФДТ после хирургического вмешательства у больных с условно-радикальным лечением (R0), при общем количестве пораженных лимфатических узлов менее 15, позволило увеличить значения медианы выживаемости пациентов с 29,3 до 43,6 мес, годичной выживаемости – с 80,0±5,7% до 93,7±4,2%, трехлетней выживаемости – с 45,5±7,6% до 82,1±7,1% [24].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о достаточно безопасном применении ИОФДТ у больных злокачественными новообразованиями в сочетании с циторедуктивным и паллиативным лечением. Целесообразно дальнейшее изучение методов локо-регионарного воздействия с использованием ИОФДТ для улучшения результатов хирургического лечения опухолей малого таза на фоне лучевых повреждений.

Материалы и методы

Целью данного исследования явилось улучшение результатов лечения больных с рецидивными злокачественными опухолями органов малого таза на фоне местных лучевых повреждений путем разработки и применения ИОФДТ.

Исследуемая группа состояла из 22 больных с рецидивными опухолями органов малого таза. В подавляющем большинстве пациентами были женщины, средний возраст которых составил 52,4 года (46,2±16,8 лет). Нозологические формы заболевания были следующими: рак шейки матки – у 18 пациентов (81,8%), рак тела матки – у 3 (13,6%), рак анального канала – у 1 (4,5%).

Все пациенты на первом этапе лечения получали лучевую терапию по радикальной программе. Прогрессирование заболевания после лучевой терапии было диагностировано на сроках наблюдения от 3 (продолженный рост) до 60 мес (рецидив заболевания). Распределение рецидивов с учетом локализации было следующим: центральный рецидив диагностирован у 18 больных (81,8%), латеральный рецидив – у 4 (18,2%). В данном случае центральным рецидивом считаем локальный опухолевый процесс, возникший в зоне первичной опухоли после проведения радикального курса лечения, тогда как латеральным рецидивом считаем регионарный рецидив в лимфатических узлах вдоль основных сосудистых магистралей таза (подвздошных сосудов).

Для лечения больных выполняли хирургическое удаление опухоли в различном объеме: передняя эвисцерация малого таза была выполнена в 6 случаях (27,3%), полная надлеваторная эвисцерация – в 8 (36,4%), задняя эвисцерация – в 3 (13,6%), 4 пациентам (18,2%) выполнена расширенная тазовая лимфаденэктомия по поводу латерального рецидива и у одного пациента была выполнена полная инфравеваторная эвисцерация малого таза (4,5%). Согласно патоморфологическим данным установлено, что R0 резекция была выполнена в 19 случаях (86,4%), в 3 случаях (13,6%) – в режиме R1.

Всем пациентам после резекционного этапа было выполнено интраоперационное фотодинамическое воздействие на ложе опухоли и пути регионарного метастазирования. При латеральном рецидиве ФДТ выполнялась только на ложе латерального рецидива опухоли.

Для проведения ИОФДТ при комбинированном лечении рецидивных и остаточных опухолей малого таза пациентам предварительно внутривенно вводили ФС фотолон (комплекс натриевой соли хлорина е₆ и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона, разработан РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012) в дозе 1,0–1,1 мг/кг, растворенный в 100 мл 0,9%-го хлорида натрия.

Все пациенты дали информированное согласие на проведение ФДТ с внутривенным введением фотолона в условиях стационара.

Как уже упоминалось ранее, преимуществом ФДТ является возможность выполнения локальной флуо-

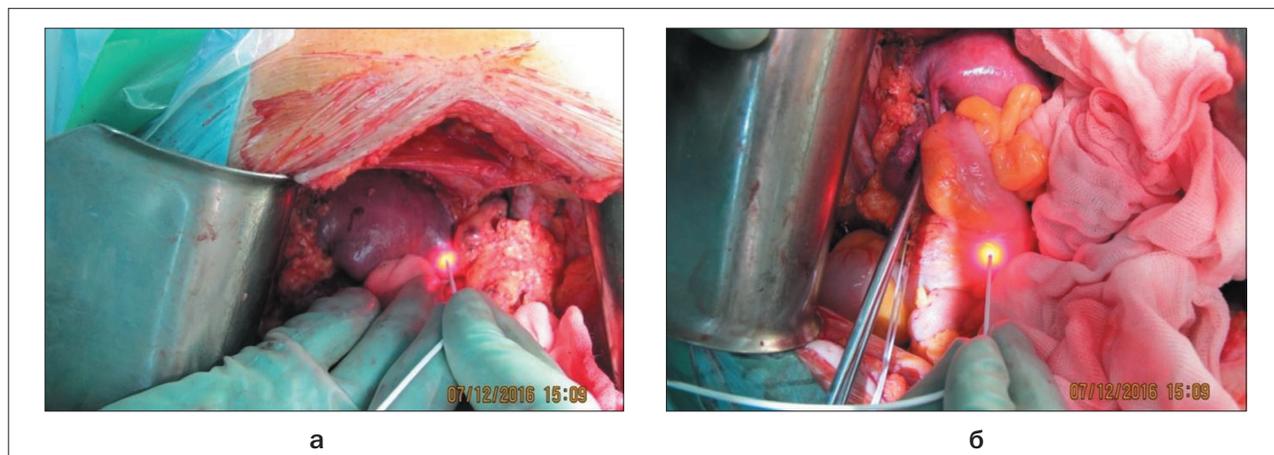


Рис. 2. Проведение интраоперационной флуоресцентной спектроскопии на здоровых и поражённых тканях:

- а – опухолевая ткань;
- б – здоровый участок кишки

Fig. 2. Intraoperative fluorescence spectroscopy of healthy and diseased tissues:

- a – tumor tissue;
- b – healthy part of colon

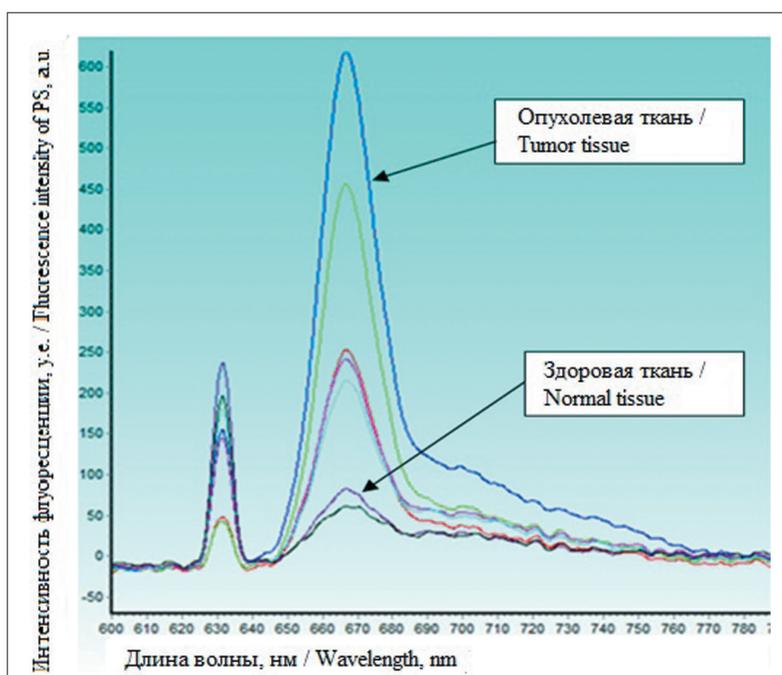


Рис. 3. Спектры флуоресценции, регистрируемые у пациентов

Fig. 3. Fluorescence spectra registered in patients

ресцентной спектроскопии опухолевых поражений после введения фотосенсибилизаторов. Эта процедура позволяет определять накопление фотосенсибилизатора в различных участках опухоли и здоровой ткани в зоне операционного поля. Локальную флуоресцентную спектроскопию выполняли при помощи комплекса ЛЭСА-6 (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). В качестве источника излучения, возбуждающего флуоресценцию фотосенсибилизатора в биологических

тканях, использовалось излучение He-Ne лазера с длиной волны 633 нм. Средняя мощность лазерного излучения составила 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения на поверхности тканей в процессе одного обследования – не более 1 Дж/см² (рис. 2).

Полученные путем локальных измерений спектры тканей анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности

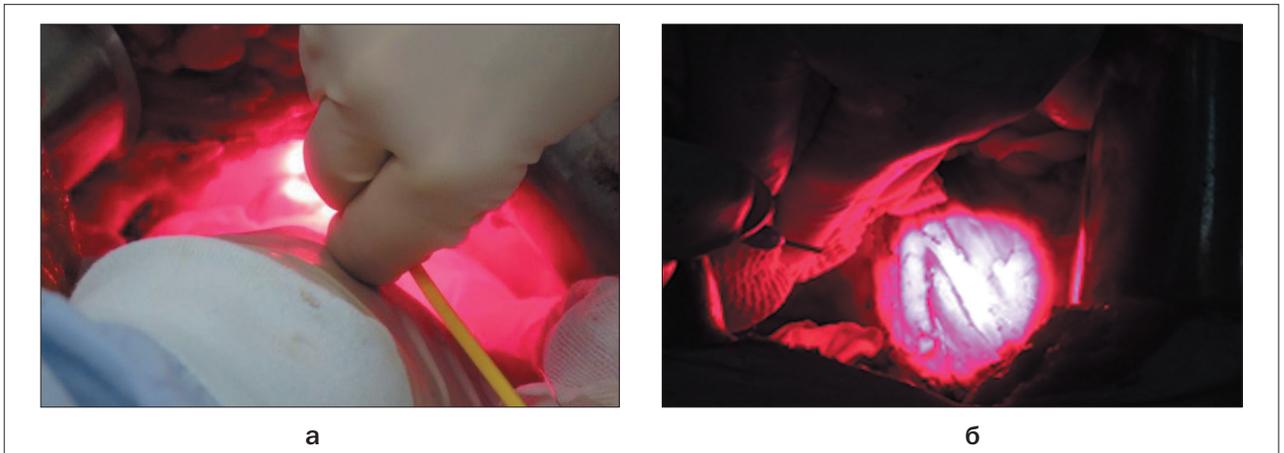


Рис. 4. Сеанс интраоперационной фотодинамической терапии:
а – на ложе удалённой опухоли;
б – на пути регионарного метастазирования

Fig. 4. Intraoperative photodynamic therapy:
а – at the bed of the removed tumor;
б – on the path of regional metastasis

флуоресценции (S_2) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S_1), а также их отношение (S_2/S_1). По отношению показателей S_2/S_1 (диагностический параметр) определяли накопление фотосенсибилизатора в тканях (рис. 3). По результатам проведения каждого спектрального исследования в автоматическом режиме составляли протокол.

Интраоперационное лазерное облучение ложа удалённой опухоли и зоны регионарного метастазирования в условиях хорошего гемостаза проводили через 3–5 ч после введения фотолон светом с длиной волны 662 нм на лазерном аппарате «Латус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», г. Санкт-Петербург, регистрационное удостоверение № ФС 022a2006/3307–06 от 16.05.2006 г.) с плотностью мощности 140 мВт/см² при использовании гибких моноволоконных кварцевых световодов, плотность световой энергии составила 40–60 Дж/см², количество полей облучения – 3–5 в зависимости от анатомических особенностей (рис. 4). Дополнительно выполнялось экранирование стерильным материалом петель тонкой и толстой кишки, и, по необходимости, других анатомических структур в операционной зоне.

В течении 2–3 суток после проведения процедуры больным было рекомендовано соблюдение светового режима. Случаев кожной фототоксичности зарегистрировано не было.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что после введения фотолон в дозе 1,0–1,1 мг/кг у всех пациентов было зафиксировано увеличение уровня флуоресценции в опухоли и неизмененных тканях в

зоне оперативного вмешательства. Флуоресцентная контрастность варьировала в пределах 1,4:1–5,0:1 и в среднем составила $2,9 \pm 0,4$. Полученные данные свидетельствуют о том, что при применении фотосенсибилизатора в указанной дозе наблюдается достаточная избирательность накопления препарата в патологических очагах по отношению к здоровым тканям, что может быть использовано для селективного интраоперационного воздействия ФДТ с препаратами хлоринового ряда с целью повышения абластичности выполняемой операции.

Период наблюдения за пациентами после выполнения хирургического лечения в сочетании с фотодинамической терапией составил от 6 до 24 мес. При анализе непосредственных результатов лечения не было отмечено нежелательных явлений и увеличения количества послеоперационных осложнений за исключением транзиторного повышения уровня АЛТ и АСТ у 5 пациентов (13,6%), падения оксигенации при введении в наркоз – у 20 (90,9%), транзиторной лихорадки в послеоперационном периоде – у 7 (31,8%). Данные осложнения не требовали специальных методов коррекции и разрешались самостоятельно через 10–14 дней. Использование исследуемой методики ИОФДТ не привело к увеличению сроков госпитализации, однако у 5 пациентов (22,7%) было отмечено воспаление лапаротомной раны, что потребовало ее хирургической обработки. Однако связать данное осложнение с проведением ИОФДТ в настоящий момент не представляется возможным в связи с небольшим количеством пациентов в набранной группе и наличием данного осложнения у пациентов, у которых

ИОФДТ не проводилась. Очевидно, что данная зона попадала в поле предшествующей лучевой терапии и имели место лучевые повреждения передней брюшной стенки, включая кожу и подкожно-жировую клетчатку.

Для формулировки окончательных выводов о преимуществе противоопухолевого воздействия ФДТ планируется набрать репрезентативную группу пациентов с рецидивными опухолями малого таза на фоне местных лучевых повреждений, лечение которых будет включать ИОФДТ с фотолоном, и провести дальнейшую оценку таких критериев, как безрецидивная выживаемость (в случае радикальной операции, R0), общая выживаемость и качество жизни.

Заключение

По данным клинических и экспериментальных исследований ФДТ может оказывать влияние на опу-

холевые клетки и, как следствие, может увеличивать общую выживаемость онкологических пациентов.

Интраоперационная фотодинамическая терапия представляет собой принципиально новый подход в комбинированном лечении больных с местно-распространенными опухолями малого таза после проведения радикального курса лучевой терапии. По предварительным данным ИОФДТ с препаратами хлоринового ряда не увеличивает количество ранних послеоперационных осложнений и хорошо переносится пациентами, незначительно удлиняет время операции.

Метод является перспективным в плане дальнейших исследований, а накопление клинического материала и отработка режимов воздействия позволит оценить его эффективность и влияние на частоту рецидивов опухолей органов малого таза на фоне местных лучевых повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – С. 18–19.
2. Datta N.R., Stutz E., Liu M., et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis // *Gyn. Oncology*. – 2017. – Vol. 145(2). – P. 374–385.
3. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2952–2965.
4. Костюк И.П., Васильев Л.А., Крестьянинов С.С. Классификация местно-распространенных новообразований малого таза и вторичного опухолевого поражения мочевого пузыря // *Онкоурология*. – 2014. – № 1. – С. 39–43.
5. Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2007. – Vol. 1776(1). – P. 86–107.
6. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Michael R. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer // *Hamblin Cancers*. – 2011. – Vol. 3. – P. 2516–2539.
7. Ahmad N., Feyes D.K., Agarwal R., Mukhtar H. Photodynamic therapy results in induction of WAF1/CIP1/P21 leading to cell cycle arrest and apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998. – Vol. 95, No. 12. – P. 6977–6982.
8. Rogatkin D., Shumskiy V., Tereshenko S., Polyakov P. Laser-based non-invasive spectrophotometry – an overview of possible medical application // *Photonics & Laser in Medicine*. – 2013. – Vol. 2, No. 3. – P. 225–240.
9. Mycek M.-A., Pogue B.W. *Handbook of biomedical fluorescence*. – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2003. – 665 p.
10. Douglass H.O. Jr., Nava H.R., Weishaupt K.R., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy // *Exp. Med. Biol.* – 1983. – Vol. 160. – P. 15–21.

REFERENCES

1. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu* [Malignant neoplasms in Russia in 2015], by eds Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU NMITS radiologii Minzdrava Rossii Publ., 2017. pp. 18–19.
2. Datta N.R., Stutz E., Liu M., Rogers S., Klingbiel D., Siebenhüner A., Singh S., Bodis S. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis, *Gyn. Oncology*, 2017, Vol. 145(2), pp. 374–385.
3. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions, *J. Clin. Oncol.*, 2007, Vol. 25, pp. 2952–2965.
4. Kostyuk I.P., Vasil'ev L.A., Krest'yaninov S.S. Classification of locally spread neoplasms of pelvis minor and secondary tumor lesions of the bladder, *Onkourologiya*, 2014, No. 1, pp. 39–43. (in Russian)
5. Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy, *Biochim. Biophys. Acta.*, 2007, Vol. 1776(1), pp. 86–107.
6. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Michael R. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer, *Hamblin Cancers*, 2011, Vol. 3, pp. 2516–2539.
7. Ahmad N., Feyes D.K., Agarwal R., Mukhtar H. Photodynamic therapy results in induction of WAF1/CIP1/P21 leading to cell cycle arrest and apoptosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, Vol. 95, No. 12, pp. 6977–6982.
8. Rogatkin D., Shumskiy V., Tereshenko S., Polyakov P. Laser-based non-invasive spectrophotometry – an overview of possible medical application, *Photonics & Laser in Medicine*, 2013, Vol. 2, No. 3, pp. 225–240.
9. Mycek M.-A., Pogue B.W. *Handbook of biomedical fluorescence*. New-York, Marcel Dekker Inc., 2003. 665 p.
10. Douglass H.O. Jr., Nava H.R., Weishaupt K.R., Boyle D., Sugerman M.G., Halpern E., Dougherty T.J. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy, *Exp. Med. Biol.*, 1983, Vol. 160, pp. 15–21.

11. Tochner Z., Mitchell J.B., Harrington F.S., et al. Treatment of murine intraperitoneal ovarian ascitic tumor with hematoporphyrin derivative and laser light // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45(7). – P. 2983–2987.
12. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma // *Br. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 73(11). – P. 1387–1392.
13. Suzuki S.S., Nakamura S., Sakaguchi S. Experimental study of intra-abdominal photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* – 1987. – Vol. 2. – P. 195–203.
14. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tomas G.F., et al. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light // *Lasers Surg. Med.* – 1993. – Vol. 13(6). – P. 664–671.
15. Major A.L., Rose G.S., Svaasand L.O., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the fischer 344 rat using 5-aminolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study // *J. Photochem. Photobiol.* – 2002. – Vol. 66. – P. 107–114.
16. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7(2). – P. 374–381.
17. Ross H.M., Smelstoys J.A., Davis G.J., et al. Photodynamic therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog // *Surg. Res.* – 2006. – Vol. 135(2). – P. 323–330.
18. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tochner Z., et al. Phase I study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol. 25(3). – P. 445–457.
19. Hahn S.M., Fraker D.L., Mick R., et al. A Phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12(8). – P. 2517–2525.
20. Rigual N.R., Shafirstein G., Frustino J., et al. Adjuvant intraoperative photodynamic therapy in head and neck cancer // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 139(7). – P. 706–711.
21. Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 9–14.
22. Панкратов А.А., Сулейманов Э.А., Лукьянец Е.А. и др. Экспериментальное обоснование выбора режимов облучения для интраперитонеальной фотодинамической терапии на основе порфиринов и фталоцианинов // *Biomedical Photonics.* – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 12–20.
23. Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Филоненко Е.В. и др. Интраоперационная флуоресцентная диагностика перитонеальной диссеминации у больных раком желудка // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 9–18.
24. Вашакмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Бутенко А.В. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных местнораспространенным и диссеминированным раком желудка в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией // *Biomedical Photonics.* – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 3–10.
11. Tochner Z., Mitchell J.B., Harrington F.S., Smith P., Russo D.T., Russo A. Treatment of murine intraperitoneal ovarian ascitic tumor with hematoporphyrin derivative and laser light, *Cancer Res.*, 1985, Vol. 45(7), pp. 2983–2987.
12. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmers M.C., 't Mannetje L.W., Helmerhorst T.J., Stewart F.A. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma, *Br. J. Cancer.*, 1996, Vol. 73(11), pp. 1387–1392.
13. Suzuki S.S., Nakamura S., Sakaguchi S. Experimental study of intra-abdominal photodynamic therapy, *Lasers Med. Sci.*, 1987, Vol. 2, pp. 195–203.
14. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tomas G.F., DeLuca A.M., Taubenberger J.K. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light, *Lasers Surg. Med.*, 1993, Vol. 13(6), pp. 664–671.
15. Major A.L., Rose G.S., Svaasand L.O., Lüdicke F., Campana A., van Gemert M.J. Intraperitoneal photodynamic therapy in the fischer 344 rat using 5-aminolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study, *J. Photochem. Photobiol.*, 2002, Vol. 66, pp. 107–114.
16. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T.M., Yodh A., Polin G., Bauer T., Fraker D., Hahn S.M. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model, *Clin. Cancer Res.*, 2001, Vol. 7(2), pp. 374–381.
17. Ross H.M., Smelstoys J.A., Davis G.J., Kapatkin A.S., Del Piero F., Reineke E., Wang H., Zhu T.C., Busch T.M., Yodh A.G., Hahn S.M. Photodynamic therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog, *Surg. Res.*, 2006, Vol. 135(2), pp. 323–330.
18. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tochner Z., Smith P.D., Friauf W.S., Thomas G., Dachowski L., Cole J.W., Steinberg S.M., Glatstein E. Phase I study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, Vol. 25(3), pp. 445–457.
19. Hahn S.M., Fraker D.L., Mick R., Metz J., Busch T.M., Smith D., Zhu T., Rodriguez C., Dimofte A., Spitz F., Putt M., Rubin S.C., Menon C., Wang H.W., Shin D., Yodh A., Glatstein E. A Phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis, *Clin. Cancer Res.*, 2006, Vol. 12(8), pp. 2517–2525.
20. Rigual N.R., Shafirstein G., Frustino J., Seshadri M., Cooper M., Wilding R.N.G., Sullivan M.A., Henderson B. Adjuvant intraoperative photodynamic therapy in head and neck cancer, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2013, Vol. 139(7), pp. 706–711.
21. Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 1, pp. 9–14. (in Russian)
22. Pankratov A.A., Suleymanov E.A., Lukyanets E.A., Venediktova Y.B., Plyutinskaya A.D. Experimental confirmation for selection of irradiation regimens for intraperitoneal photodynamic therapy with porphyrin and phthalocyanine photosensitizers, *Biomedical Photonics*, 2017, Vol. 6, No. 2, pp. 12–20. (in Russian)
23. Suleymanov E.A., Kaprin A.D., Filonenko E.V., Homyakov V.M., Grishin N.A., Moskvicheva L.I., Urlova A.N. Intraoperative fluorescence diagnosis of peritoneal dissemination in patients with gastric cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 3, pp. 9–18. (in Russian)
24. Vashakmadze L.A., Filonenko E.V., Butenko A.V., Kirillov N.V., Khomyakov V.M. Long-term outcomes for surgical treatment in patients with locally advanced and disseminated gastric cancer combined with intraoperative photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2013, Vol. 2, No. 1, pp. 3–10. (in Russian)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д. Зикийраходжаев^{1,2,3}, М.В. Ермощенко^{1,2}, В.И. Чиссов^{1,2}, И.М. Широких³

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии МЗ РФ, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

В настоящее время реконструктивно-пластические операции становятся стандартным вариантом при хирургическом и комбинированном лечении больных раком молочной железы (РМЖ). При одномоментной реконструкции молочной железы актуальным становится применение биологических имплантатов, способных заменить мышечные аутографты и, следовательно, сократить травматичность, кровопотерю и время операции, а также избежать дефектов донорских зон. С 2014 по 2017 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнена 151 реконструктивная операция у 121 больной РМЖ (средний возраст 41,5 лет) с применением синтетических и биологических материалов. 0 стадия РМЖ TisN0M0 была диагностирована у 11 (9,1%) больных, I стадия – у 52 (42,9%), IIА – у 41 (33,9%), IIВ – у 9 (7,4%), IIIА – у 4 (3,3%), IIIВ – у 2 (1,7%), IIIС – у 2 (1,7%). С целью укрепления нижнего склона в 34 случаях был использован биологический имплантат — ацеллюлярный дермальный матрикс Permacol. Отличные косметические результаты отмечены в 20 (58,9%) случаях, хорошие – в 11 (32,3%), неудовлетворительные – в 3 (8,8%). Биологические материалы являются важным дополнением к различным вариантам реконструкции молочной железы. Критерием выбора материала для укрепления нижнего склона молочной железы при подкожной или кожносохранной мастэктомии по поводу рака с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом является величина pinch-теста.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивные операции при раке молочной железы, ацеллюлярный дермальный матрикс, биологический имплантат.

Для цитирования: Зикийраходжаев А.Д., Ермощенко М.В., Чиссов В.И., Широких И.М. Биологические материалы в реконструктивной хирургии рака молочной железы // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 29–35. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–29–35.

Контакты: Ермощенко М.В., e-mail: maryerm@mail.ru

BIOLOGICAL MATERIALS IN BREAST CANCER RECONSTRUCTIVE SURGERY

Zikiryahodjaev A.D.^{1,2,3}, Ermoshchenkova M.V.^{1,2}, Chissov V.I.^{1,2}, Shirokih I.M.³

¹P.Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Currently, reconstructive-plastic surgery is becoming the standard for surgical and combined treatment of breast cancer (BC) patients. With a one-stage reconstruction of the breast, the use of biological implants that can replace muscle autografts and, consequently, reduce trauma, blood loss and operation time, and also to avoid defects in the donor zones is becoming topical. From 2014 to 2017, 151 reconstructive operations on 121 patients with BC (average age 41.5 years) using synthetic and biological materials were carried out in P.Herzen Moscow Oncology Research Institute. 0 stage of BC TisN0M0 was diagnosed in 11 (9.1%) patients, I stage – in 52 (42.9%), IIА – in 41 (33.9%), IIВ – in 9 (7.4%), IIIА – in 4 (3.3%), IIIВ – in 2 (1.7%), IIIС – in 2 (1.7%). To strengthen the lower slope, a biological implant – Permacol acellular dermal matrix, was used in 34 cases. Cosmetic result was rated as excellent in 20 (58.9%) cases, good in 11 (32.3%), unsatisfactory in 3 (8.8%). Biological materials are an important addition to various options for breast reconstruction. The criterion for selecting the material for strengthening the lower slope of the breast with subcutaneous or cutaneous mastectomy for cancer with a one-stage reconstruction using a silicone endoprosthesis is the pinch-test value.

Keywords: breast cancer, breast cancer reconstructive surgery, acellular dermal matrix, biological implant, biological implant.

For citations: Zikiryahodjaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Chissov V.I., Shirokih I.M. Biological materials in breast cancer reconstructive surgery, *Biomedical Photonics*, 2018, T. 7, No. 3, pp. 29–35. (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–29–35.

Contacts: Ermoshchenkova M.V., e-mail: maryerm@mail.ru

Введение

В настоящее время реконструктивно-пластические операции становятся стандартным вариантом при хирургическом и комбинированном лечении больных раком молочной железы и рассматриваются как этиотропное лечение психических расстройств, связанных с утратой женственности и целостности собственного организма [1–5].

Около 50% пациенток после мастэктомии желают восстановить молочную железу [6]. В последние годы возросла потребность в одномоментной реконструкции органа, которая позволяет избежать психологического коллапса и депрессии, связанных с потерей женственности [7, 8].

Методы реконструкции молочной железы можно разделить на три группы: реконструкция с использованием синтетических или биологических материалов (экспандеров и различных имплантатов), собственных тканей и их комбинации [9–12].

Радикальные подкожные/кожесохраняющие мастэктомии являются при правильном отборе больных альтернативой радикальной мастэктомии и позволяют выполнить первичную пластику молочной железы. Для реконструкции с использованием силиконового эндопротеза с целью защиты нижнего склона молочной железы используют различные мышечные ауто-трансплантаты, однако их применение сопряжено с различными трудностями и осложнениями. Среди них повышенная травматичность, необходимость выделения сосудистой ножки, длительная лимфо-рея в донорской зоне при заборе лоскута широчайшей мышцы спины, образование рубца в донорской зоне, а также риск краевых некрозов, липосклерозов, липонекрозов, тромбозов микрососудистых анастомозов при применении свободных аутологичных лоскутов. В связи с этим актуальным становится применение искусственных материалов, способных заменить мышечные ауто-трансплантаты, сократив при этом травматичность, кровопотерю и время операции, избежав при этом дефектов донорских зон и сохранив эффективность операции.

В 1950 г. V. Cumberland и J. Scales впервые сформулировали критерии идеального имплантата. Так, материал имплантата не должен физически размягчаться тканевым отделяемым, вызывать реакцию воспаления или отторжения, сжиматься в процессе заживления, вызывать аллергию или сенсibilизацию, быть канцерогенным, инициировать местные осложнения [13–15].

Пластическая и реконструктивная хирургия непрерывно развиваются, и в настоящее время перспективным направлением является использование биологического имплантата – ацеллюлярного дермального матрикса (АДМ). АДМ изначально был создан для коррекции формы молочной железы после

аугментации, однако впоследствии было описано несколько случаев использования этого материала при двухэтапной реконструкции тканевым экспандером. Применение АДМ завоевало популярность в 2005 г. Его использование дало возможность создания кармана для протеза/тканевого экспандера без использования передней зубчатой мышцы или прямой мышцы живота [16, 17]. К преимуществам АДМ можно отнести снижение интенсивности послеоперационного болевого синдрома, отсутствие повреждений в донорской зоне, а также улучшение эстетических результатов [16–21]. Однако несколькими авторами было отмечено увеличение количества послеоперационных инфекционных осложнений, сером, эксплантации при применении АДМ [17, 19, 22–24].

Основной методической целью применения биологических имплантатов в реконструкции молочной железы является увеличение субпекторального пространства для установки силиконового эндопротеза, снижение его давления на кожные покровы, обеспечение хорошего покрытия эндопротеза.

В настоящее время большинство дермальных матриксов, используемых для реконструкции молочной железы, включают человеческий, свиной матрикс или матрикс от крупного рогатого скота. Человеческий матрикс представлен наименованиями Alloderm (LifeCell, США), Flex HD (Ethicon, США), Neoform (Mentor, США), DermaMatrix (Synthes, США). Свиной матрикс включает Strattice (LifeCell, США) и Permacol (Covidien, США). Матрикс крупного рогатого скота представлен в единственном варианте на рынке в виде Surgimend (TEI Biosciences, США). АДМ может быть использован как при одномоментной, так и при отсроченной реконструкции молочной железы. Одномоментная реконструкция имеет преимущества в сохранении кожного чехла и благоприятных условиях формирования кармана для помещения эндопротеза [25].

Использование АДМ в имплантации стало популярным после того, как К.Н. Breuing с соавт. опубликовали результаты применения АДМ для укрытия нижне-латерального склона молочной железы [26, 27]. Эффективность и успех одномоментной реконструкции с использованием АДМ были доказаны при анализе результатов нескольких рандомизированных клинических исследований. О безопасности проводимой методики говорит небольшое число нежелательных явлений [18, 21, 26–28]. Так, К.Н. Breuing сообщил о наличии осложнений у 6,9% (2/30) пациенток, Zienowicz's с соавт. [19, 21, 23, 25] – у 25% (6/24) с развитием некроза кожных лоскутов, лечение которого осуществлялось локальными методами. Наибольшая выборка одномоментных реконструкций эндопротезом и АДМ представлена А.С. Colwell

с соавт. [22]: частота осложнений составила 14,8% (49/331), включая 9,1% (30/331) случаев некроза кожных лоскутов, завершившегося удалением эндопротеза у 1,5% (5/331) пациенток. Данные результаты говорят об успешном применении АДМ при одномоментной реконструкции молочной железы.

С целью достижения максимально хороших результатов требуется тщательный отбор пациенток. Для этого необходимы отличное состояние кожных лоскутов и желание пациенток иметь похожий на естественный или меньший размер груди [27].

Одно из преимуществ АДМ связано со снижением болевого синдрома, что обусловлено снижением напряжения большой грудной мышцы [16, 29].

Несмотря на то, что АДМ был впервые описан для использования в лечении капсулярной контрактуры, в настоящее время нет каких-либо долгосрочных данных о доказательстве защиты АДМ от развития капсулярной контрактуры [16, 21, 30–32].

Многие авторы указывают, что применение АДМ обеспечивает лучшие эстетические результаты, однако только 2 исследования подтверждают данное утверждение. S.L. Spear с соавт. при оценке по пятибалльной шкале получили идентичные результаты по реконструированной эндопротезом и АДМ железе и контралатеральной нереконструированной железе – 3,68 против 3,98 ($p=0,3$) [33, 34]. Также A.J. Vardanian с соавт. показали, что общий эстетический результат, оцениваемый независимыми наблюдателями по шкале 1–4, был статистически значимо больше в группе, где применялся АДМ – 3,26, по сравнению с группой без его применения – 2,87. Также отмечено, что положение субмаммарной складки оказалось более удачным в группе пациенток с АДМ (3,35), по сравнению с группой без применения АДМ (2,94) [29].

Осложнения при применении АДМ аналогичны осложнениям при реконструкции молочной железы эндопротезом и могут быть разделены на ранние (гематома, серома, инфекционные осложнения, некрозы кожных лоскутов, отторжение эндопротеза) и поздние (асимметрия, сморщивание имплантата, неправильное положение, капсулярная контрактура, а также поздние инфекционные осложнения). Гематома встречается менее, чем в 5% случаев, ее лечение стандартное для всех реконструкций. Серома, в отличие от гематомы, имеет много противоречий, так как АДМ предполагает увеличение риска развития серомы, что показали результаты двух проведенных исследований [16, 20]. Так, Y.S. Chun указывает на развитие сером в 14,1% в группе с АДМ против 2,7% в группе без АДМ [16]. Аналогично J.R. Parks сообщает о 29,9% сером при использовании АДМ и 15,7% без использования АДМ [28]. Однако проведено много исследований, не показывших статистически значимой разницы в развитии сером, связанных с АДМ [17,

21, 24, 31, 33, 35]. Так, по данным A.S. Liu с соавт. [35] частота сером составила 7,1% в группе с АДМ против 3,9% в группе без АДМ, а по данным S.T. Lanier с соавт. [17] – 13,4% против 6,7%, соответственно. Учитывая опыт проведенных исследований, важно принимать меры по минимизации риска развития сером путем установки вакуум-дренажей, не допуская их преждевременного удаления.

Инфекционные осложнения при использовании АДМ отмечены в высоком проценте случаев – 35,4%, что можно объяснить наличием второго инородного материала в дополнение к эндопротезу. Имеется много сообщений, демонстрирующих рост числа инфекционных осложнений у больных с АДМ, поэтому авторы отмечают важность своевременного проведения антибактериальной терапии [16, 17, 23, 24, 36–38].

Противопоказания для применения АДМ аналогичны эндопротезированию. Факторы отбора включают оценку необходимости односторонней или двусторонней реконструкции, телосложения, индекса массы тела, ширины грудной клетки, сопутствующих заболеваний, психологического профиля пациентки. Идеальные кандидаты для реконструкции эндопротезом и АДМ – худые пациентки, подвергающиеся билатеральной реконструкции с адекватными после мастэктомии кожными лоскутами, и худые пациентки с нептозированной грудью, подвергающиеся унилатеральной реконструкции. С увеличением размера иптоза молочной железы достичь симметрии становится труднее, поэтому для таких случаев становится необходимым проведение контралатеральной мастопексии или редукционной маммопластики.

В настоящее время не выявлено абсолютных противопоказаний для применения АДМ, однако ожирение, курение и размер молочной железы более 600 г связаны с повышенным риском послеоперационных осложнений. Сочетание абластичности и реконструктивных приемов хирурга необходимо для достижения лучших результатов. Все разрезы должны быть заранее промаркированы, субмаммарная складка помечена и сохранена при мастэктомии, кожные лоскуты должны быть достаточной толщины, для сохранения адекватного кровообращения и предотвращения возможной потери кожного лоскута [17, 23, 24].

По нашему мнению, критерием выбора для укрепления нижнего склона молочной железы при подкожной или кожесохранной мастэктомии по поводу рака с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом является величина pinch-теста. При величине pinch-теста более 0,5 см возможно использование как синтетического имплантата, так и АДМ. При величине pinch-теста менее 0,5 см предпочтительно отдавать АДМ.

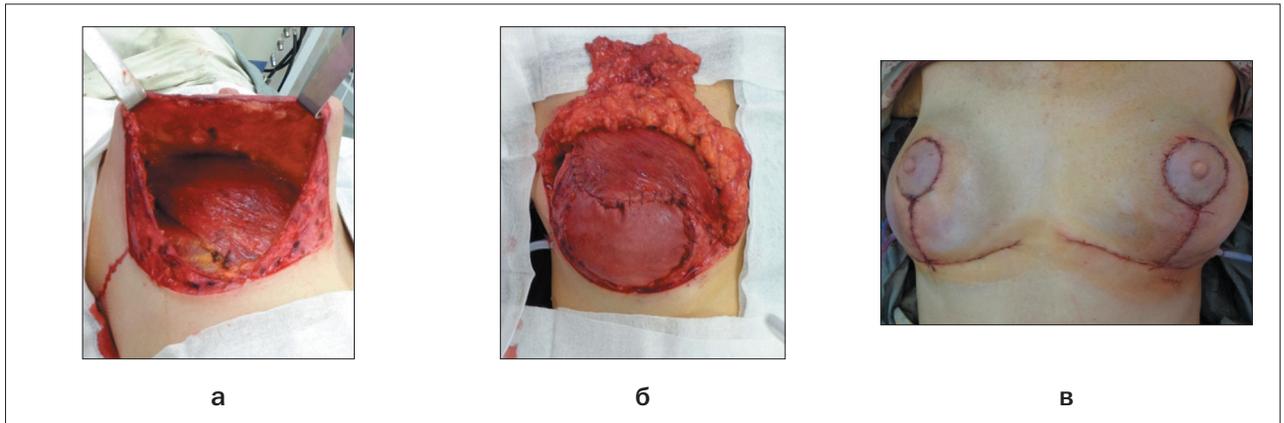


Рис. 1. Реконструктивный этап с применением силиконового эндопротеза и ацеллюлярного дермального матрикса:
а – вид полости раны после завершения этапа подкожной мастэктомии;
б – окончательный вид сформированного кармана с помещенным эндопротезом;
в – вид послеоперационных ран

Fig. 1. Reconstructive stage with the use of silicone endoprosthesis and acellular dermal matrix:
а – view of the wound cavity after the completion of subcutaneous mastectomy stage;
б – final view of the formed pocket with the placed endoprosthesis;
в – view of the postoperative wounds

Материалы и методы

С 2014 по 2017 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнена 151 реконструктивная операция с применением синтетических и биологических материалов у 121 больной РМЖ со средним возрастом 41,5 лет. 0 стадия РМЖ TisN0M0 была диагностирована у 11 (9,1%) больных, I стадия – 52 (42,9%), IIA – 41 (33,9%), IIB – 9 (7,4%), IIIA – 4 (3,3%), IIIB – 2 (1,7%), IIIC – 2 (1,7%). Объем силиконового эндопротеза варьировал от 160 до 585 см³, его величина зависела от индивидуальных анатомических особенностей пациентки. Биологический материал – ацеллюлярный дермальный матрикс Permacol – был использован в 34 случаях.

Ниже приведено описание методики реконструктивной операции по восстановлению молочной железы с использованием биологического имплантата. После этапа выполнения мастэктомии и процедуры тщательного гемостаза формировали кожные карманы (рис. 1а). Нижнелатеральную часть большой грудной мышцы отсепарировали от передней грудной стенки. Путем электродиссекции формировали субпекторальный карман до маркированных уровней по периметру формируемой железы. После успешного создания субпекторального кармана осуществляли подготовку листа АДМ с соблюдением рекомендации производителя. Далее АДМ подшивали к грудной стенке с воссозданием латеральной и нижней субмаммарных складок (рис. 1в). Большинство хирургов предпочитает использовать рассасывающиеся шовные материалы, в частности, полидиоксанон 2/0 или викрил 2/0. После надежного прикрепления АДМ к субмаммарной складке измеряли ширину кармана для выбора эндопротеза. После тща-

тельного гемостаза в кармане и помещения протеза обработанный край АДМ подшивали к нижним и боковым краям большой грудной мышцы. Для надежного укрытия силиконового эндопротеза выделяли переднюю зубчатую мышцу и фиксировали АДМ к последней в латеральном отделе. Во всех случаях формировали закрытое пространство при плотном облегании протеза, но без создания давления на кожные лоскуты (рис. 1б). Послойно ушивали рану, сохраняя два вакуумных дренажа (рис. 1в).

Результаты

В группе больных с применением АДМ у 1 пациентки развился некроз кожных лоскутов. У 1 больной отмечено развитие длительно существующей серомы малого объема в центральных отделах послеоперационного рубца. В 1 наблюдении на фоне адьювантной полихимиотерапии через 4 мес после операции с применением эндопротеза и АДМ выявлено развитие кожной реакции в виде выраженной гиперемии, что потребовало консервативного лечения. В 2 (1,7%) случаях АДМ и эндопротез были удалены в связи с нагноением послеоперационной раны. В группе с применением АДМ отличные косметические результаты отмечены в 20 (58,9%) случаях, хорошие – в 11 (32,3%), неудовлетворительные – в 3 (8,8%). Вид пациентки (клинический диагноз: рак левой молочной железы IIA ст. ypT2N0M0G2L0V0PR, Her2/neu-positive subtype; состояние после 8 курсов неоадьювантного лекарственного лечения) до и после операции с использованием АДМ представлен на рис. 2.



Рис. 2. Вид пациентки до (рис. 2а) и 1 мес после (рис. 2б) радикальной подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и ацеллюлярным дермальным матриксом, аугментации правой молочной железы
Fig. 2. View of the patient before (Fig. 2a) and 1 month after (Fig. 2b) of radical subcutaneous mastectomy on the left side with one-stage reconstruction using a silicone endoprosthesis and acellular dermal matrix, augmentation of the right breast

Заключение

Биологические материалы являются важным дополнением к различным вариантам реконструкции молочной железы. Их преимущества заключаются в снижении травматичности операции за счет исключения необходимости использования аутологических мышечных трансплантатов, сокращения времени операции, возможности расширения кармана для эндопротеза и снижения болевого синдрома.

Критерием выбора для укрепления нижнего склона молочной железы при подкожной или кожно-сохранной мастэктомии по поводу рака с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом является величина pinch-теста. При величине pinch-теста более 0,5 см адекватно использование как синтетического имплантата, так и АДМ. При величине pinch-теста менее 0,5 см предпочтение необходимо отдавать АДМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асеев А.В. Психологические проблемы, связанные с раком молочной железы // Клиническая медицина. – 1993. – № 3. – С. 30–34.
2. Awan B.A., Samargandi O.A., Alghamdi H.A., Sayegh A.A., Hakeem Y.J., Merdad L., Merdad A.A. The desire to utilize postmastectomy breast reconstruction in Saudi Arabian women. Predictors and barriers // Saudi Med J. – 2015. – Vol. 36(3). – P. 304–309.
3. Morrow M., Li Y., Alderman A.K., Jagsi R., Hamilton A.S., Graff J.J., Hawley S.T., Katz S.J. Access to breast reconstruction after mastectomy and patient perspectives on reconstruction decision making // JAMA Surg. – 2014. – Vol. 149(10). – P. 1015–1021.
4. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. – М.: ООО РИФ, 2001. – 200 с.

REFERENCES

1. Aseev A.V. Psychological problems associated with breast cancer, *Klinicheskaya meditsina*, 1993, No. 3, pp. 30–34. (in Russian)
2. Awan B.A., Samargandi O.A., Alghamdi H.A., Sayegh A.A., Hakeem Y.J., Merdad L., Merdad A.A. The desire to utilize postmastectomy breast reconstruction in Saudi Arabian women. Predictors and barriers, *Saudi Med J.*, 2015, Vol. 36(3), pp. 304–309.
3. Morrow M., Li Y., Alderman A.K., Jagsi R., Hamilton A.S., Graff J.J., Hawley S.T., Katz S.J. Access to breast reconstruction after mastectomy and patient perspectives on reconstruction decision making, *JAMA Surg.*, 2014, Vol. 149(10), pp. 1015–1021.
4. Reshetov I.V., Chissov V.I. *Plasticheskaya i rekonstruktivnaya mikrokhirurgiya v onkologii* [Plastic surgery in oncology]. Moscow, OOO RIF Publ., 2001. 200 p.

5. Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 9–14.
6. Chalnot P., Michon J. Le dedoublement du sein restant // *Ann Chir Plast*. – 1958. – Vol. 3. – P. 35.
7. Семиглазов В.Ф. Минимальный рак молочной железы. – Ленинград: Медицина, 1992. – 276 с.
8. Шарова О.Н., Васильев С.А., Буйков В.А., Важенин А.В. Реконструкция молочной железы как наиболее конструктивный механизм психологической защиты у женщин после радикального лечения рака молочной железы // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2001. – № 1. – С. 43–49.
9. Бурлаков А.С. Восстановительная хирургия в лечении больных раком молочной железы // *Вестник Московского онкологического общества*. – 2002. – № 9. – С. 1–8.
10. Omranipour R., Bobin J.Y., Esouyeh M. Skin Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction (SSMIR) for early breast cancer: eight years single institution experience // *World J Surg Oncol*. – 2008. – Vol. 6. – P. 43.
11. Pacifico M.D., See M.S., Cavale N., Collyer J., Francis I., Jones M.E., Hazari A., Boorman J.G., Smith R.W. Preoperative planning for DIEP breast reconstruction: early experience of the use of computerised tomography angiography with VoNavix 3D software for perforator navigation // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. – 2009. – Vol. 62(11). – P. 1464–1469.
12. Rietjens M., De Lorenzi F., Venturino M., Petit J.Y. The suspension technique to avoid the use of tissue expanders in breast reconstruction // *Ann Plast Surg*. – 2005. – Vol. 54(5). – P. 467–470.
13. Cumberland V.H. A preliminars report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia // *Med J Aust*. – 1952. – Vol. 1(5). – P. 143–144.
14. Scales J.T. Discussion on metals and synthetic materials in relation to soft tissues: tissue reaction to synthetic materials // *Proc R Soc Med*. – 1953. – Vol. 46. – P. 647.
15. Разумовский А.Ю., Смирнова С.В. Использование имплантационных материалов для пластики диафрагмы у новорожденных // *Хирургия*. – 2012. – № 11. – С. 90–95.
16. Chun Y.S., Verma K., Rosen H., Lipsitz S., Morris D., Kenney P., Eriksson E. Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications // *Plast Reconstr Surg*. – 2010. – Vol. 125(2). – P. 429–436.
17. Lanier S.T., Wang E.D., Chen J.J., Arora B.P., Katz S.M., Gelfand M.A., Khan S.U., Dagum A.B., Bui D.T. The effect of acellular dermal matrix use on complication rates in tissue expander/implant breast reconstruction // *Ann Plast Surg*. – 2018. – Vol. 64(5). – P. 674–678.
18. Glasberg S.B., Light D. AlloDerm and Strattice in breast reconstruction: a comparison and techniques for optimizing outcomes // *Plast Reconstr Surg*. – 2012. – Vol. 129(6). – P. 1223–1233.
19. Hoppe I.C., Yueh J.H., Wei C.H., Ahuja N.K., Patel P.P., Datiashvili R.O. Complications Following Expander/Implant Breast Reconstruction Utilizing Acellular Dermal Matrix: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Open Access Journal of Plastic Surgery*. – 2013. – Vol. 11. – P. 417–428.
20. Salzberg C.A. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm) // *Ann Plast Surg*. – 2006. – Vol. 57(1). – P. 1–5.
21. Seth A.K., Hirsch E.M., Fine N.A., Kim J.Y. Breast Reconstruction – Current Perspectives and State of the Art Techniques. Utility of acellular dermis-assisted breast reconstruction in the setting of radiation: a comparative analysis // *Plast Reconstr Surg*. – 2012. – Vol. 130(4). – P. 750–758.
22. Colwell A.S., Damjanovic B., Zahedi B., Medford-Davis L., Hertl C., Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 1, pp. 9–14. (in Russian)
6. Chalnot P., Michon J. Le dedoublement du sein restant, *Ann Chir Plast*, 1958, Vol. 3, p. 35.
7. Semiglazov V.F. *Minimal'nyj rak molochnoj zhelezy* [Minimal breast cancer]. Leningrad, Meditsina Publ., 1992. 276 p.
8. Sharova O.N., Vasil'ev S.A., Bujkov V.A., Vazhenin A.V. Reconstruction of the breast as the most constructive mechanism of psychological protection for women after radical treatment of breast cancer, *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoj i ehsteticheskoy khirurgii*, 2001, No. 1, pp. 43–49. (in Russian)
9. Burlakov A.S. Reconstructive surgery in the treatment of patients with breast cancer, *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva*, 2002, No. 9, pp. 1–8. (in Russian)
10. Omranipour R., Bobin J.Y., Esouyeh M. Skin Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction (SSMIR) for early breast cancer: eight years single institution experience, *World J Surg Oncol*, 2008, Vol. 6, p. 43.
11. Pacifico M.D., See M.S., Cavale N., Collyer J., Francis I., Jones M.E., Hazari A., Boorman J.G., Smith R.W. Preoperative planning for DIEP breast reconstruction: early experience of the use of computerised tomography angiography with VoNavix 3D software for perforator navigation, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2009, Vol. 62(11), pp. 1464–1469.
12. Rietjens M., De Lorenzi F., Venturino M., Petit J.Y. The suspension technique to avoid the use of tissue expanders in breast reconstruction, *Ann Plast Surg*, 2005, Vol. 54(5), pp. 467–470.
13. Cumberland V.H. A preliminars report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia, *Med J Aust*, 1952, Vol. 1(5), pp. 143–144.
14. Scales J.T. Discussion on metals and synthetic materials in relation to soft tissues: tissue reaction to synthetic materials, *Proc R Soc Med*, 1953, Vol. 46, p. 647.
15. Razumovskij A.Yu., Smirnova S.V. Use of implant materials for diaphragm plastic surgery in newborns, *Khirurgiya*, 2012, No. 11, pp. 90–95. (in Russian)
16. Chun Y.S., Verma K., Rosen H., Lipsitz S., Morris D., Kenney P., Eriksson E. Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications, *Plast Reconstr Surg*, 2010, Vol. 125(2), pp. 429–436.
17. Lanier S.T., Wang E.D., Chen J.J., Arora B.P., Katz S.M., Gelfand M.A., Khan S.U., Dagum A.B., Bui D.T. The effect of acellular dermal matrix use on complication rates in tissue expander/implant breast reconstruction, *Ann Plast Surg*, 2018, Vol. 64(5), pp. 674–678.
18. Glasberg S.B., Light D. AlloDerm and Strattice in breast reconstruction: a comparison and techniques for optimizing outcomes, *Plast Reconstr Surg*, 2012, Vol. 129(6), pp. 1223–1233.
19. Hoppe I.C., Yueh J.H., Wei C.H., Ahuja N.K., Patel P.P., Datiashvili R.O. Complications Following Expander/Implant Breast Reconstruction Utilizing Acellular Dermal Matrix: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Open Access Journal of Plastic Surgery*, 2013, Vol. 11, pp. 417–428.
20. Salzberg C.A. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm), *Ann Plast Surg*, 2006, Vol. 57(1), pp. 1–5.
21. Seth A.K., Hirsch E.M., Fine N.A., Kim J.Y. Breast Reconstruction – Current Perspectives and State of the Art Techniques. Utility of acellular dermis-assisted breast reconstruction in the setting of radiation: a comparative analysis, *Plast Reconstr Surg*, 2012, Vol. 130(4), pp. 750–758.
22. Colwell A.S., Damjanovic B., Zahedi B., Medford-Davis L., Hertl C., Austen W.G.Jr. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs, *Plast Reconstr Surg*, 2011, Vol. 128(6), pp. 1170–1178.

- Austen W.G.Jr. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs // *Plast Reconstr Surg.* – 2011. – Vol. 128(6). – P. 1170–1178.
23. Nahabedian M.Y. AlloDerm performance in the setting of prosthetic breast surgery, infection, and irradiation // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – Vol. 124(6). – P. 1743–1753.
 24. Weichman K.E., Wilson S.C., Weinstein A.L., Hazen A., Levine J.P., Choi M., Karp N.S. The use of acellular dermal matrix in immediate two-stage tissue expander breast reconstruction // *Plast Reconstr Surg.* – 2012. – Vol. 129(5). – P. 1049–1058.
 25. Weichman K., Disa J. Prosthetic Breast Reconstruction with Acellular Dermal Matrix // *Breast Reconstruction – Current Perspectives and State of the Art Techniques.* – chapter 4. – p. 67–80. doi: 10.5772/56331
 26. Breuing K.H., Colwell A.S. Inferolateral AlloDerm hammock for implant coverage in breast reconstruction // *Ann Plast Surg.* – 2007. – Vol. 59(3). – P. 250–255.
 27. Breuing K.H., Warren S.M. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings // *Ann Plast Surg.* – 2005. – Vol. 55(3). – P. 232–239.
 28. Parks J.R., Hammond S.E., Walsh W.A., Adams R.L., Chandler R.G., Luce E.A. Human acellular dermis versus no acellular dermis in tissue expansion breast reconstruction // *Plast Reconstr Surg.* – 2012. – Vol. 130(4). – P. 736–740.
 29. Vardanian A.J., Clayton J.L., Roostaeian J., Shirvanian V., Da Lio A., Lipa J.E., Crisera C., Festekjian J.H. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix // *Plast Reconstr Surg.* – 2011. – Vol. 128(5). – P. 403–410.
 30. Baxter R.A. Intracapsular allogenic dermal grafts for breast implant-related problems // *Plast Reconstr Surg.* – 2003. – Vol. 112(6). – P. 1692–1696.
 31. Becker S., Saint-Cyr M., Wong C., Dauwe P., Nagarkar P., Thornton J.F., Peng Y. AlloDerm versus DermaMatrix in immediate expander-based breast reconstruction: a preliminary comparison of complication profiles and material compliance // *Plast Reconstr Surg.* – 2009. – Vol. 123(1). – P. 1–6.
 32. Bindingnavele V., Gaon M., Ota K.S., Kulber D.A., Lee D.J. Use of acellular cadaveric dermis and tissue expansion in postmastectomy breast reconstruction // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2007. – Vol. 60(11). – P. 1214–1218.
 33. Surgeons ASoP, *American Society of Plastic Surgeons 2011 Statistics*, 2011. Available at: [http:// www.plasticsurgery.org/News-and-Resources/2011-Statistics.html](http://www.plasticsurgery.org/News-and-Resources/2011-Statistics.html)
 34. Spear S.L., Parikh P.M., Reisin E., Menon N.G. Acellular dermis-assisted breast reconstruction // *Aesthetic Plast Surg.* – 2008. – Vol. 32(3). – P. 418–425.
 35. Liu A.S., Kao H.K., Reish R.G., Hergrueter C.A., May J.W.Jr., Guo L. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix // *Plast Reconstr Surg.* – 2011. – Vol. 127(5). – P. 1755–1762.
 36. Antony A.K., McCarthy C.M., Cordeiro P.G., Mehrara B.J., Pusic A.L., Teo E.H., Arriaga A.F., Disa J.J. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications // *Plast Reconstr Surg.* – 2010. – Vol. 125(6). – P. 1606–1614.
 37. Gamboa-Bobadilla G.M. Implant breast reconstruction using acellular dermal matrix // *Ann Plast Surg.* – 2006. – Vol. 56(1). – P. 22–25.
 38. Topol B.M., Dalton E.F., Ponn T., Campbell C.J. Immediate single-stage breast reconstruction using implants and human acellular dermal tissue matrix with adjustment of the lower pole of the breast to reduce unwanted lift // *Ann Plast Surg.* – 2008. – Vol. 61(5). – P. 494–499.
 23. Nahabedian M.Y. AlloDerm performance in the setting of prosthetic breast surgery, infection, and irradiation, *Plast Reconstr Surg*, 2009, Vol. 124(6), pp. 1743–1753.
 24. Weichman K.E., Wilson S.C., Weinstein A.L., Hazen A., Levine J.P., Choi M., Karp N.S. The use of acellular dermal matrix in immediate two-stage tissue expander breast reconstruction, *Plast Reconstr Surg*, 2012, Vol. 129(5), pp. 1049–1058.
 25. Weichman K., Disa J. *Prosthetic Breast Reconstruction with Acellular Dermal Matrix in Breast Reconstruction – Current Perspectives and State of the Art Techniques*, chapter 4. pp. 67–80. doi: 10.5772/56331
 26. Breuing K.H., Colwell A.S. Inferolateral AlloDerm hammock for implant coverage in breast reconstruction, *Ann Plast Surg*, 2007, Vol. 59(3), pp. 250–255.
 27. Breuing K.H., Warren S.M. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings, *Ann Plast Surg*, 2005, Vol. 55(3), pp. 232–239.
 28. Parks J.R., Hammond S.E., Walsh W.A., Adams R.L., Chandler R.G., Luce E.A. Human acellular dermis versus no acellular dermis in tissue expansion breast reconstruction, *Plast Reconstr Surg*, 2012, Vol. 130(4), pp. 736–740.
 29. Vardanian A.J., Clayton J.L., Roostaeian J., Shirvanian V., Da Lio A., Lipa J.E., Crisera C., Festekjian J.H. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix, *Plast Reconstr Surg*, 2011, Vol. 128(5), pp. 403–410.
 30. Baxter R.A. Intracapsular allogenic dermal grafts for breast implant-related problems, *Plast Reconstr Surg*, 2003, Vol. 112(6), pp. 1692–1696.
 31. Becker S., Saint-Cyr M., Wong C., Dauwe P., Nagarkar P., Thornton J.F., Peng Y. AlloDerm versus DermaMatrix in immediate expander-based breast reconstruction: a preliminary comparison of complication profiles and material compliance, *Plast Reconstr Surg*, 2009, Vol. 123(1), pp. 1–6.
 32. Bindingnavele V., Gaon M., Ota K.S., Kulber D.A., Lee D.J. Use of acellular cadaveric dermis and tissue expansion in postmastectomy breast reconstruction, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007, Vol. 60(11), pp. 1214–1218.
 33. Surgeons ASoP, *American Society of Plastic Surgeons 2011 Statistics*, 2011. Available at: [http:// www.plasticsurgery.org/News-and-Resources/2011-Statistics.html](http://www.plasticsurgery.org/News-and-Resources/2011-Statistics.html)
 34. Spear S.L., Parikh P.M., Reisin E., Menon N.G. Acellular dermis-assisted breast reconstruction, *Aesthetic Plast Surg*, 2008, Vol. 32(3), pp. 418–425.
 35. Liu A.S., Kao H.K., Reish R.G., Hergrueter C.A., May J.W.Jr., Guo L. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix, *Plast Reconstr Surg*, 2011, Vol. 127(5), pp. 1755–1762.
 36. Antony A.K., McCarthy C.M., Cordeiro P.G., Mehrara B.J., Pusic A.L., Teo E.H., Arriaga A.F., Disa J.J. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications, *Plast Reconstr Surg*, 2010, Vol. 125(6), pp. 1606–1614.
 37. Gamboa-Bobadilla G.M. Implant breast reconstruction using acellular dermal matrix, *Ann Plast Surg*, 2006, Vol. 56(1), pp. 22–25.
 38. Topol B.M., Dalton E.F., Ponn T., Campbell C.J. Immediate single-stage breast reconstruction using implants and human acellular dermal tissue matrix with adjustment of the lower pole of the breast to reduce unwanted lift, *Ann Plast Surg*, 2008, Vol. 61(5), pp. 494–499.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОБНАРУЖЕНИЯ ВНУТРИЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ОПТОАКУСТИЧЕСКОГО МЕТОДА

Д.А. Кравчук

Южный федеральный университет, Таганрог, Россия

Резюме

Малярия вызывает серьезную проблему со здоровьем в тропических и субтропических регионах земного шара. Во многих случаях последствия этого заболевания являются фатальными. Поэтому необходима простая, быстрая, точная и доступная диагностическая система раннего выявления этого заболевания для своевременного назначения противомалярийных препаратов.

Малярийный паразит во время его внутриэритроцитарного развития перерабатывает значительное количество гемоглобина, который при этом превращается в форму гема, называемую гемозоином. Гемозоин и гемоглобин имеют разные молярные коэффициенты экстинкции при определенных длинах волн оптического излучения, следовательно, поглощение света и оптоакустический сигнал (ОАС) от зараженной клетки будут отличаться от аналогичных параметров здоровой клетки. В работе описана теоретическая модель, предназначенная для изучения влияния внутриэритроцитарного развития малярийного паразита на оптоакустические сигналы. ОАС были рассчитаны на основе смоделированных на основе 3D-модели образцов здоровой и инфицированной крови.

Моделируемые ОАС анализировались во временной и частотной областях для получения признаков наличия инфекции разных стадий. Рассчитанные спектры ОАС имеют различные уровни амплитуды, что указывает на то, что оптоакустический метод может быть полезен для дифференциации различных внутриэритроцитарных стадий малярийного паразита. Проведенное моделирование и полученные результаты позволяют продолжить работы по созданию оптоакустического проточного цитометра.

Ключевые слова: оптоакустический сигнал, агрегация, эритроциты, спектральная плотность мощности, лазер.

Для цитирования: Кравчук Д.А. Математическая модель обнаружения внутриэритроцитарных патологий с помощью оптоакустического метода // *Biomedical Photonics*. – 2018 – Т. 7, № 3 – С. 36–42. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–36–42.

Контакты: Кравчук Д.А., e-mail: Kravchukda@sfnu.ru

MATHEMATICAL MODEL OF DETECTION OF INTRA-ERYTHROCYTE PATHOLOGIES USING OPTOACOUSTIC METHOD

Kravchuk D.A.

Southern Federal University, Taganrog, Russia

Abstract

Malaria causes a serious health problem in the tropical and subtropical regions of the globe. In many cases, the consequences of this disease are fatal. Therefore, a simple, fast, accurate and affordable diagnostic system for the early detection of this disease is necessary for the timely administration of antimalarial drugs.

The malarial parasite, during its intra-erythrocyte development, processes a significant amount of hemoglobin, which in this case turns into a hem form called hemozoin. Hemozoin and hemoglobin have different molar extinction coefficients at certain optical wavelengths, hence, light absorption and an optoacoustic signal (OAS) from the infected cell will be different from that of a healthy cell. The paper describes the developed theoretical model intended for studying the influence of intra-erythrocyte malarial parasite development on optoacoustic signals. The OAS were calculated based on the models of healthy and infected blood modeled on the basis of a 3D model.

The simulated OAS were analyzed in the temporal and frequency domains to obtain signs of infection at various stages. The calculated OAS spectra have different amplitude levels, which indicates that the optoacoustic method can be useful for differentiating various intra-erythrocyte stages of the malarial parasite. The carried out modeling and the results obtained allow us to continue working on the creation of an optoacoustic flow cytometer.

Keywords: optoacoustic signal, aggregation, erythrocytes, spectral power density, laser.

For citations: Kravchuk D.A. Mathematical model of detection of intra-erythrocyte pathologies with the help of an optoacoustic method, *Biomedical Photonics*, 2018, T. 7, No. 3. pp. 36–42 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–36–42.

Contacts: Kravchuk D.A., e-mail: Kravchukda@sfnu.ru

Введение

Известно, что при оптоакустическом эффекте ультразвуковая волна генерируется при поглощении оптической энергии в жидкости. Поглощение ближнего инфракрасного лазерного излучения в крови зависит от концентрации гемоглобина, являющегося наиболее распространенным ее хромофором. При облучении кровеносного сосуда коротким лазерным импульсом генерируется ультразвуковая волна в крови при поглощении и следующим за ним термоупругим расширением; затем волна детектируется ультразвуковым преобразователем. Амплитуда и временный профиль сигнала преобразователя зависят от коэффициента затухания крови и, следовательно, от общей концентрации гемоглобина [1–3]. Помимо проблемы, затрагиваемой в этой статье, данное свойство лежит в основе исследований возможности использования оптоакустических методов для визуализации тканей [4–6].

Многие исследования направлены на изучение структурных и биохимических свойств малярийного пигмента, известного как гемозоин, но, к сожалению, в настоящее время лучшим диагностическим методом обнаружения малярии остается микроскопическое исследование мазков. Малярийный паразит во время его развития в клетке эритроцитов поражает гемоглобин, необходимый для его метаболизма, и вырабатывает гемозоин. D. Balasubramanian с соавт. [7, 8] для обнаружения пигмента малярии использовали оптоакустический эффект. Выводы этого исследования заключаются в следующем – в спектрах оптоакустического сигнала (ОАС) для хлороатомных паразитов обнаруживается изменение при наличии эритроцитарных форм плазмодиев и феррипротопорфирина (гема). Плазмодии получают аминокислоты из гемоглобина эритроцитов, расщепляя его протеазами, в результате чего, помимо аминокислот, высвобождается токсичный для плазмодия феррипротопорфирин, который полимеризуется и утрачивает свою токсичность, превращаясь в нетоксичный гемозоин. Отмечено, что устойчивые к хлорохину паразиты легко определяются этим методом по причине частичного ухудшения показателей гемоглобина.

Теоретические сведения

Если освещенная область содержит два вида поглощающих сфер с различными коэффициентами оптического поглощения, то генерируемое оптоакустическое поле может быть выражено через линейную суперпозицию волн, излучаемых отдельными ячейками. Исходным уравнением является неоднородное волновое уравнение [9]:

$$\Delta p' - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p'}{\partial t^2} + \frac{b}{c_0^2 \rho_0} \frac{\partial}{\partial t} \Delta p' = -Q,$$

где источники $Q = \rho_0 \beta \frac{\partial^2 T'}{\partial t^2}$,

β – коэффициент объемного расширения, ρ_0 – равновесное значение плотности, c_0 – скорость звука в жидкости,

$$b = \zeta + \frac{4}{3} \eta + k \left(\frac{1}{C_V} - \frac{1}{C_{Ps}} \right),$$

η и ζ – сдвиговая и объемная вязкости, k – коэффициент теплопроводности, C_{Ps} и C_V – удельные теплоемкости при постоянном давлении и объеме соответственно.

Поле ОАС, генерируемое сферическим поглотителем радиуса, получается путем решения волнового уравнения, которое получается при условии теплового ограничения в частотной области с соответствующими граничными условиями [10]:

$$p(r_n, f) = \frac{i \mu_s \beta_s I_0 c_s a_s^2}{C_{Ps} r_n} \times \frac{j_1(q) e^{j k_f (r_n - a_s)}}{[(1 - \rho)(\sin q / q) - \cos q + i \rho c \sin q]}$$

где I_0 – интенсивность падающего света, распространяющегося вдоль оси x и модулированного частотой ω . Волновые числа акустической волны внутри жидкости и поглощающей среды обозначаются, соответственно, $k_f = \omega / c_f$ и $k_s = \omega / c_s$. Здесь c_f и c_s – скорость звука для этих носителей, соответственно. Аналогично, ρ_f и ρ_s указывают плотность для таких случаев. Безразмерные величины определяются как $\rho = \rho_s / \rho_f$, $c = c_s / c_f$ и $q = k_s a_s$. Кроме того, β_s , C_{Ps} и μ_s являются изобарическим коэффициентом теплового расширения, изобарической удельной теплоемкостью и коэффициентом поглощения света для среды внутри сферического поглотителя соответственно. j_1 – сферическая функции Бесселя первого порядка.

Если освещенная область содержит более одного поглотителя (рис. 1), результирующая звукового дав-

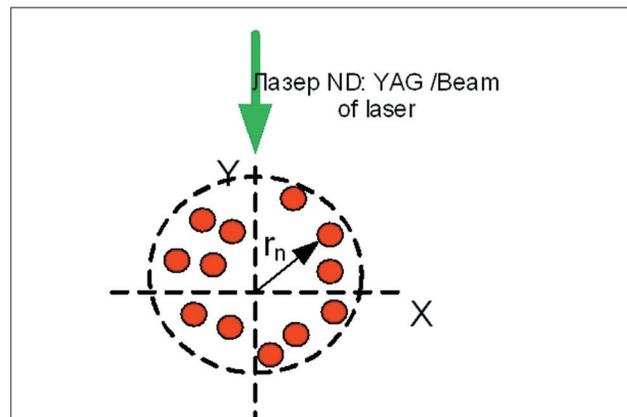


Рис. 1. Схема геометрии формирования оптоакустического сигнала (где r_n – радиус-вектор до n эритроцита)
Fig. 1. The geometry of the optoacoustic signal formation (where r_n is the radius vector to the n th erythrocyte)

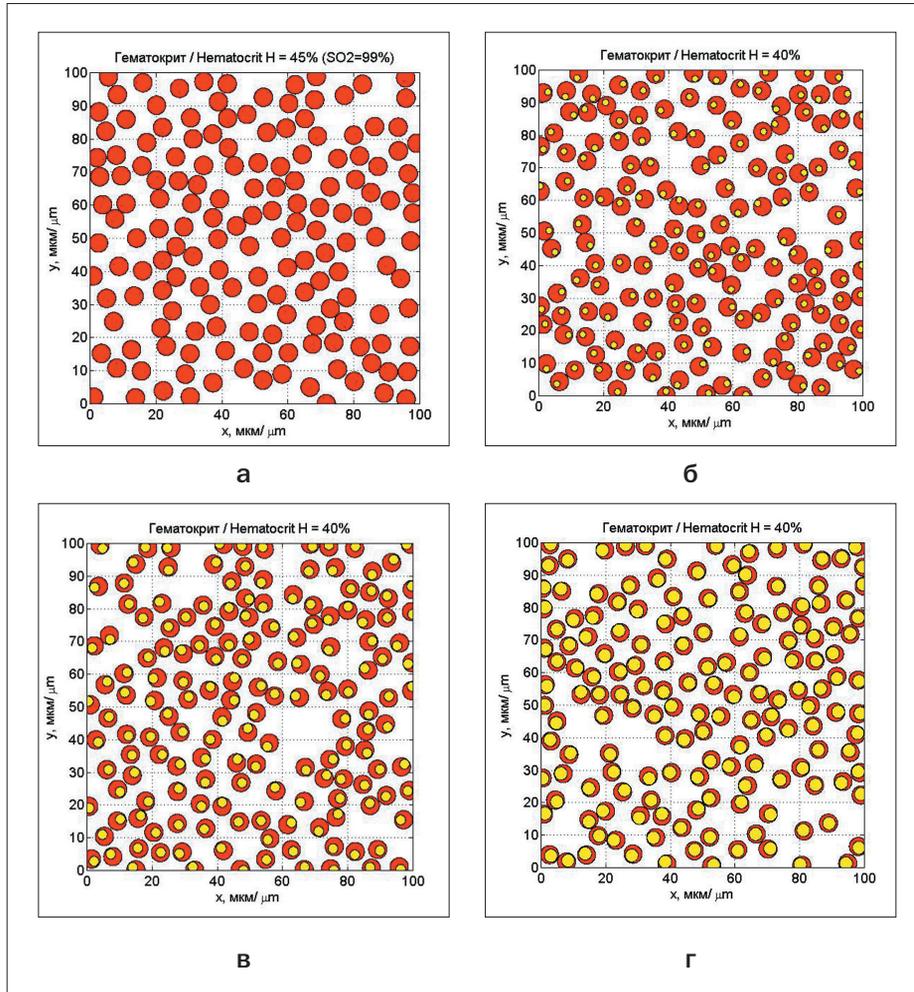


Рис. 2. Случайно помещенные неперекрывающиеся эритроциты, моделирующие реализацию 2D-ткани:

- а – здоровый эритроцит;
- б – кольцо;
- в – трофозоит;
- г – шизонт

Fig. 2. Randomly placed non-overlapping erythrocytes modeling the 2D tissue:

- а – healthy erythrocyte;
- б – ring;
- в – trophozoite;
- г – schizont

ления ОАС может быть получена с использованием принципа линейной суперпозиции волн, излучаемых отдельными источниками, как [11]:

$$p_f^{\Sigma}(r_n, k_f) \approx \frac{i\mu_s \beta_s I_0 c_s a_s^2}{C_{ps} r_n} \times \frac{j_1(q) e^{ik_f(r_n - a_s)}}{[(1 - \rho)(\sin q / q) - \cos q + ipc \sin q]} \times \sum_{n=1}^N e^{-ik_f r_n} \quad (1).$$

Материалы и методы

Метод математического моделирования заключается в следующем: сначала генерируется трехмерная реализация тканей с условием неперекрывания сфер, представляющих собой моделируемые эритроциты. Моделирование проводится с помощью программной среды MathLab. Размер объема моделирования

был взят за 100*100*100 мкм³. Этот объем заполняется эритроцитами, аппроксимированными в виде жидкостных сфер с уровнем гематокрита 40% [12–14]. Расчет конфигураций тканей в 3D при такой высокой концентрации клеток является довольно сложным для вычисления, поэтому для эффективного создания реализаций ткани моделируемый объем был разделен на несколько подблоков.

Одним из условий моделирования было неперекрывание сфер. Сферы, близкие к границам, также поддерживали условие отсутствия перекрытия с соседними подблоками. На рис. 2 показаны моделируемые конфигурации тканей, соответствующие нормальным, кольцевым, трофозоитовым и шизотным ста-

диям. Здесь сплошные заполненные круги представляют собой эритроциты, а внутренние окружности обозначают паразитические вакуоли.

Внутренние круги также были случайным образом размещены внутри ячеек. В каждой зараженной клетке существуют два ядра. Молекулы гемоглобина и гемозоина присутствуют во внешнем и внутреннем ядрах, соответственно.

На рис. 2 показаны четыре разных этапа инфицирования. Каждый большой круг представляет собой эритроцит, а внутренние круги указывают на паразитические вакуоли на разных стадиях. 2D-реализация была выбрана для лучшей визуализации конфигураций тканей.

Для вычисления выражения (1) требуются численные значения различных физических параметров для эритроцитов. Оцененные значения механических и тепловых параметров были взяты из литературных источников [15–17]. Количественные значения для физических параметров эритроцита человека $a_s = 2,7$ мкм, $c_s = 1639$ м/с, $c_f = 1498$ м/с, другие параметры для расчета были взяты из работ Y.K. Park, K.K. Shung, M. Toubal и соавт. [15–17]. Оптические коэффициенты поглощения для полностью оксигенированного эритроцита на разных стадиях инфекции взяты из работы A.U. Orjih и C.D. Fitch [18].

Малярийный пигмент (гемозоин) содержится в цитоплазме эритроцитарных стадий плазмодия и представляет собой продукт распада гемоглобина, гемозоин при этом находится в вакуолях. (рис. 2). Оба эти вещества действуют как хромофоры и вносят свой вклад в коэффициент поглощения [18].

Для каждого этапа были смоделированы 200 различных конфигураций трехмерной ткани. Усреднен-

ные результаты моделирования по 200 измерениям представлены на рис. 4а-г.

На рис. 4а показан ОАС для образца со здоровыми клетками при освещении лазерным лучом 532 нм. Аналогично, на рис. 4г показан ОАС из множества инфицированных клеток (в степени шизонта) при падающем свете с одной и той же длиной волны.

Из этих рисунков видно, что уровень сигнала от каждой границы значительно выше, чем у центральной области. Это происходит потому, что ОАС от отдельных источников, близких к каждой границе, встречаются одновременно из-за их близости. Однако для центральной области сигналы из разных источников мешают росту амплитуды, что приводит к большому подавлению сигнала в этой области. Кроме того, уровень сигнала на рис. 4а намного больше, чем уровень сигнала, изображенный на рис. 4г. Ожидается, что коэффициент клеточного поглощения для здоровых клеток выше, чем у инфицированных клеток при данных параметрах оптического излучения [15–17].

Заключение

Спектральная плотность мощности сигнала, усредненная по 200 результатам моделирования, показана на рис. 5 и 6 для нормальных и зараженных клеток. Спектральные кривые для здоровых эритроцитов и эритроцитов с кольцевой степенью поражения почти не разделяются. Тем не менее, спектры, полученные при анализе образцов с эритроцитами в других стадиях поражения, отчетливо отделимы. Также отмечается, что интенсивность ультразвукового сигнала уменьшается с развитием малярийной инфекции при длине волны лазерного излучения 532 нм.

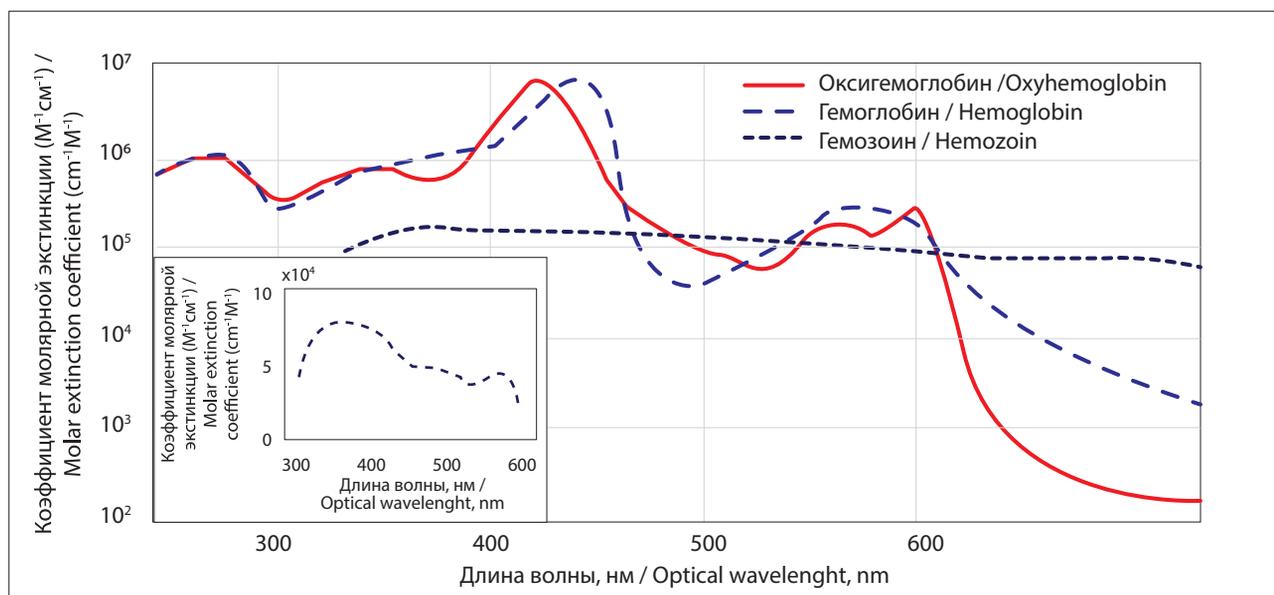


Рис. 3. Спектральная зависимость молярного коэффициента экстинкции оксигемоглобина и гемозойных молекул [18]

Fig. 3. Spectral dependence of the molar extinction coefficient of oxyhemoglobin and hemozoic molecules [18]

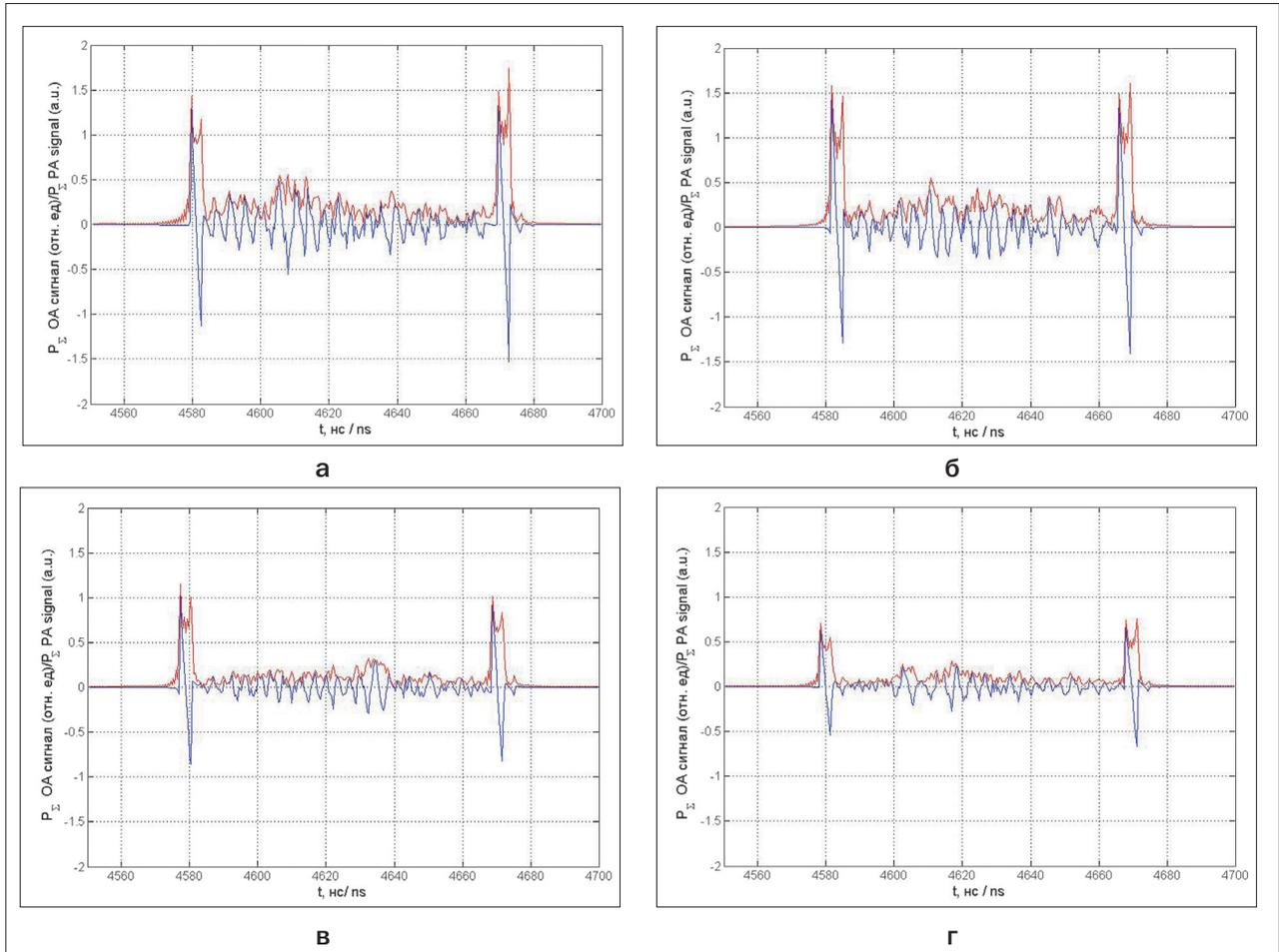


Рис. 4. Моделируемый при 532 нм оптоакустический сигнал падающего оптического излучения для образца:
 а – состоящего из нормальных клеток;
 б – для клеток со стадией кольца;
 в – для клеток со стадией трофозонта;
 г – для клеток со стадией шизонта

Fig. 4. Simulated optoacoustic signal for 532 nm incident optical radiation for a sample:
 а – consisting of normal cells;
 б – for cells at the ring stage;
 в – for cells at the trophozoite stage;
 г – for cells at the schizont stage

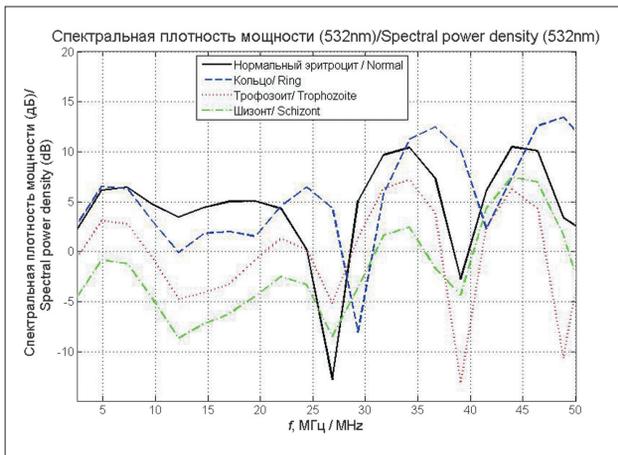


Рис. 5. Спектральная плотность мощности оптоакустического сигнала при длине волны оптического излучения 532 нм
Fig. 5. The spectral power density of the optoacoustic signal under optical irradiation at 532 nm

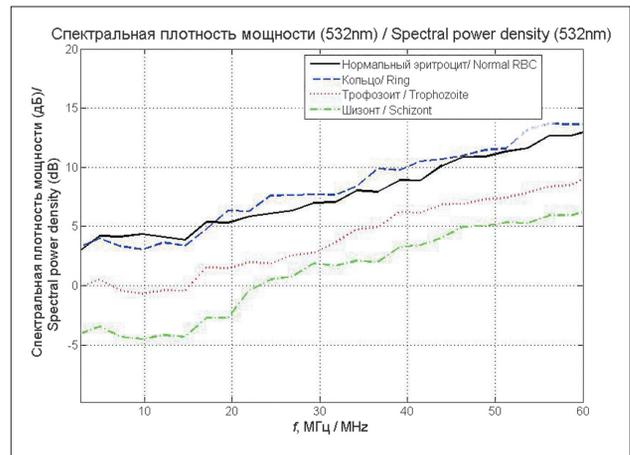


Рис. 6. Спектральная плотность мощности OAC (скользящие средние) при облучении оптическим излучением с длиной волны 532 нм
Fig. 6. Spectral power density of the optoacoustic signal (moving averages) under optical radiation irradiation at 532 nm

Спектры имеют различные уровни амплитуды, что указывает на то, что оптоакустический метод может быть полезен для дифференциации различных внутриэритроцитарных стадий малярийного паразита на практике. Проведенное моделирование и полученные результаты позволяют продолжить работы по созданию оптоакустического проточного цитометра

[19–20]. Также необходимо провести моделирование для других длин волн лазерного излучения, например, для 1064 нм (рабочая длина волны лазера ND: YAG) и проверить адекватность применяемой математической модели экспериментальным данным, полученным на имеющейся установке LIMO 100–532/1064-U [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Deán-Ben X.L., Razansky D. Functional optoacoustic human angiography with handheld video rate three-dimensional scanner // *Photoacoustics*. – 2013. – Vol. 1(3). – P. 68–73.
2. Kirillin M., Perekatova V., Turchin I., Subochev P. Fluence compensation in raster-scan optoacoustic angiography // *Photoacoustics*. – 2017. – Vol. 8. – P. 59–67.
3. Held K.G., Jaeger M., Rička J., Frenz M., Akarçay H.G. Multiple irradiation sensing of the optical effective attenuation coefficient for spectral correction in handheld OA imaging // *Photoacoustics*. – 2016. – Vol. 4(2). – P. 70–80.
4. Petrov I., Petrov Y., Prough D., et al. Optoacoustic monitoring of cerebral venous blood oxygenation through intact scalp in large animals // *Optics express*. – 2012. – Vol. 20(4). – P. 4159–4167.
5. Perekatova V., Subochev P., Kleshnin M., Turchin I. Optimal wavelengths for optoacoustic measurements of blood oxygen saturation in biological tissues // *Biomedical Optics Express*. – 2016. – Vol. 7(10). – P. 3979–3995.
6. Bosschaart N., Edelman G.J., Aalders M.C., et al. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood // *Lasers in medical science*. – 2014. – Vol. 29(2). – P. 453–479.
7. Balasubramanian D. Photoacoustic spectroscopy and its use in biology // *Bioscience Reports*. – 1983. – Vol. 3. – P. 981–995.
8. Balasubramanian D., Rao C.M., Panijpan B. The malaria parasite monitored by photoacoustic spectroscopy // *Science*. – 1984. – Vol. 223. – P. 828–830.
9. Новиков Б.К., Руденко О.В., Тимошенко В.И. Нелинейная гидроакустика. – Ленинград: Судостроение, 1981. – 264 с.
10. Diebold G.J. Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions in *Photoacoustic imaging and spectroscopy* / Edt. L.V. Wang. – Taylor and Francis Group, LLC, 2009. – P. 3–17.
11. Saha R.K., Kolios M.C. A simulation study on photoacoustic signals from red blood cells // *J. Acoust. Soc. Am.* – 2011. – Vol. 129(5). – P. 2935–2943.
12. Кравчук Д.А., Старченко И.Б. Математическое моделирование оптоакустического сигнала от агрегированных эритроцитов для оценки уровня агрегации // *Научное приборостроение*. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 30–36.
13. Кравчук Д.А., Старченко И.Б. Моделирование процесса насыщения кислородом биологических тканей с помощью оптоакустического метода // *Научное приборостроение*. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 20–25.
14. Кравчук Д.А., Старченко И.Б. Математическое моделирование оптоакустического сигнала от эритроцитов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2018. – № 1. – С. 96–101.
15. Park Y., Diez-Silva M., Popescu G., et al. Refractive index maps and membrane dynamics of human red blood cells parasitized by *Plasmodium falciparum* // *Proceedings of National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105(37). – P. 13730–13735.
16. Shung K.K., Yuan Y.W., Fei D.Y., Tarbell J.M. Effect of flow disturbance on ultrasonic backscatter from blood // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1984. – Vol. 75. – P. 1265–1272.

REFERENCES

1. Deán-Ben X.L., Razansky D. Functional optoacoustic human angiography with handheld video rate three dimensional scanner, *Photoacoustics*, Vol. 1(3), pp. 68–73.
2. Kirillin M., Perekatova V., Turchin I., Subochev P. Fluence compensation in raster-scan optoacoustic angiography, 2017, *Photoacoustics*, Vol. 8, pp. 59–67.
3. Held K.G., Jaeger M., Rička J., Frenz M., Akarçay H.G. Multiple irradiation sensing of the optical effective attenuation coefficient for spectral correction in handheld OA imaging, *Photoacoustics*, 2016, Vol. 4(2), pp. 70–80.
4. Petrov I., Petrov Y., Prough D., Cicenaitė I., Deyo D., Esenaliev R. Optoacoustic monitoring of cerebral venous blood oxygenation through intact scalp in large animals, *Optics express*, 2012, Vol. 20(4), pp. 4159–4167.
5. Perekatova V., Subochev P., Kleshnin M., Turchin I. Optimal wavelengths for optoacoustic measurements of blood oxygen saturation in biological tissues, *Biomedical Optics Express*, 2016, Vol. 7(10), pp. 3979–3995.
6. Bosschaart N., Edelman G.J., Aalders M.C., van Leeuwen T.G., Faber D.J. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood, *Lasers in medical science*, 2014, Vol. 29(2), pp. 453–479.
7. Balasubramanian D. Photoacoustic spectroscopy and its use in biology, *Bioscience Reports*, 1983, Vol. 3, pp. 981–995.
8. Balasubramanian D., Rao C.M., Panijpan B. The malaria parasite monitored by photoacoustic spectroscopy, *Science*, 1984, Vol. 223, pp. 828–830.
9. Novikov B.K., Rudenko O.V., Timoshenko V.I. *Nelinejnaya gidroakustika*. Leningrad, Sudostroenie Publ., 1981. 264 p.
10. Diebold G.J. Photoacoustic monopole radiation: Waves from objects with symmetry in one, two and three dimensions in *Photoacoustic imaging and spectroscopy*, Edt. L.V. Wang. Taylor and Francis Group, LLC. pp. 3–17.
11. Saha R.K., Kolios M.C. A simulation study on photoacoustic signals from red blood cells, *J. Acoust. Soc. Am.*, 2011, Vol. 129(5), pp. 2935–2943.
12. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. Mathematical modeling of the optoacoustic signal from aggregated erythrocytes to assess the level of aggregation, *Nauchnoe priborostroenie*, 2018, Vol. 28, No. 1, pp. 30–36. (in Russian)
13. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. Modeling the process of oxygen saturation of biological tissues using the optoacoustic method, *Nauchnoe priborostroenie*, 2018, Vol. 28, No. 2, pp. 20–25. (in Russian)
14. Kravchuk D.A., Starchenko I.B. Mathematical modeling of the optoacoustic signal from erythrocytes, *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2018, No. 1, pp. 96–101. (in Russian)
15. Park Y., Diez-Silva M., Popescu G., Lykotraftis G., Choi W., Feld M.S., Suresh S. Refractive index maps and membrane dynamics of human red blood cells parasitized by *Plasmodium falciparum*, *Proceedings of National Academy of Sciences*, 2008, Vol. 105(37), pp. 13730–13735.

17. Toubal M., Asmani M., Radziszewski E., Nongaillard B. Acoustic measurement of compressibility and thermal expansion coefficient of erythrocytes // *Phys. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1277–1287.
18. Orjih A.U., Fitch C.D. Hemozoin production by *Plasmodium falciparum*: variation with strain and exposure to chloroquine // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1993. – Vol. 1157. – P. 270–274.
19. Старченко И.Б., Кравчук Д.А., Кириченко И.А. Прототип оптоакустического лазерного цитометра // *Медицинская техника.* – 2017. – № 5. – С. 4–7.
20. Starchenko I.B., Kravchuk D.A., Kirichenko I.A. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype // *Biomedical Engineering.* – 2018. – Vol. 51, No. 5. – P. 308–312.
16. Shung K.K., Yuan Y.W., Fei D.Y., Tarbell J.M. Effect of flow disturbance on ultrasonic backscatter from blood, *J. Acoust. Soc. Am.*, 1984, Vol. 75, pp. 1265–1272.
17. Toubal M., Asmani M., Radziszewski E., Nongaillard B. Acoustic measurement of compressibility and thermal expansion coefficient of erythrocytes, *Phys. Med. Biol.*, 1999, Vol. 44, pp. 1277–1287.
18. Orjih A.U., Fitch C.D. Hemozoin production by *Plasmodium falciparum*: variation with strain and exposure to chloroquine, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1993, Vol. 1157, pp. 270–274.
19. Starchenko I.B., Kravchuk D.A., Kirichenko I.A. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype, *Meditsinskaya tekhnika*, 2017, No. 5, pp. 4–7. (in Russian)
20. Starchenko I. B., Kravchuk D.A., Kirichenko I.A. An Optoacoustic Laser Cytometer Prototype, *Biomedical Engineering*, 2018, Vol. 51, No. 5, pp. 308–312.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 5-АЛК И ГЕКСИЛОВОГО ЭФИРА 5-АЛК

Р.И. Якубовская¹, А.А. Панкратов¹, Е.В. Филоненко^{1,2}, Е.А. Лукьянец³,
В.И. Иванова-Радкевич^{3,4}, А.А. Трушин², А.Д. Каприн^{1,4}

¹МНИОИ им П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей, Москва, Россия

⁴Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

Проведено сравнительное экспериментальное исследование специфической активности препаратов на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее гексилового эфира (ГЭ 5-АЛК). Оценена их способность индуцировать синтез фотоактивного протопорфирина IX в здоровых тканях мочевого пузыря кролика при инстиляции растворов препаратов в различных концентрациях. Исследования показали, что ГЭ 5-АЛК вызывает индукцию и накопление ППІХ в эпителии мочевого пузыря кролика в значительно меньших концентрациях, чем 5-АЛК. Так, достоверное увеличение интенсивности флуоресценции по сравнению с контролем удалось достичь при инстиляции в мочевой пузырь кролика раствора ГЭ 5-АЛК в концентрации всего 0,0001% (интенсивность флуоресценции $2,20 \pm 0,60$ усл.ед.), а для 5-АЛК – только при использовании раствора в концентрации 0,3% (интенсивность флуоресценции $2,60 \pm 1,02$ усл.ед.).

Ключевые слова: флуоресцентная диагностика, протопорфирин IX, 5-аминолевулиновая кислота, гексиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, мочевой пузырь.

Для цитирования: Якубовская Р.И., Панкратов А.А., Филоненко Е.В., Лукьянец Е.А., Иванова-Радкевич В.И., Трушин А.А., Каприн А.Д. Сравнительное экспериментальное исследование специфической активности 5-АЛК и гексилового эфира 5-АЛК // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 43–46. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–43–46.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@mail.ru

COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY OF 5-ALA AND 5-ALA HEXYL ESTER SPECIFIC ACTIVITY

Yakubovskaya R.I.¹, Pankratov A.A.¹, Filonenko E.V.^{1,2}, Lukyanets E.A.³,
Ivanova-Radkevich V.I.^{3,4}, Trushin A.A.², Kaprin A.D.¹

¹P Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³State Scientific Center Scientific Research Institute Organic Intermediates and Dyes, Moscow, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

A comparative experimental study of the specific activity of drugs based on 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and its hexyl ester (5-ALA HE) was carried out. Their ability to induce the synthesis of photoactive protoporphyrin IX in the healthy tissues of the rabbit bladder when instilling the drug solutions at various concentrations has been estimated. It was shown that 5-ALA HE results in the induction and accumulation of PPIX in the rabbit bladder epithelium at much lower concentrations than 5-ALA. Thus, a significant increase in the fluorescence intensity in comparison with the control was achieved by instillation of 5-ALA HE solution in the rabbit' bladder at a concentration of only 0.0001% (fluorescence intensity 2.20 ± 0.60 a.u.), and for 5-ALA – only when using a solution at a concentration of 0.3% (fluorescence intensity 2.60 ± 1.02 a.u.).

Keywords: fluorescence diagnosis, protoporphyrin IX, 5-aminolevulinic acid, hexyl ester of 5-aminolevulinic acid, bladder cancer.

For citations: Yakubovskaya R.I., Pankratov A.A., Filonenko E.V., Lukyanets E.A. Ivanova-Radkevich V.I., Trushin A.A. Kaprin A.D. Comparative experimental study of 5-ALA and 5-ALA hexyl ester specific activity, *Biomedical Photonics*, 2018, T. 7, No. 3, pp. 43–46 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7–3–43–46

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@mail.ru

Введение

Среди современных методов ранней диагностики рака наиболее перспективными в настоящее время считаются флуоресцентные методы, основанные на возможности распознавания злокачественной ткани по индуцированной световым излучением характерной флуоресценции экзогенных или эндогенных флуорохромов [1,2].

Избирательность накопления в тканях опухолевого узла и возможность его обнаружения по спектрам экзогенной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области составляют основу флуоресцентной диагностики (ФД) опухолей. Данный метод позволяет осуществлять детектирование опухолей, а также определять их топографию при сканировании пятна возбуждающего лазерного излучения по поверхности ткани [3].

Флуоресцентная диагностика рака является наиболее перспективной для обнаружения опухолей малых размеров (до 1 мм), локализующихся в поверхностных слоях (эпидермис, эпителий слизистой оболочки), поскольку чувствительность этого метода существенно выше, чем у других современных методов ранней диагностики. Эффективность метода зависит от уровня накопления и локализации красителя в отдельных структурах опухолевого очага и окружающей ткани [4].

Фотосенсибилизаторы I поколения, относящиеся к группе производных гематопорфирина, имеют ряд недостатков, снижающих их диагностический потенциал: низкую интенсивность флуоресценции и флуоресцентную контрастность (опухоль/норма). В связи с этим в лабораториях многих стран продолжается поиск и синтез новых фотосенсибилизаторов с улучшенными диагностическими свойствами.

Одним из путей создания эффективных концентраций фотосенсибилизатора в опухолевой ткани является стимуляция организма к продукции эндогенных фотоактивных соединений – порфиринов и, в частности, метаболита синтеза гема протопорфирина IX (ППИХ). Одним из соединений, эффективно индуцирующих синтез эндогенного ППИХ, является 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) – эндогенное соединение, один из промежуточных продуктов синтеза гема. Избыточное введение в организм 5-АЛК приводит к повышенному образованию ППИХ, который быстро утилизируется в здоровых тканях, превращаясь в

гем под действием фермента феррохелатаза [5,6]. В опухолевых клетках наблюдается дефицит феррохелатазы, в связи с чем происходит временное, но значительное повышение уровня ППИХ, удерживаемого в клетках опухоли в течение нескольких часов. Результатом этого является высокий флуоресцентный контраст между опухолью и окружающей тканью, достигающий 10–15-кратной величины для различных опухолей [7]. Результатом накопления 5-АЛК-индуцированного ППИХ, интенсивно флуоресцирующего в красной области спектра с максимумом на 635 нм, является возможность выявления опухолей и уточнение границ их распространенности [8].

Для проведения ФД рака мочевого пузыря как в России, так и за рубежом применяют препараты на основе 5-АЛК. Как показали клинические исследования, чувствительность метода ФД с препаратами на основе 5-АЛК при флуоресцентной цистоскопии достигает более 90%, что намного превышает максимальную чувствительность рутинного эндоскопического исследования мочевого пузыря (до 50%). Вместе с тем, высокая чувствительность метода сопровождается более низкой специфичностью (50–65%), что снижает его диагностическую точность [9].

Продолжение исследований по улучшению флуоресцентной диагностики привело к разработке диагностических средств на основе метилового и гексилового эфиров 5-АЛК, которые в организме подвергаются метаболической трансформации до 5-АЛК [10]. Будучи более липофильным соединением, чем сама 5-АЛК, эфиры лучше преодолевают биологические мембраны, что способствует их более быстрому и большому накоплению в клетках и включению в биосинтез как предшественников ППИХ.

В настоящей работе в экспериментах *in vivo* проведено сравнение способности препаратов 5-АЛК и её гексилового эфира (ГЭ 5-АЛК) в различных концентрациях индуцировать синтез и накопление фотоактивного ППИХ в тканях мочевого пузыря.

Материалы и методы

В исследовании изучена специфическая активность двух препаратов: 5-АЛК и ГЭ 5-АЛК.

В экспериментах по оценке интенсивности 5-АЛК-индуцированной флуоресценции протопорфирина IX в слизистой оболочке мочевого пузыря при вну-

трипузырном введении 5-АЛК использовали его растворы в концентрациях 3,0%, 0,3%, 0,03% и 0,01%.

Для приготовления растворов необходимой концентрации порошок 5-АЛК в количестве 300 мг (для получения 3,0%-го раствора), 30 мг (0,3%-го раствора), 3 мг (0,03%-го раствора) или 1 мг (0,01%-го раствора) растворяли в 10 мл 5%-го раствора бикарбоната натрия. Полученные растворы были прозрачными, бесцветными. В мочевой пузырь кролика растворы вводили в объеме 10 мл сразу после их приготовления.

Также для исследований использовали препарат ГЭ 5-АЛК – лиофилизат для приготовления раствора для инстилляций.

В экспериментах исследовали специфическую активность 0,2%-го, 0,01%-го, 0,002%-го, 0,001%-го, 0,0001%-го и 0,00005%-го растворов препарата ГЭ 5-АЛК.

Для приготовления растворов необходимой концентрации порошок ГЭ 5-АЛК в количестве 20 мг (для получения 0,2%-го раствора), 1 мг (для 0,01%-го раствора) и 0,2 мг (для 0,002%-го раствора) растворяли в 10 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия. Для приготовления 0,001%-го, 0,0001%-го и 0,00005%-го растворов полученный как описано выше 0,01%-ый раствор разводили 0,9%-ым раствором натрия хлорида до 0,001%, 0,0001% и 0,00005% концентраций. Полученные растворы были прозрачными, бесцветными. В мочевой пузырь кролика растворы вводили сразу после их приготовления в объеме 10 мл.

Исследования проводили на интактных кроликах породы «Шиншилла», самках, массой 2,5–3,5 кг. В условиях предварительной седации путем внутривенного введения реланиума (10–30 мг) или дроперидола (5 мг) производили иммобилизацию мочевого пузыря. Затем в мочевой пузырь вводили растворы ГЭ 5-АЛК или 5-АЛК в указанных выше концентрациях.

Время экспозиции составляло 2 ч, затем животное умерщвляли путем передозировки препаратов для наркоза, извлекали мочевой пузырь и регистрировали специфическую флуоресценцию ППІХ.

Индуцированную флуоресценцию в слизистой мочевого пузыря оценивали методом локальной флуоресцентной спектроскопии с возбуждением излучения твердотельного лазера с длиной волны 532 нм. При математической обработке интегральную интенсивность флуоресценции в диапазоне 620–650 нм нормировали на интегральную интенсивность аутофлуоресценции ткани в диапазоне 555–585 нм, полученную величину обозначили как диагностический параметр (ДП). Регистрацию флуоресценции проводили контактным способом на диагностической установке «Спектр-Кластер» (ООО «Кластер», Россия). Плотность мощности с конца волокна – 7 мВт. В каждом образце ткани для получения достоверного результата измеряли от 5 до 10 спектров. Достоверными считали отличия при $p \leq 0,05$.

Контролем служили измерения спектров флуоресценции со слизистой оболочки мочевого пузыря кроликов без введения препаратов.

Результаты и обсуждение

Зависимость 5-АЛК индуцированной флуоресценции ППІХ от концентрации использованного для инстилляций раствора 5-АЛК представлена на рис. 1. Можно видеть, что 2-часовая экспозиция 3% и 0,3% растворов препарата 5-АЛК приводила к значительной индукции синтеза ППІХ в эпителии мочевого пузыря кролика (ДП – $2,69 \pm 1,37$ усл.ед. и $2,60 \pm 1,02$ усл.ед., соответственно). При снижении концентрации раствора препарата до 0,03% отмечали снижение интенсивности специфической флуоресценции ППІХ в 2 раза (ДП – $1,35 \pm 0,32$ усл.ед.) по сравнению с флуоресценцией,

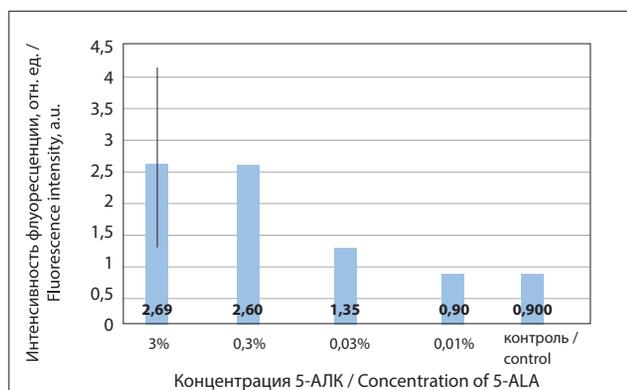


Рис. 1. Интенсивность нормированной флуоресценции ППІХ в здоровом эпителии мочевого пузыря кролика после 2-часовой экспозиции растворов 5-АЛК

Fig. 1. PPIX normalized fluorescence intensity in the healthy epithelium of the rabbit bladder after a 2-hour exposure to 5-ALA solutions

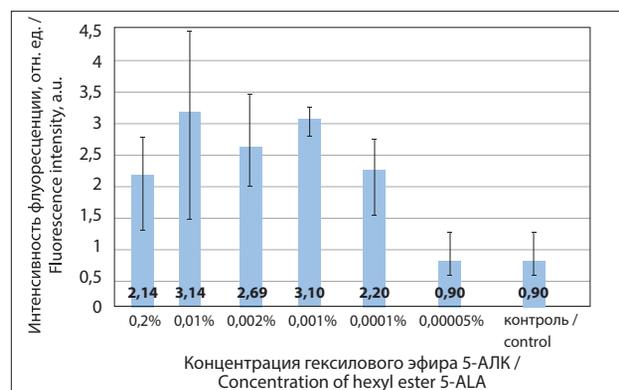


Рис. 2. Интенсивность нормированной флуоресценции ППІХ в здоровом эпителии мочевого пузыря кролика после 2-часовой экспозиции растворов ГЭ 5-АЛК

Fig. 2. PPIX normalized fluorescence intensity in the healthy epithelium of the rabbit bladder after a 2-hour exposure to 5-ALA HE solutions

наблюдаемой при использовании 5-АЛК в виде 3%-го раствора, и его неравномерный синтез. Применение 5-АЛК в виде 0,01% раствора не приводило к индукции синтеза эндогенного ППІХ в нормальном эпителии мочевого пузыря кролика (ДП – 0,90±0,03 усл.ед.), что было сопоставимо с контролем.

Экспозиция водного раствора препарата ГЭ 5-АЛК в мочевом пузыре в течение 2 ч в концентрациях 0,2%, 0,01%, 0,002% и 0,001% приводила к значительной индукции синтеза ППІХ (ДП – 2,14±0,59 усл.ед., 3,14±1,64 усл.ед., 2,69±0,78 усл.ед. и 3,10±0,16 усл.ед., соответственно). Следует отметить, что интенсивность флуоресценции ППІХ при использовании концентраций растворов ГЭ 5-АЛК до 0,001% была такая же, как при использовании 0,3%-го раствора 5-АЛК. При снижении концентрации раствора препарата ГЭ 5-АЛК до 0,0001% отмечали незначительное снижение (в виде тенденции, статистически недостоверное) интенсивности специфической флуоресценции флуорохрома до 2,20±0,60 усл.ед. Введение 0,00005%-го раствора ГЭ

5-АЛК не приводило к индукции синтеза эндогенного ППІХ в нормальном эпителии мочевого пузыря кролика (ДП – 0,90±0,03 усл.ед.), что было сопоставимо с контролем.

Заключение

Сравнительный анализ уровня флуоресценции ППІХ после введения 5-АЛК и ее гексилового эфира в зависимости от концентрации вводимых растворов показал значительно более высокую эффективность растворов ГЭ 5-АЛК. При инстиляции в мочевой пузырь кролика 0,0001%-го растворов ГЭ 5-АЛК интенсивность флуоресценции (ДП – 2,20±0,60 усл.ед.) была сопоставима с аналогичным показателем при инстиляции в мочевой пузырь 0,3%-го раствора 5-АЛК (ДП – 2,60±1,02 усл.ед.). Таким образом, сравнение средних данных интенсивности флуоресценции свидетельствуют о том, что ГЭ 5-АЛК вызывает лучшую индукцию и накопление ППІХ в эпителии мочевого пузыря кролика при более низких концентрациях, чем 5-АЛК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия с препаратами фотосенс и аласенс: опыт 11-летнего клинического применения // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 32–33.
2. 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.
3. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Телегина Л.В. и др. Комбинация флуоресцентного изображения и локальной спектрофотометрии при флуоресцентной диагностике раннего рака гортани и бронхов // *Квантовая электроника.* – 2002. – Т. 32, № 11. – С. 963–969.
4. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivate: a possible aid in diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // *J. Urol.* – 1976. – Vol. 115. – P. 150–151.
5. Geavlete B., Muțescu R., Georgescu D., Geavlete P. Hexvix induced fluorescence blue light cystoscopy – a new perspective in superficial bladder tumors diagnosis // *Chirurgia (Bucur).* – 2008 – Vol. 103(5). – P. 559–564.
6. Stepp H., Baumgartner R., Beyer W., et al. Fluorescence imaging and spectroscopy of ALA-induced protoporphyrin IX preferentially accumulated in tumor tissue // *Proc. SPIE.* – 1995. – Vol. 2627. – P. 13–24.
7. Kennedy J.C., Pottier R.H. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy (review) // *Photochem. Photobiol.* – 1994. – No. 4. – P. 275–292.
8. Филоненко Е.В., Гришаева А.Б. Методологические аспекты флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей с препаратом аласенс // *Рос. онкол. журн.* – 2011. – № 5. – С. 30–33.
9. Schmidbauer J., Witjes F., Schmeller N., et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinatate fluorescence cystoscopy // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171. – P. 135–138.
10. Панкратов А.А., Венедиктова Ю.Б., Андреева Т.А. и др. Оценка общетоксических свойств препарата гексасенс в эксперименте // *Российский онкологический журнал.* – 2010. – № 3. – С. 19–21.

REFERENCES

1. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Lukyanets E.A., Vorozhtsov G.N., Kuzmin S.G. Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy with photosens and alasens: the experience of 11-year clinical use, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2006, Vol. 5, No. 1, pp. 32–33. (in Russian)
2. Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F., Gurny R., Lange N. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives, *Photochem Photobiol*, 2006, Vol. 82, No. 4, pp. 994–1015.
3. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Bulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early larynx and bronchial cancer, *Kvantovaya elektronika*, 2002, Vol. 32, No. 11, pp. 963–969. (in Russian)
4. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivate: a possible aid in diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder, *J. Urol.*, 1976, Vol. 115, pp. 150–151.
5. Geavlete B., Muțescu R., Georgescu D., Geavlete P. Hexvix induced fluorescence blue light cystoscopy – a new perspective in superficial bladder tumors diagnosis, *Chirurgia (Bucur)*, 2008, Vol. 103(5), pp. 559–564.
6. Stepp H., Baumgartner R., Beyer W., et al. Fluorescence imaging and spectroscopy of ALA-induced protoporphyrin IX preferentially accumulated in tumor tissue, *Proc. SPIE*, 1995, Vol. 2627, pp. 13–24.
7. Kennedy J.C., Pottier R.H. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy (review), *Photochem. Photobiol.*, 1994, No. 4, pp. 275–292.
8. Filonenko E.V., Grishaeva A.B. Methodological aspects of malignant tumors fluorescence diagnostics with alasens, *Ros. onkol. zhurn.*, 2011, No. 5, pp. 30–33. (in Russian)
9. Schmidbauer J., Witjes F., Schmeller N., et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinatate fluorescence cystoscopy, *J. Urol.*, 2004, Vol. 171, pp. 135–138.
10. Pankratov A.A., Venediktova Yu.B., Andreeva T.A., Yakubovskaya R.I., Rayhlin N.T. Experimental estimation of the hexasens general toxic properties, *Ros. onkol. zhurn.*, 2010, No. 3, pp. 19–21. (in Russian)

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СЕЛЕКТИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТРАБЕКУЛОПЛАСТИКЕ

С.Ю. Петров, Р.П. Полева

Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия

Резюме

Селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ) является «золотым стандартом» лазерной хирургии глаукомы. Её эффективность сопоставима с медикаментозной терапией; в отдельных случаях она обладает рядом преимуществ, способствующих созданию более стойкого гипотензивного эффекта, и может рассматриваться в качестве стартовой терапии первичной открытоугольной глаукомы и офтальмогипертензии. СЛТ безопасна и эффективна при повторном проведении процедуры. Потенциально СЛТ способна снизить потребность в антиглаукомных препаратах, повысить приверженность лечению и сделать его более комфортным, что в конечном итоге может улучшить качество жизни. В последние годы завоевывают популярность новые модификации стандартных лазерных технологий. В приводимом ниже обзоре суммированы данные научной литературы о безопасности и эффективности лазерной трабекулопластики нового поколения. Приведены характеристики микроимпульсной лазерной трабекулопластики, паттерн-сканирующей лазерной трабекулопластики и титан-сапфировой лазерной трабекулопластики и описаны посвященные им исследования последних лет.

Ключевые слова: глаукома, селективная лазерная трабекулопластика, микроимпульсная лазерная трабекулопластика, паттерн-сканирующая лазерная трабекулопластика, титан-сапфировая лазерная трабекулопластика.

Для цитирования: Петров С.Ю., Полева Р.П. Новые подходы к селективной лазерной трабекулопластике // *Biomedical photonics*. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 47–56. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–47–56.

Контакты: Петров С.Ю., e-mail: glaucomatosis@gmail.com

NEW APPROACHES TO SELECTIVE LASER TRABECULOPLASTY

Petrov S.Yu., Poleva R.P.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Abstract

Selective laser trabeculoplasty (SLT) is the “golden standard” of laser glaucoma surgery. Its efficacy can be compared to pharmacological therapy, while in some cases its advantages may even lead to a more stable hypotensive effect. SLT may be used as a primary treatment for primary open-angle glaucoma patients and patients with ocular hypertension, while also considered safe and effective in cases when a repeat procedure is required. SLT may potentially decrease the demand for antiglaucoma drugs, improve patient’s response to treatment, make the treatment more comfortable and overall increase the patient’s quality of life. New modifications of standard laser treatment procedures have been emerging lately. This article summarizes scientific data on the efficacy and safety of the new generation of laser trabeculoplasty. It specifies the characteristics of micropulse laser trabeculoplasty (MLT), pattern-scanning trabeculoplasty (PLT) and titanium-sapphire laser trabeculoplasty (TSLT) and recounts the latest research dedicated to them.

Keywords: glaucoma, selective laser trabeculoplasty, micropulse laser trabeculoplasty, pattern-scanning trabeculoplasty, titanium-sapphire laser trabeculoplasty.

For citations: Petrov S.Yu., Poleva R.P. New approaches to selective laser trabeculoplasty, *Biomedical photonics*, 2018, T. 7, No. 3, pp. 47–56 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–47–56.

Contacts: Petrov S.Yu., e-mail: glaucomatosis@gmail.com

Введение

Широкое использование лазерных технологий в хирургическом лечении глаукомы для снижения внутриглазного давления началось еще в 70-х гг. прошлого века с аргон-лазерной трабекулопластики (АЛТ). Эффективность и безопасность АЛТ была продемонстрирована в ходе крупного многоцентро-

вого проспективного клинического исследования по использованию лазеров для лечения глаукомы (Glaucoma Laser Trial) [1], и на протяжении долгого времени АЛТ оставалась методом выбора при открытоугольной глаукоме [2, 3]. Однако, несмотря на положительные результаты исследований, данная техника

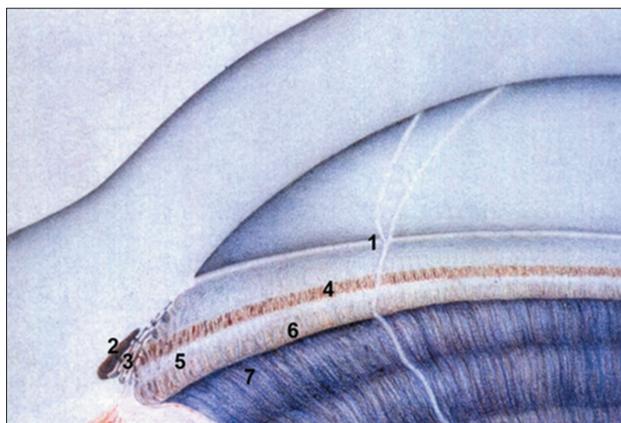


Рис. 1. Строение угла передней камеры глаза:
1 – переднее пограничное кольцо Швальбе, 2 – вырезка, 3 – трабекула, 4 – Шлеммов канал, 5 – склеральная шпора, 6 – цилиарное тело, 7 – периферия корня радужки
Fig. 1. Anterior chamber angle anatomy:
1 – anterior Schwalbe's annular line, 2 – incisura, 3 – trabecular meshwork, 4 – Schlemm's canal, 5 – scleral spur, 6 – ciliary body, 7 – peripheral part of the iris root

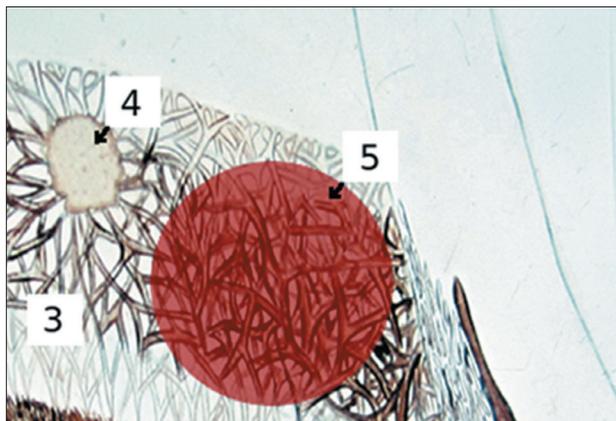


Рис. 2. Схема нанесения лазерных коагулятов при трабекулопластике:
1 – радужка, 2 – цилиарное тело, 3 – трабекулярная сеть, 4 – лазеркоагулят после аргон-лазерной трабекулопластики (коагулирующее поражение трабекулы после термического ожога), 5 – воздействие при СЛТ (селективное воздействие на пигментированные меланиносодержащие клетки без последующих дефектов трабекулы)
Fig. 2. Scheme of applying laser coagulation in trabeculoplasty:
1 – iris, 2 – ciliary body, 3 – trabecular meshwork, 4 – laser burn after ALT (trabecular coagulation defect after the thermic burn), 5 – SLT laser exposure zone (selective action on the melaniniferous cells without any subsequent visual or structural damage)

не заменила инстилляцию гипотензивных средств в качестве стартовой терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), что было связано с появлением более современных и эффективных средств медикаментозной терапии и с рядом недостатков самой АЛТ. Интерес к лазерным методам лечения снова возрос в последние годы с появлением новых техник, не обладающих недостатками АЛТ, например, селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) [4].

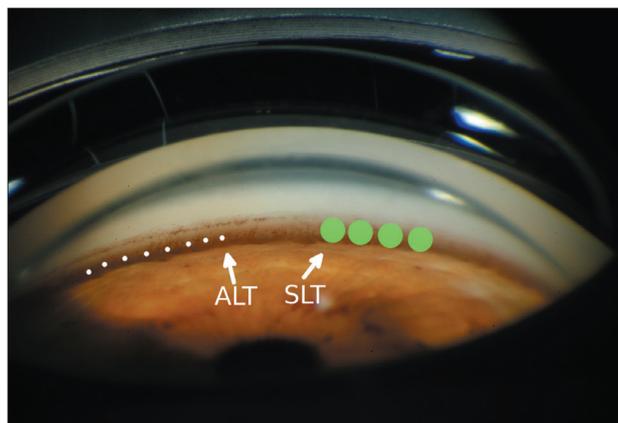


Рис. 3. Сравнение размеров светового пятна при АЛТ и СЛТ
Fig. 3. Comparison of the ALT and SLT light spot sizes

При одинаковом гипотензивном эффекте СЛТ на 360° и АЛТ на 180°, СЛТ минимально травмирует эндотелиальные клетки и оставляет трабекулярную сеть интактной, что, в свою очередь, ведет к меньшей выраженности воспаления в передней камере после выполнения процедуры, в то время как АЛТ в отдельных случаях способна приводить к образованию периферических передних синехий и рубцеванию трабекулярной сети [5–7]. Схемы расположения структур угла глаза, нанесения лазерных коагулятов при трабекулопластике и сравнение размеров светового пятна можно увидеть на рис. 1, 2 и 3, соответственно.

При схожей эффективности медикаментозной терапии и СЛТ [8–11] лазерное вмешательство обладает рядом преимуществ, таких как отсутствие проблем, связанных с приверженностью лечению или невозможностью своевременного приобретения лекарств, способствующих созданию более стойкого гипотензивного эффекта. Более того, в последние годы СЛТ периодически рассматривается в качестве первой линии лечения ПОУГ и офтальмогипертензии [12–14]. Сопоставимость результатов применения медикаментозной и лазерной методик неоднократно была доказана в таких исследованиях, как как Glaucoma Laser Trial и Ocular Hypertension Treatment Study, а также многочисленных научных работах ряда зарубежных и отечественных ученых. Более того, в исследованиях J. Tsai и R. Lee лазерная трабекулопластика позволила добиться более стойкого снижения внутриглазного давления (ВГД) [10, 15].

Несмотря на некоторую ограниченность данных, касающихся повторной СЛТ при снижении гипотензивного эффекта в отдаленные сроки, считается, что процедуру можно повторять ежегодно, при этом это будет безопасным и эффективным вариантом поддерживающей терапией [16–18]. Потенциально СЛТ способна снизить потребность в антиглаукомных

препаратах, повысить приверженность лечению и сделать его более комфортным, что в конечном итоге может улучшить качество жизни. За последние годы проведены самые разные исследования безопасности и эффективности СЛТ при различных вариантах глаукомы с целью изучения возможности извлечь из нее максимальную пользу за счет оптимизации уровня лазерной энергии, выявления прогностических факторов успешного исхода, определения характера корреляции ВГД в случае выполнения процедуры на обоих глазах и оценки влияния на другие факторы риска прогрессирования глаукомы (например, флуктуации ВГД) [19–28].

Внедрение минимально инвазивной хирургии глаукомы в клиническую практику не привело к постепенному снижению частоты проведения трабекулопластики. Несмотря на частичное совпадение показаний к выполнению этих процедур, лазерная трабекулопластика имеет ряд преимуществ: она менее инвазивна, относится к экстраокулярным манипуляциям, не комбинируется с экстракцией катаракты и является более дешёвым методом лечения. Трабекулопластике до сих пор принадлежит важная роль в различных стратегиях лечения глаукомы, а благодаря достижениям современной науки, ее эффективность и безопасность продолжают расти.

К процедурам лазерной трабекулопластики нового поколения, способствующим снижению ВГД и сокращению потребности в лекарственных препаратах, относятся микроимпульсная лазерная трабекулопластика (МЛТ), паттерн-сканирующая лазерная трабекулопластика (ПЛТ) и титан-сапфировая лазерная трабекулопластика (ТСП). В приводимом ниже обзоре суммированы данные научной литературы о безопасности и эффективности лазерной трабекулопластики нового поколения.

Микроимпульсная лазерная трабекулопластика

Технология микроимпульсной лазерной трабекулопластики (МЛТ) предполагает поступление энергии в виде повторяющихся субпороговых микроимпульсов с перерывами между ними. Подобная схема позволяет уменьшить накопление термальной энергии, контролировать повышение температуры и избежать рубцового повреждения тканей глаза [29,30]. Механизм развития эффекта от применения лазерной трабекулопластики нового поколения заключается в стимуляции клеточного биохимического каскада, опосредованной цитокинами, что в конечном итоге способствует усилению оттока водянистой влаги при меньшем повреждении тканей [31]. Согласно данным сканирующей электронной микроскопии, МЛТ не вызывает коагуляционного повреждения трабекулярной сети [32], что выгодно отличает МЛТ от технологий с использованием лазеров непре-

рывного излучения, таких как АЛТ, приводящей к механическому повреждению и рубцеванию трабекулярных структур [33]. Более того, несмотря на то, что СЛТ также не приводит к рубцеванию, она, тем не менее, проигрывает МЛТ по безопасности, так как в ходе последней не повреждаются пигментные клетки трабекулярной сети [34].

Для МЛТ не существует обязательной конечной точки лечения в виде побледнения ткани в месте воздействия или образования пароголового пузырька в структуре трабекулы. Поскольку воспалительный процесс выражен минимально или вообще отсутствует, назначать противовоспалительные препараты после МЛТ не требуется [35].

Преимущества МЛТ перед СЛТ проявляются особенно ярко у пациентов с повышенным риском подъема ВГД после лазерной процедуры, в частности, при выраженной пигментации трабекулярной сети. В ходе первых исследований МЛТ продемонстрировала многообещающие результаты при открытоугольной глаукоме. Высказывается небезосновательное предположение о том, что по итогам проводимых в настоящее время крупномасштабных многоцентровых исследований, МЛТ окажется столь же эффективной по сравнению с СЛТ, но более безопасной [35–36].

МЛТ стандартно выполняется со следующими настройками лазера: диаметр пятна 300 мкм (при СЛТ диаметр пятна составляет 400 мкм), экспозиция 300 мс, мощность 1000 мВт, коэффициент заполнения 15%. Коэффициент заполнения – это величина, характеризующая степень использования лазера в процессе лечения. N.M. Radcliffe рекомендует наносить 100 отдельных коагулятов по окружности на 360°, в то время как I.K. Ahmed предлагает делать их сливными [37, 38]. Как и другие разновидности лазерной трабекулопластики, МЛТ требует только местной анестезии. Если пациент испытывает болевые ощущения в ходе процедуры, то энергию лазера постепенно уменьшают.

Эффективность МЛТ подтверждают результаты различных исследований. В исследовании А.М. Fea с соавт. с привлечением 20 пациентов нанесение сливных коагулятов осуществлялось при субпороговом микроимпульсном лазерном воздействии (длина волны лазера 810 нм) в нижнем сегменте переднего отдела трабекулярной сети на 180°. Характеристики лазера были следующими: диаметр пятна 200 мкм, мощность 2000 мВт, экспозиция 200 мс, коэффициент заполнения 15%, количество прижиганий 70–84. У 15 пациентов (75%) МЛТ оказалась успешной – в течение 12 мес уровень ВГД снизился примерно на 20%. В 5 случаях (25%) МЛТ признана неудачной – у 4 пациентов в течение первой недели и у 1 пациента в течение 6 мес [39].

D. Gossage и соавт. представили двухгодичные результаты МЛТ (длина волны 532 нм), выполненной на 18 глазах с ПОУГ. Мощность лазера составила 300 мВт, 700 мВт и 1000 мВт. В группе МЛТ, проводившейся при мощности лазерной энергии 1000 мВт, результаты оказались статистически достоверно лучше – через 24 мес ВГД снизилось на 24% [40].

Согласно предварительным данным, полученным Р. Coombs при сравнении МЛТ и СЛТ, обе технологии сопоставимы по своей эффективности. На 12 глазах была выполнена МЛТ, на 14 глазах – СЛТ. В обеих группах наблюдалось достоверное снижение ВГД – в среднем на 3,9 мм рт.ст. и 2,6 мм рт.ст., соответственно. После МЛТ потребность в медикаментозных препаратах сократилась несколько больше, чем после СЛТ (на 0,6 и 0,1, соответственно) [41].

В Абудже проводилось исследование Е. Olufemi, включившее 30 глаз 16 пациентов с проведением 34 циклов лазерной терапии. Основным критерием отбора была невозможность компенсации ВГД при максимальной гипотензивной терапии. Через 1 ч после окончания процедуры ВГД снижалось в среднем на 3,2 мм рт.ст. и в дальнейшем оставалось на стабильно достоверном уровне снижения в 17,2% относительно базового уровня ВГД [42].

Также в литературе имеются сообщения об эффективности МЛТ, выполненной после СЛТ [43].

В ходе кратковременного проспективного контролируемого пилотного исследования D. Ingvaldstad сравнивались эффективность и безопасность МЛТ и АЛТ, выполненные после рандомизации на 21 глазу. МЛТ осуществлялась при следующих настройках лазера: диаметр пятна 300 мкм, мощность 2000 мВт, коэффициент заполнения 15%, количество прижиганий 66 (наносится на 180° с носовой стороны). Через 3 мес в обеих группах ВГД снизилось на 20%, статически достоверных различий между группами зафиксировано не было. Болевой синдром в ходе выполнения процедуры и воспалительный процесс в послеоперационном периоде (клеточная взвесь или опалесценция влаги передней камеры) выражены незначительно, причем отмечено, что после МЛТ они встречались существенно реже [44].

Результаты исследования Е. Rantala позволяют предположить, что МЛТ на 180° может быть неэффективна при открытоугольной глаукоме. Согласно данным, полученным в ходе этого ретроспективного исследования, только в 1 из 40 случаев (2,5%) имело место снижение ВГД $\geq 20\%$, а в течение 19 мес наблюдения ВГД уменьшилось на ≥ 3 мм рт.ст. лишь у 3 человек (7,5%). Окончательный вывод о неэффективности МЛТ делался примерно через 3 мес. В представленной выборке исходный средний уровень ВГД был относительно невысоким ($21,8 \pm 4,9$ мм рт.ст., диапазон 14–34 мм рт.ст.), при этом больные использовали в среднем

$2,0 \pm 1,3$ препарата. МЛТ выполнялась при следующих настройках лазера: диаметр пятна 300 мкм, мощность 2000 мВт, экспозиция 200 мс, коэффициент заполнения 15%, количество прижиганий 60–66 (наносится на 180°) [45].

В целом, исследователи сходятся в положительной оценке безопасности проведения МЛТ у пациентов с открытоугольной глаукомой. А.М. Fea и соавт. сообщают о подъеме ВГД и опалесценции влаги передней камеры после МЛТ по поводу пигментной глаукомы; уровень ВГД нормализовался через 3 дня на фоне применения системных препаратов. МЛТ хорошо переносится, за исключением ощущения жжения или нагревания во время процедуры, что наблюдалось у 4 пациентов (20% случаев) [39]. В научной литературе не встречается никаких данных о поздних послеоперационных осложнениях МЛТ.

Паттерн-сканирующая лазерная трабекулопластика

Процесс паттерн-сканирующей лазерной трабекулопластики (ПЛТ) предполагает нанесение лазеркоагулятов на трабекулярную сеть по предварительно заданному шаблону (паттерну) под управлением компьютера. На сегодняшний день ПЛТ наиболее часто используется при выполнении массивных лазерных вмешательств на глазном дне, таких как панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (ПРЛКС). В последние годы также становится популярным её использование в лечении пациентов с ПОУГ, поскольку полная обработка трабекулярной сети с рассчитанным выравниванием каждого паттерна и автоматизированной ротацией позволяет избегать как наложения коагулятов друг на друга, так и образования слишком большого промежутка между ними [46]. Предполагается, что клеточный ответ на ПЛТ сопровождается менее выраженным рубцеванием и коагуляционным повреждением. При ПЛТ продолжительность импульсов гораздо меньше по сравнению с АЛТ, благодаря чему уменьшается степень термического повреждения. Эффективность процедуры объясняется тем, что на участок трабекулярной сети наносится примерно в 10 раз большее количество лазеркоагулятов [47].

Основу полуавтоматической паттерн-сканирующей установки PASCAL (Optimedica Corp, США) составляет Nd-YAG-лазер с удвоенной частотой (непрерывное воздействие зеленым лучом с длиной волны 532 нм или желтым лучом с длиной волны 577 нм). Диаметр пятна составляет 100 мкм, экспозиция равняется 5–10 мс, а мощность калибруется до тех пор, пока при экспозиции 10 мс не происходит побеление трабекулярной сети в нижнем сегменте глаза, где проницаемость для лазера является наибольшей. Побеление ткани происходит в течение 10 мс при уровне мощ-

ности менее 1 Вт. Когда мощность подобрана, экспозиция уменьшается до 5 мс, вследствие чего точка лечения становится невидимой. Далее используется паттерн-сканирующий алгоритм с компьютерным управлением. Каждый паттерн включает два или три ряда (24–66 коагулятов) дугообразных коагулятов и имеет протяженность $22,5^\circ$. После завершения паттерна луч автоматически поворачивается на $22,5^\circ$. 8 соседних сегментов коагуляции соответствуют 180° трабекулярной сети, а 16 сегментов – 360° [48].

В ходе проспективного пилотного исследования M. Turati, ПЛТ на 360° (16 сегментов, длина волны 532 нм) была проведена на 47 глазах 25 пациентов. В течение 6 мес наблюдения средний уровень ВГД снизился с $21,9 \pm 4,1$ до $15,5 \pm 2,7$ мм рт.ст. Впрочем, 17 глаз были исключены из исследования по причине развития вирусного конъюнктивита или возникновения потребности в дополнительной антиглаукомной терапии из-за повышения ВГД после процедуры. На 20 из 30 глаз (67%) средний уровень ВГД снизился на 24% [49].

Опубликованы результаты нескольких исследований, в процессе которых сравнивали эффективность АЛТ и ПЛТ. Согласно данным ретроспективного исследования С. Varbu, после ПЛТ, выполненной на 20 глазах 20 пациентов, в течение 8 недель средний уровень ВГД снизился с $20,2 \pm 1,1$ до $15,6 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Статистически достоверной разницы между результатами ПЛТ и АЛТ не выявлено ($p = 0,26$) [46]. Согласно данным исследования J. Kim, через 6 мес ПЛТ снижает средний уровень ВГД на 27,1% – с $24,1 \pm 4,2$ до $17,6 \pm 2,6$ мм рт.ст. ($p = 0,03$). Статистически достоверной разницы между результатами ПЛТ и АЛТ также выявлено не было [50]. Исследование K. Mansouri и T. Shaarawy, проведенное на 58 глазах с первичной и вторичной глаукомой, продемонстрировало схожие профили эффективности и безопасности ПЛТ и СЛТ при несколько более выраженном гипотензивном эффекте ПЛТ на отметках в 1 и 3 мес, а также при лучшей переносимости процедуры ПЛТ пациентами [51].

T. Turati и соавт. продемонстрировано, что после ПЛТ не наблюдается ни подъемов ВГД, ни воспаления [49]. Результаты ретроспективного изучения серии клинических случаев (9 пациентов, 11 глаз) свидетельствуют о том, что в течение 6 мес после ПЛТ (длина волны 577 нм) ВГД снизилось на 31%. Статистически достоверная разница между количеством используемых лекарственных препаратов до и после процедуры отсутствовала (2,6 и 2,8, соответственно). В одном случае наблюдался транзиторный подъем ВГД после выполнения ПЛТ. О случаях формирования периферических передних синехий или повреждения эндотелия роговицы не сообщается [47].

Таким образом, ПЛТ является эффективным методом снижения ВГД. Положительные результаты пер-

вых исследований послужат поводом для более масштабных контролируемых исследований ее безопасности, эффективности и стабильности гипотензивного эффекта в отдаленные сроки.

Титан-сапфировая лазерная трабекулопластика

Преимуществом титан-сапфировой лазерной трабекулопластики (ТСЛП) является более глубокое (порядка 200 мкм) проникновение лазерного излучения за счет используемой длины волны (790 нм – спектр, близкий к инфракрасному излучению), при этом энергия поступает в виде импульсов длительностью от 5 до 10 мс. Такие характеристики позволяют достичь юстаканаликулярной сети и внутренней стенки шлеммова канала. Затем лазер селективно поглощается пигментированными фагоцитирующими клетками, что предохраняет от повреждения трабекулярную сеть [52].

Луч лазера фокусируют на пигментированной трабекулярной сети и наносят на нее 50 отдельных (не накладывающихся друг на друга) коагулятов на 180° . Диаметр пятна на глубине 200 мкм меньше, чем в случае СЛТ или МЛТ. Энергия лазера составляет 50 мДж, но при необходимости ее можно снизить до 30 мДж. Конечной точкой лечения является образование мини-пузырьков или видимого ожога пигмента трабекулярной сети [52, 53].

В 2009 г. M. Goldenfeld и соавт. были опубликованы данные, полученные в ходе пилотного исследования длительностью 15 мес, цель которого заключалась в сравнении эффективности ТСЛП и АЛТ. Показано, что после ТСЛП уровень ВГД снижается в среднем на 8 мм рт.ст. (32%), а после АЛТ – на 6,5 мм рт.ст. (25%). Статистически достоверной разницы между группами выявлено не было. Количество используемых препаратов после трабекулопластики существенным образом не изменилось, хотя и уменьшилось (с $1,4 \pm 1,0$ до $1,3 \pm 1,0$ в группе ТСЛП и с $2,1 \pm 0,8$ до $2,0 \pm 0,8$ в группе АЛТ) [52].

Подъем ВГД после ТСЛП имел место у одного пациента. О случаях формирования периферических передних синехий в послеоперационном периоде не сообщается. Отдаленные осложнения (в течение 2 лет после выполнения ТСЛП) не зафиксированы [53, 54].

Результаты гистологических исследований G. Simon на донорских глазах свидетельствуют о незначительных анатомических изменениях трабекулярной сети на фоне экспозиции лазера при исключении ее термального повреждения, что позволяет предположить возможность неоднократного повторения ТСЛП при снижении гипотензивного эффекта [55].

Поскольку ТСЛП является относительно новой технологией, данные о ней в научной литературе весьма ограничены, поэтому необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования для

Таблица
Сравнение характеристик модификаций лазерной трабекулопластики
Table
Comparison of the characteristics of laser trabeculoplasty modifications

	АЛТ ALT	СЛТ SLT	МЛТ MLT	ПЛТ PLT	ТСЛТ TSLT
Длина волны Wavelength	488–512 нм 488–512 nm	532 нм 532 nm	532, 577 или 810 нм 532, 577 or 810 nm	532 или 577 нм 532 or 577 nm	790 нм 790 nm
Продолжительность импульса Pulse duration	0,1 с 0.1 s	3×10^{-9} с 3×10^{-9} s	$200-300 \times 10^{-3}$ с $200-300 \times 10^{-3}$ s	$5-10 \times 10^{-3}$ с $5-10 \times 10^{-3}$ s	$5-10 \times 10^{-3}$ с $5-10 \times 10^{-3}$ s
Мощность импульса (мВт) или количество энергии на 1 импульс (мДж) Pulse power (mW) or pulse energy (mJ)	400–1200 мВт 400–1200 mW	0,1–2,0 мДж 0.1–2.0 mJ	1000–2000 мВт 1000–2000 mW	500–1000 мВт 500–1000 mW	30–50 мДж 30–50 mJ
Размер лазеркоагулята Laser coagulant size	50 мкм 50 μ m	400 мкм 400 μ m	200–300 мкм 200–300 μ m	100 мкм 100 μ m	200 мкм 200 μ m
Рекомендуемое количество лазеркоагулятов Recommended number of laser coagulants	50–100 равномерно рассредоточенных коагулятов 50–100 uniformly spread coagulants	50 или 100 сливных лазеркоагулятов 50 or 100 merging laser coagulants	60–100 одиночных или сливных коагулятов 60–100 independent or merged coagulants	8 или 16 сегментов 8 or 16 segments	50 граничащих, но не сливающихся коагулятов 50 bordering but not merging coagulants
Величина угла воздействия на трабекулярную сеть Angle of effect on the trabecular network	180–360°	180° или 360° 180° or 360°	180° или 360° 180° or 360°	180° или 360° 180° or 360°	180°
Реакция тканей Tissue reaction	Очаговая депигментация, возможно образование пузырьков газа («эффект попкорна») Focal depigmentation, possible formation of gas bubbles ("popcorn effect")	Небольшие пузырьки. Мощность воздействия калибруется до появления пузырьков в точке воздействия, затем мощность поступательно снижается с шагом 0,1 мДж до порога отсутствия реакции Small bubbles. The affecting power is calibrated until the appearance of bubbles at the affected point, then the energy is gradually decreased in steps of 0.1 mJ until a threshold of no reaction	Видимая реакция тканей отсутствует No visible tissue reaction	После калибровки мощности видима реакция тканей отсутствует No visible tissue reaction after power calibration	Образование мини-пузырьков или видимого ожога пигмента трабекулярной сети Formation of mini-bubbles or visible burn of the trabecular network pigment

<p>Реакция/ Осложнения Reaction / Complications</p>	<p>Офтальмогипертензия, воспаление в передней камере, в отдельных случаях возможно повреждение эндотелия, образование периферических передних синехий и рубцевание трабекулярной сети Ocular hypertension, inflammation in the anterior chamber, in some cases, damage to the endothelium, the formation of peripheral anterior synechiae and scarring of the trabecular network</p>	<p>Офтальмогипертензия, воспаление в передней камере Ocular hypertension, inflammation in the anterior chamber</p>	<p>Жжение. Редко – офтальмогипертензия, воспаление в передней камере Burning sensation. Rarely – ocular hypertension, inflammation in the anterior chamber</p>	<p>Возможна транзиторная реактивная офтальмогипертензия Possible transient reactive ocular hypertension</p>	<p>Возможна реактивная офтальмогипертензия Possible reactive ocular hypertension</p>
--	--	--	--	---	--

полноценных выводов о ее эффективности и безопасности, в т.ч. в отдаленном периоде.

Заключение

Селективная лазерная трабекулопластика в свое время вернула интерес к лазерным методам лечения открытоугольной глаукомы и на сегодняшний день является «золотым стандартом» лазерной хирургии.

Согласно первым исследованиям, развивающиеся новые технологии, такие как МЛТ, ПЛТ и ТСЛП, снижают уровень ВГД с сопоставимой эффективностью, зачастую обладают лучшей переносимостью и реже провоцируют осложнения, например, послеоперационное воспаление и подъемы ВГД. Сравнение характеристик вышеперечисленных модификаций лазерной трабекулопластики можно увидеть в табл.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Glaucoma Laser Trial (GLT) and glaucoma laser trial follow-up study: 7. Results. Glaucoma Laser Trial Research Group // *Am J Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 120. – P. 718–731.
2. Wise J.B., Witter S.L. Argon laser therapy for open-angle glaucoma. A pilot study // *Arch Ophthalmol.* – 1979. – Vol. 97. – P. 319–322.
3. Ticho U., Zauberman H. Argon laser application to the angle structures in the glaucomas // *Arch Ophthalmol.* – 1976. – Vol. 94, No 1. – P. 61–64.
4. Latina M.A., Sibayan S.A., Shin D.H., et al. Q-switched 532-nm Nd: YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty), a multicenter, pilot, clinical study // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, No 11. – P. 2082–2090.
5. Odberg T., Sandvik L. The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma // *Acta Ophthalmol Scand.* – 1999. – Vol. 77, No 2. – P. 176–181.
6. Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N., et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma // *Surv Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 60. – P. 36–50.
7. Kramer T.R., Noecker R.J. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108. – P. 773–779.

REFERENCES

1. The Glaucoma Laser Trial (GLT) and glaucoma laser trial follow-up study: 7. Results. Glaucoma Laser Trial Research Group, *Am J Ophthalmol*, 1995, Vol. 120, pp. 718–731.
2. Wise J.B., Witter S.L. Argon laser therapy for open-angle glaucoma. A pilot study, *Arch Ophthalmol*, 1979, Vol. 97, pp. 319–322.
3. Ticho U., Zauberman H. Argon laser application to the angle structures in the glaucomas, *Arch Ophthalmol*, 1976, Vol. 94, No 1, pp. 61–64.
4. Latina M.A., Sibayan S.A., Shin D.H., Noecker R.J., Marcellino G. Q-switched 532-nm Nd: YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty), a multicenter, pilot, clinical study, *Ophthalmology*, 1998, Vol. 105, No 11, pp. 2082–2090.
5. Odberg T., Sandvik L. The medium and long-term efficacy of primary argon laser trabeculoplasty in avoiding topical medication in open angle glaucoma, *Acta Ophthalmol Scand*, 1999, Vol. 77, No 2, pp. 176–181.
6. Wong M.O., Lee J.W., Choy B.N., Chan J.C., Lai J.S. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma, *Surv Ophthalmol*, 2015, Vol. 60, pp. 36–50.
7. Kramer T.R., Noecker R.J. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology*, 2001, Vol. 108, pp. 773–779.

8. Katz L.J., Steinmann W.C., Kabir A., et al. Selective laser trabeculoplasty versus medicaltherapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial // *J Glaucoma*. – 2012. – Vol. 21. – P. 460–468.
9. Li X., Wang W., Zhang X. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma // *BMC Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 19, No 15. – P. 107.
10. Lee R., Hutnik C.M. Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty versus glaucoma medication in the Ontario Health Insurance Plan // *Can J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 41, No 4. – P. 449–456.
11. Lee J.W., Chan C.W., Wong M.O., et al. A randomized control trial to evaluate the effect of adjuvant selective laser trabeculoplasty versus medication alone in primary open-angle glaucoma, preliminary results // *Clin Ophthalmol*. – 2014. – No 8. – P. 1987–1992.
12. Melamed S., Ben Simon G.J., Levkovitch-Verbin H. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilotstudy // *Arch Ophthalmol*. – 2003. – Vol. 121. – P. 957–960.
13. Kadasi L.M., Wagdi S., Miller K.V. Selective Laser Trabeculoplasty as Primary Treatment for Open-Angle Glaucoma // *RI Med J*. – 2016. – Vol. 99, No 6. – P. 22–25.
14. Waisbourd M., Katz L.J. Selective laser trabeculoplasty as a first-line therapy: a review // *Can J Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 49, No 6. – P. 519–522.
15. Tsai J.C. Medication adherence in glaucoma, approaches for optimizing patient compliance // *Curr Opin Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 17. – P. 190–195.
16. Francis B.A., Loewen N., Hong B., et al. Repeatability of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma // *BMC Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 16. – P. 128.
17. Hong B.K., Winer J.C., Martone J.F., et al. Repeat selective laser trabeculoplasty // *J Glaucoma*. – 2009. – Vol. 18. – P. 180–183.
18. Durr G.M., Harasymowycz P. The effect of repeat 360-degree selective laser trabeculoplasty on intraocular pressure control in open-angle glaucoma // *J Fr Ophthalmol*. – 2016. – Vol. 39, No 3. – P. 261–264.
19. Mao A.J., Pan X.J., McIlraith I., et al. Development of a prediction rule to estimate the probability of acceptable intraocular pressure reduction after selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma and ocular hypertension // *J Glaucoma*. – 2008. – Vol. 17. – P. 449–454.
20. Lee J.W., Liu C.C., Chan J.C., Lai J.S. Predictors of success in selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma // *Medicine*. – 2014. – Vol. 93. – P. 236.
21. Lee J.W., Wong M.O., Liu C.C., Lai J.S. Optimal selective laser trabeculoplasty energy for maximal intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma // *J Glaucoma*. – 2015. – Vol. 24. – P. 128–131.
22. Abdelrahman A.M. Noninvasive Glaucoma Procedures, Current Options and Future Innovations // *Middle East Afr J Ophthalmol*. – 2015. – Vol. 22, No 1. – P. 2–9.
23. Hongyang Z., Yangfan Y., Jiangang X., Minbin Y. Selective laser trabeculoplasty in treating post-trabeculectomy advanced primary open-angle glaucoma // *Exp Ther Med*. – 2016. – Vol. 11, No 3. – P. 1090–1094.
24. Day D.G., Sharpe E.D., Atkinson M.J., et al. The clinical validity of the treatment satisfaction survey for intraocular pressure in ocular hypertensive and glaucoma patients // *Eye (Lond)*. – 2006. – Vol. 20, No 5. – P. 583–590.
25. Ting N.S., Li Yim J.F., Ng J.Y. Different strategies and cost-effectiveness in the treatment of primary open angle glaucoma // *Clinicoecon Outcomes Res*. – 2014. – Vol. 6. – P. 523–530.
26. Hodge W.G., Damji K.F., Rock W, et al. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment:
8. Katz L.J., Steinmann W.C., Kabir A., Molineaux J., Wizov S.S., Marcellino G. Selective laser trabeculoplasty versus medicaltherapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial, *J Glaucoma*, 2012, Vol. 21, pp. 460–468.
9. Li X., Wang W., Zhang X. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma, *BMC Ophthalmol*, 2015, Vol. 19, No 15, pp. 107.
10. Lee R., Hutnik C.M. Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty versus glaucoma medication in the Ontario Health Insurance Plan, *Can J Ophthalmol*, 2006, Vol. 41, No 4, pp. 449–456.
11. Lee J.W., Chan C.W., Wong M.O., Chan J.Ch., Li Q., Lai J.S., A randomized control trial to evaluate the effect of adjuvant selective laser trabeculoplasty versus medication alone in primary open-angle glaucoma, preliminary results, *Clin Ophthalmol*, 2014, No 8, pp. 1987–1992.
12. Melamed S., Ben Simon G.J., Levkovitch-Verbin H. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilotstudy. *Arch Ophthalmol*, 2003, Vol. 121, pp. 957–960.
13. Kadasi L.M., Wagdi S., Miller K.V. Selective Laser Trabeculoplasty as Primary Treatment for Open-Angle Glaucoma, *RI Med J*, 2016, Vol. 99, No 6, pp. 22–25.
14. Waisbourd M., Katz L.J. Selective laser trabeculoplasty as a first-line therapy: a review, *Can J Ophthalmol*, 2014, Vol. 49, No 6, pp. 519–522.
15. Tsai J.C. Medication adherence in glaucoma, approaches for optimizing patient compliance, *Curr Opin Ophthalmol*, 2006, Vol. 17, pp. 190–195.
16. Francis B.A., Loewen N., Hong B., Dustin L., Kaplowitz K., Kinast R., Bacharach J., Radhakrishnan S., Iwach A., Rudavska L., Ichhpujani P., Katz L.J. Repeatability of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma, *BMC Ophthalmol*, 2016, Vol. 16, pp. 128.
17. Hong B.K., Winer J.C., Martone J.F., Wand M., Altman B., Shields B. Repeat selective laser trabeculoplasty, *J Glaucoma*, 2009, Vol. 18, pp. 180–183.
18. Durr G.M., Harasymowycz P. The effect of repeat 360-degree selective laser trabeculoplasty on intraocular pressure control in open-angle glaucoma, *J Fr Ophthalmol*, 2016, Vol. 39, No 3, pp. 261–264.
19. Mao A.J., Pan X.J., McIlraith I., Strasfeld M., Colev G., Hutnik C. Development of a prediction rule to estimate the probability of acceptable intraocular pressure reduction after selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma and ocular hypertension, *J Glaucoma*, 2008, Vol. 17, pp. 449–454.
20. Lee J.W., Liu C.C., Chan J.C., Lai J.S. Predictors of success in selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma, *Medicine*, 2014, Vol. 93, pp. 236.
21. Lee J.W., Wong M.O., Liu C.C., Lai J.S. Optimal selective laser trabeculoplasty energy for maximal intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma, *J Glaucoma*, 2015, Vol. 24, pp. 128–131.
22. Abdelrahman A.M. Noninvasive Glaucoma Procedures, Current Options and Future Innovations, *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, Vol. 22, No 1, pp. 2–9.
23. Hongyang Z., Yangfan Y., Jiangang X., Minbin Y. Selective laser trabeculoplasty in treating post-trabeculectomy advanced primary open-angle glaucoma, *Exp Ther Med*, 2016, Vol. 11, No 3, pp. 1090–1094.
24. Day D.G., Sharpe E.D., Atkinson M.J., Stewart J.A., Stewart W.C. The clinical validity of the treatment satisfaction survey for intraocular pressure in ocular hypertensive and glaucoma patients, *Eye (Lond)*, 2006, Vol. 20, No 5, pp. 583–590.
25. Ting N.S., Li Yim J.F., Ng J.Y. Different strategies and cost-effectiveness in the treatment of primary open angle glaucoma. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014, Vol. 6, pp. 523–530.
26. Hodge W.G., Damji K.F., Rock W, Buhrmann R., Bovell A.M., Pan Y. Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1

- results from a randomised clinical trial // *Br J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89, No 9. – P. 1157–1160.
27. Nagar M., Luhishi E., Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty // *Br J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93, No 4. – P. 497–501.
28. Detorakis E.T., Tsiklis N., Pallikaris I.G., Tsilimbaris M.K. Changes in the intraocular pressure of fellow untreated eyes following uncomplicated trabeculectomy // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* – 2011. – Vol. 42. – P. 138–143.
29. Yadav N.K., Jayadev C., Rajendran A., Nagpal M. Recent developments in retinal lasers and delivery systems // *Indian J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 62, No 1. – P. 50–54.
30. Detry-Morel M., Muschart F., Pourjavan S. Micropulse diode laser (810 nm) versus argon laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma: comparative short-term safety and efficacy profile // *Bull Soc Belge Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 308. – P. 21–28.
31. Alvarado J.A., Alvarado R.G., Yeh R.F., et al. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells // *Br J Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 89. – P. 1500–1505.
32. Fudenberg S.J., Myers J.S., Katz L.J. Trabecular meshwork tissue examination with scanning electron microscopy: a comparison of MicroPulse Diode Laser (MLT), Selective Laser (SLT), and Argon Laser (ALT) Trabeculoplasty in Human Cadaver Tissue // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1236.
33. Lotti R., Traverso C.E., Murialdo U. Argon laser trabeculoplasty, Long-term results // *Ophthalmic Surg.* – 1995. – Vol. 26. – P. 127–129.
34. Lee J.W., Yau G.S., Yick D.W., Yuen C.Y. MicroPulse Laser Trabeculoplasty for the Treatment of Open-Angle Glaucoma // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94(49). – e2075. doi: 10.1097/MD.0000000000002075
35. Fea A.M., Bosone A., Rolle T. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT), A phase II clinical study with 12 months follow-up // *Clin Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 2, No 2. – P. 247–252.
36. Meyer J.J., Lawrence S.D. What's new in laser treatment for glaucoma? // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 23, No 2. – P. 111–117.
37. Radcliffe N.M. MLT offers safe, well-tolerated approach to lower IOP, reduce need for medication // *Ophthalmology Times.* – 2014.
38. Ahmed I.K. Excellent Safety Profile of MicroPulse Laser Trabeculoplasty (MLT) for Glaucoma // *Glaucoma Today.* – 2014. Available at: <https://iridexsupport.zendesk.com/hc/en-us/articles/203700150-Excellent-Safety-Profile-of-MicroPulse-Laser-Trabeculoplasty-MLT-for-Glaucoma-Iqbal-Ahmed-MD>
39. Fea A.M., Bosone A., Rolle T., et al. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up // *Clin Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 2. – P. 247–252.
40. Gossage D. Two-year data on MicroPulse laser trabeculoplasty // *Eye World.* – 2015. Available at: <http://www.eyeworld.org/article-two-year-data-on-micropulse-laser-trabeculoplasty>
41. Coombs P., Radcliffe N.M. Outcomes of Micropulse Laser Trabeculoplasty vs. Selective Laser Trabeculoplasty // *ARVO.* – 2014.
42. Olufemi E.B. Micropulse diode laser trabeculoplasty in Nigerian patients // *Clin Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 9. – P. 1347–1351.
43. Tai T. Micropulse Laser Trabeculoplasty After Previous Laser Trabeculoplasty // *Glaucoma Today.* – 2014.
44. Ingvoldstad D.D., Krishna R., Willoughby L. Micropulse Diode Laser Trabeculoplasty versus Argon Laser Trabeculoplasty in the treatment of Open Angle Glaucoma // *ARVO.* – 2005.
45. Rantala E., Valimaki J. Micropulse diode laser trabeculoplasty – 180-degree treatment // *Acta Ophthalmologica.* – 2012. – Vol. 90. – P. 441–444.
- year post-treatment: results from a randomised clinical trial, *Br J Ophthalmol.* 2005, Vol. 89, No 9, pp. 1157–1160.
27. Nagar M., Luhishi E., Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty, *Br J Ophthalmol.* 2009, Vol. 93, No 4, pp. 497–501.
28. Detorakis E.T., Tsiklis N., Pallikaris I.G., Tsilimbaris M.K. Changes in the intraocular pressure of fellow untreated eyes following uncomplicated trabeculectomy, *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011, Vol. 42, pp. 138–143.
29. Yadav N.K., Jayadev C., Rajendran A., Nagpal M. Recent developments in retinal lasers and delivery systems, *Indian J Ophthalmol.* 2014, Vol. 62, No 1, pp. 50–54.
30. Detry-Morel M., Muschart F., Pourjavan S. Micropulse diode laser (810 nm) versus argon laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma: comparative short-term safety and efficacy profile, *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2008, Vol. 308, pp. 21–28.
31. Alvarado J.A., Alvarado R.G., Yeh R.F., Franse-Carman L., Marcelino G.R., Brownstein M.J. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells, *Br J Ophthalmol.* 2005, Vol. 89, pp. 1500–1505.
32. Fudenberg S.J., Myers J.S., Katz L.J. Trabecular meshwork tissue examination with scanning electron microscopy: a comparison of MicroPulse Diode Laser (MLT), Selective Laser (SLT), and Argon Laser (ALT) Trabeculoplasty in Human Cadaver Tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008, Vol. 49, pp. 1236.
33. Lotti R., Traverso C.E., Murialdo U., Frau B., Calabria G.A., Zingirian M. Argon laser trabeculoplasty, Long-term results, *Ophthalmic Surg.* 1995, Vol. 26, pp. 127–129.
34. Lee J.W., Yau G.S., Yick D.W., Yuen C.Y. MicroPulse Laser Trabeculoplasty for the Treatment of Open-Angle Glaucoma, *Medicine (Baltimore).* 2015, Vol. 94(49), e2075.
35. Fea A.M., Bosone A., Rolle T., Brogliatti B., Grignolo F.M. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT), A phase II clinical study with 12 months follow-up, *Clin Ophthalmol.* 2008, Vol. 2, No 2, pp. 247–252.
36. Meyer J.J., Lawrence S.D. What's new in laser treatment for glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol.* 2012, Vol. 23, No 2, pp. 111–117.
37. Radcliffe N.M. MLT offers safe, well-tolerated approach to lower IOP, reduce need for medication, *Ophthalmology Times.* 2014.
38. Ahmed I.K. Excellent Safety Profile of MicroPulse Laser Trabeculoplasty (MLT) for Glaucoma, *Glaucoma Today.* 2014. Available at: <https://iridexsupport.zendesk.com/hc/en-us/articles/203700150-Excellent-Safety-Profile-of-MicroPulse-Laser-Trabeculoplasty-MLT-for-Glaucoma-Iqbal-Ahmed-MD>
39. Fea A.M., Bosone A., Rolle T., Brogliatti B., Grignolo F.M. Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up, *Clin Ophthalmol.* 2008, Vol. 2, 247–252.
40. Gossage D. Two-year data on MicroPulse laser trabeculoplasty, *Eye World.* 2015. Available at: <http://www.eyeworld.org/article-two-year-data-on-micropulse-laser-trabeculoplasty> (accessed 1 Jun 2015).
41. Coombs P., Radcliffe N.M. Outcomes of Micropulse Laser Trabeculoplasty vs. Selective Laser Trabeculoplasty, *ARVO.* 2014.
42. Olufemi E.B. Micropulse diode laser trabeculoplasty in Nigerian patients, *Clin Ophthalmol.* 2015, Vol. 9, pp. 1347–1351.
43. Tai T. Micropulse Laser Trabeculoplasty After Previous Laser Trabeculoplasty, *Glaucoma Today.* 2014.
44. Ingvoldstad D.D., Krishna R., Willoughby L. Micropulse Diode Laser Trabeculoplasty versus Argon Laser Trabeculoplasty in the treatment of Open Angle Glaucoma, *ARVO.* 2005.
45. Rantala E., Valimaki J. Micropulse diode laser trabeculoplasty – 180-degree treatment, *Acta Ophthalmologica.* 2012, Vol. 90, pp. 441–444.
46. Barbu C.E., Rasche W., Wiedemann P., Dawczynski J., Unterlauff J.D. Pattern laser trabeculoplasty and argon laser trabeculo-

46. Barbu C.E., Rasche W., Wiedemann P. Pattern laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty for treatment of glaucoma // *Ophthalmologe*. – 2014. – Vol. 111. – P. 948–953.
47. Nozaki M. Pattern scanning laser trabeculoplasty // *Glaucoma Today*. – 2014.
48. Nozaki M., Hirahara S., Ogura Y. Patterned Laser Trabeculoplasty with PASCAL streamline 577 // *ARVO*. – 2013.
49. Turati M., Gil-Carrasco F., Morales A., et al. Patterned laser trabeculoplasty // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. – 2010. – Vol. 41. – P. 538–545.
50. Kim J.M., Cho K.J., Kyung S.E., Chang M.H. Short-term clinical outcomes of lasertrabeculoplasty using a 577-nm wavelength laser // *J Korean Ophthalmol Soc*. – 2014. – Vol. 55. – P. 563–569.
51. Mansouri K., Shaarawy T. Comparing pattern scanning laser trabeculoplasty to selective laser trabeculoplasty: A randomized controlled trial // *Acta Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 95, No 5. – P. 361–365.
52. Goldenfeld M., Melamed S. Titanium-Sapphire Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Open-Angle Glaucoma // *Journal of Current Glaucoma Practice*. – 2008. – Vol. 2, No 2. – P. 36–40.
53. Goldenfeld M., Melamed S., Simon G., Ben Simon G.J. Titanium, sapphire laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with open-angle glaucoma // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. – 2009. – Vol. 40. – P. 264–269.
54. Garcia-Sanchez J., Garcia-Feijoo J., Saenz-Frances F., et al. Titanium Sapphire Laser Trabeculoplasty: Hypotensive Efficacy and Anterior Chamber Inflammation // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2007. – Vol. 48. – P. 3975.
55. Simon G., Lowery J.A. Comparison of three types of lasers in laser trabeculoplasty inhuman donor eyes and clinical study // *ASCRS Symposium*. – 2007.
- plasty for treatment of glaucoma, 2014, *Ophthalmologe*, Vol. 111, pp. 948–953.
47. Nozaki M. Pattern scanning laser trabeculoplasty, *Glaucoma Today*, 2014.
48. Nozaki M., Hirahara S., Ogura Y. Patterned Laser Trabeculoplasty with PASCAL streamline 577, *ARVO*, 2013.
49. Turati M., Gil-Carrasco F., Morales A., Quiroz-Mercado H., Andersen D., Marcellino G., Schuele G., Palanker D. Patterned laser trabeculoplasty, *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2010, Vol. 41, pp. 538–545.
50. Kim J.M., Cho K.J., Kyung S.E., Chang M.H. Short-term clinical outcomes of lasertrabeculoplasty using a 577-nm wavelength laser, *J Korean Ophthalmol Soc*, 2014, Vol. 55, pp. 563–569.
51. Mansouri K., Shaarawy T. Comparing pattern scanning laser trabeculoplasty to selective laser trabeculoplasty: A randomized controlled trial, *Acta Ophthalmol*, 2017, Vol. 95, No 5, pp. 361–365.
52. Goldenfeld M., Melamed S. Titanium-Sapphire Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Open-Angle Glaucoma, *Journal of Current Glaucoma Practice*, 2008, Vol. 2, No 2, pp. 36–40.
53. Goldenfeld M, Melamed S, Simon G, Ben Simon G.J. Titanium, sapphire laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with open-angle glaucoma, *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009, Vol. 40, pp. 264–269.
54. Garcia-Sanchez J., Garcia-Feijoo J., Saenz-Frances F., Fernandez-Vidal A., Mendez-Hernandez C., Martinez-de-la-Casa J. Titanium Sapphire Laser Trabeculoplasty: Hypotensive Efficacy and Anterior Chamber Inflammation, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2007, Vol. 48, pp. 3975
55. Simon G., Lowery J.A. Comparison of three types of lasers in laser trabeculoplasty inhuman donor eyes and clinical study, *ASCRS Symposium*, 2007.