

ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL PHOTONICS

Том 9, № 3, 2020

В НОМЕРЕ:

Спектроскопия спонтанного комбинационного
рассеяния для ex vivo диагностики
внутричерепных опухолей

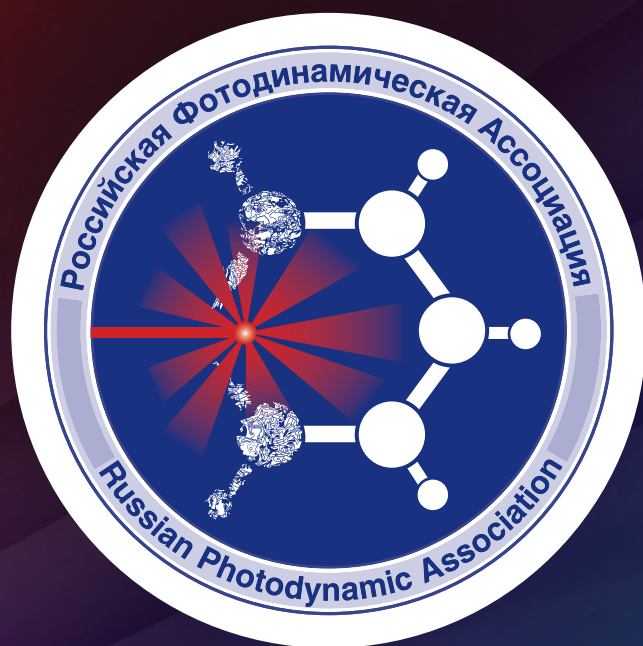
Возможности обезболивания
при фотодинамической терапии

Evaluation of strontium aluminate phosphorescent
effect on blood as potential light source
for phototherapy

Лазерные технологии в лечении цервикальной
интраэпителиальной неоплазии
(обзор литературы)

BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мульти-дисциплинарный 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:

Российская 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:

Russian 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)

Bolotine 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 Krenova 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

Спектроскопия спонтанного комбинационного рассеяния для *ex vivo* диагностики внутричерепных опухолей

И.Д. Романишкин, Л.Р. Бикмухаметова, Т.А. Савельева, С.А. Горяйнов, А.В. Косырькова, В.А. Охлопков, Д.А. Гольбин, И.Ю. Полетаева, А.А. Потапов, В.Б. Лощенов

4

Возможности обезболивания при фотодинамической терапии

С.А. Шинкарев, В.А. Борисов, С.В. Болдырев, В.Н. Подольский, З.И. Абдурашидов, А.П. Загадаев, О.Н. Клычева

13

Evaluation of strontium aluminate phosphorescent effect on blood as potential light source for phototherapy

Heng Jie Choong, Nursakinah Suardi, Naser M. Ahmed

21

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Лазерные технологии в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы)

Д.А. Церковский, В.В. Дунаевская

30

ORIGINAL ARTICLES

Spontaneous raman spectroscopy for intracranial tumors diagnostics *ex vivo*

Romanishkin I.D., Bismukhametova L.R., Savelieva T.A., Goryaynov S.A., Kosyrkova A.V., Okhlopov V.A., Golbin D.A., Poletaeva I.Yu., Potapov A.A., Loschenov V.B.

4

Possibilities of pain management during photodynamic therapy

Shinkarev S.A., Borisov V.A., Boldyrev S.N., Podolsky V.N., Abdurashidov Z.I., Zagadaev A.P., Klycheva O.N.

13

Evaluation of strontium aluminate phosphorescent effect on blood as potential light source for phototherapy

Heng Jie Choong, Nursakinah Suardi, Naser M. Ahmed

21

REVIEWS OF LITERATURE

Laser technologies in treatment of cervical intraepithelial neoplasia (review)

Tzerkovsky D.A., Dunaevskaya V.V.

30

СПЕКТРОСКОПИЯ СПОНТАННОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЙЯНИЯ ДЛЯ *EX VIVO* ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ОПУХОЛЕЙ

И.Д. Романишкин¹, Л.Р. Бикмухаметова², Т.А. Савельева^{1,3}, С.А. Горяйнов⁴,
А.В. Косырькова⁴, В.А. Охлопков⁴, Д.А. Гольбин⁴, И.Ю. Полетаева⁴, А.А. Потапов⁴,
В.Б. Лощенов^{1, 2, 3}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия

²ООО «БИОСПЕК», Москва, Россия

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

⁴НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Резюме

Нейрохирургия внутричерепных опухолей, особенно глиального происхождения, представляет нетривиальную задачу в силу их инфильтративного роста. В последние годы в нейрохирургии активно используются оптические методы интраоперационной навигации, однако один из наиболее широко распространенных подходов, основанный на селективном накоплении опухолью флуоресцентного контрастного вещества (5-АЛК индуцированного протопорфирина IX), не может быть применен для значимой части опухолей вследствие его низкого накопления. Напротив, спектроскопия комбинационного рассеяния, позволяющая проводить анализ молекулярного состава тканей с сохранением всех достоинств метода флуоресцентной спектроскопии, не требует при этом введения экзогенного красителя и может быть вариантом выбора при построении системы интраоперационной навигации или оптической биопсии.

В настоящей работе представлены первые результаты использования метода главных компонент для классификации спектров комбинационного рассеяния глиобластомы человека с промежуточной обработкой спектров для минимизации возможных ошибок от флуоресценции как эндогенных флуорофоров, так и фотосенсибилизаторов, используемых при флуоресцентной навигации. В результате были обнаружены различия в пространстве главных компонент, соответствующие образцам тканей с микрокистозными компонентами, обширными участками некрозов, фокусами свежих кровоизлияний. Показано, что данный подход может послужить основой для построения системы автоматической интраоперационной классификации тканей на основе анализа спектров комбинационного рассеяния.

Ключевые слова: глиобластома, оптическая биопсия, спонтанное комбинационное рассеяние, метод главных компонент.

Для цитирования: Романишкин И.Д., Бикмухаметова Л.Р., Савельева Т.А., Горяйнов С.А., Косырькова А.В., Охлопков В.А., Гольбин Д.А., Полетаева И.Ю., Потапов А.А., Лощенов В.Б. Спектроскопия спонтанного комбинационного рассеяния для *ex vivo* диагностики внутричерепных опухолей // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 4–12 doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–4–12.

Контакты: Романишкин И.Д., e-mail: igor.romanishkin@gmail.com.

SPONTANEOUS RAMAN SPECTROSCOPY FOR INTRACRANIAL TUMORS DIAGNOSTICS EX VIVO

Romanishkin I.D.¹, Bismukhametova L.R.², Savelieva T.A.^{1,3}, Goryaynov S.A.⁴,
Kosyrkova A.V.⁴, Okhlopov V.A.⁴, Golbin D.A.⁴, Poletaeva I.Yu.⁴, Potapov A.A.⁴,
Loschenov V.B.^{1, 2, 3}

¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²ООО "BIOSPEC", Moscow, Russia

³National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Abstract

Neurosurgery of intracranial tumors, especially of glial origin, is a non-trivial task due to their infiltrative growth. In recent years, optical methods of intraoperative navigation have been actively used in neurosurgery. However, one of the most widely used approaches based on the selective accumulation of fluorescent contrast medium (5-ALA-induced protoporphyrin IX) by the tumor cannot be applied to a significant number of tumors due to its low accumulation. On the contrary, Raman spectroscopy, which allows analyzing the molecular composition of

tissues while preserving all the advantages of the method of fluorescence spectroscopy, does not require the use of an exogenous dye and may become a method of choice when composing a system for intraoperative navigation or optical biopsy.

This work presents the first results of using the principal component method to classify Raman spectra of human glioblastoma with intermediate processing of spectra to minimize possible errors from the fluorescence of both endogenous fluorophores and photosensitizers used in fluorescence navigation. As a result, differences were found in the principal component space, corresponding to tissue samples with microcystic components, extensive areas of necrosis, and foci of fresh hemorrhages. It is shown that this approach can serve as the basis for constructing a system for automatic intraoperative tissue classification based on the analysis of Raman spectra.

Keywords: glioblastoma, optical biopsy, spontaneous Raman scattering, principal component analysis.

For citations: Romanishkin I.D., Bismukhametova L.R., Savelyeva T.A., Goryaynov S.A., Kosyrkova A.V., Okhlopov V.A., Golbin D.A., Poletaeva I.Yu., Potapov A.A., Loschenov V.B. Spontaneous Raman spectroscopy for intracranial tumors diagnostics *ex vivo*, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 4–12 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–4–12.

Contacts: Romanishkin I.D., e-mail: igor.romanishkin@gmail.com

Введение

Основные проблемы нейрохирургии внутричерепных опухолей связаны со сложностью демаркации их границ в силу особенностей их роста. Глиальные опухоли, как известно, прорастают в здоровое белое вещество головного мозга при продвижении опухолевых клеток вдоль кровеносных сосудов и нервных трактов благодаря дружественному микроокружению, сформированному рекрутированными опухолью иммунокомпетентными клетками. Инфильтрация опухолевых клеток в здоровую ткань делает невозможной радикальную резекцию без значительного неврологического дефицита для пациента. В связи с этим в последние годы в нейрохирургии активно используются различные методы интраоперационной навигации, позволяющие максимально точно дифференцировать опухолевые и нормальные ткани, среди которых особенно выделяются оптические технологии вследствие их оперативности и неинвазивности. Общеизвестно использование для интраоперационной навигации флуоресценции протопорфирина IX, индуцированного введением 5-аминолевулиновой кислоты, в хирургии глиобластомы [1, 2]. В последнее время исследуется множество других методов для определения краев опухоли, включая количественный анализ экзогенной флуоресценции [3, 4], визуализацию времени жизни эндогенной флуоресценции [5–7], оптическую когерентную томографию (ОКТ) [8], гиперспектральную визуализацию [9] и спектроскопию комбинационного рассеяния (СКР) [10, 11]. Каждый из этих методов имеет свои преимущества, однако СКР выделяется среди них тем, что позволяет анализировать непосредственно молекулярный состав исследуемых тканей без введения каких-либо красителей, что обуславливает дополнительный интерес к этому методу как к диагностической процедуре, позволяющей определять опухолевые ткани, характеризующиеся низким уровнем накопления флуоресцентных маркеров, например, ткани доброкачественных глиальных опухолей.

Первые результаты анализа опухоли головного мозга, основанные на СКР, были получены К. Tashibu [12]. Автор исследовал относительную концентрацию воды в нормальных и отечных тканях мозга крыс путем анализа групп СН и ОН в области с высоким волновым числом. Также были исследованы цитотоксические и вазогенные модели отека мозга у крыс [13]. В работах А. Mizuno и соавт. [14, 15] опубликованы спектры различных опухолей головного мозга, содержащие интенсивные пики, характерные липидам. Эти ранние исследования дали толчок для дальнейшего изучения опухолей головного мозга человека.

Основным толчком, продвинувшим СКР в исследования *in vivo*, стала разработка оптоволоконных зондов [16]. S. Koljenović и соавт. [17] исследовали ткани головного мозга свиньи с помощью волоконно-оптических зондов. В результате показано, что в проанализированных спектрах комбинационного рассеяния серого вещества преобладают полосы, связанные с белками, ДНК и фосфатидилхолином, в то время как в спектрах белого вещества преобладают холестерин и сфингомиелин.

Оптоволоконные зонды также способствовали экспериментальным исследованиям метастазирования [18]. Опухолевые клетки меланомы вводили в сонную артерию мышей, чтобы вызвать метастазирование в мозг. Серийные срезы были подготовлены из целого мозга мыши для анализа методами Фурье-спектроскопии и СКР. В то время как клетки метастатической меланомы не были обнаружены с помощью ИК-Фурье спектроскопии, СКР позволила их обнаружить при облучении на длине волны 785 нм.

Исследования тканей *ex vivo* дали основную информацию о природе и составе нормальных и опухолевых тканей. В вышеописанной работе [15] авторы использовали СКР и Фурье-спектроскопию для исследования различных образцов ткани человеческого мозга и показали, что спектры от нормального, но от-

ежного, серого и белого вещества были аналогичны спектрам от обычного серого и белого вещества крысы. Наблюдалось, что спектры от глиом, неврином и нефроцитом сходны со спектрами серого вещества крысы. В работе [19] получены 24 рамановские карты из неокрашенных и нефиксированных срезов 20 образцов ткани глиобластомы от 20 пациентов. В некротических тканях был обнаружен повышенный уровень холестерина и сложного эфира холестерина.

С. Krafft и соавт. [20, 21] проводили СКР тканей головного мозга для качественного и количественного анализа липидов. Сообщается о более высоких уровнях липидов в нормальных тканях и более высоком содержании гемоглобина, но меньшем соотношении липидов к белкам при внутричерепных опухолях. Таким образом, СКР можно использовать для дифференциации нормальных и опухолевых тканей, а также для определения типа и степени злокачественности опухоли.

В связи с появлением новой информации об относительном содержании липидов в опухолях головного мозга, были получены спектры комбинационного рассеяния липидных экстрактов из семи образцов тканей человека [22]. Ткани глиомы характеризовались повышенным содержанием воды и сниженным содержанием липидов, результаты согласуются с данными, полученными при исследовании тканей свиньи.

С помощью комбинационного рассеяния (КР) обнаружено, что содержание фосфатидилхолина повышено относительно холестерина в глиомах по сравнению со здоровыми тканями. Использование СКР помогло дифференцировать новообразования головного мозга у детей от нормальной мозговой ткани и сходные типы опухолей друг от друга [23].

В последнее время публикуются работы, связанные с интраоперационными исследованиями *in vivo* опухолей головного мозга. Как упоминалось ранее, хирургическая резекция в случае внутричерепных опухолей является сложной задачей: любые остаточные опухолевые клетки могут привести к рецидиву, в то время как удаление здоровой ткани может привести к когнитивным нарушениям. Таким образом, ранняя резекция, а также сохранение функционального статуса пациентов имеют решающее значение для достижения оптимального результата.

В исследовании, включавшем 10 пациентов [24], авторами получены спектры КР здоровых тканей мозга, опухоли и некротических тканей в естественных условиях в режиме реального времени. В другой работе [10] показаны различия в спектрах КР между нормальными и опухолевыми тканями в положении пиков фосфолипидов, протеинов и нуклеиновых кислот.

Эффективность СКР сравнили с МРТ, которая является стандартным методом визуализации [25]. Признание того факта, что современные технологии ви-

зуализации, включая стандартную МРТ, не позволяют обнаруживать отдаленные инвазивные клетки глиальных опухолей головного мозга, имеет решающее значение, поскольку это ограничение существенно снижает эффективность хирургического лечения глиомы. В работе авторы демонстрируют, что СКР может обнаруживать инвазивные опухолевые клетки далеко за пределами опухоли, обнаруженной при МРТ у людей во время операции. СКР обнаруживает инвазию на расстоянии до $\sim 3,7$ см и $\sim 2,4$ см за пределами границ контрастной зоны на МРТ.

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что СКР является вариантом выбора для интраоперационной навигации при нейрохирургии внутричерепных опухолей, особенно глиального происхождения. СКР обладает высоким пространственным разрешением, высокой скоростью сбора данных и высокой чувствительностью к изменениям молекулярного состава тканей. Она может выявлять инвазивные опухолевые клетки, не замедляя нейрохирургический процесс, и может дополнять или заменять нейронавигацию под управлением МРТ в качестве метода для определения границ опухоли.

Материалы и методы

Для регистрации спектров комбинационного рассеяния использовали спектроскопическую систему, состоящую из спектрометра комбинационного рассеяния света Raman-HR-TEC-785 (StellarNet, США), источника узкополосного лазерного излучения с длиной волны 785 нм (ширина на половине амплитуды лазерного пика 0,2 нм, мощность до 500 мВт) Ramulaser™ 785 (StellarNet, США), а также волоконно-оптического конфокального зонда для доставки лазерного излучения и сигнала КР (рис. 1). Использование зонда позволяло получать сигнал с площади диаметром менее 0,5 мм на поверхности образца. Управление спектрометром осуществлялось с компьютера с помощью разработанного нами программного обеспечения, позволяющего регистрировать серию спектров КР. Данная система позволяет регистрировать спектры в диапазоне 800–1000 нм, что соответствует диапазону стоксовых сдвигов 200–2750 см^{-1} . Спектральное разрешение системы составляло 4 см^{-1} .

Исследован материал, полученный при удалении внутричерепных опухолей человека (4 пациента с диагнозом мультиформная глиобластома), предоставленный Национальным медицинским исследовательским центром нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Материал был исследован в двух условиях: в операционной непосредственно после удаления *ex vivo* (2 пациента, 7 образцов ткани) и в биобанке через 2 ч после удаления (3 пациента, 6 образцов). При переносе из операционной в биобанк материал хранился в физиологическом растворе.

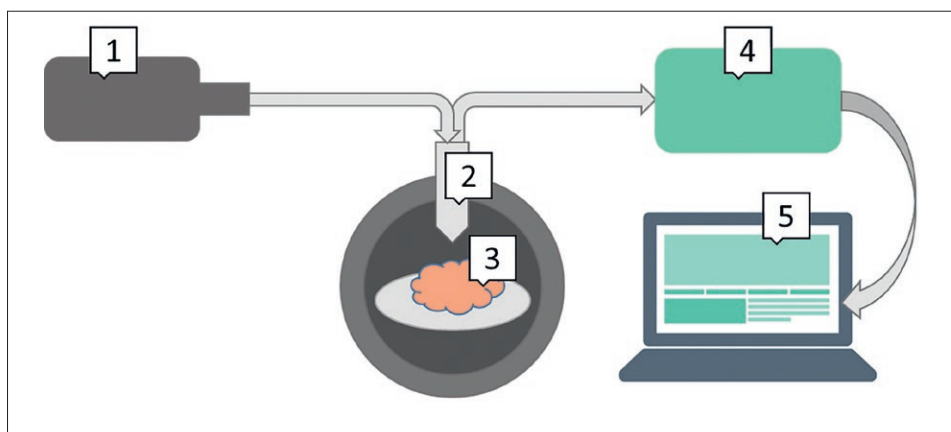


Рис. 1. Схема рабочей установки:

1. Источник узкополосного лазерного излучения с длиной волны 785 нм
2. Волоконно-оптический конфокальный зонд для доставки лазерного излучения и сигнала КР
3. Исследуемый образец биологической ткани
4. Спектрометр комбинационного рассеяния света
5. Компьютер со специальным программным обеспечением

Fig. 1. Working setup diagram:

1. Source of 785 nm narrow-band laser radiation
2. Fiber optic confocal probe for delivery of laser radiation and Raman signal
3. Sample of biological tissue
4. Raman spectrometer
5. Computer with special software

Регистрацию спектров КР каждого образца производили серией по 5 измерений с последующим усреднением. Экспозиция каждого измерения составляла 30 сек (суммарно 2,5 мин на серию) ввиду технического ограничения используемого спектрометра. Перед каждой серией измеряли фоновый сигнал (серия из 5 спектров по 30 сек), при котором лазер был отключен. Измерение фонового сигнала и спектра КР производили в затемненном помещении.

В ходе предварительной обработки спектров сначала производили усреднение спектров внутри каждой серии для уменьшения вклада случайных шумов в результирующий сигнал. Далее из усредненных спектров КР вычитали соответствующий им усредненный фоновый спектр для исключения ошибок, обусловленных условиями измерения.

Полученные спектры характеризовались высокой интенсивностью флуоресценции, которая является для СКР шумовым сигналом и ухудшает ее дешифровочные свойства. Для исключения компоненты флуоресценции из регистрируемого сигнала был использован алгоритм, представленный в работе [26] (рис. 2). Метод использует непрерывное вейвлет-преобразование для определения положения острых пиков КР и вычитания гладкого фонового сигнала. Полученный спектр был сглажен фильтром Савицкого-Голея третьего порядка.

Одна из сложностей характеристики образца ткани по спектру КР обусловлена высокой размер-

ностью полученных спектров, то есть большим количеством значимых пиков КР от различных органических соединений. Спектры КР, в отличие от, например, спектров флуоресценции, характеризуются большим количеством характерных спектральных линий, и их визуальная интерпретация становится нетривиальной задачей. Для решения этой проблемы в качестве метода уменьшения размерности был использован метод главных компонент (principal component analysis, PCA). В нем каждый спектр представляется как точка на гиперплоскости с размерностью, соответствующей количеству значений в измеренном спектре КР. Метод PCA заключается в повороте системы координат таким образом, чтобы оси лежали вдоль данных в направлении их наибольшего разброса. При таком повороте каждая главная компонента представляет собой линейную комбинацию значений по изначальным осям. При этом мы можем не принимать в рассмотрение те оси, по которым разброс данных после такого поворота будет минимальным. Таким образом осуществляется уменьшение размерности.

Результаты и обсуждение

Были получены спектры КР образцов тканей глиомы человека. Каждый из образцов был верифицирован как мультиформная глиобластома WHO Grade IV. Во всех образцах обнаружены очаги некроза, пролиферации сосудов.

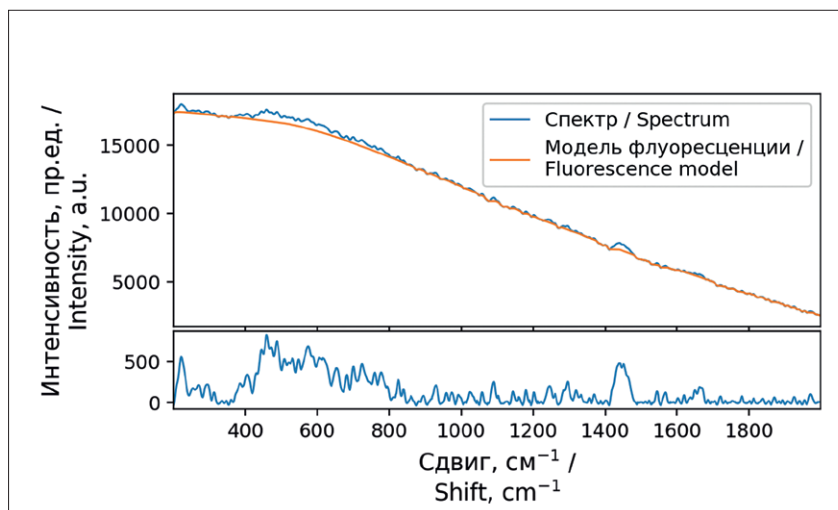


Рис. 2. Работа метода вычитания флуоресцентного сигнала из спектра КР. Сверху – измеренный спектр КР и построенная методом [26] модель гладкого спектра флуоресценции. Снизу – спектр КР без флуоресценции

Fig. 2. The work of the method of subtracting the fluorescent signal from the Raman spectrum. Above are the measured Raman spectrum and the smooth fluorescence spectrum model constructed by the method [26]. Below is the Raman spectrum without fluorescence

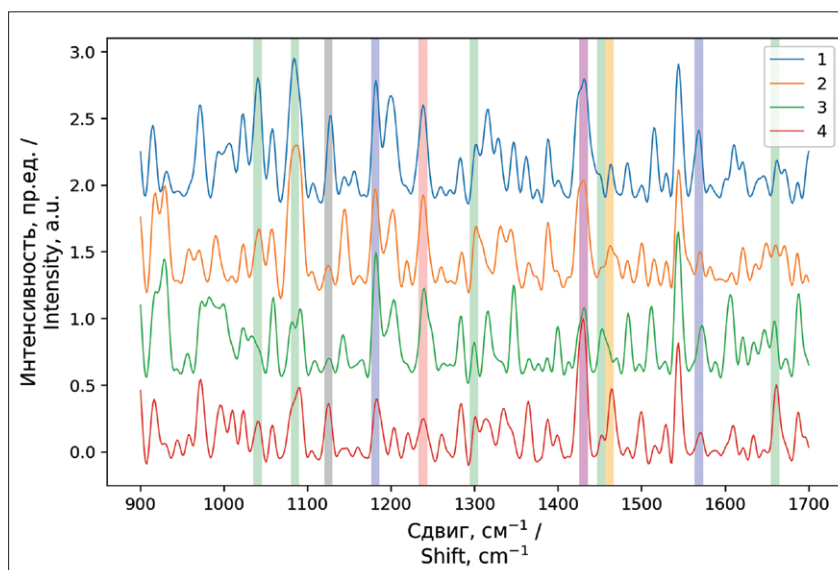


Рис. 3. Спектры КР образцов ткани пациента К. Значения интенсивности нормированы на максимум и смещены для удобства представления. Вертикальными полосами обозначены пики, характеризующие биомолекулы, содержание которых повышено в опухолевых тканях: белки (1236, 1239 cm^{-1} , красный), азотистые основания (1181, 1572 cm^{-1} , синий), дисахарид (1461 cm^{-1} , желтый), дезоксирибоза (1430 cm^{-1} , пурпурный), фосфолипид (1129 cm^{-1} , серый), холестерин (1085, 1296, 1032, 1451, 1659 cm^{-1} , зеленый)

Fig. 3. Raman spectra of patient K. tissue samples. Intensity values are normalized to a maximum and shifted for ease of presentation. The vertical lines indicate the peaks characterizing the biomolecules, the content of which is higher in tumor tissues: proteins (1236, 1239 cm^{-1} , red), nitrogenous bases (1181, 1572 cm^{-1} , blue), disaccharide (1461 cm^{-1} , yellow), deoxyribose (1430 cm^{-1} , magenta), and phospholipid (1129 cm^{-1} , gray), cholesterol (1085, 1296, 1032, 1451, 1659 cm^{-1} , green)

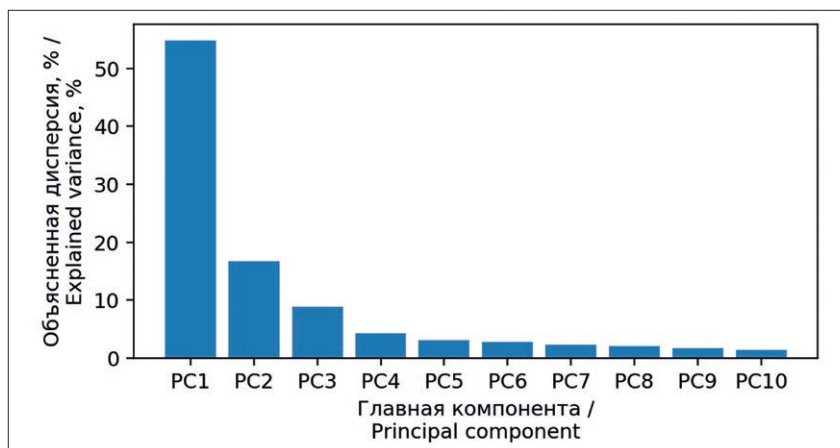


Рис. 4. Собственные значения главных компонент
Fig. 4. Eigenvalues of the principal components

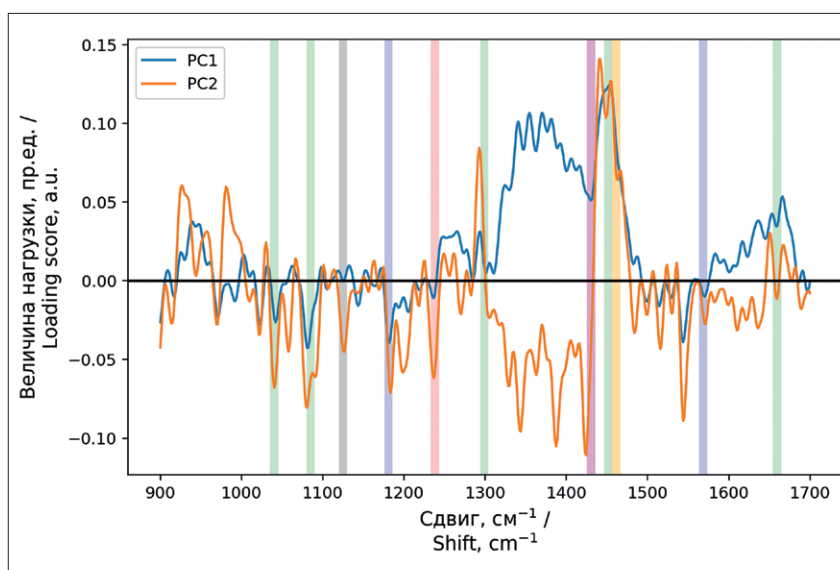


Рис. 5. Спектры нагрузки для первых двух главных компонент. Цветом выделены сдвиги, соответствующие биомолекулам, содержание которых повышено в опухолевых тканях (см. рис. 3)
Fig. 5. Loading score spectra for the first two principal components. Highlighted in color are the shifts corresponding to biomolecules, the content of which is higher in tumor tissues (see Fig. 3)

Полученные от каждого из образцов спектры КР были обработаны в соответствии с приведенными выше методами. Это позволило получить набор спектров с минимизированными ошибками измерения и свободных от флуоресцентного сигнала. В качестве примера на рис. 3 приведены спектры КР для пациента К с выделением основных пиков, характеризующих биомолекулы, содержание которых повышено в опухолевых тканях.

У пациента К отмечено следующее распределение материала по биоптатам: 1 – опухоль, 20% некроза; 2 – опухоль, менее 30% некроза, 3 – опухоль, менее

40% некроза, выраженный ангиоматоз; 4 – опухоль, до 90% некроза (сосудистого генеза – конгломерат толстостенных сосудов и прилежащей опухолевой ткани). Различия состава материала проявляется в различии интенсивностей пиков КР, однако, пики, характеризующие глиальные опухоли, остаются хорошо видны (рис. 3). На рис. 3 можно видеть значимый вклад холестерина, белков, дисахарида и азотистых оснований. Как было показано в работах [19, 22], холестерин может быть ассоциирован с некрозом, что соответствует данным морфологического исследования препаратов опухоли.

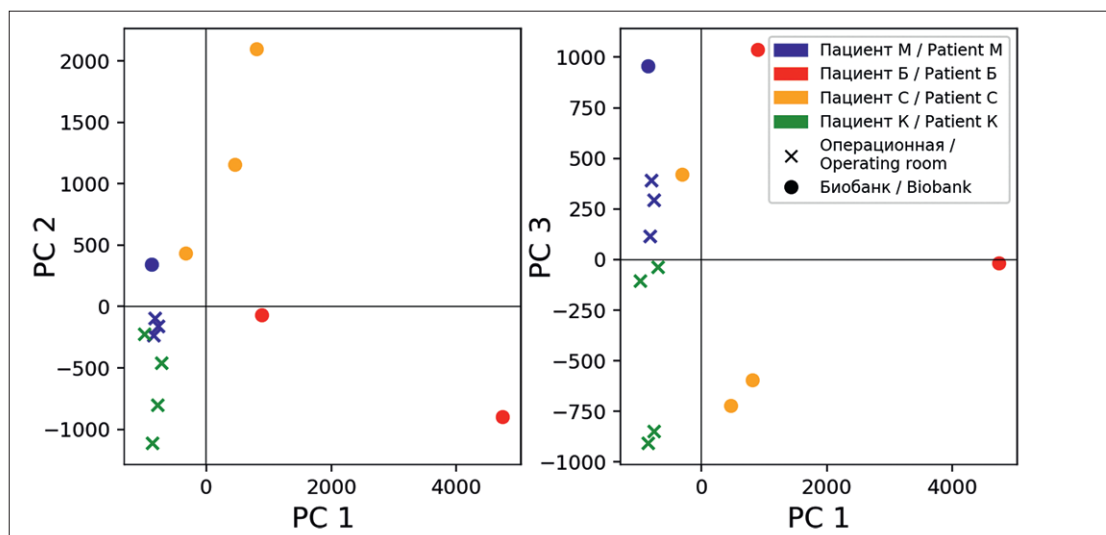


Рис. 6. Анализ главных компонент спектров КР образцов опухолевой ткани четырех пациентов, измеренных в операционной *ex vivo* и в биобанке

Fig. 6. PCA of the Raman spectra of tumor tissue samples from four patients, measured in the operating room *ex vivo* and in the biobank

Был произведен анализ главных компонент в спектральном диапазоне 900–1700 cm^{-1} , поскольку именно в нем преобладают пики, характерные для глиальных опухолей [27]. Основные спектральные особенности наблюдались для белка (1236, 1239 cm^{-1}), азотистых оснований (1181, 1572 cm^{-1}), дисахарида (1461 cm^{-1}), дезоксирибозы (1430 cm^{-1}), холестерина (1085, 1296, 1032, 1451, 1659 cm^{-1}), ацильных остатков липидов (1086 cm^{-1}) и фосфолипидов (1129 cm^{-1}).

Результат PCA показал, что основные отличия (71% дисперсии) объясняются первыми двумя главными компонентами (рис. 4). Если рассмотреть спектры нагрузок (насколько сильно сигнал КР влияет на значение главной компоненты) первых двух компонент (рис. 5), то можно заметить положительный вклад сигнала КР в диапазоне 1300–1450 cm^{-1} в значение PC1, вероятно вызванный высокой кровенаполненностью. При этом значение PC2 снижается при увеличении сигнала от белков, азотистых оснований, а также холестерина (значения при сдвигах 1032 и 1085 cm^{-1}).

Были получены распределения измеренных спектров от первых двух главных компонент (рис. 5, слева). Материал, измеренный в операционной, образует плотную группу в III четверти координатной плоскости PC1/PC2. В то же время на плоскости PC1/PC3 (рис. 5, справа) не образуется групп измеренных образцов, что позволяет говорить об избыточности использования более двух главных компонент для рассмотрения измеренного набора данных. Спектры КР образцов материала от пациента Б, характеризующихся большим кровоизлиянием, тоже лежат в отрицательном диапазоне PC1. Патоморфологическое описание тканей опухоли пациента Б, проявившего наибольшие

отличия от остальных при анализе методом главных компонент, включает помимо основных черт глиобластомы такие особенности, как участки глиомезодермального рубца, присутствие в опухоли микрокистозного компонента, обширные участки некрозов, фокусы свежих кровоизлияний. Картина соответствует глиобластоме с терапевтически индуцированными изменениями.

В патоморфологическом описании тканей пациента С также на фоне основных особенностей мультиформной глиобластомы отмечены фокусы микрокистозного строения и свежих кровоизлияний.

Заключение

В работе представлены первые результаты использования метода главных компонент для классификации спектров комбинационного рассеяния образцов тканей глиобластом с промежуточной обработкой спектров для минимизации возможных ошибок от флуоресценции как эндогенных флуорофоров, так и фотосенсибилизаторов, используемых при флуоресцентной навигации. Обнаружены различия в пространстве главных компонент, соответствующие образцам тканей с микрокистозными компонентами, обширными участками некрозов, фокусами свежих кровоизлияний. Дальнейший набор данных разных типов патологий головного мозга позволит производить кластеризацию и анализ спектров [28] для построения системы интраоперационной диагностики, основанной на автоматическом анализе спектров комбинационного рассеяния.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18–29–01062.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7(5). – P. 392–401.
2. Potapov A.A., Goriainov S.A., Loshchenov V.B. Intraoperative combined spectroscopy (optical biopsy) of cerebral gliomas // *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N. N. Burdenko.* – 2013. – Vol. 77(2). – P. 3–10.
3. Valdes P.A., Jacobs V.L., Wilson B.C. et al. System and methods for wide-field quantitative fluorescence imaging during neurosurgery // *Opt. Lett.* – 2013. – Vol. 38(15). – P. 2786.
4. Savelieva T.A., Loshchenov M.V., Borodkin A.V. et al. Combined spectroscopic and video fluorescent instrument for intraoperative navigation when removing a glial tumor // *SPIE Photonics Europe.* – 2020. – Vol. 11363. DOI: 10.1117/12.2556064
5. Marcu L., Jo J.A., Butte P.V. et al. Fluorescence Lifetime Spectroscopy of Glioblastoma Multiforme // *Photochem. Photobiol.* – 2004. – Vol. 80(1). – P. 98.
6. Butte P.V., Mamelak A.N., Nuno M. et al. Fluorescence lifetime spectroscopy for guided therapy of brain tumors // *Neuroimage.* – 2011. – Vol. 54, Suppl. 1. – S125–S135.
7. Kantelhardt S.R., Kalasauskas D., König K., et al. In vivo multiphoton tomography and fluorescence lifetime imaging of human brain tumor tissue // *J. Neurooncol.* – 2016. – Vol. 127(3). – P. 473–482.
8. Kut C., Chaichana K.L., Xi J., et al. Detection of human brain cancer infiltration *ex vivo* and in vivo using quantitative optical coherence tomography // *Sci. Transl. Med.* – 2015. Vol. 7(292). – 292ra100.
9. Fabelo H., Ortega S., Lazcano R., et al. An Intraoperative Visualization System Using Hyperspectral Imaging to Aid in Brain Tumor Delineation // *Sensors.* – 2018. – Vol. 18(2). – P. 430.
10. Jermyn M., Mok K., Mercier J. Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans // *Sci. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7(274). – 274ra19.
11. Brusatori M., Auner G., Noh T., et al. Intraoperative Raman Spectroscopy // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2017. – Vol. 28(4). – P. 633–652.
12. Tashibu K. Analysis of water content in rat brain using Raman spectroscopy // *No To Shinkei.* – 1990. – Vol. 42(10). – P. 999–1004.
13. Kitajima T., Tashibu K., Tani S., et al. Analysis of water content in young rats brain edema by Raman spectroscopy // *No To Shinkei.* – 1993. – Vol. 45(6). – P. 519–524.
14. Mizuno A., Hayashi T., Tashibu K., et al. Near-infrared FT-Raman spectra of the rat brain tissues // *Neurosci. Lett.* – 1992. – Vol. 141(1). – P. 47–52.
15. Mizuno A., Kitajima H., Kawauchi K., et al. Near-infrared Fourier transform Raman spectroscopic study of human brain tissues and tumours // *J. Raman Spectrosc.* – 1994. Vol. 25(1). – P. 25–29.
16. Beleites C., Geiger K., Kirsch M., et al. Raman spectroscopic grading of astrocytoma tissues: Using soft reference information // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – Vol. 400(9). – P. 2801–2816.
17. Koljenović S., Schut T.C., Wolthuis R., et al. Raman spectroscopic characterization of porcine brain tissue using a single fiber-optic probe // *Anal. Chem.* – 2007. – Vol. 79(2). – P. 557–564.
18. Krafft C., Kirsch M., Beleites C., et al. Methodology for fiber-optic Raman mapping and FTIR imaging of metastases in mouse brains // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2007. – Vol. 389(4). – P. 1133–1142.
19. Koljenović S., Choo-Smith L.-P., Schut T.C.B., et al. Discriminating vital tumor from necrotic tissue in human glioblastoma tissue samples by Raman spectroscopy // *Lab. Investig.* – 2002. – Vol. 82(10). – P. 1265–1277.
20. Krafft C., Neudert L., Simat T., et al. Near infrared Raman spectra of human brain lipids // *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2005. – Vol. 61(7). – P. 1529–1535.

REFERENCES

1. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial, *Lancet Oncol*, 2006, vol. 7 (5), pp. 392–401.
2. Potapov A.A., Goriainov S.A., Loshchenov V.B., Savel'eva T.A., Gavrilov A.G., Okhlopkov V.A. Intraoperative combined spectroscopy (optical biopsy) of cerebral gliomas, *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N. N. Burdenko*, 2013, vol. 77 (2), pp. 3–10.
3. Valdes P.A., Jacobs V.L., Wilson B.C., Leblond F., Roberts D.W., Paulsen K.D. System and methods for wide-field quantitative fluorescence imaging during neurosurgery, *Opt. Lett.*, 2013, vol. 38 (15), pp. 2786.
4. Savelieva T.A., Loshchenov M.V., Borodkin A.V., Linkov K.G., Kosyrykova A.V., Goryajnov S.A., et al. Combined spectroscopic and video fluorescent instrument for intraoperative navigation when removing a glial tumor, *SPIE Photonics Europe*, 2020, vol. 11363. doi: 10.1117/12.2556064
5. Marcu L., Jo J.A., Butte P.V., Yong W.H., Pikul B.K., Black K.L., Thompson R.C. Fluorescence Lifetime Spectroscopy of Glioblastoma Multiforme, *Photochem. Photobiol.*, 2004, vol. 80 (1), pp. 98.
6. Butte P.V., Mamelak A.N., Nuno M., Bannykh S.I., Black K.L., Marcu L. Fluorescence lifetime spectroscopy for guided therapy of brain tumors, *Neuroimage*, 2011, vol. 54, suppl. 1, s125–s135.
7. Kantelhardt S.R., Kalasauskas D., König K., Kim E., Weinigel M., Uchugonova A., Giese A. In vivo multiphoton tomography and fluorescence lifetime imaging of human brain tumor tissue, *J. Neurooncol.*, 2016, vol. 127 (3), pp. 473–482.
8. Kut C., Chaichana K.L., Xi J., Raza S.M., Ye X., McVeigh E.R., Rodriguez F.J. Detection of human brain cancer infiltration *ex vivo* and in vivo using quantitative optical coherence tomography, *Sci. Transl. Med.*, 2015, vol. 7 (292), 292ra100–292ra100.
9. Fabelo H., Ortega S., Lazcano R., Madroñal D., Callicó G.M., Juárez E. An Intraoperative Visualization System Using Hyperspectral Imaging to Aid in Brain Tumor Delineation, *Sensors*, 2018, vol. 18 (2), pp. 430.
10. Jermyn M., Mok K., Mercier J., Desroches J., Pichette J., Saint-Arnaud K., Intraoperative brain cancer detection with Raman spectroscopy in humans, *Sci. Transl. Med.*, 2015, vol. 7 (274), 274ra19–274ra19.
11. Brusatori M., Auner G., Noh T., Scarpace L., Broadbent B., Kalkanis S.N. Intraoperative Raman Spectroscopy, *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 2017, vol. 28 (4), pp. 633–652.
12. Tashibu K. Analysis of water content in rat brain using Raman spectroscopy, *No To Shinkei*, 1990, vol. 42 (10), pp. 999–1004.
13. Kitajima T., Tashibu K., Tani S., Mizuno A., Nakamura N. Analysis of water content in young rats brain edema by Raman spectroscopy, *No To Shinkei*, 1993, vol. 45 (6), pp. 519–524. [in Japan.]
14. Mizuno A., Hayashi T., Tashibu K., Maraishi S., Kawauchi K., Ozaki Y. Near-infrared FT-Raman spectra of the rat brain tissues, *Neurosci. Lett.*, 1992, vol. 141 (1), pp. 47–52.
15. Mizuno A., Kitajima H., Kawauchi K., Maraishi S., Ozaki Y. Near-infrared Fourier transform Raman spectroscopic study of human brain tissues and tumours, *J. Raman Spectrosc.*, 1994, vol. 25 (1), pp. 25–29.
16. Beleites C., Geiger K., Kirsch M., Sobottka S.B., Schackert G., Salzer R. Raman spectroscopic grading of astrocytoma tissues: Using soft reference information, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2011, vol. 400 (9), pp. 2801–2816.
17. Koljenović S., Schut T.C., Wolthuis R., Vincent A.J., Hendriks-Hagevi G., Santos L., et al. Raman spectroscopic characterization of porcine brain tissue using a single fiber-optic probe, *Anal. Chem.*, 2007, vol. 79 (2), pp. 557–564.
18. Krafft C., Kirsch M., Beleites C., Schackert G., Salzer R. Methodology for fiber-optic Raman mapping and FTIR imaging of metastases in

21. Krafft C., Sobottka S.B., Schackert G. et al. Near infrared Raman spectroscopic mapping of native brain tissue and intracranial tumors // *Analyst.* – 2005. – Vol. 130(7). – P. 1070–1077.
22. Köhler M., Machill S., Salzer R., et al. Characterization of lipid extracts from brain tissue and tumors using Raman spectroscopy and mass spectrometry // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – Vol. 393(5). – P. 1513–1520.
23. Leslie D.G., Kast R.E., Poulik J.M., et al. Identification of pediatric brain neoplasms using raman spectroscopy // *Pediatr. Neurosurg.* – 2012. – Vol. 48(2). – P. 109–117.
24. Desroches J., Jermyn M., Mok K., et al. Characterization of a Raman spectroscopy probe system for intraoperative brain tissue classification // *Biomed. Opt. Express.* – 2015. – Vol. 6(7). – P. 2380.
25. Jermyn M., Desroches J., Mercier J., et al. Raman spectroscopy detects distant invasive brain cancer cells centimeters beyond MRI capability in humans // *Biomed. Opt. Express.* – 2016. – Vol. 7(12). – P. 5129.
26. Zhang Z.-M., Chen S., Liang Y.-Z., et al. An intelligent background-correction algorithm for highly fluorescent samples in Raman spectroscopy // *J. Raman Spectrosc.* – 2009. – Vol. 41(6). – P. 659–669.
27. Bikmukhametova L.R., Romanishkin I.A., Savelieva T.A. et al. Spontaneous Raman Spectroscopy for Intracranial Tumor Diagnostics // *J. Phys. Conf. Ser.* – 2020. – Vol. 1439(1). – P. 012038.
28. Osmakov I.A., Savelieva T.A., Loschenov V.B., et al. Cluster analysis of the results of intraoperative optical spectroscopic diagnostics in brain glioma neurosurgery // *Biomed. Photonics.* – 2018. – Vol. 7(4). – P. 23–34.
19. Koljenović S., Choo-Smith L.-P., Schut T.C.B., Kros J.M., van den Berge H.J., Puppels G.J. Discriminating vital tumor from necrotic tissue in human glioblastoma tissue samples by Raman spectroscopy, *Lab. Investig.*, 2002, vol. 82 (10), pp. 1265–1277.
20. Krafft C., Neudert L., Simat T., Salzer R. Near infrared Raman spectra of human brain lipids, *Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2005, vol. 61 (7), pp. 1529–1535.
21. Krafft C., Sobottka S.B., Schackert G., Salzer R. Near infrared Raman spectroscopic mapping of native brain tissue and intracranial tumors, *Analyst*, 2005, vol. 130 (7), pp. 1070–1077.
22. Köhler M., Machill S., Salzer R., Krafft C. Characterization of lipid extracts from brain tissue and tumors using Raman spectroscopy and mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2009, vol. 393 (5), pp. 1513–1520.
23. Leslie D.G., Kast R.E., Poulik J.M., Rabah R., Sood S., Auner G.W., et al. Identification of pediatric brain neoplasms using raman spectroscopy, *Pediatr. Neurosurg.*, 2012. vol. 48 (2), pp. 109–117.
24. Desroches J., Jermyn M., Mok K., Lemieux-Leduc C., Mercier J., St-Arnaud K. et al. Characterization of a Raman spectroscopy probe system for intraoperative brain tissue classification, *Biomed. Opt. Express*, 2015, vol. 6 (7), pp. 2380.
25. Jermyn M., Desroches J., Mercier J., St-Arnaud K., Guiot M.-C., Leblond F., et al. Raman spectroscopy detects distant invasive brain cancer cells centimeters beyond MRI capability in humans, *Biomed. Opt. Express*, 2016, vol. 7 (12), pp. 5129.
26. Zhang Z.-M., Chen S., Liang Y.-Z., Liu Z.-X., Zhang Q.-M., Ding L.-X., et al. An intelligent background-correction algorithm for highly fluorescent samples in Raman spectroscopy, *J. Raman Spectrosc.*, 2009, vol. 41 (6), pp. 659–669.
27. Bikmukhametova L.R., Romanishkin I.A., Savelieva T.A., Skobeltsin A.S., Maklygina Yu.S., Loschenov V.B., et al. Spontaneous Raman Spectroscopy for Intracranial Tumor Diagnostics, *J. Phys. Conf. Ser.*, 2020, vol. 1439 (1), 012038.
28. Osmakov I.A., Savelieva T.A., Loschenov V.B., Goryajnov S.A., Potapov A.A. Cluster analysis of the results of intraoperative optical spectroscopic diagnostics in brain glioma neurosurgery, *Biomed. Photonics*, 2018, vol. 7 (4), pp. 23–34.

ВОЗМОЖНОСТИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Шинкарев^{1,2}, В.А. Борисов^{1,2}, С.В. Болдырев¹,
В.Н. Подольский¹, З.И. Абдурашидов¹, А.П. Загадаев^{1,2}, О.Н. Клычева¹

¹Липецкий областной онкологический диспансер, Липецк, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Резюме

Авторы рассматривают возможности обезболивания при фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей визуальных локализаций на основе анализа данных 102 пациентов. Среди пациентов, включенных в выборку, у 62 верифицирован базальноклеточный рак кожи, у 10 – плоскоклеточный рак кожи, у 10 – рак слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, у 8 – лейкоплакия и дисплазия слизистой оболочки полости рта, у 6 – рак нижней губы, у 4 – рак молочной железы, у 2 – новообразования иных локализаций.

У 15 пациентов для обезболивания применяли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), у 69 – сочетание НПВС со слабыми опиоидами (трамадолом), у 14 – проводниковую анестезию, у 4 ФДТ проводили под общим обезболиванием.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась в процессе проведения лазерного облучения опухоли по шкале вербальных оценок (ШВО). Отсутствие болевых ощущений зафиксировано в 9% наблюдений. Слабую боль отмечали в 58% наблюдений, умеренную боль – в 20%, сильную боль – в 10%, очень сильную боль – в 3% наблюдений.

Степень выраженности болевого синдрома при проведении ФДТ зависит от распространенности поражения, гистологической формы опухоли и способа обезболивания. НПВС в самостоятельном варианте или в сочетании с опиоидным анальгетиком позволяют эффективно контролировать болевой синдром при ФДТ базальноклеточного рака кожи в 89%, плоскоклеточного рака кожи – в 66% наблюдений. Проводниковая анестезия позволяет купировать болевой синдром при проведении ФДТ опухолей орофарингеальной области.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, боль, анестезия, рак кожи, рак полости рта, лейкоплакия полости рта.

Для цитирования: Шинкарев С.А., Борисов В.А., Болдырев С.В., Подольский В.Н., Абдурашидов З.И., Загадаев А.П., Клычева О.Н. Возможности обезболивания при фотодинамической терапии // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 13–20. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-3-13-20.

Контакты: Загадаев А.П., e-mail: liponkology@mail.ru

POSSIBILITIES OF PAIN MANAGEMENT DURING PHOTODYNAMIC THERAPY

Shinkarev S.A.^{1,2}, Borisov V.A.^{1,2}, Boldyrev S.N.¹,
Podolsky V.N.¹, Abdurashidov Z.I.¹, Zagadaev A.P.^{1,2}, Klycheva O.N.¹

¹Lipetsk State Oncology Clinic, Lipetsk, Russia

²Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract

The authors consider the possibilities of pain management during photodynamic therapy (PDT) of visible tumors based on the observation of 102 patients. Of the total number of patients, 62 had verified basal cell skin cancer, 10 people - squamous cell skin cancer, another 10 - oral and oropharynx mucosa cancer, 8 - oral leukoplakia and dysplasia, in 6 - lower lip cancer, in 4 - breast cancer, in 2 - other localizations of neoplasms. In 15 patients, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) were used as pain management, in 69 - a combination of NSAID with tramadol, in 14 - nerve block anesthesia, in 4 - PDT was performed under general anesthesia.

The intensity of pain syndrome during laser irradiation of the tumor was assessed on the verbal rating scale (VRS). The absence of pain was recorded in 9% of cases. Mild pain was noted by 58% of patients, moderate pain - 20%, severe pain - 10%, very severe pain was noted by 3% of patients.

The degree of expression of pain syndrome during PDT depends on the incidence of a lesion, histological form of tumor, and method of anesthesia. NSAID alone, or in combination with an opioid analgesic, allows effective control of pain syndrome in PDT of basal cell skin cancer in 89%, in PDT of squamous cell skin cancer in 66% of observations. Nerve block anesthesia allows stopping pain syndrome during PDT of oropharyngeal tumors.

Keywords: photodynamic therapy, pain, anesthesia, skin cancer, oral cancer, oral leukoplakia.

For citations: Shinkarev S.A., Borisov V.A., Boldyrev S.N., Podolsky V.N., Abdurashidov Z.I., Zagadaev A.P., Klycheva O.N. Possibilities of pain management during photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 13–20 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-3-13-20.

Contacts: Zagadaev A.P., e-mail: liponkology@mail.ru

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – динамично развивающийся современный метод лечения злокачественных новообразований и ряда предопухолевых заболеваний/состояний (лейкоплакии и дисплазии слизистой оболочки полости рта, актинический кератоз кожи, крауроз вульвы и др.) [1]. Одним из важных практических аспектов применения ФДТ опухолей в клинической практике является проблема обезболивания. Для обезболивания при проведении ФДТ не рекомендовано прибегать к местной инфильтрационной анестезии, поэтому наиболее часто применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), опиоидные анальгетики (трамадол, промедол), седативные медикаменты (фенозепам, ди-медрол, реланиум), вводимые парентерально за 40–60 мин до начала процедуры. При локализации опухолей на коже и слизистых оболочках могут использоваться местные анестетики в виде мази (на кожу) или орошения слизистой оболочки раствором лидокаина [2]. В некоторых случаях ФДТ проводят под спинальной анестезией или под наркозом, также применяют охлажденный воздух, проводниковую анестезию [3].

Интенсивность болевого синдрома возрастает по мере увеличения плотности мощности лазерного излучения и при большой площади воздействия [4, 5]. Кроме того, для ряда фотосенсибилизаторов – производных фталоцианина, М-тетрагидроксофенил хлорина (mTHPC), отмечена большая выраженность болевого синдрома во время лазерного облучения [6]. Недостаточный уровень обезболивания может привести к отказу пациентов от продолжения лечения [7].

Значительную долю больных, получающих ФДТ, составляют лица пожилого и старческого возраста. У таких пациентов, как правило, имеются многочисленные сопутствующие заболевания, ограничивающие применение НПВС и опиоидных анальгетиков. Пожилые люди часто не готовы терпеть минимальные болевые ощущения, связанные с проведением ФДТ. Локализация опухолей на слизистой оболочке полости рта, ротоглотки, на нижней губе, половых органах обуславливает высокую интенсивность болевого синдрома при реализации фотодинамической реакции.

Материалы и методы

В наше исследование включено 102 пациента, пролеченных с помощью ФДТ. Лечение проводилось

в Липецком областном онкологическом диспансере с января 2017 г. по сентябрь 2019 г. Использовали фотосенсибилизаторы хлоринового ряда: радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011) в дозе 1,0–1,2 мг/кг массы тела, фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012) из расчета 2,0–2,5 мг/кг массы тела, фоторан е6 (ООО «Компания «ДЕКО», Россия, регистрационное удостоверение № ЛП-004885, от 13.06.2018) в дозе 2,0–2,5 мг/кг массы тела. Рассчитанную дозу препарата растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводили внутривенно капельно в течение 30 мин. Экспозиция фотосенсибилизатора составляла 3 ч. Для облучения применяли лазер «МИЛОН-ЛАХТА» (ООО «Милон Лазер», Россия) с длиной волны 662 нм. Облучение опухолей проводили с применением макро- и микролинзы.

В исследование были включены 102 пациента, из них у 62 верифицирован базальноклеточный рак кожи, у 10 – плоскоклеточный рак кожи, у 10 – рак слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, у 8 – лейкоплакия и дисплазия слизистой оболочки полости рта, у 6 – рак нижней губы, у 4 – внутрикожные метастазы рака молочной железы, у 2 – другие локализации патологического процесса. В 40% наблюдений ФДТ проводилась по поводу рецидива новообразования. Возраст 69% пациентов на момент лечения был 70 лет и старше.

Средний диаметр патологического очага составлял $34 \pm 27,8$ мм, среднее число очагов на одного пациента – 1,3. В 55% наблюдений диагноз верифицирован цитологически, в 45% – гистологически. Среднее число полей облучения на одного пациента составило 2,7, средний диаметр поля облучения – $27 \pm 12,5$ мм. Плотность мощности лазерного излучения соответствовала 469 ± 261 мВт/см², плотность дозы на одно поле – $258 \pm 99,7$ Дж/см².

Интенсивность болевого синдрома оценивалась в процессе проведения лазерного облучения опухоли по шкале вербальных оценок (ШВО): 0 – нет боли, 1 балл – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная, 4 – очень сильная или невыносимая боль (рис. 1) [8].

Результаты и обсуждение

При проведении лазерного облучения опухоли в процессе ФДТ на фоне применения того или иного способа обезболивания отсутствие болевых ощу-

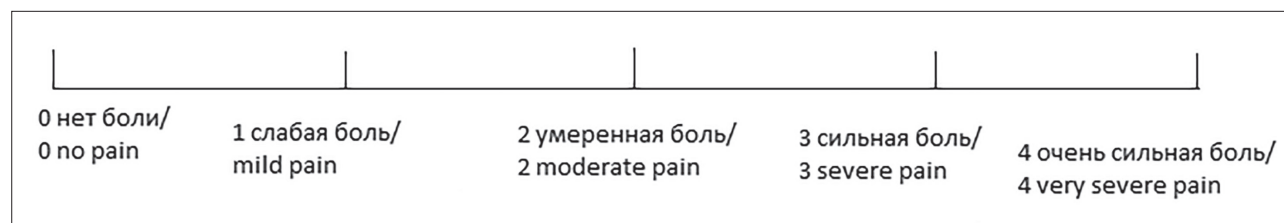


Рис. 1. Шкала вербальных оценок интенсивности болевого синдрома
Fig. 1. A verbal rating scale of pain syndrome intensity

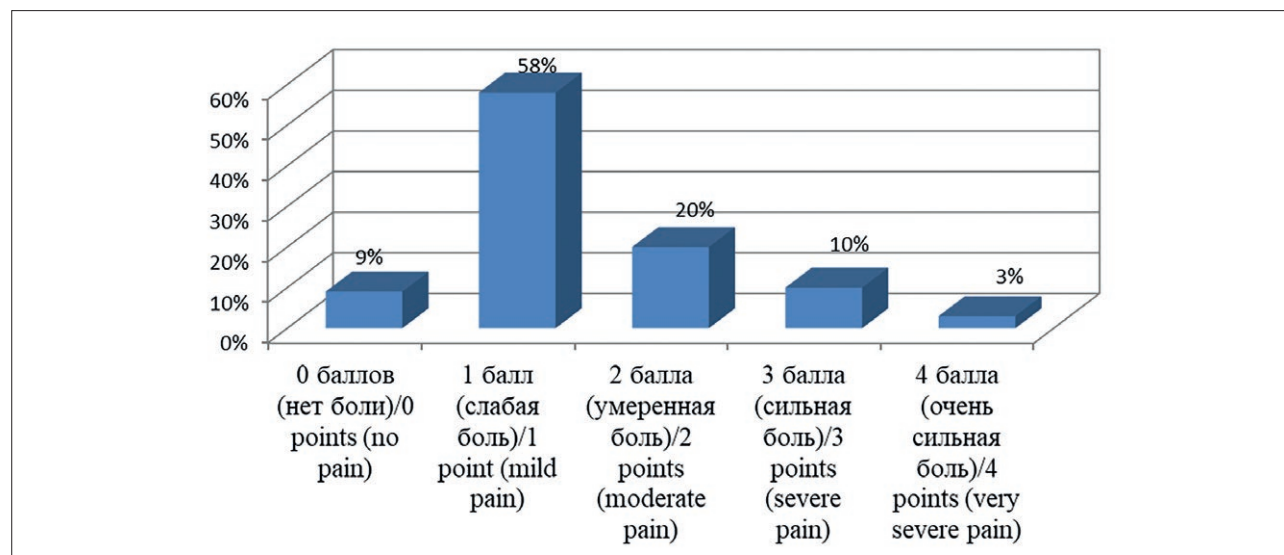


Рис. 2. Интенсивность болевого синдрома по шкале вербальных оценок при проведении фотодинамической терапии (n=102)
Fig. 2. Pain syndrome intensity on the verbal rating scale during photodynamic therapy (n = 102)

щений зафиксировано в 9% случаев, слабую боль отмечали большинство пациентов – 58%, умеренную боль – 20%, сильную боль – 10%, очень сильную боль – 3% больных (рис. 2).

У 15 пациентов для обезболивания применяли НПВС, у 69 – сочетание НПВС с трамadolом, у 14 – выполнялась проводниковая анестезия, у 4 ФДТ проводили под общим обезболиванием. Варианты примененных технологий обезболивания при ФДТ в зависимости от локализации и гистологической формы опухоли представлены на рис. 3.

При анализе факторов, влияющих на интенсивность болевого синдрома, было установлено, что наименее выраженный болевой синдром (0–1 балл) наблюдали при лечении базальноклеточного рака кожи (89%), рака слизистой оболочки полости рта и глотки (100%), рака нижней губы (92%); тогда как при лечении плоскоклеточного рака кожи данный показатель составил 66%, а при ФДТ лейкоплакии и дисплазии слизистой оболочки полости рта – 78% (табл.).

Данный факт обусловлен тем, что при лечении больных раком слизистой оболочки полости рта и глотки,

раком нижней губы мы широко применяли проводниковую анестезию, которая позволяла добиться хорошего контроля болевого синдрома. При лейкоплакии слизистой оболочки полости рта часто наблюдается распространенный процесс, вовлекающий различные анатомические отделы на значительной площади, что затрудняет выполнение проводниковой анестезии и обуславливает относительно высокий уровень болевой импульсации. Более высокий уровень болевого синдрома при проведении ФДТ по поводу плоскоклеточного рака кожи связан со значительно большими размерами очагов поражения и глубокой инфильтрацией опухолью подлежащих тканей по сравнению с наблюдаемыми при базальноклеточным раком (табл.).

Используемый фотосенсибилизатор не оказывал влияния на интенсивность болевого синдрома, поскольку в нашем исследовании все применяемые препараты относились к производным хлорина еб.

Выраженный болевой синдром в процессе проведения ФДТ увеличивает время лечения, так как возникает необходимость делать перерывы в процессе лазерного облучения опухоли. У 2 пациентов

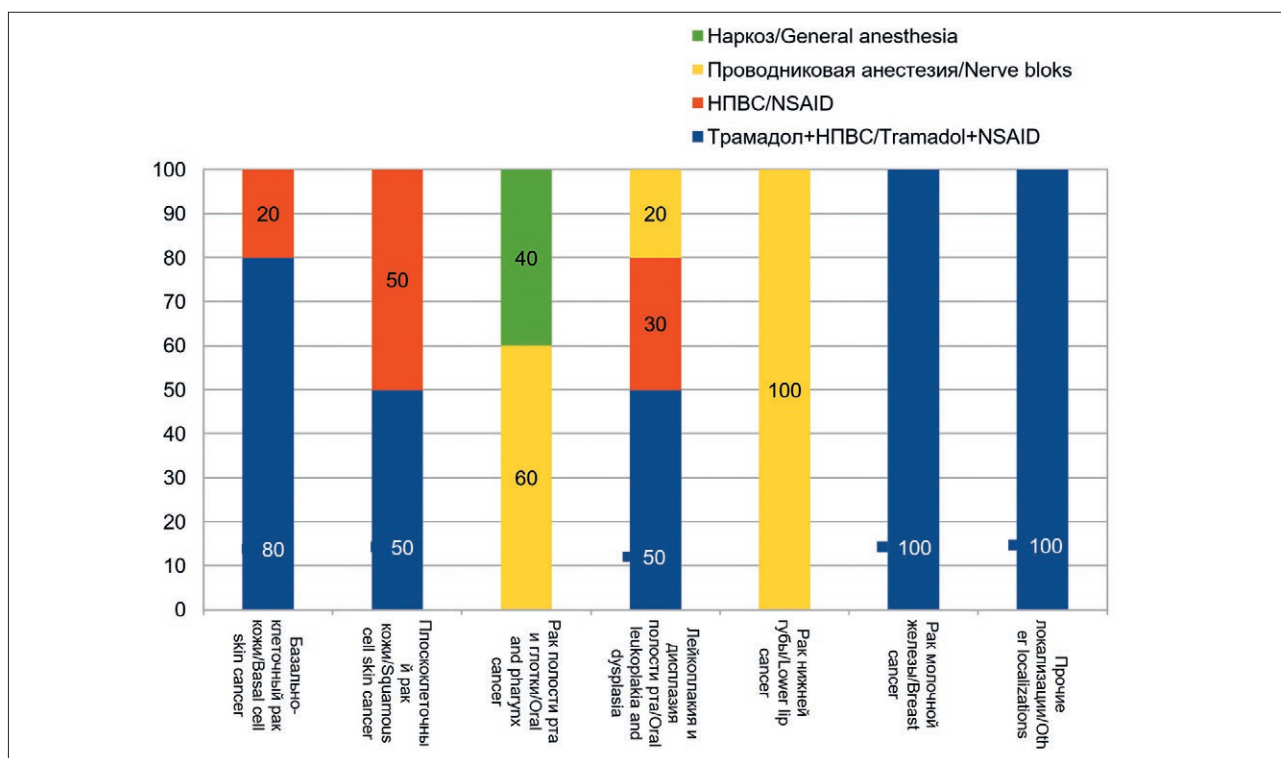


Рис. 3. Соотношение методов обезболивания при ФДТ различных нозологических форм опухолей
Fig. 3. Percentage of anesthesia methods used during PDT of various nosological forms of tumors

с плоскоклеточным раком кожи головы II стадии нам не удалось завершить сеанс лазерного облучения из-за выраженного болевого синдрома и отказа от продолжения процедуры на фоне обезболивания трамадом в сочетании с НПВС.

Несмотря на отсутствие рекомендаций по применению местной инфильтрационной анестезии при ФДТ, она была выполнена 4 пациентам, у которых болевой синдром не купировался НПВС и опиоидными анальгетиками. Больные относились к возрастной категории старше 80 лет и лечились по поводу злокачественных новообразований кожи головы или туловища I – II стадии. В качестве анестетика использовали 0,2% раствор ропивакаина, который вводили в подкожную жировую клетчатку под опухоль без образования «лимонной корки». Болевой синдром удалось купировать и подвести запланированную дозу лазерного излучения. Полная резорбция опухоли достигнута у всех 4 больных.

В 14 наблюдениях нами была применена проводниковая анестезия при ФДТ опухолей орофарингеальной области, поскольку лечение новообразований данной локализации сопровождается значительным болевым синдромом, который плохо контролируется системным введением анальгетиков и седативных препаратов. В качестве анестетика использовали 0,2% раствор ропивакаина.

Ропивакаин – местный анестетик амидного типа длительного действия. Обратимо блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы и, таким образом, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. Проводниковая анестезия не нарушает кровоснабжение и оксигенацию опухолевой ткани, что является необходимым условием для развития фотодинамической реакции. Длительность действия ропивакаина составляет не менее 4–6 ч, что позволяет преодолеть период наиболее выраженной болевой импульсации.

При раке нижней губы применяли мандибулярную анестезию в комбинации с подбородочной (ментальной). Мандибулярную анестезию выполняли следующим образом. Пальпаторно определяли указательным пальцем передний край ветви нижней челюсти, внутри от которой нащупывали позадиомюлярную ямку, а за ней височный гребень, служащий ориентиром для места вкола иглы (рис. 4). Инъектор располагали на уровне премоляров противоположной стороны, вкалывали иглу внутри от височного гребешка на расстоянии 0,5–1 см выше жевательных поверхностей нижних моляров, направляя иглу от 2-го премоляра противоположной стороны наружу и кзади до соприкосновения с костью. Сразу после прокола вводили 0,5 мл анестетика для обе-

Таблица

Исходные данные пациентов с отсутствием и слабой выраженностью болевого синдрома при фотодинамической терапии

Table

Initial data for patients with absent or mild pain syndrome during photodynamic therapy

Нозологическая форма Nosological form	Возраст (лет)* Age (years)*	Среднее число полей облучения (абс. ч.) Average number of irradiated areas	Средний размер очага (мм) Average focus size (mm)	Плотность дозы (Дж/см²)* Dose density (J/cm²)*	Плотность мощности (мВт/см²)* Power density (mW/cm²)*	Доля пациентов с оценкой болевого синдрома 0–1 балл (%) The proportion of patients with a pain score of 0–1 points
Базальноклеточный рак кожи (n=62) Basal cell skin cancer (n = 62)	74,5/78	2,6	23,8	293/300	524/509	89
Плоскоклеточный рак кожи (n=10) Squamous cell skin cancer (n = 10)	76,7/79	4,5	91,6	356/350	280/194	66
Рак слизистой оболочки полости рта и глотки (n=10) Oral and oropharynx mucosa cancer (n = 10)	61,3/64,5	3,0	22,5	282/290	401/380	100
Рак нижней губы (n=6) Lower lip cancer (n=6)	76,1/79,4	2,7	20,7	280/300	477/440	92
Лейкоплакия и дисплазия слизистой оболочки полости рта (n=8) Oral leukoplakia and dysplasia (n=8)	64,8/67	5,4	17,5	108/70	528/477	78

Примечание: * – среднее значение/медиана
Note: * – average value/median

зболивания язычного нерва. Продвинув иглу вглубь еще на 2 см и достигнув костного желобка, вводили оставшуюся часть раствора анестетика для выключения нижнего альвеолярного нерва [9, 10]. Зона обезболивания мандибулярной анестезии: слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти от больших до малых коренных зубов соответствующей стороны, передние 2/3 боковой поверхности языка и половина нижней губы.

Для выполнения ментальной анестезии вкол иглы осуществляли в переходную складку нижней губы между 2-ым премоляром и 1-ым моляром, продвигали иглу на 1–2 см до соприкосновения с костью и выпускали анестетик. Зона обезболивания: фронтальный участок мягких тканей половины нижней губы, слизистая оболочка преддверия рта от 2-го премоляра до 1-го резца противоположной стороны, слизистая оболочка альвеолярного отростка на стороне анестезии.

Для обезболивания слизистой оболочки щеки дополнительно к мандибулярной анестезии выполняли анестезию щечного нерва либо торусальную анестезию, а при локализации опухоли в верхне-задних отделах полости рта (задние отделы альвеолярного отростка верхней челюсти, слизистая оболочка переходной складки и верхне-задняя часть слизистой оболочки щеки) выполняли туберальную анестезию.

Анестезию щечного нерва выполняли по следующей методике. Делали вкол иглы в область переднего края венечного отростка на уровне жевательной поверхности верхних моляров в слизистую оболочку щеки, направляя шприц с противоположной стороны. Продвигали иглу на 1,0–1,5 см до переднего края венечного отростка и вводили 1–2 мл анестетика. Зона обезболивания: слизистая оболочка и кожа щеки.

При проведении торусальной анестезии обезболивающий раствор вводили в область нижнечелюст-



Рис. 4. Выполнение мандибулярной анестезии
Fig. 4. Mandibular anesthesia procedure



Рис. 5. Выполнение торусальной анестезии
Fig. 5. Torus anesthesia procedure



Рис. 6. Выполнение туберальной анестезии
Fig. 6. Tuberal anesthesia procedure

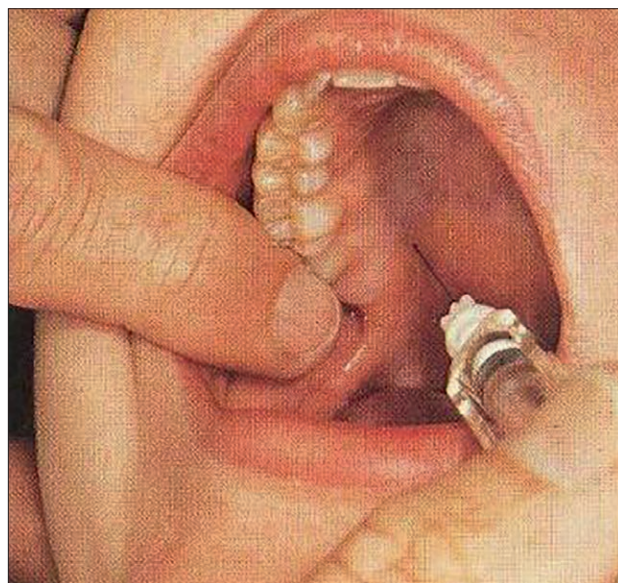


Рис. 7. Выполнение палатинальной анестезии
Fig. 7. Palatine anesthesia procedure

ного валика. Он находится в месте соединения костных гребешков, идущих от венечного и мыщелкового отростков, выше и кпереди от костного язычка нижней челюсти. Ниже и кнутри от валика располагаются нижний альвеолярный, язычный и щечные нервы, окруженные рыхлой клетчаткой. При введении анестетика в данную зону эти нервы могут быть выключены одновременно. Шприц располагают на молярах противоположной стороны. Вкол иглы делают в бороздку, образованную латеральным скатом крыло-

видно-нижнечелюстной складки и щекой, на расстоянии 0,5 см ниже жевательной поверхности верхнего 3-го моляра (рис. 5) [9, 10]. Иглу продвигают до кости на 0,25–2 см и вводят 1,5–2 мл анестетика (выключение нижнего альвеолярного и щечного нервов). Выводят иглу на несколько миллиметров в обратном направлении и вводят 0,5–1,0 мл анестетика (выключение язычного нерва). Зона обезболивания: все зубы соответствующей половины, костная ткань альвеолярного отростка нижней челюсти, десна с вестибулярной

и язычной сторон, слизистая оболочка подъязычной области, передние 2/3 языка, кожа и слизистая оболочка нижней губы, кожа подбородка соответствующей стороны, слизистая оболочка и кожа щеки.

Туберальную анестезию выполняли по следующей методике: при полуоткрытом рте щеку кнаружи отводят шпателем или зеркалом. Иглу располагают под углом 45° к гребню альвеолярного отростка, скос ее должен быть обращен к кости. Вкол иглы производят на уровне коронки второго большого коренного зуба или между вторым и третьим большими коренными зубами в слизистую оболочку, отступая от переходной складки на 0,5 см кнаружи (рис. 6) [9, 10]. Иглу продвигают вверх, назад и внутрь на глубину 2,5 см, отводя шприц кнаружи, чтобы игла все время располагалась как можно ближе к кости. Это в известной мере предотвращает повреждение артерий, вен крыловидного венозного сплетения и кровоизлияние в окружающие ткани. После введения 2 мл обезболивающего раствора анестезия наступает через 7–10 мин.

При отсутствии больших коренных зубов ориентируются по скулоальвеолярному гребню, идущему от скулового отростка верхней челюсти к наружной поверхности альвеолярного отростка, расположенного на уровне первого большого коренного зуба. Вкол иглы делают позади скулоальвеолярного гребня, что соответствует середине коронки отсутствующего второго большого коренного зуба. Зона обезболивания включает надкостницу альвеолярного отростка верхней челюсти и покрывающую ее слизистую оболочку в области этих зубов с вестибулярной стороны; слизистую оболочку и костную ткань задненаружной стенки верхнечелюстной пазухи. Задняя граница зоны обезболивания постоянна. Передняя граница может проходить по середине коронки первого большого коренного зуба или доходить до середины первого малого коренного зуба.

При опухолях передних отделов дна полости рта выполняли мандибулярную анестезию с двух сторон с дополнительным выключением язычного нерва в области челюстно-язычного желобка. Методика проведения анестезии язычного нерва следующая. Шпателем отводят язык в противоположную сторону и делают вкол иглы в слизистую оболочку челюстно-язычного желобка на уровне середины коронки нижнего 3-го моляра, где нерв залегает очень поверхностно. Вводят 2 мл анестетика. Зона обезболивания: слизистая оболочка подъязычной области, передние 2/3 языка.

В случае локализации опухоли в области мягкого неба проводили палатинальную (небную) анестезию. При данной анестезии в области большого небного отверстия блокируют большой небный нерв. Для этого анестетик надо ввести в область большого небного отверстия. Оно располагается на уровне середины ко-

ронки 3-го большого коренного зуба, при отсутствии последнего – кзади и кнутри от 2-го большого коренного зуба или на 0,5 см кпереди от границы твердого и мягкого неба. Для определения проекции большого небного отверстия на слизистую оболочку твердого неба надо провести две взаимопересекающиеся линии: одну параллельно границе твердого и мягкого неба на уровне середины коронки 3-го большого коренного зуба от десневого края до средней линии верхней челюсти соответствующей стороны (следует помнить, что верхняя челюсть – парная кость), другую – через середину первой и перпендикулярно к ней (спереди назад). Точка пересечения этих двух линий будет соответствовать проекции большого небного отверстия.

Методика проведения палатинальной анестезии следующая. При широко открытом рте вкол иглы производят на расстоянии 1 см кпереди и кнутри от проекции небного отверстия на слизистую оболочку, то есть отступая к средней линии (рис. 7). Иглу продвигают вверх, несколько кзади и кнаружи до соприкосновения с костью. Вводят 0,5 мл анестетика. Через 3–5 мин наступает анестезия. Зона обезболивания при небной анестезии: слизистая оболочка твердого и мягкого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти с небной стороны от 3-го большого коренного зуба до середины коронки клыка [9, 10].

В группе пациентов с применением проводниковой анестезии интенсивность болевого синдрома варьировала от 0 до 1 балла; у всех больных удалось подвести запланированную дозу лазерного излучения в полном объеме.

Показаниями для проведения ФДТ под наркозом были рецидивные опухоли полости рта и ротоглотки при наличии тризма жевательной мускулатуры, послеоперационной рубцовой деформации зоны облучения и труднодоступной анатомической локализации патологического процесса.

Заключение

Степень выраженности болевого синдрома при проведении ФДТ зависит от гистологической формы опухоли, распространенности поражения и способа обезболивания. Наиболее выраженный болевой синдром наблюдается при проведении ФДТ плоскоклеточного рака кожи, лейкоплакии и дисплазии слизистой оболочки полости рта. НПВС в самостоятельном варианте или в сочетании с опиоидным анальгетиком позволяют эффективно контролировать болевой синдром при ФДТ базальноклеточного рака кожи в 89% случаев, при ФДТ плоскоклеточного рака кожи – в 66%. Проводниковая анестезия позволяет купировать болевой синдром при проведении ФДТ опухолей орофарингеальной области. Обезболивание при ФДТ опухолей визуальных локализаций у пациентов по-

жилого возраста должно проводиться с учетом локализации и распространенности патологического процесса, а также сопутствующей патологии и уровня компенсации гомеостаза.

Проблема обезболивания при проведении ФДТ нуждается в дальнейшей разработке. С целью унифи-

кации подходов к выбору оптимальных методик обезболивания при ФДТ необходима интеграция работы клиницистов из различных центров страны и проведение рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26–37.
2. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 13–20.
3. Klein A., Karrer S., Horner C., Werner A., Heinlin J., Zeman F., Koller M., Landthaler M., Szeimies R.-M., Gruber M., Graf B., Hansen E., Kersch C. Comparing cold-air analgesia, systemically administered analgesia and scalp nerve blocks for pain management during photodynamic therapy for actinic keratosis of the scalp presenting as field cancerization: a randomized controlled trial // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – vol. 173(1). – P. 192–200.
4. Fink C., Enk A., Gholam P. Photodynamic therapy - Aspects of pain management // *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2015. – Vol. 13(1). – P. 15–22.
5. Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 4–10.
6. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Рыбкина О.А. Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2014. – Т. 3, № 3. – С. 20–24.
7. Ang J.M., Riaz I.B., Kamal M.U., Paragh G., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy and pain: A systematic review // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2017. – P. 308–344. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.07.002.
8. Ohnhaus E.E., Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale // *Pain*. – 1975. – Vol. 1(4). – P. 379–384.
9. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в 2-х томах. Т.2 / Под ред. В.М. Безрукова, Т.Г. Робустовой. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – 488 с.
10. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 928 с.

REFERENCES

1. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pP. 26–37 (in Russ.).
2. Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for oral leukoplakia, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pP. 13–20 (in Russ.).
3. Klein A., Karrer S., Horner C., Werner A., Heinlin J., Zeman F., Koller M., Landthaler M., Szeimies R.-M., Gruber M., Graf B., Hansen E., Kersch C. Comparing cold-air analgesia, systemically administered analgesia and scalp nerve blocks for pain management during photodynamic therapy for actinic keratosis of the scalp presenting as field cancerization: a randomized controlled trial, *British Journal of Dermatology*, 2015, vol. 173(1), pP. 192–200.
4. Fink C., Enk A., Gholam P. Photodynamic therapy - Aspects of pain, *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2015, vol. 13(1), pP. 15–22.
5. Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. Photodynamic therapy for vulvar leukoplakia, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7, no. 4, pP. 4–10 (in Russ.).
6. Evstifeev S.V., Kulaev M.T., Rybkina O.A. Photodynamic therapy and diagnosis of lower lip cancer with photosense, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, vol. 3, no. 3, pP. 20–24 (in Russ.).
7. Ang J.M., Riaz I.B., Kamal M.U., Paragh G., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy and pain: A systematic review, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, pP. 308–344. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.07.002.
8. Ohnhaus E.E., Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale, *Pain*, 1975, vol. 1(4), pP. 379–384.
9. *Rukovodstvo po khirurgicheskoi stomatologii i chelyustno-litsevoi khirurgii v 2-kh tomakh. T.2* [Guide to surgical dentistry and maxillofacial surgery in 2 volumes. Vol.2] by Bezrukov V.M., Pobustova T.G. as eds. Moscow, Meditsina Publ., 2000. 488 p.
10. *Khirurgicheskaya stomatologiya i chelyustno-litsevaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Surgical dentistry and maxillofacial surgery. National guide] by Kulakov A.A., Robustova T.G., Nerobeev A.I. as eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 928 p.

EVALUATION OF STRONTIUM ALUMINATE PHOSPHORESCENT EFFECT ON BLOOD AS POTENTIAL LIGHT SOURCE FOR PHOTOTHERAPY

Heng Jie Choong, Nursakinah Suardi, Naser M. Ahmed

Universiti Sains Malaysia, School of Physics, 11800, Penang, Malaysia

Abstract

Phototherapy has shown its effect on cell stimulation and inhibition based on Arndt-Schulz model. Even though this therapeutic method has apparent effect, but it has limitations for epithelial application due to limitations on light penetration. Hence, with the ideology of fully overcoming this limitation, phosphorescent powder (strontium aluminate) is proposed as the potential light source that emitting photon from inside the body for phototherapy purposes. The strontium aluminate powder used in the experiment has the highest peak absorption at wavelength around 650 nm and lowest at around 350 nm. According to FESEM images, the powder has the particle size varies from 10 to 50 μm at cubic phase. The assessment is done by studying the effect on erythrocyte after blood plasma is irradiated by strontium aluminate powder's photon. The powder luminesces with a maximum at 491.5 nm when pumped with 473 nm laser at 100 mW in fixed amount of 0.005 ± 0.001 g. Later, it is mixed with centrifuged blood plasma for a predetermined time period (5, 10, 15, and 20 minutes). From this study, it shows that 5 minutes irradiation is the optimum period for erythrocyte in term of morphology enhancement and increase of UV-visible absorption spectrum with at least 21% in comparing with control blood. While the significant increment located at wavelengths 340 nm and 414 nm with both increased by 54% and 41%, respectively. However, for 10 minutes and beyond, the irradiation leads to morphology deterioration while the UV-visible spectrum decrement starts at 15 minutes and beyond. In conjunction, a comparison between blood plasma that either interacted with powder emitting photon or powder with no emission shows that photon emission plays a role in the phototherapy effect.

Keywords: phototherapy, phosphorescent, red blood cells, UV-visible spectroscopy, self-illuminated, laser.

For citations: Heng Jie Choong, Nursakinah Suardi, Naser M. Ahmed. Evaluation of strontium aluminate phosphorescent effect on blood as potential light source for phototherapy, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no 3, pp. 21–29. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–21–29

Contacts: Heng Jie Choong, e-mail: choonghengjie@yahoo.com
Nursakinah Suardi, e-mail: nsakinahsuardi@usm.my

ОЦЕНКА АЛЮМИНАТА СТРОНЦИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИСТОЧНИКА СВЕТА ДЛЯ ФОТОТЕРАПИИ ПО ЕГО ФОСФОРЕСЦЕНТНОМУ ДЕЙСТВИЮ НА КРОВЬ

Heng Jie Choong, Nursakinah Suardi, Naser M. Ahmed

Научный университет Малайзии, Малайзия

Резюме

Несмотря на доказанную эффективность фототерапии, у этого метода есть ограничения для эпителиального применения из-за незначительного проникновения света. Авторами предложен фосфоресцирующий порошок (алюминат стронция) в качестве потенциального источника света, излучающего фотоны изнутри тела для целей фототерапии. Порошок алюмината стронция, использованный в эксперименте, имеет самое высокое пиковое поглощение при длине волны около 650 нм и самое низкое при длине волны около 350 нм. Согласно изображениям автоэлектронной сканирующей микроскопии, порошок имеет размер частиц от 10 до 50 мкм в кубической фазе. Оценка эффективности фототерапии с предложенным соединением проведена путем изучения воздействия на эритроциты облученной порошком плазмы крови. Фосфоресценция порошка с фиксированной массой $0,005 \pm 0,001$ г имеет максимум на длине волны 491,5 нм при накачке лазером с длиной волны 473 нм с мощностью 100 мВт. Затем его смешивают с центрифугированной плазмой крови в течение определенного периода времени (5, 10, 15 и 20 мин). Полученные результаты демонстрируют, что 5-минутное облучение является оптимальным периодом для эритроцитов с точки зрения улучшения морфологии и увеличения спектра поглощения УФ-видимой области по крайней мере на 21% по сравнению с контрольной кровью. При этом значительный прирост приходится на длины волн 340 нм и 414 нм, которые увеличиваются на 54% и 41% соответственно. Однако, для 10 мин и более облучение вызывает ухудшение морфологии, в то время как УФ-видимый спектр уменьшается начиная с 15 мин и позже. В связи с этим изучается сравнение плазмы крови, которая взаимодействовала с фосфоресцирующим порошком, с нефосфоресцирующим порошком, чтобы показать, что излучение играет роль в создании эффекта фототерапии.

Ключевые слова: фототерапия, фосфоресценция, красные кровяные клетки, УФ-спектроскопия, аутофлуоресценция, лазер

Для цитирования: Heng Jie Choong, Nursakinah Suardi, Naser M. Ahmed. Оценка алюмината строция как потенциального источника света для фототерапии по его фосфоресцентному действию на кровь // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 21–29. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-3-21-29

Контакты: Heng Jie Choong, e-mail: choonghengjie@yahoo.com
Nursakinah Suardi, e-mail: nsakinahsuardi@usm.my

Introduction

Phototherapy utilized light to conduct treatment with different light source and variation of parameters such as wavelength, irradiance, pulse structure, coherence, and polarization [1–3]. Initially, laser is widely used as it is thought that the monochromatic and coherence of laser would give extra benefit for treatment. This thought was no longer hold as similar effect is observed by using monochromatic light source like Light Emitting Diodes (LEDs) [4]. The respond of cells, either stimulation or inhibition, is depended on the output power of light which can be described through Arndt-Schulz curve and Arndt-Schulz model. The cells would be stimulated at certain threshold and inhibition is promoted beyond the threshold. From Arndt-Schulz model the parameters for the threshold are wavelength of light, irradiance of light, and the period of irradiation. The absolute Arndt-Schulz model is associated with parameters like wavelengths, tissue types, redox states, and different pulse parameters [3, 5–7].

Several experiments were conducted to observe the phototherapy effect by using different light sources while wavelength of light, irradiance, and exposure time remains the same. The results showed that similar effects can be observed even though different light sources were used [1, 2, 8]. Among the phototherapy treatment, phototherapy towards blood able to show significant effect. A study conducted by Siti Sakinah Mohd Fuad et al. showed that the RBCs of human blood would denature and forming echinocytes after irradiated by 589 nm yellow laser. The formation of echinocytes was caused by the loss of water and potassium, which decreases the generation of Adenosine Triphosphate (ATP). Concurrently, the RBCs' light absorption showed increment after irradiation for 10 minutes till 40 minutes. The decrement of absorbance was observed after the irradiation extended to 50 minutes and beyond. This corresponds to biphasic response of having two, either good or bad, reaction oxygen species (ROS). Mitochondrial would be stimulated on electron transport, which increases ATP production for good ROS. At the same time, the cell would signal and activate redox-sensitive transcription factors. On the contrary, bad ROS occur as the dose increases and lead to the damaging of mitochondria and apoptosis [9]. Another study conducted by Kujawa et al. demonstrated a

visible effect on RBCs' ATPase activities and membrane structure after irradiated with near infrared (810 nm) laser. The irradiation-induced modulation of RBCs membrane which could change the activity of membrane ion pumps and ion flows [10]. The effect towards RBCs can be induced through blood plasma. Mustafa et al. conducted a study on erythrocyte sedimentation rate (EST) after irradiated with low-level laser. The study showed that effective reduction of ESR appeared after the irradiation of laser with a dose of 72 J/cm² at wavelength of 405 nm. Besides, their study showed that whole blood ESR reduction is greatly reduced to less than 51% (from 15±3.7 mm/h to 7.6±2.3 mm/h) in comparison between separated RBCs resuspended in irradiated plasma and separated RBCs resuspended in non-irradiated plasma. Hence, this study suggested that the whole blood ESR effect is mainly induced by the plasma composition [11].

Due to the limitation of light penetration towards the region of interest within the body, phototherapy has been limited for epithelial application. Attempts have been taken by introducing penetrating light in the red or near infrared range, for brain photobiomodulation to relieve brain disorders [12–16]. However, the penetration is still limited to a certain depth depending on the anatomical region. For instance, 808 nm light source has penetration to depth about 40 mm to 50 mm [14, 17, 18]. Alternatively, intracranial method is an approach to overcome the limitation by directly deliver light to the brain with light-optical fiber device. However, this method is associated with risk as minimal surgical stereotactic procedure is needed to insert light-optical device within the brain [12].

Hence, in conjunction to overcome the limitation, it is proposed to use light source, like phosphorescent powder, that could emit light after traveling to the region of interest within the body itself. This paper is assessing phosphorescent powder (strontium aluminate) as the potential light source for phototherapy through *in vitro* blood phototherapy by irradiating blood plasma with RBCs morphology and absorbance spectrum being studied.

Materials and Methods

Characterization of strontium aluminate powder

The absorption of strontium aluminate was evaluated using UV-Visible spectrophotometer at the

range of 200 nm to 800 nm. Emission spectroscopy was used to evaluate the emission of strontium aluminate at the range of 380 nm to 780 nm. XRD was performed in comparison with database compounds. Particle size and crystal structure was observed via FESEM images at 500, 5000, and 10,000 times of magnification.

Preparation of strontium aluminate powder

Strontium aluminate powder used for this study emitted greenish-blue light at the dominant wavelength of 491.5 nm. The powder was transferred to two plain test tubes with each at the weight of 0.005 ± 0.001 g. One of the tubes placed in a dark room to ensure no/minimum exposure of light to prevent charging powder. The second tube was irradiated with 473 nm single longitudinal mode beam blue laser at a constant output of 100 mW for ~15 minutes. Laser was placed at focus distance (~16 cm) when irradiating the powder. The irradiation was done with laser to ensure the powder charged at known constant power, light energy, and period of charging.

Preparation of blood samples

Blood samples of 3 ml were collected randomly from a wide range of patients with unknown information on blood counts and patients' gender. The patients were generally declared fit outpatients at the age group of 20 years old to 70 years old. The EDTA blood sample was partitioned to three aliquots with 1 ml on each tube. One of the aliquots served as control (untreated). The other two were centrifuged to separate blood plasma and RBCs which the plasma later mixed with strontium aluminate powder for interaction.

Irradiation to blood plasma

The centrifuged blood plasmas were mixed with two tubed strontium aluminate powders, respectively. One of the tubed powders emitted photons when interacting with blood plasma. At the same time, the second powders emitted no/minimum light when interacting with blood plasma. Both blood plasmas with powder content interacted for 5, 10, 15, and 20 minutes. Later, the plasmas were mixed back to their respective RBCs for interaction at ~22 minutes.

Observation of RBCs morphology and absorbance spectrum

The morphology of RBCs was observed via an optical microscope at 40 times magnification after blood smearing with a thin film of streaked blood. Blood smearing was done by having a portion of blood dropped near the frosted end of a clean glass slide and second glass slide as a spreader. The absorbance of washed RBCs was measured using a UV-Visible spectrophotometer at the range of 300 nm to 800 nm.

Ethical consideration

This study is ethically approved by Universiti Sains Malaysia Research Ethics Committee under the study code of USM/JEPeM/16060208.

Results and discussion

Optical and structural properties of strontium aluminate powder

The absorbance spectrum for strontium aluminate powder in Fig. 1 shows that it is able to absorb a wide range of spectrum from 200 nm to 800 nm. The absorption appears to be highest at the peak at around 650 nm.

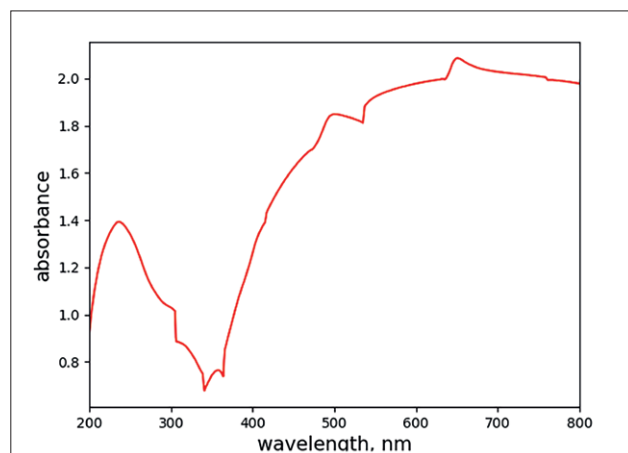


Fig. 1. Absorbance spectrum of strontium aluminate at wavelength of 200 nm to 800 nm. The highest absorption located at around 650 nm and lowest at around 350 nm

Рис. 1. Спектр поглощения алюмината стронция в интервале длин волн от 200 нм до 800 нм

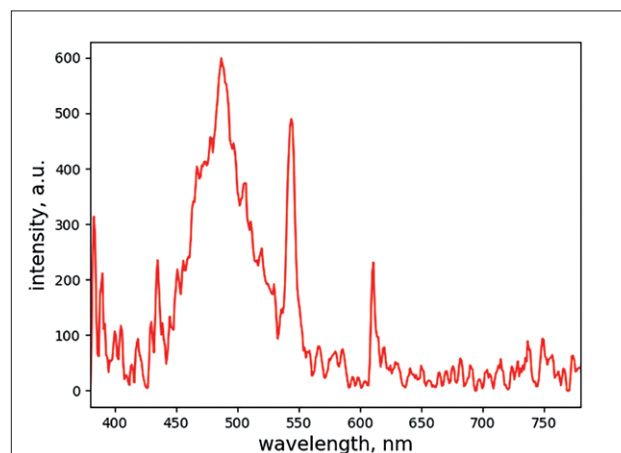


Fig. 2. Emission spectrum of strontium aluminate at wavelength of 380 nm to 780 nm after being irradiated with 473 nm laser. The dominant peak located at 491.5 nm

Рис. 2. Спектр излучения алюмината стронция в интервале длин волн от 380 нм до 780 нм после облучения лазером при длине волны 473 нм

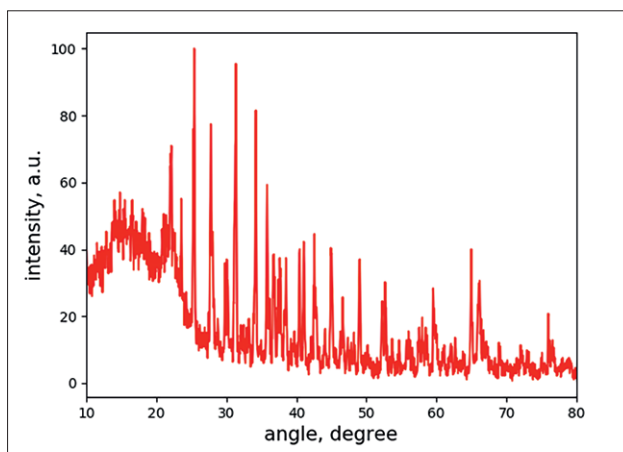


Fig. 3. XRD of strontium aluminate powder

Рис. 3. Рентгеноструктурный анализ порошка алюмината стронция

At the same time, the minimum absorption appears at wavelength around 350 nm, which is represented with a trough. With the presence of the trough, it caused another appearance of a peak at a wavelength of around 250 nm. Notice that the 250 nm peak's absorption is still not as high as other wavelengths ranging from 400 nm to 800 nm.

Simultaneously, the emission spectrum of strontium aluminate powder has a dominant peak at 491.5 nm, as shown in Fig. 2. Hence, with this known information, 473 nm laser was selected as the light source to charge strontium aluminate. This is due to higher light energy is required to allow strontium aluminate powder emitting 491.5 nm cyan (greenish-blue) light [19].

The XRD pattern of the powder is shown in Fig. 3. After comparing with database's (reference code: 00–052–1876) intensity peaks, it shows that the powder is potentially containing strontium, aluminum, and oxygen. In this pattern, the peaks can be indexed based on space group of PMMA with the number of 51 and orthorhombic crystal system. The orthorhombic system can be viewed at the FESEM images shown in Fig. 4a with 10,000 times of magnification. The crystal appears in pack with the size of approximately 4 μm . Fig. 4b and 4c suggested that the particle size varies from 10 μm to 50 μm at cubic phase.

Reaction of blood towards strontium aluminate

Within the absorbance spectrum of RBCs, there are four obvious peaks along the spectrum at wavelength ranging from 300 nm to 800 nm as shown in Fig. 5. The first peak appears at 340 nm, which indicates the maximum carbohydrate metabolism of blood caused by the structural changes of Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) into NADH and Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP) into NADPH through the reduction process. The other three peaks are visible at 414, 542, and 576 nm due to d-f transition of CO-oxyhemoglobin. The intensity of absorbance is linearly dependent by the concentration of solutes within blood samples after irradiation [9, 20, 21].

As shown in Fig. 5, after the blood plasma interacted with the strontium aluminate powder, there is an obvious increment of absorbance intensity with respect to control blood, especially at 340 nm. However, the intensity decrements when photons are emitted from powder, which acts as a light source. This has depicted a biphasic response (hormesis) given off by RBCs as the solely addi-

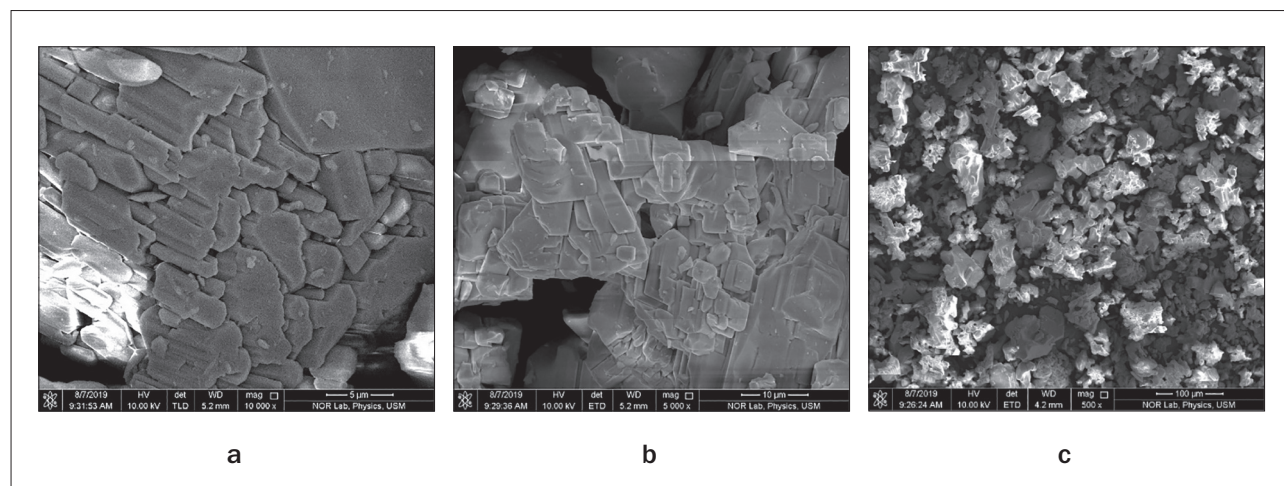


Fig. 4. FESEM images of strontium aluminate with difference magnification:

- a – 10,000 times magnification;
- b – 5,000 times magnification;
- c – 500 times magnification

Рис. 4. Снимки алюмината стронция, полученные на сканирующем электронном микроскопе при различном увеличении:

- a – 10,000-кратное увеличение;
- b – 5,000-кратное увеличение;
- c – 500-кратное увеличение

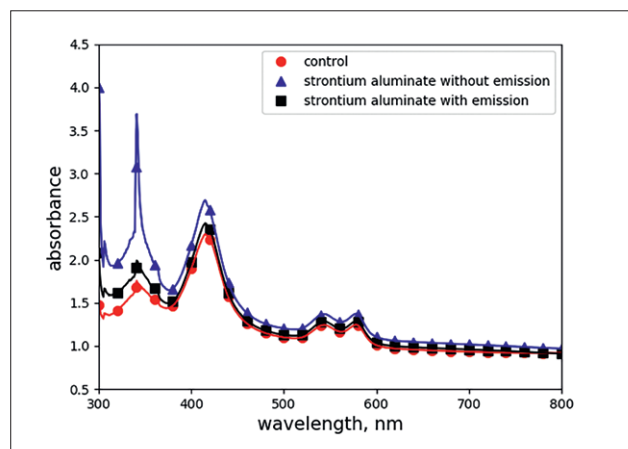


Fig. 5. Absorbance spectrum of RBCs at three conditions (control blood sample, blood sample with plasma interacted with no emission from strontium aluminate powder, and blood sample with plasma interacted with photon emission from powder) at the range of 300 to 800 nm

Рис. 5. Спектр поглощения эритроцитов в трех условиях (контрольная проба крови, проба крови с плазмой, взаимодействующей с неизлучающим порошком алюмината стронция, и проба крови с плазмой, взаимодействующей с фосфоресцирующим порошком) в диапазоне от 300 до 800 нм

tion of powder, either photon emitting or not, changes the environment factor of blood [5–7]. The changes in intensity are associated with the variability of coenzyme in conjunction with echinocytes [22].

Shown in Fig. 6 is the morphology of RBCs with the presence of echinocytes labeled. The number of echinocytes increases along with the present powder and further increased as powder emitting photon. This suggested that the increment at 340 nm is due to the production of NADPH in preventing globin from denaturing [22]. Concurrently, a further increase of echinocytes de-

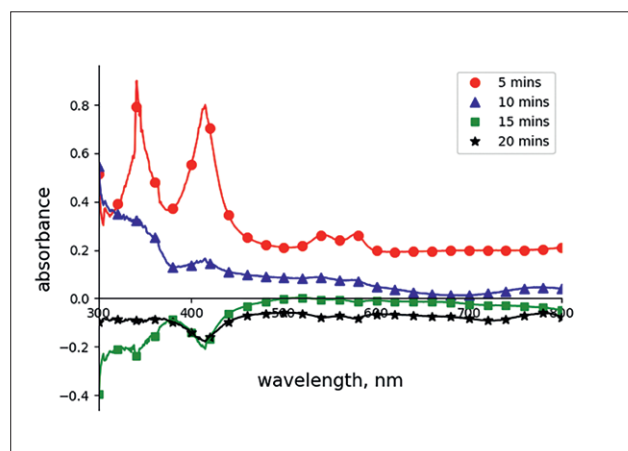
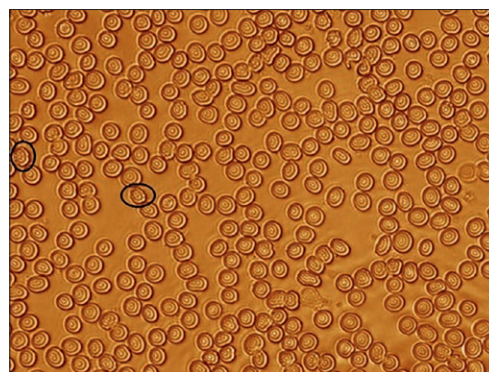
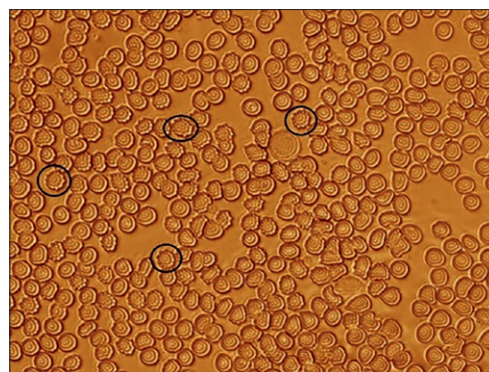


Fig. 7. Absorbance spectrum of RBCs after interacted with photon emitting strontium aluminate powder for 5, 10, 15, and 20 minutes

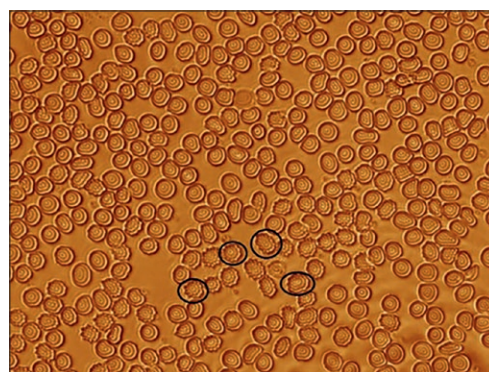
Рис. 7. Спектр поглощения эритроцитов после взаимодействия с фосфоресцирующим порошком алюмината стронция в течение 5, 10, 15 и 20 мин



a



b



c

Fig. 6. RBCs morphology for control blood samples and blood samples that the blood plasma interacted with strontium aluminate powder (photon emitting and no photon emitting) for 5 minutes. Some presence of echinocytes are indicated with circles:

- a – control blood samples;
- b – blood plasma interacted with photon emitting strontium aluminate powder;
- c – blood plasma interacted with no photon emitting strontium aluminate powder

Рис. 6. Морфология эритроцитов для контрольных образцов крови и образцов крови после взаимодействия плазмы с порошком алюмината стронция:

- a – контрольные образцы крови;
- b – после взаимодействия плазмы крови с фосфоресцирующим порошком алюмината стронция;
- c – после взаимодействия плазмы крови с неизлучающим порошком алюмината стронция

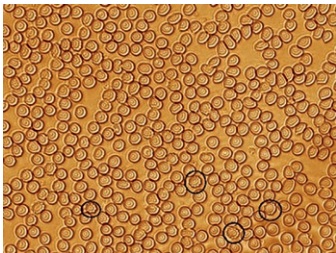
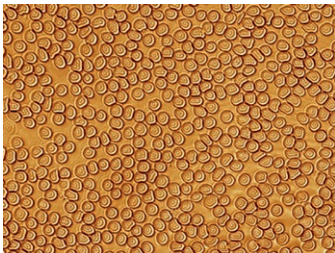
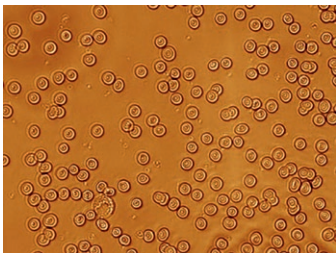
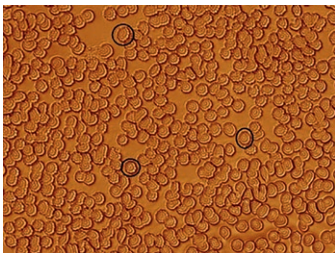
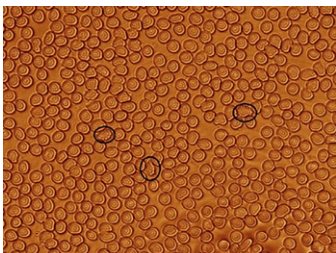
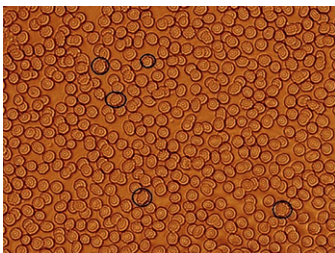
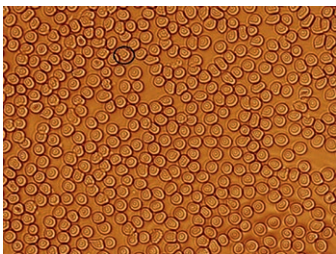
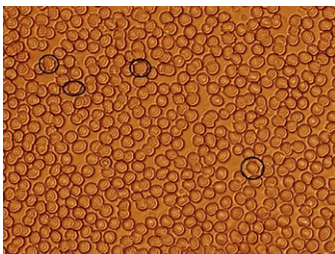
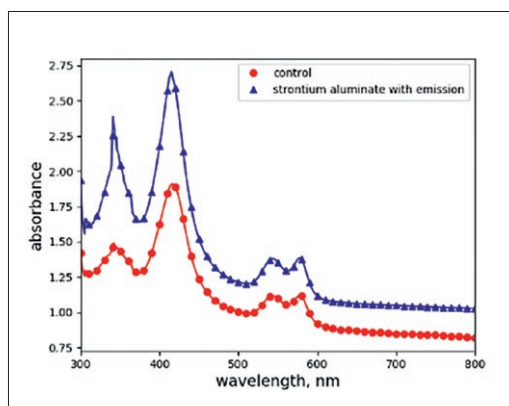
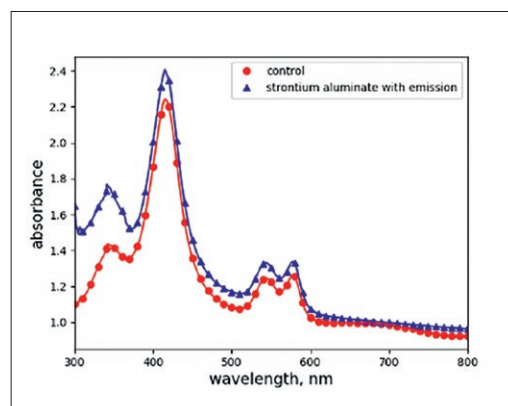
Period, minutes	Control Blood Контрольные образцы крови	Irradiated Blood Облученная кровь
5	 a(i): Before irradiation some echinocytes are presented. a(i): До облучения обнаруживаются эхиноциты	 a(ii): After irradiation no echinocyte is observed. a(ii): После облучения эхиноциты отсутствуют
10	 b(i): Before irradiation no echinocyte is observed. b(i): До облучения эхиноциты отсутствуют	 b(ii): After irradiation echinocytes are observed. b(ii): После облучения обнаруживаются эхиноциты
15	 c(i): Before irradiation small number of echinocytes are observed. c(i): До облучения обнаруживается незначительное количество эхиноцитов	 c(ii): After irradiation increase number of echinocytes are observed. c(ii): После облучения количество эхиноцитов увеличено
20	 d(i): Before irradiation small number of echinocytes are observed. d(i): До облучения обнаруживается незначительное количество эхиноцитов	 d(ii): After irradiation increase number of echinocytes are observed. d(ii): После облучения количество эхиноцитов увеличено

Fig. 8. RBCs morphology for control blood and blood, which has its plasma interact with photon emitting strontium aluminate. The interaction (irradiation) period is shown in the “Period” column with values of 5, 10, 15, and 20 minutes. Some echinocytes are indicated with circles

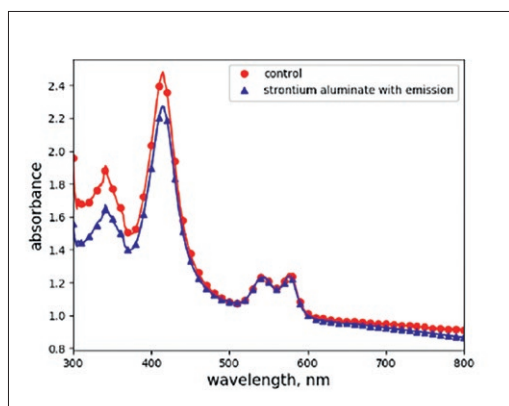
Рис. 8. Морфология эритроцитов для контроля крови и крови, в плазме которой происходит взаимодействие с испущенными алюминатом стронция фотонами. Период взаимодействия (облучения) показан в столбце “период”, который включает в себя 5, 10, 15 и 20 минут. Некоторые эхиноциты обозначены кружочками



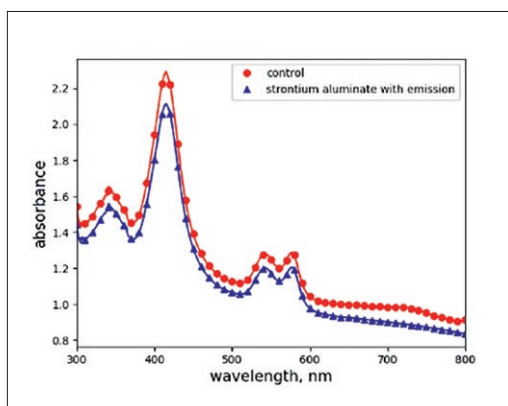
(a): Blood plasma irradiated for **5 minutes**. Absorbance for irradiated blood has increased compare to the control blood.
(a): Плазму крови облучали в течение **5 мин.** Поглощение облученной крови увеличилось по сравнению с контрольной кровью



(b): Blood plasma irradiated for **10 minutes**. Absorbance for irradiated blood has slightly increased compare to the control blood.
(b): Плазму крови облучали в течение **10 мин.** Поглощение для облученной крови несколько увеличилось по сравнению с контрольной кровью.



(c): Blood plasma irradiated for **15 minutes**. Absorbance for irradiated blood has decreased compare to the control blood.
(c): Плазму крови облучали в течение **15 мин.** Поглощение для облученной крови уменьшилось по сравнению с контрольной кровью.



(d): Blood plasma irradiated for **20 minutes**. Absorbance for irradiated blood has decreased compare to the control blood.
(d): Плазму крови облучали в течение **20 мин.** Поглощение для облученной крови уменьшилось по сравнению с контрольной кровью.

Fig. 9. Absorbance spectrum of RBCs for irradiated blood samples and control blood samples. The period of irradiation is stated at each Fig.

Рис. 9. Спектр поглощения эритроцитов для облученных образцов крови и контрольных образцов крови. Период облучения указан на каждом графике

creases the production of ATP [23]. Notice that the effect is observable even though only blood plasma is irradiated. This phenomenon is known as the bystander effect, in which the effect towards RBCs is induced by the changes of blood plasma (medium) after interaction with the powder [24].

Analysis of absorbance and morphology of RBCs

Shown in Fig. 7 is the absorbance after the blood plasma has been irradiated by photon emitted from

strontium aluminate powder for 5, 10, 15, and 20 minutes. The irradiance of powder is kept at constant by having a constant amount in terms of weight and laser power when irradiated. The absorbance appears to be highest after 5 minutes of irradiation and starts to decrease beyond that. This relationship coincides with Arndt-Schulz model, which suggests 5 minutes irradiation is the optimum for stimulation, with the inhibition after 5 minutes.

Based on the RBCs morphology between control blood and irradiated blood, the chemical changes can

be studied. From the morphologies shown in Fig. 8, the morphology has enhanced with the restoration of discocyte state from echinocyte. This restoration can normally be done by in vitro suspending normal plasma, albumin, glucose, gelatin, polyvinyl-pyrrolidone and fixatives such as glutaraldehyde, osmic acid, etc. [25]. This enhancement is observed after 5 minutes of irradiation. However, denaturing occurs after 10 minutes irradiation and beyond.

The presence of echinocytes suggested the decrease of ATP caused by loss of water and potassium in RBCs. Hence, with the improvement of morphology (decrease number of echinocytes) the ATP would be increased [22, 23]. However, at 10 minutes irradiation the denaturing may have underwent the production of NADPH to reduce oxidized glutathione into glutathione with the aim of preventing the denaturing of globin within RBCs [22]. The variation of solutes is shown in conjunction with the absorbance spectrum, as displayed in Fig. 7 [21–23]. The absorbance spectrum in Fig. 7 is obtained by having the subtraction between the irradiated blood's absorbance spectrum (abs_{irr}) with control blood's absorbance spectrum ($abs_{control}$). This is done to examine the sole effect of photon towards blood by eliminating the possible inherent illness from the patients [26]. The equation representation is as followed: $abs_{irr} - abs_{control}$. Individual absorbance spectrums are shown in Fig. 9 for further reference. Notice that the decrease in abs_{irr} with $abs_{control}$ as a reference that results in a negative absorbance shown in Fig. 7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Le Duff F. et al. 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: A randomized study // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 163, № 1. – P. 188–192.
2. Seidman D.S. et al. A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy // *J. Perinatol.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 123–127.
3. Chung H. et al. The nuts and bolts of low-level laser (Light) therapy // *Ann. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 516–533.
4. De Freitas L.F., Hamblin M.R. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy // *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 1–37.
5. Hamblin M.R. et al. Biphasic dose response in low level light therapy - an update // *Dose-Response.* – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 602–618.
6. Mattson M.P. Hormesis defined // *Ageing Res. Rev.* – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 1–7.
7. Sommer A.P. et al. Biostimulatory Windows in Low-Intensity Laser Activation: Lasers, Scanners, and NASA's Light-Emitting Diode Array System // *J. Clin. Laser Med. Surg.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 29–33.
8. Chen H. et al. Quantum dot light emitting devices for photomedical applications // *J. Soc. Inf. Disp.* – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 177–184.
9. Mohd Fuad S.S., Suardi N., Mustafa I.S. In Vitro UV-Visible Spectroscopy Study of Yellow Laser Irradiation on Human Blood // *J. Phys. Conf. Ser.* – 2018. – Vol. 995, № 1.

Conclusion

There is an obvious effect on blood using solely phosphorescent powder as light source for phototherapy. Even though the presence of phosphorescent powder changes the environment factor of blood, which induces the blood to respond with a process known as hormesis; photons have also played a role in changing the environment factor, as shown in section 3.2 Reaction of blood towards strontium aluminate. The results show that the optimum period of irradiation is 5 minutes with the improvement in RBCs morphology and increment in RBCs absorbance. Irradiation of 10 minutes and beyond induces inhibition of RBCs with a deterioration of morphology and decrement of absorbance. Bystander effect is observed in this study as RBCs are affected, although only blood plasma is irradiated. For future improvement, it is recommended to introduce magnetic-organic phosphorescent material with manipulatable photon emission for in-vivo usage. With this ideology, the material can be magnetically localized at the region of interest within the body, and can later carry out phototherapy. The controllable photon emission is integrated to avoid any unnecessary irradiation at the unintended area during treatment.

Acknowledgement

The authors would like to thank Wellness Center Universiti Sains Malaysia for their support in providing the blood samples for the research. Authors also wish to acknowledge Fundamental Research Grants (FRGS/203.PFIZIK.6711598) for the grant.

REFERENCES

1. Le Duff F. et al. 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: A randomized study, *Br. J. Dermatol.*, 2010, vol. 163, № 1, pp. 188–192.
2. Seidman D.S. et al. A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy, *J. Perinatol.*, 2003, vol. 23, № 2, pp. 123–127.
3. Chung H. et al. The nuts and bolts of low-level laser (Light) therapy, *Ann. Biomed. Eng.*, 2012, vol. 40, № 2, pp. 516–533.
4. De Freitas L.F., Hamblin M.R. Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy, *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron.*, 2016, vol. 22, № 3, pp. 1–37.
5. Hamblin M.R. et al. Biphasic dose response in low level light therapy - an update, *Dose-Response*, 2011, vol. 9, № 4, pp. 602–618.
6. Mattson M.P. Hormesis defined, *Ageing Res. Rev.*, 2008, vol. 7, № 1, pp. 1–7.
7. Sommer A.P. et al. Biostimulatory Windows in Low-Intensity Laser Activation: Lasers, Scanners, and NASA's Light-Emitting Diode Array System, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 2002, vol. 19, № 1, pp. 29–33.
8. Chen H. et al. Quantum dot light emitting devices for photomedical applications, *J. Soc. Inf. Disp.*, 2017, vol. 25, № 3, pp. 177–184.
9. Mohd Fuad S.S., Suardi N., Mustafa I.S. In Vitro UV-Visible Spectroscopy Study of Yellow Laser Irradiation on Human Blood, *J. Phys. Conf. Ser.*, 2018, vol. 995, № 1.
10. Kujawa J. et al. Effect of Low-Intensity (3.75–25 J/cm²) Near-Infrared (810 nm) Laser Radiation on Red Blood Cell ATPase

10. Kujawa J. et al. Effect of Low-Intensity (3.75–25 J/cm²) Near-Infrared (810 nm) Laser Radiation on Red Blood Cell ATPase Activities and Membrane Structure // *J. Clin. Laser Med. Surg.* – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 111–117.
11. Al Musawi M.S. et al. Erythrocyte sedimentation rate of human blood exposed to low-level laser // *Lasers Med. Sci. Lasers in Medical Science*, 2016, vol. 31, № 6, pp. 1195–1201.
12. Mitrofanis J. et al. The potential of light therapy in Parkinson's disease // *ChronoPhysiology Ther.* – 2014. № February.
13. Shaw V.E. et al. Neuroprotection of midbrain dopaminergic cells in MPTP-treated mice after near-infrared light treatment // *J. Comp. Neurol.* – 2010. – Vol. 518, № 1. – P. 25–40.
14. Hamblin M.R. Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders // *BBA Clin. The Author.* – 2016. – Vol. 6. – P. 113–124.
15. Lapchak P.A., Wei J., Zivin J.A. Transcranial Infrared Laser Therapy Improves Clinical Rating Scores After Embolic Strokes in Rabbits. – 2004. – P. 1985–1988.
16. Sadeh M. et al. Low-Level Laser Therapy Applied Transcranially to Rats After Induction of Stroke Significantly Reduces Long-Term. – 2006. – P. 2620–2624.
17. Jagdeo J.R. et al. Transcranial Red and Near Infrared Light Transmission in a Cadaveric Model // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 1–10.
18. Tedford C.E. et al. Quantitative analysis of transcranial and intraparenchymal light penetration in human cadaver brain tissue // *Lasers Surg. Med.* – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 312–322.
19. Baryshnikov G., Minaev B., Ågren H. Theory and Calculation of the Phosphorescence Phenomenon // *Chem. Rev.* – 2017. – Vol. 117, № 9. – P. 6500–6537.
20. Mattley Y. et al. Blood characterization using UV/vis spectroscopy. – 1995. – Vol. 2388. – P. 462–470.
21. Soltani S., Ojaghi A., Robles F.E. Deep UV dispersion and absorption spectroscopy of biomolecules // *Biomed. Opt. Express.* – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 487.
22. Brown K.A. Erythrocyte metabolism and enzyme defects // *Lab. Med.* – 1996. – Vol. 27, № 5. – P. 329–333.
23. Lynch E.C. Peripheral Blood Smear- Edward Lynch // *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Butterworth Publishers. – 1990. – P. 732–734.
24. Paul A. et al. The bystander effect in optically trapped red blood cells due to plasmodium falciparum infection // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2013. – Vol. 107, № 4. – P. 220–223.
25. Marcel B., Lawrence S. L. The Discocyte-Echinocyte Equilibrium of the Normal and Pathologic Red Cell. – 1970. – Vol. 36, № 3. – P. 399–404.
26. Suardi N. et al. Effect of visible laser light on ATP level of anaemic red blood cell // *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* – 2016. – Vol. 162. – P. 703–706.
- Activities and Membrane Structure, *J. Clin. Laser Med. Surg.*, 2004, vol. 22, № 2, pp. 111–117.
11. Al Musawi M.S. et al. Erythrocyte sedimentation rate of human blood exposed to low-level laser, *Lasers Med. Sci. Lasers in Medical Science*, 2016, vol. 31, № 6, pp. 1195–1201.
12. Mitrofanis J. et al. The potential of light therapy in Parkinson's disease, *ChronoPhysiology Ther.*, 2014, February.
13. Shaw V.E. et al. Neuroprotection of midbrain dopaminergic cells in MPTP-treated mice after near-infrared light treatment, *J. Comp. Neurol.*, 2010, vol. 518, № 1, pp. 25–40.
14. Hamblin M.R. Shining light on the head: Photobiomodulation for brain disorders, *BBA Clin. The Author*, 2016, vol. 6, pp. 113–124.
15. Lapchak P.A., Wei J., Zivin J.A. Transcranial Infrared Laser Therapy Improves Clinical Rating Scores After Embolic Strokes in Rabbits, 2004, pp. 1985–1988.
16. Sadeh M. et al. Low-Level Laser Therapy Applied Transcranially to Rats After Induction of Stroke Significantly Reduces Long-Term, 2006, pp. 2620–2624.
17. Jagdeo J.R. et al. Transcranial Red and Near Infrared Light Transmission in a Cadaveric Model, *PLoS One*, 2012, vol. 7, № 10, pp. 1–10.
18. Tedford C.E. et al. Quantitative analysis of transcranial and intraparenchymal light penetration in human cadaver brain tissue, *Lasers Surg. Med.*, 2015, vol. 47, № 4, pp. 312–322.
19. Baryshnikov G., Minaev B., Ågren H. Theory and Calculation of the Phosphorescence Phenomenon, *Chem. Rev.*, 2017, vol. 117, № 9, pp. 6500–6537.
20. Mattley Y. et al. Blood characterization using UV/vis spectroscopy, 1995, vol. 2388, pp. 462–470.
21. Soltani S., Ojaghi A., Robles F.E. Deep UV dispersion and absorption spectroscopy of biomolecules, *Biomed. Opt. Express*, 2019, vol. 10, № 2, pp. 487.
22. Brown K.A. Erythrocyte metabolism and enzyme defects, *Lab. Med.*, 1996, vol. 27, № 5, pp. 329–333.
23. Lynch E.C. Peripheral Blood Smear- Edward Lynch, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Butterworth Publishers, 1990, pp. 732–734.
24. Paul A. et al. The bystander effect in optically trapped red blood cells due to plasmodium falciparum infection, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2013, vol. 107, № 4, pp. 220–223.
25. Marcel B., Lawrence S. L. The Discocyte-Echinocyte Equilibrium of the Normal and Pathologic Red Cell, 1970., vol. 36, № 3, pp. 399–404.
26. Suardi N. et al. Effect of visible laser light on ATP level of anaemic red blood cell, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, 2016, vol. 162, pp. 703–706.

ЛАЗЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.А. Церковский¹, В.В. Дунаевская²

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

²Национальный институт рака, Киев, Украина

Резюме

В представленной обзорной статье рассмотрены ключевые аспекты применения лазерных технологий, а именно лазерной вапоризации (ЛВ) и фотодинамической терапии (ФДТ), в лечении пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN). Авторы проанализировали и систематизировали зарубежный опыт данных методов лечения, показания и противопоказания к их применению и преимущества по сравнению с традиционными подходами к лечению этой патологии. Основными преимуществами метода ЛВ являются возможность полного испарения патологического очага, визуальный контроль за глубиной деструкции тканей, отсутствие длительного отека и рубцовых деформаций, что позволяет сохранить целостность шейки матки и ее репродуктивную функцию. Несмотря на малую травматичность и невысокую частоту нежелательных реакций, данные литературы об эффективности ЛВ достаточно противоречивы и варьирует от 50% до 98%. В настоящее время в мире накоплен значительный опыт применения ФДТ с различными фотосенсибилизирующими агентами (5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), гематопорфирин, хлорин и их производные) в лечении пациенток с CIN. Основными преимуществами метода ФДТ являются минимальная токсичность для окружающих нормальных тканей в связи с избирательным накоплением фотосенсибилизатора (ФС) в патологических тканях, невысокий риск возникновения выраженного болевого синдрома, отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности, возможность амбулаторного проведения сеанса лечения, возможность комбинации с другими методами лечебного воздействия, отсутствие лимитирующих кумулятивных доз ФС и светового воздействия, возможность многократного повторения сеанса, хорошие косметические результаты и возможность реализации органосохраняющего метода лечения. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости лечения и достаточно высокой эффективности применения ФДТ: частота полных регрессий варьирует от 30 до 67% при использовании аппликационных форм 5-АЛК, от 90 до 98,1% – при использовании гематопорфирина и хлориновых ФС. Таким образом, ЛВ и ФДТ могут рассматриваться как безопасные и эффективные опции лечения пациенток с CIN.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, лазерная вапоризация, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Церковский Д.А., Дунаевская В.В. Лазерные технологии в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы) // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 30–39. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39.

Контакты: Церковский Д.А., email: tzerkovsky@mail.ru

LASER TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITELIAL NEOPLASIA (REVIEW)

Tzerkovsky D.A.¹, Dunaevskaya V.V.²

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

²National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

Abstract

This review article discusses the key aspects of the use of laser technologies, namely, laser vaporization (LV) and photodynamic therapy (PDT), in the treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). The authors analyzed and systematized the foreign experience of these methods of treatment, their indications and contraindications, as well as the advantages over traditional approaches to the treatment of this pathology. The main advantages of the LV are the possibility of complete evaporation of the pathological focus, visual control over the depth of tissue destruction, the absence of prolonged edema and cicatricial deformities, which allows maintaining the integrity of the cervix and its reproductive function. Despite the low trauma and low frequency of adverse reactions, the data on the effectiveness of LV are quite contradictory and, according to various authors, vary from 50% to 98%. To date, there is a significant amount of accumulated experience in the use of PDT with various photosensitizing agents (5-aminolevulinic acid (5-ALA), hematoporphyrin and chlorin and their derivatives) in the treatment of patients with CIN. The main advantages of the PDT are minimal toxicity to the surrounding normal tissues due to the

selective accumulation of photosensitizer in pathological tissues, a low risk of severe pain syndrome, the absence of mechanisms of primary and acquired resistance, the possibility of an outpatient treatment session, the possibility of combining with other methods of therapeutic action, the absence of limiting cumulative doses of photosensitizers and light exposure, the possibility of multiple repetitions of the session, good cosmetic results and the possibility of implementing an organ-preserving method of treatment. The obtained results indicate good tolerability of the method (no severe adverse reactions) and a fairly high efficiency of PDT: the frequency of complete regressions varies from 30% to 67% - for application forms of 5-ALA and from 90% to 98.1% - for hematoporphyrin and chlorin photosensitizers. Thus, LV and PDT can be considered safe and effective treatment options for patients with CIN.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, laser vaporization, photodynamic therapy.

For citations: Tzerkovsky D.A., Dunaevskaya V.V. Laser technologies in treatment of cervical intraepithelial neoplasia (review), Biomedical Photonics, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 30–39 (In Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–3–30–39

Contacts: Tzerkovsky D.A., email: tzerkovsky@mail.ru

Введение

Дисплазия шейки матки или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) представляет собой серьезное заболевание, вызванное наличием вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска [1]. CIN чаще всего встречается у женщин молодого возраста (25–35 лет). Это связано с тем, что в данном возрасте процессы элиминации ВПЧ уже завершаются, и если они не произошли, то может наблюдаться процесс активации негативного действия вирусов.

Различают три степени дисплазии шейки матки: легкая (CIN I), средняя (CIN II) и тяжелая (CIN III). Все они представляют собой звенья одной цепи, причем считается, что CIN I и CIN II являются обратимыми процессами, а CIN III – предраковым заболеванием. На основании этиологической роли ВПЧ в цервикальном канцерогенезе начальные этапы развития рака шейки матки расцениваются как ВПЧ-ассоциированные заболевания: ДНК ВПЧ определяется в 25% случаев CIN I, в 80% при CIN II и до 96% при CIN III. Риск малигнизации связан с присутствием нескольких генотипов ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35 и 45. Установлено, что наличие онкогенных генотипов ВПЧ служит прогностическим фактором развития CIN. ВПЧ преимущественно 16 и 18 генотипов выявляют в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и в 90% случаев инвазивного рака [2].

Своевременная диагностика и эффективное лечение CIN являются вторичной профилактикой развития рака шейки матки [3]. Существующие методы лечения можно подразделить на хирургические и деструктивные. К первой категории относят ножевую, лазерную и радиоволновую эксцизии, ко второй – лазерную вапоризацию (ЛВ), диатермокоагуляцию и криодеструкцию. Все представленные методы лечения направлены на непосредственное воздействие на патологический очаг и не оказывают влияния

на механизмы развития заболевания. Однако их применение сопряжено с развитием ряда нежелательных реакций, таких как болевой синдром, кровотечения, лимфорея и травматизация тканей, приводящая к образованию грубых рубцов на шейке матки и стенозов цервикального канала, сопровождающихся изменениями анатомической структуры шейки матки, что, как следствие, приводит к снижению вероятности зачатия, повышению риска выкидышей и препятствует физиологическому родоразрешению [3].

Лазерная вапоризация

Актуальным является применение в лечении CIN лазерных технологий, использование которых показано пациенткам молодого возраста с верифицированным диагнозом CIN I – III, а также при наличии противопоказаний к применению традиционных методов лечения и отказе пациенток от их применения.

Одним из таких методов является ЛВ – метод лечения, основанный на применении сфокусированного лазерного пучка диаметром до 1 мм с помощью высокоэнергетического лазера с мощностью излучения до 20 Вт. ЛВ показана нерожавшим женщинам в возрасте до 40 лет с патологическими изменениями эпителия шейки матки, соответствующими CIN II. Основными преимуществами метода являются возможность полного испарения патологического очага, визуальный контроль за глубиной деструкции тканей, отсутствие длительного отека и рубцовых деформаций, что позволяет сохранить целостность шейки матки и ее репродуктивную функцию [4].

Несмотря на малую травматичность и невысокую частоту нежелательных реакций, эффективность ЛВ, по данным различных авторов, варьирует от 50 до 98% [5, 6, 7, 8, 9].

J.A. Jordan представил опыт лечения 711 пациенток с помощью метода CO₂ ЛВ. В течение срока наблюдения (20 мес) частота полной регрессии (ПР) составила 95% [5].

По данным Fallani M.G. и соавт. (Department of Gynecology, University of Florence, Италия) применение ЛВ позволило достигнуть 97,5% ПР у 157 пациенток с CIN II – III [6]. Согласно результатам лечения 94 пациенток с CIN III методом ЛВ M. Fambini и соавт. (Department of Gynecology, University of Florence, Италия) наблюдали ПР в 91,5% случаев. При достижении частичной регрессии или стабилизации патологического процесса проводили повторные сеансы лечения. В 32,7% наблюдений отмечена нежелательная реакция в виде умеренно выраженного кровотечения во время сеанса лечения [7].

По данным E. Saah-Briffaut (Clinique de Gynécologie, Hôpital Jeanne-de-Flandre, Франция), применение ЛВ у 52 пациенток с CIN II – III позволило достигнуть ПР только в 67,3% [8].

B.S.Yoon и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Gangnam Medical Center, Южная Корея) пролечили с помощью ЛВ 141 пациентку с CIN II. Авторы сообщили, что основным фактором, влияющим на эффективность метода, является глубина абляции патологических очагов. Частота ПР составила 90,1% [9].

Вместе с тем, из нежелательных реакций, развивающихся на фоне проведения лечения методом ЛВ, можно отметить вероятность изъязвления, кровотечения и вторичное инфицирование. Еще одним недостатком является его неспособность воздействовать на ВПЧ, вызывающий развитие CIN.

Фотодинамическая терапия

В связи со всем вышесказанным, возникает необходимость поиска новых органосохраняющих методов лечения CIN. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, основанный на применении специальных веществ фотосенсибилизаторов (ФС), способных селективно накапливаться в патологически измененной ткани. Последующее воздействие лазерным излучением определенной длины волны приводит к запуску каскада фотохимических реакций, следствием которых является образование значительного количества свободных радикалов и инициация окислительного стресс-синдрома в патологических тканях, приводящего к их гибели в результате апоптоза и/или некроза [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Важными преимуществами ФДТ по сравнению с традиционными методами лечения CIN являются избирательность воздействия, возможность совмещения лечебных и диагностических опций, отсутствие риска возникновения серьезных нежелательных реакций, характерных для хирургического вмешательства, относительная дешевизна применения метода и возможность его многократного повторения.

Выбор щадящего и органосохраняющего метода ФДТ у молодых женщин с CIN различной степени выраженности обусловлен стремлением обеспечить

надежное излечение пациенток с сохранением менструальной и репродуктивной функций, что важно для женщин, планирующих беременность [17, 18].

Применение ФДТ позволяет не только эффективно воздействовать на патологический очаг, но и приводит к эрадикации ВПЧ, препятствуя тем самым возникновению рецидива заболевания. На данный момент в мире накоплен значительный опыт применения ФДТ с различными фотосенсибилизирующими агентами (5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), гематопорфирин, фотофрин II, хлорин и его производные) в лечении пациенток с CIN.

Фотодинамическая терапия с использованием 5-аминолевулиновой кислоты

Одним из первых ФДТ с аппликационной формой 5-АЛК применил P.Hillemanns (Department of Obstetrics and Gynecology, Ludwig-Maximilians-University, Германия) при лечении 10 пациенток с CIN II – III. Облучение патологических очагов производили через 3–5 ч после локального применения 10 мл 20% раствора 5-АЛК, доза световой энергии 100 Дж/см², плотность мощности излучения 100–150 мВт/см² ($\lambda=635$ нм). Серьезных нежелательных реакций после проведенного лечения зарегистрировано не было. У нескольких пациенток отмечался умеренно выраженный болевой синдром и выделения из влагалища. Автор сообщил, что при контрольном наблюдении через 3 мес частота ПР составила 30% (n=3), остальным пациенткам в связи с недостаточной эффективностью лечения была выполнена ножевая конизация шейки матки [19].

A. Barnett и соавт. (School of Biomedical Sciences, University of Leeds, Великобритания) сообщили о низкой эффективности ФДТ с использованием 3% геля 5-АЛК (Intrasite Gel®, Smith & Nephew Healthcare Ltd., Hull, UK) у 12 пациенток с CIN I – II, включенных в двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. 13 пациенток контрольной группы получали лечение гелем, не содержащим 5-АЛК. Облучение патологических очагов шейки матки проводилось через 4 ч после локального применения 3% геля 5-АЛК, доза световой энергии соответствовала 100 Дж/см², плотность мощности излучения – 100 мВт/см² ($\lambda=635$ нм). Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было, лишь 3 пациентки из основной группы жаловались на дискомфорт и умеренно выраженный болевой синдром во время сеанса ФДТ. Частота ПР в основной группе составила 33%, в контрольной – 31%. Авторы не получили статистически значимых различий в результатах лечения больных в группах сравнения ($p>0,05$) [20].

K.A. Keefe и соавт. (Division of Gynecologic Oncology, Chao Family Compressive Cancer Center, США) сообще-

ли о результатах I и II фазы клинического исследования переносимости и эффективности ФДТ с применением аппликационной формы 5-АЛК (200 мг/мл) у 40 пациенток с CIN II (n=16) и CIN III (n=24). Авторы использовали эскалацию дозы световой энергии от 50 до 150 Дж/см² ($\lambda=630$ нм), облучение осуществляли через 1,5 ч после окончания нанесения 5-АЛК на патологически измененные ткани. Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения не наблюдалось, тем не менее, у нескольких больных отмечен дискомфорт и умеренно выраженный болевой синдром при облучении. При цитологическом и кольпоскопическом контроле частота ПР через 4 мес после лечения отмечена в 51% наблюдений, через 8 мес – в 46%, через 12 мес – в 31%. Авторы пришли к выводу, что лечебный эффект не имел зависимости от дозы световой энергии [21].

P. Soergel и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Hannover Medical School, Германия) сообщили о собственном опыте применения ФДТ с гелевой формой гексаминолевулината (термогель) у 24 пациенток с CIN I – III. Облучение шейки матки и цервикального канала ($\lambda=633$ нм) осуществляли через 3–5 ч после нанесения геля. Серьезных нежелательных реакций ФДТ отмечено не было. При контрольном наблюдении через 6 мес частота ПР составила 63%. У пациенток отмена длительная 6-месячная ВПЧ-ремиссия: при CIN I – 71%, CIN II – 50% и CIN III – 71% [22]. В общей группе больных (CIN I – III) частота ПР составила 67% [23].

В литературном обзоре, включавшем анализ результатов 14 клинических исследований (472 пациентки с CIN I – III), Х.Н. Тао систематизировал опыт применения ФДТ с 5-АЛК и порфириновыми ФС [24]. Автор сообщил, что частота ПР в сравниваемых исследованиях варьировала от 0 до 100%, а эффективность эрадикации ВПЧ – от 53,4 до 80% [25].

Е.Г. Новикова и соавт. (ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ, Российская Федерация) сообщили об опыте применения ФДТ с использованием 20% мази 5-АЛК у 40 пациенток с начальным раком шейки матки после ранее проведенного хирургического лечения в органосохраняющем объеме (высокая конусовидная ампутация шейки матки). Облучение проводили через 6 ч после аппликации мази диодным лазером, длина волны соответствовала 635 нм, доза световой энергии – 150 Дж/см², плотность мощности излучения – 150–250 мВт/см². ФДТ цервикального канала осуществляли гибким моноволоконным кварцевым световодом с цилиндрическим диффузором, дающим матрицу света на 360°, и длиной 1 см, соответствующей протяженности эндоцервикса. Облучение влажной порции культи шейки матки проводили дистанционно с использованием световода с линзой, перпендикулярно подведенной к органу,

и диаметром пятна от 1,5 до 2,0 см. Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было. Полная эрадикация ВПЧ после одного курса ФДТ культи шейки матки достигнута в 95% наблюдений, а в 5% – после 2-х курсов ФДТ [2].

Фотодинамическая терапия с использованием гематопорфирина и его производных

Результаты ФДТ с использованием эфира полигематопорфирина (PHE) в лечении 31 пациентки с CIN II – III опубликованы Н. Ichimura и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo Medical Center for Adults, Япония). Облучение осуществляли через 60 ч после внутривенной инфузии ФС в дозе 2 мг/кг массы тела, используя длину волны 630 нм, дозу световой энергии 100 Дж/см². Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было. Частота ПР, зафиксированных при морфологическом исследовании через 3 мес после ФДТ, составила 90%, частота ВПЧ-негативных пациентов – 76%. При контрольном наблюдении через 12 мес частота ПР достигала 100% [26].

Спустя 2 года Yamaguchi S. и соавт. (Departments of Gynecology and Pathology, Osaka City General Hospital, Япония) представили данные об успешном лечении методом ФДТ с фотофрином, вводимым внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела, 105 пациенток с CIN I – III. Облучение, как и в предыдущем исследовании, проводили длиной волны 630 нм, доза световой энергии 100 Дж/см². Частота ПР через 3 мес после проведенного лечения составила 90%. Частота ВПЧ-негативных пациенток при контроле через 3, 6 и 12 мес после проведенного лечения составила 75%, 74% и 72%, соответственно. Вместе с тем, стоит отметить высокую частоту нежелательных реакций: умеренно выраженная фототоксичность была зафиксирована у 50 (48%) из 105 пациенток [27].

M.C. Choi и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Comprehensive Gynecologic Cancer Center, Южная Корея) исследовали эффективность применения ФДТ в комбинации с электрохирургической эксцизией и конизацией шейки матки у 73 пациенток с CIN II – III [28]. Облучение проводили через 48 ч после внутривенного введения ФС порфиринового ряда (фотофрин) в дозе 2 мг/кг массы тела, используя лазер с длиной волны 630 нм. Частота ПР в течение 12-месячного срока наблюдения составила 98,1%. Эрадикация ВПЧ в сроки контрольных наблюдений через 3 мес и 12 мес после ФДТ была достигнута в 89,8 и 87%, соответственно. Частота нежелательных реакций в виде кожной фототоксичности и стеноза цервикального канала составила 13,6%.

C.H. Jeong в сравнительном аспекте изучил эффективность ФДТ с фотогемом, вводимым внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела, и диатермоэлектроко-

Таблица

Опыт применения ФДТ с различными ФС в лечении пациенток с CIN

Table

Experience of using PDT with various PS in the treatment of patients with CIN

Автор, год исследования	Диагноз, число пациентов	ФС	Параметры облучения	Частота полной регрессии (ПР)	Частота элиминации ВПЧ
Author, year of research	Diagnosis, number of patients	PS	Photoirradiation parameters	Percentage of complete regressions (CR)	Percentage of complete HPV eliminations
<i>5-АЛК и ее производные (аппликационная форма)</i> <i>5-ALA and its derivatives (application form)</i>					
Hillemanns P., 1999 [19]	CIN II-III, n=10	20% раствор 5-АЛК	100 Дж/см ² 100–150 мВт/см ² λ=635 нм	30%	
	CIN II-III, n=10	20% solution 5-ALA	100 J/cm ² 100–150 mW/cm ² λ=635 nm	30%	
Barnett A., 2003 [20]	CIN I-II, n=25 12 – с ФДТ 13 – без ФДТ	3% раствор 5-АЛК (в Intrasis Gel®)	100 Дж/см ² 100 мВт/см ² λ=635 нм	с ФДТ – 33% без ФДТ – 31%	
	CIN I-II, n=25 12 – with PDT 13 – without PDT	3% solution 5-ALA (in Intrasis Gel®)	100 J/cm ² 100 mW/cm ² λ=635 nm	with PDT – 33% without PDT – 31%	
Keefe K.A., 2002 [21]	CIN II (n=16) CIN III (n=24)	20% раствор 5-АЛК	50–150 Дж/см ² 0,8 Вт/см ² λ=630 нм	частота ПР: ч/з 4 мес – 51%; ч/з 8 мес – 46%; ч/з 12 мес – 31%	
	CIN II (n=16) CIN III (n=24)	20% solution 5-ALA	50–150 J/cm ² 0,8 W/cm ² λ=630 nm	CR rate: thr. 4 mon. – 51%; thr. 8 mon. – 46%; thr. 12 mon. – 31%;	
Soergel P., 2008 [22]	CIN I (n=7) CIN II (n=10) CIN III (n=7)	гексамино-левулилат термогель 10 mM	λ=633 нм	63%	71%; 50%; 71%
	CIN I (n=7) CIN II (n=10) CIN III (n=7)	hexamino-levulinate thermogel 10 mM	λ=633 nm	63%	71%; 50%; 71%
<i>Гематопорфирин и его производные (инъекционная форма)</i> <i>Hematorporphyrin and its derivatives (injectable form)</i>					
Ichimura H., 2003 [26]	CIN II (n=2) CIN III (n=29)	полигемато-порфирин эфир, 2 mg/kg	100 Дж/см ² λ=630 нм	ч/з 3 мес – 90%; ч/з 12 мес – 100%.	76%
	CIN II (n=2) CIN III (n=29)	polyhemato-porphyrin ether, 2 mg/kg	100 J/cm ² λ=630 nm	thr. 3 mon. – 90%; thr. 12 mon – 100%	76%
Yamaguchi S., 2005 [27]	CIN I-III, n=105	фотофрин, 2 мг/кг	100 Дж/см ² λ=630 нм	90%.	3–12 мес – 72–75%
	CIN I-III, n=105	photofrin, 2 mg/kg	100 J/cm ² λ=630 nm	90%	thr.3–12 mon – 72–75%
Choi M.C., 2013 [28]	CIN II-III, n=73	фотофрин, 2 мг/кг	100 Дж/см ² λ=630 нм	98,1%.	ч/з 3 мес – 89,8%; ч/з 12 мес – 87%
	CIN II-III, n=73	photofrin, 2 mg/kg	100 J/cm ² λ=630 nm	98,1%	thr. 3 mon. – 89,8%; thr. 12 mon. – 87%

Автор, год исследования Author, year of research	Диагноз, число пациентов Diagnosis, number of patients	ФС PS	Параметры облучения Photoirradiation parameters	Частота полной регрессии (ПР) Percentage of complete regressions (CR)	Частота элиминации ВПЧ Percentage of complete HPV eliminations
Jeong C.H., 2015 [29]	CIN II-III, n=48 CIN II-III, n=48	фотогем, 2 мг/кг photogem, 2 mg/kg	>200 Дж/см ² λ=630 нм >200 J/cm ² λ=630 nm	CIN II – 93% CIN III – 95% CIN II – 93% CIN III – 95%	CIN II – 84% CIN III – 82% CIN II – 84% CIN III – 82%
Park Y.K., 2016 [30]	CIN II-III, n=23 CIN II-III, n=23	фотогем 2 мг/кг (n=2), фотофрин, 2 мг/кг photogem 2 mg/kg (n=2), photofrin 2 mg/kg	240 Дж/см ² 0,4 Вт, λ ₁ =632 нм, λ ₂ =630 нм 240 J/cm ² 0,4 W, λ ₁ =632 nm, λ ₂ =630 nm	91% 91%	
Хлорин и его производные (инъекционная форма) Chlorin and its derivatives (injectable form)					
Istomin Yu.P., 2010 [31]	CIN II-III, n=112 CIN II-III, n=112	фотолон, 2–2,5 мг/кг photolon 2–2,5 mg/kg	100–150 Дж/см ² 0,5–0,6 Вт, λ=660±5 нм 100–150 J/cm ² 0,5–0,6 W, λ=660±5 nm	92,8% 92.8%	53,4% (у 47 из 88) 53.4% (47 out of 88)
Отдельнова О.Б., 2008 [33] Otdelnova O.B., 2008 [33]	фоновые и предраковые заболевания шейки матки, n=72 pre-existing and precancerous diseases of the cervix, n=72	фотодитазин (0,5% гель и/или 0,5 мг/кг) fotoditazin (0.5% gel or 0.5 mg/kg)	80–250 Дж/см ² , λ=662 нм 80–250 J/cm ² , λ=662 nm	88,9% 88.9%	
Гребенкина Е.В., 2014 [34] Grebenkina E.V., 2014 [34]	CIN III (n=8), cancer in situ (n=4) CIN III (n=8), cancer in situ (n=4)	фотолон, 0,75–1,15 мг/кг photolon, 0,75–1,15 mg/kg	150 Дж/см ² 400–500 мВт/см ² λ=660 нм 150 J/cm ² 400–500 mW/cm ² λ=660 nm	у 4 пациенток эффект оценен как ПР, у 7 обнаружена CIN I, у 1 – CIN II. in 4 patients, the effect was assessed as CR, in 7 patients CIN I was found, in 1 – CIN II.	80% 80%
Филоненко Е.В., 2015 [35] Filonenko E.V., 2015 [35]	CIN II (n=5) CIN III (n=13) CIN II (n=5) CIN III (n=13)	радахлорин, 1 мг/кг radachlorin, 1 mg/kg	300–350 Дж/см ² , λ=662 нм 300–350 J/cm ² , λ=662 nm	CIN II – 100% CIN III – 77% CIN II – 100% CIN III – 77%	
Никонов С.Д., 2019 [36] Nikonov S.D., 2019 [36]	CIN III, cancer in situ n=43 CIN III, cancer in situ n=43	фотодитазин, радахлорин, 1 мг/кг fotoditazin, radachlorin, 1 mg/kg	0,4 Вт, λ=662 нм 0,4 W, λ=662 nm	95,35% 95.35%	

низации в 2-х группах пациенток с CIN II – III. Каждая группа включала по 48 больных. Частота ПР составила 93 и 95%, соответственно, ВПЧ не был выявлен в 84 и 82% наблюдений. Автор пришел к выводу, что ФДТ может быть использована в качестве альтернативного метода для селективного разрушения патологических тканей, позволяющего сохранить фертильность женщин после лечения [29].

Y.K.Park и соавт. (Department of Obstetrics and Gynecology, Dankook University College of Medicine, Южная Корея) представили опыт лечения 19 пациенток с CIN II – III методом ФДТ с инъекционной формой фотогема (2 мг/кг массы тела) и фотофрина II (2 мг/кг массы тела). Облучение осуществляли через 48 ч после введения ФС при длине волны 630 нм и дозе световой энергии 240 Дж/см². Из отмеченных нежелательных реакций авторы сообщили о кожной фототоксичности и умеренно выраженном болевом синдроме во время проведения сеанса ФДТ. Частота ПР составила 91% [30].

Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда

Опыт применения ФДТ с инъекционной формой ФС хлоринового ряда фотолон у 112 пациенток с CIN II – III представили белорусские исследователи (National Cancer Center Republic of Belarus, Республика Беларусь) [31]. Облучение шейки матки и цервикального канала проводили, используя дозы световой энергии от 100 до 150 Дж/см² ($\lambda=660\pm5$ нм), через 2,5–3,0 ч после окончания инфузии ФС. На первом этапе дистанционно облучали влажную часть шейки матки с помощью оптоволоконного световода с микролинзой. При размере очага CIN не более 3 см облучение проводили одним полем диаметром 4 см. В случае размера патологического очага более 3 см облучение осуществляли 4 полями диаметром от 2,0 до 2,5 см. На втором этапе облучали цервикальный канал на всем протяжении с помощью оптоволоконного катетера с цилиндрическим диффузором. Серьезных нежелательных реакций проведенного лечения отмечено не было и, тем не менее, у нескольких пациенток отмечен дискомфорт, умеренно выраженный болевой синдром при облучении и выделения из влагалища. По данным авторов, частота ПР, зафиксированных через 3 мес после проведенного лечения, составила 92,8%, полная эрадикация ВПЧ отмечена в 53,4% наблюдений.

В более позднем исследовании авторы обобщили опыт применения ФДТ у пациенток с CIN II (n=230) и CIN III (n=378), пролеченных в период с 2006 по 2019 гг. При контрольных наблюдениях в сроки от 3 мес и более в единичных случаях были выявлены стеноз цервикального канала и синдром «коагулированной шейки матки». Частота ПР через 2,5–3,0 мес после ФДТ в группе больных с CIN II достигла 100%, с CIN III – 94,1% [32].

О.Б. Отдельнова и соавт. (Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии, Российская Федерация) представили результаты лечения 72 пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки методом ФДТ. В качестве фотосенсибилизирующего агента были использованы аппликационная (0,5% гель) и инъекционная (0,5 мг/кг массы тела) формы фотодитазина. Облучение шейки матки и цервикального канала осуществляли через 1,5–2,0 ч после введения ФС ($\lambda=662$ нм). В зависимости от характера патологического процесса длительность воздействия варьировала от 15 до 40 мин, доза световой энергии – от 80 до 250 Дж/см². Методом сравнения (контрольная группа) явилось диатермохирургическое лечение (диатермокоагуляция и диатермоконизация) с использованием аппарата «ЭС 500 М» (Россия). Серьезных нежелательных реакций после ФДТ отмечено не было, побочные эффекты в виде неполной эпителизации шейки матки наблюдались у 8 (11,1%) пациенток. В контрольной группе 76,6% пациенток беспокоили боли в нижних отделах живота, у 6,7% больных отмечены кровотечения в послеоперационном периоде, у 6,7% – обострение хронического сальпингоофорита, у 30% – кольпит, у 20% – неполная эпителизация шейки матки. При применении ФДТ частота ПР составила 88,9%, что подтверждено результатами кольпоскопического и цитологического исследований [33].

Е.В. Гребенкина и соавт. (ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер», Российская Федерация) представили результаты ФДТ у 8 пациенток с диагнозом CIN III и у 4 – с cancer in situ. Фотолон вводили внутривенно в дозе 0,75–1,15 мг/кг массы тела. Через 1,5–2,0 ч выполняли сеанс облучения с использованием дозы световой энергии 150 Дж/см². Для доставки лазерного излучения к эндоцервику применяли кварцевые световоды с цилиндрическими диффузорами длиной 3 см, дающими матрицу света на 360°, к влажной порции шейки матки – макролинзу со световым пятном диаметром от 1 до 2 см. Через 30 дней после лечения выполняли конизацию шейки матки с выскабливанием цервикального канала, оценивая результат ФДТ. При проведении ФДТ не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций, отмечена хорошая переносимость сеанса облучения, лишь у 2 пациенток во время сеанса ФДТ наблюдался болевой синдром (боли в низу живота). По данным гистологического исследования послеоперационного материала эффект лечения у 4 пациенток оценен как ПР, у 7 обнаружена CIN I, у 1 – CIN II. Эрадикация ВПЧ достигнута в 80% наблюдений [34].

Е.В. Филоненко и соавт. опубликованы результаты III фазы клинических исследований применения радахлорина при ФДТ у 30 пациенток с предраковыми заболеваниями и начальным раком шейки

матки: эктопия – 4 случая, CIN II – 5 случаев, CIN III – 13 случаев, carcinoma in situ – 4 случая, рак шейки матки Ia стадии – 4 случая. ФС вводили однократно внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения облучения, использовались дозы световой энергии от 300 до 350 Дж/см² ($\lambda=662$ нм). Сеанс ФДТ цервикального канала проводили с использованием кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной от 1 до 3 см по всей длине цервикального канала, а влагалищной части шейки матки – с использованием макролинзы с диаметром светового пятна от 2 до 3 см в зависимости от анатомических особенностей органа. Серьезных нежелательных реакций после ФДТ отмечено не было. Частота ПР для пациенток с CIN II и III составила 100% и 77%, соответственно [35].

С.Д. Никонов и соавт. (ГБУЗ «Приморский крайевой онкологический диспансер, Российская Федерация») в своем исследовании оценили эффективность ФДТ ВПЧ-ассоциированной CIN III и carcinoma in situ у 43 нерожавших пациенток при их отказе от выполнения конизации. В качестве ФС использовали инъекционные формы фотодитазина (1 мг/кг массы тела) и радахлорина (1 мг/кг массы тела) с экспозицией 3 ч. Облучение осуществляли с помощью лазеров Лакта-Милон и Латус ($\lambda=662$ нм). ФДТ экзоцервикса выполняли дистанционно монопозиционно через световод с коллиматором при мощности излучения 2 Вт и диаметре светового пятна 4 см. ФДТ цервикального канала осуществляли световодом с цилиндрическим диффузором длиной 4 см при мощности излучения 0,4 Вт. Полное излечение отмечено в 95,35% наблюдений, а в подгруппе нерожавших пациенток – в 96,3% (n=26), что подтверждено элиминацией всех типов и сочетаний ВПЧ, а также благополучной кольпоскопической и цитологической картиной [36].

С целью обобщения приведенных выше данных об эффективности применения ФДТ в различных на-

учно-практических центрах и клиниках стран СНГ, Европы, Юго-Восточной Азии и США сводные данные об эффективности ФДТ в различных исследованиях приведены в табл.

Заключение

Таким образом, эффективность ФДТ при лечении пациенток с CIN зависит от химической структуры и способа применения ФС. В большинстве случаев наиболее высокая эффективность достигается при системном (внутривенном) введении ФС [2, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30], использование же аппликационных форм 5-АЛК (растворы, гели и мази) не приводит к достижению высокой частоты ПР [14, 15, 16, 17, 18]. Приведенные выше результаты исследований различных авторов подтверждают широкие возможности использования ФДТ в лечении пациентов с CIN, что возможно благодаря наличию у данного метода ряда выгодных преимуществ по сравнению с существующими стандартными методами лечения.

К основным преимуществам ФДТ можно отнести:

- минимальная токсичность для окружающих нормальных тканей, в связи с избирательным накоплением ФС в патологических тканях;
- невысокий риск возникновения выраженного болевого синдрома;
- незначительные системные эффекты;
- отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности;
- возможность амбулаторного проведения сеанса лечения;
- возможность комбинации с другими методами лечебного воздействия;
- отсутствие лимитирующих кумулятивных доз ФС и светового воздействия, возможность многократного повторения процедуры;
- хорошие косметические результаты;
- реализация органосохраняющих подходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Santesso N., Mustafa R.A., Wiercioch W. et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. // *Int. J. Gynecol. Obst.* – 2016. – Vol. 132. – P. 266–271.
2. Новикова Е.Г., Трушина О.И. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-ассоциированных рецидивов рака шейки матки // *Онкогинекология*. – 2015. – № 2. – С. 25–31.
3. Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Фотодинамическая терапия с фотолоном цервикальной интраэпителиальной неоплазии II-III степени // *Лазерная медицина*. – 2009. – Т. 13, вып. 3. – С. 30–35.
4. Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Фотодинамическая терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH*. – 2011. – p. 109.
5. Jordan J.A., Woodman C.B., Mylotte M.J. et al. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1985. – Vol. 92(4). – P. 394–398.

REFERENCES

1. Santesso N., Mustafa R.A., Wiercioch W. et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia, *Int. J. Gynecol. Obst.*, 2016, vol. 132, pp. 266–271.
2. Novikova E.G., Trushina O.I. Photodynamic therapy in the prevention of human papillomavirus (HPV) - associated recurrence of cervical cancer, *Oncogynecology*, 2015, No. 2, pp. 25–31. (in Russ.)
3. Laptevich T.P., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Photodynamic therapy with a photolon of cervical intraepithelial neoplasia II-III degree, *Laser medicine*, 2009, vol. 13(3), pp. 30–35. (in Russ.)
4. Laptevich T.P., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia, *LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH*, 2011, p. 109. (in Russ.)
5. Jordan J.A., Woodman C.B., Mylotte M.J. et al. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by laser vaporization, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1985, vol. 92(4), pp. 394–398.

6. Fallani M.G. Laser CO₂ vaporization for high-grade intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91(1). – P. 130–133.
7. Fambrini M., Penna C., Pieralli A. et al. CO₂ laser cylindrical excision or standard re-conization for persistent-recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) in women of fertile age // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28(6). – P. 3871–3875.
8. Saah-Briffaut E., Collinet P., Saah R. et al. Treatment of squamous intraepithelial lesion of type CIN2 et CIN3 with laser CO₂ vaporization: retrospective study of 52 cases // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*. – 2006. – Vol. 35(8). – P. 785–789.
9. Yoon B.S., Seong S.J., Song T. et al. Risk factors for treatment failure of CO₂ laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2 // *Arch. Gynecol. Obst.* – 2014. – Vol. 290(1). – P. 115–119.
10. Abdel-Kader M.H. Photodynamic therapy. From theory to application // Verlag, Berlin, Heidelberg : Springer, 2014. – P. 312.
11. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90(12). – P. 889–905.
12. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A. Photodynamic therapy of cancer: an update // *CA: A Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61. – P. 250–281.
13. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
14. Filonenko, E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85(1). – P. 211–216.
15. Yakubovskaya, R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A. et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2015. – Vol. 85(1). – P. 217–239.
16. Петрищев Н.Н., Галкин М.А., Гришачева Т.Г., Дементьева И.Н., Чефу С.Г. Влияние препарата на основе хлорина е6 на агрегационную активность тромбоцитов // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т.8, №3. – С. 4–10. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-4-10>
17. Лапцевич Т.П., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий: реальность и перспективы // *Медицинские новости*. – 2008. – № 9. – С. 10–16.
18. Ларкин А.И., Труханов К.А. Оперативный анализ сложных медицинских состояний методами фотоники // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т.7, №1. – С.28–31. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-1-28-31>
19. Hillemanns P, Korell M, Schmitt-Sody M, Baumgartner R. et al. Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid // *Int. J. Cancer*. – 1999. – Vol. 81(1). – P. 34–38.
20. Barnett A.A., Haller J.C., Cairnduff F. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Int. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 103(6). – P. 829–832.
21. Keefe K.A., Tadir Y., Tromberg B. et al. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid // *Lasers Surg. Med.* – 2002. – Vol. 31(4). – P. 289–293.
22. Soergel P., Wang X., Stepp H. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate // *Lasers Surg. Med.* – 2008. – Vol. 40(9). – P. 611–615.
23. Soergel P., Dahl G.P., Onsrud M. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate – A double-blind, dose-finding study // *Lasers Surg. Med.* – 2012. – Vol. 44(6). – P. 468–474.
24. 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 гексильного эфира 5-АЛК // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т.7, № 3. – С. 43–46.
6. Fallani M.G. Laser CO₂ vaporization for high-grade intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series, *Gynecol. Oncol.*, 2003, vol. 91(1), pp. 130–133.
7. Fambrini M., Penna C., Pieralli A. et al. CO₂ laser cylindrical excision or standard re-conization for persistent-recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (HG-CIN) in women of fertile age, *Anticancer Res.*, 2008, vol. 28(6), pp. 3871–3875.
8. Saah-Briffaut E., Collinet P., Saah R. et al. Treatment of squamous intraepithelial lesion of type CIN2 et CIN3 with laser CO₂ vaporization: retrospective study of 52 cases, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*, 2006, vol. 35(8), pp. 785–789.
9. Yoon B.S., Seong S.J., Song T. et al. Risk factors for treatment failure of CO₂ laser vaporization in cervical intraepithelial neoplasia 2, *Arch. Gynecol. Obst.*, 2014, vol. 290(1), pp. 115–119.
10. Abdel-Kader M.H. Photodynamic therapy. From theory to application, *Verlag, Berlin, Heidelberg* : Springer, 2014, p. 312.
11. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. Photodynamic therapy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, vol. 90(12), pp. 889–905.
12. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: A Cancer J. Clin.*, 2011, vol. 61, pp. 250–281.
13. Sokolov, V.V., Chissov, V.I., Filonenko, E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM, *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 367–374.
14. Filonenko, E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85(1), pp. 211–216.
15. Yakubovskaya, R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A., et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85(1), pp. 217–239.
16. Petrishchev N.N., Galkin M.A., Grishacheva T.G., et al. The effect of chlorin e6 drug on platelet aggregation activity, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8(3), pp. 4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-4-10>
17. Laptsevich T.P., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Methods of treatment of cervical intraepithelial neoplasias: reality and prospects, *Medical news*, 2008, No.9, pp. 10–16. (In Russ.)
18. Larkin A.I., Trukhanov K.A. Operational analysis of complex medical states by photonics methods, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7(1), pp. 28–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-1-28-31>
19. Hillemanns P, Korell M, Schmitt-Sody M, Baumgartner R. et al. Photodynamic therapy in women with cervical intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid, *Int. J. Cancer*, 1999, vol. 81(1), pp. 34–38.
20. Barnett A.A., Haller J.C., Cairnduff F. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Int. J. Cancer*, 2003, vol. 103(6), pp. 829–832.
21. Keefe K.A., Tadir Y., Tromberg B. et al. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid, *Lasers Surg. Med.*, 2002, vol. 31(4), pp. 289–293.
22. Soergel P., Wang X., Stepp H. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia with hexaminolevulinate, *Lasers Surg. Med.*, 2008, vol. 40(9), pp. 611–615.
23. Soergel P., Dahl G.P., Onsrud M. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1–3 and human papilloma virus (HPV) infection with methylaminolevulinate and hexaminolevulinate – A double-blind, dose-finding study, *Lasers Surg. Med.*, 2012, vol. 44(6), pp. 468–474.
24. Yakubovskaya R.I., Pankratov A.A., Filonenko E.V. et al. Comparative experimental study of 5-ALA and 5-ALA hexyl ester specific activity, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7(3), pp. 43–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-3-43-46>
25. Tao X.H., Guan Y., Shao D. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: a systemic

25. Tao X.H., Guan Y., Shao D. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: a systemic review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2014. – Vol. 11(2). – P. 104–112.
26. Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A. et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 8(5). – P. 322–325.
27. Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M. et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia // *Oncology.* – 2005. – Vol. 69. – P. 110–116.
28. Choi M.C., Jung S.J., Park H. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes // *Lasers Surg. Med.* – 2013. – Vol. 45(9). – P. 564–572.
29. Jeong C.H. 10th World Congress of the International Photodynamic Association // *Munich, Germany.* – 2005. – P.14.
30. Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2016. – Vol. 59(6). – P. 479–488.
31. Istomin Yu.P., Lapzevich T.P., Chalau V.N. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon® // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2010. – Vol. 7(3). – P. 144–151.
32. Церковский Д.А., Артемьева Т.П. Фотодинамическая терапия цервикальной интраэпителиальной неоплазии // *Евразийский онкологический журнал.* – 2020. – Т. 8, № 2 (Приложение). – С. 355.
33. Отдельнова О.Б., Хашукоева А.З., Ибрагимова М.И. Возможности фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении гинекологических заболеваний // *Росс. биотер. журнал.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 47–52.
34. Гребенкина Е.В., Гамаюнов С.В., Кузнецов С.С. и др. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2014. – № 2. – С. 12–14.
35. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки // *Biomedical Photonics.* – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 36–42.
36. Никонов С.Д., Пасман М.Н., Коротин Д.А. ФДТ ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (CIN III) – альтернатива при отказе нерожавших женщин от конизации шейки матки // *Лазерная медицина.* – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 39.
- review, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2014, vol. 11(2), pp. 104–112.
26. Ichimura H., Yamaguchi S., Kojima A. et al. Eradication and reinfection of human papillomavirus after photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, *Int. J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 8(5), pp. 322–325.
27. Yamaguchi S., Tsuda H., Takemori M. et al. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia, *Oncology*, 2005, vol. 69, pp. 110–116.
28. Choi M.C., Jung S.J., Park H. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes, *Lasers Surg. Med.*, 2013, vol. 45(9), pp. 564–572.
29. Jeong C.H. 10th World Congress of the International Photodynamic Association, *Munich, Germany*, 2005, p.14.
30. Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy, *Obstet. Gynecol. Sci.*, 2016, vol. 59(6), pp. 479–488.
31. Istomin Yu.P., Lapzevich T.P., Chalau V.N. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2010, vol. 7(3), pp. 144–151.
32. Tserkovskiy D.A., Artemieva T.P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia, *Evrazijskij onkologicheskij zhurnal*, 2020, vol. 8, No. 2 (Appendix), p. 355. (in Russ.)
33. Otdelnova O.B., Khashukoeva A.Z., Ibragimova M.I. Possibilities of photodynamic therapy using Fotoditazin photosensitizer in the treatment of gynecological diseases, *Ross. bioter. zhurnal*, 2008, vol. 7 (4), pp. 47–52. (in Russ.)
34. Grebenkina E.V., Gamayunov S.V., Kuznetsov S.S. et al. Photodynamic therapy of diseases of the cervix, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No.2, pp. 12–14. (in Russ.)
35. Filonenko E.V., Serova L.G., Ivanova-Radkevich V.I. Results from phase III clinical trials with radachlorine for photodynamic therapy of pre-cancer and early cancer of cervix, *Biomedical Photonics*, 2015, vol.4 (3), pp.36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-3-36-42>
36. Nikonov S.D., Pasman M.N., Korotin D.A. PDT of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia of the third degree (CIN III) - an alternative to the refusal of nulliparous women from cervical conization, *Lazernaya meditsina*, 2019, vol. 23 (3), p. 39. (in Russ.)

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в Редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в другие редакции. Ответственность за предоставление материалов, полностью или частично опубликованных в другом печатном издании, несет Автор. Все направленные в Редакцию Журнала рукописи проходят проверку системой «Антиплагиат», в соответствии с требованиями Журнала оригинальности статьи должна быть не менее 70%.

Статьи в Редакцию Журнала подаются через форму на сайте Журнала www.pdt-journal.com. Для этого Автору, ответственному за контакты с Редакцией, необходимо пройти процедуру регистрации, после чего появляется техническая возможность направить статью в Редакцию через специальную форму. Формат загружаемого файла doc. или docx.

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

Дополнительно отдельными файлами просим загрузить рисунки (в том числе графики), используемые в статье, в формате tiff, eps, cdr, с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см, jpg. или jpeg.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (Microsoft Word) кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Абзацный отступ – 10 мм.

Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12–15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы (можно по отдельности), результаты, обсуждение, заключение, литература.

Титульная страница должна содержать:

- название статьи (выравнивание по центру, заглавные буквы);
- инициалы и фамилию каждого автора (выравнивание по центру);
- названия организаций, в которых работают авторы (если автор работает и выполняет исследования в нескольких организациях, желательно указывать названия всех организаций), города и страны (выравнивание по центру, названия организаций должны быть даны в соответствии с данными портала e-library, в случае нескольких организаций перед названием каждой указывается порядковый номер в формате верхнего индекса и после фамилии каждого автора также верхним индексом обозначается его принадлежность к определенной организации или организациям);
- резюме статьи в неструктурированном виде (без выделения отдельных разделов) объемом 150–200 слов;
- ключевые слова (5–10 слов);
- контактную информацию для общения читателей с ответственным автором для публикации в свободном доступе (e-mail);
- ссылку на статью для цитирования.

На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин, гематологических, биохимических и другие показатели величин, применяемые в медицине,

должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК.

Таблицы, рисунки и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Используемый в статье иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть контрастным, рисунки – четкими. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличения. Все подписи, используемые в схемах, графиках и т.д., а также названия рисунков должны быть продублированы на английском языке через “/”.

Таблицы и рисунки нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Используемые в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций.

За точность библиографии несет ответственность Автор.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Сороковский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96 – 150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются Автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов Автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Подаявая статью в Редакцию Журнала, Автор подтверждает, что Редакции передается бессрочное право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в любых Базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет, в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, перевод статьи на любые языки, издание оригинала и переводов в любом виде и распространение по территории всего мира, в том числе по подписке. Автор гарантирует, что статья является оригинальным произведением и использование Редакцией предоставленного им авторского материала не нарушит прав третьих лиц.

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие Автора(ов) с опубликованными правилами.



Levulon

Гель 12% 5-АЛК

Применение:

- в дерматологии
- при косметических дефектах кожи

ИНСТИТУТ БИМЕДИЦИНСКОЙ ФАРМАЦЕВТИКИ

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 14/1, стр. 1, помещение I

тел.: +7 (915) 487-87-72, e-mail: ibmph@mail.ru



ФОТОДИТАЗИН®

[fotoditazin]

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ХЛОРИНОВОГО РЯДА



«ФОТОДИТАЗИН®» гель — РУ № ФСР 2012/13043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий — РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| ✓ дерматология | ✓ офтальмология |
| ✓ гинекология | ✓ травматология и ортопедия |
| ✓ урология | ✓ комбустиология |
| ✓ торакальная хирургия | ✓ гнойная хирургия |
| ✓ стоматология | ✓ ангиология |
| ✓ нейрохирургия | |

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю „онкология“»

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф

ООО «БЕТА-ГРАНД»

123056, г. Москва, ул. Красина, д. 27, стр. 2
Тел.: +7 (499) 253-61-81, +7 (499) 250-40-00
E-mail: fotoditazin@mail.ru

