ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL Photonics

Том 10, № 4, 2021

B HOMEPE:

- Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010–2020 гг.
- Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК–диапазоне
- Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности
- Фотоиндуцированные процессы наночастиц оксида железа для усиления лазерной терапии
- Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы)
- Фотодинамическая терапия больного базальноклеточным раком кожи ушной раковины стадии ТЗN0М0 (клиническое наблюдение)

ENP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS -

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

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

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

Редакция:

Зав. редакцией Научный редактор Литературный редактор Переводчики

Иванова-Радкевич В.И. проф. Мамонтов А.С. Моисеева Р.Н. Урлова А.Н. Романишкин И.Д. Кренева Е.И.

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, главный научный сотрудник 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)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии им. Л.Л. Лёвшина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России»

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

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматики 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 researcher in A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (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)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery named after L.L. Lyovshina in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Stranadko E.Ph., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and photodynamic therapy of State Research and Clinical Center of Laser Medicine named by O.K.Skobelcin of FMBA of Russia (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.

 Translators
 Urlova A.N.

 Romanishkin I.D.

 Computer design
 Kreneva 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.

Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг.

Е.В. Филоненко

Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина, С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов 23

Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян 35

Фотоиндуцированные процессы наночастиц оксида железа для усиления лазерной терапии

Д.В. Поминова, И.Д. Романишкин, Е.А. Плотникова, Н.Б. Морозова, В.Б. Лощенов, R. Wittig, M. Linden, R.W. Steiner, А.В. Рябова 44

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы)

А.В. Гилядова, Ю.С. Романко, А.А. Ищенко, С.В. Самойлова, А.А. Ширяев, П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Фотодинамическая терапия больного базальноклеточным раком кожи ушной раковины стадии T3NOMO (клиническое наблюдение)

Е.В. Филоненко, Н.И. Григорьевых, В.И. Иванова-Радкевич

ORIGINAL ARTICLES

Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020

Filonenko E.V.

Δ

59

68

Study of energy transfer processes between rare earth ions and photosensitizer molecules for photodynamic therapy with IR-excitation

Pominova D.V., Bogatova A.S., Proydakova V.Y., Romanishkin I.D., Akhlyustina E.V., Kuznetsov S.V., Saveleva T.A., Lukyanets E.A., Loschenov V.B. 23

Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma

Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Y.M., Papayan G.V.

Photo-induced processes of iron oxide nanoparticles to enhance laser therapy

Pominova D.V., Romanishkin I.D., Plotnikova E.A., Morozova N.B., Loschenov V.B., Wittig R., Linden M., Steiner R.W., Ryabova A.V. 44

REVIEWS OF LITERATURE

Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature)

Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryaev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V.

CASE REPORTS

Photodynamic therapy of a patient with basal cell skin cancer of the ear stage T3N0M0 (clinical case) Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I.,

Ivanova-Radkevich V.I.

4

35

59

68

КЛИНИЧЕСКОЕ ВНЕДРЕНИЕ И НАУЧНОЕ РАЗВИТИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ В 2010-2020 ГГ.

Е.В. Филоненко

«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

В последние годы развитие методов фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД) в России характеризуется интенсивным подъемом, стабильно растущим интересом к методу специалистов различных медицинских специальностей, повышением уровня оснащенности больниц необходимым оборудованием для проведения ФД и ФДТ, появлением на фармацевтическом рынке новых фотосенсибилизаторов, повышением уровня доверия пациентов к указанным методам. В настоящем исследовании проанализирована динамика развития клинического применения и научных разработок ФД и ФДТ в последнее десятилетие в России по объемам госзакупок фотосенсибилизаторов, а также по активности научно-исследовательской работы в области ФД и ФДТ по числу кандидатских и докторских диссертаций по данной тематике и по числу научных публикаций в РИНЦ. Проанализированы 688 договоров на поставку фотосенсибилизаторов для клинического применения. Анализ показал стабильный ежегодный рост объема госзакупок фотосенсибилизаторов, увеличение числа субъектов РФ и клинических центров, осуществляющих закупку фотосенсибилизаторов через портал www.zakupki.gov.ru. С 2014 по 2020 гг. общий объем госзакупок всех фотосенсибилизаторов увеличился в 8 раз (с 36,42 млн. руб. (3,58 тыс. упаковок) до 307,37 млн. руб. (18,99 тыс. упаковок)). Ежегодный прирост объема госзакупок в численном выражении за предыдущие 6 лет составил от 9,4% до 63,2% в разные годы. Основная доля госзакупок фотосенсибилизаторов приходится на Москву и Санкт-Петербург, однако в последние годы заметна тенденция увеличения объемов продаж фотосенсибилизаторов в регионах. Так, за последние годы значительно выросла доля закупок фотосенсибилизаторов в субъектах РФ с населением менее 1 млн человек (с 2,9% от общего числа закупок в 2014 г. до 25,3% в 2020 г.). Также в последние годы наблюдается значительный рост активности научно-исследовательской работы в области ФД и ФДТ. Число кандидатских и докторских диссертаций, защищенных по тематике фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, в последние годы стабильно велико и, по некоторым научным специальностям, достигает 2-3% от общего числа диссертаций, защищенных по данным специальностям. Прирост общего числа публикаций за 10 лет по данным РИНЦ составил 224% (с 218 публикаций в 2014 г. до 489 публикаций в 2019 г.). Полученные результаты подтверждают растущий спрос на фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики в клинической практике, расширение географии использования методов, а также стабильный интерес к данной тематике в научно-исследовательской среде.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, флуоресцентная диагностика, государственные закупки, хлорин еб, фталоцианин алюминия, 5-аминолевулиновая кислота, метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты

Для цитирования: Филоненко Е.В. Клиническое внедрение и научное развитие фотодинамической терапии в России в 2010-2020 гг. // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 4–22. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-4-22

Контакты: Филоненко E.B., e-mail: derkul23@yandex.ru

CLINICAL IMPLEMENTATION AND SCIENTIFIC DEVELOPMENT OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN RUSSIA IN 2010-2020

Filonenko E.V.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

In recent years, the development of methods of photodynamic therapy (PDT) and photodynamic photodiagnostics (PD) in Russia is characterized by an intensive rise, steadily growing interest of specialists from various medical specialties in the method of specialists from various medical specialties, an increase in the level of equipment number of hospitals with the necessary equipment for performing PD and PDT, the and the emergence of new photosensitizers on the pharmaceutical market, and an increasing increase in the level of patients' confidence in these methods. This study analyzes the dynamics of the development of the clinical application and scientific developments of PD and PDT over the past decade in Russia in terms of the volume of public procurement of photosensitizers, as well as the activity of research work in the field of PD and PDT, the number of candidate and doctoral dissertations theses on this topic and the number of scientific publications in the RSCI. 688 contracts for the supply of photosensitizers for clinical use were analyzed. The analysis showed a stable annual growth in the volume of public procurement of photosensitizers, an increase in the number of subjects of the Russian Federation and clinical centers that purchase photosensitizers through the portal www.zakupki.gov.ru. From 2014 to 2020, the total volume of public procurement of all photosensitizers increased by 8 times (from 36.42 million rubles (3.58 thousand packages) to 307.37 million rubles (18.99 thousand packages)). The annual increase in the volume of public procurement in numerical terms over the previous 6 years ranged from 9.4% to 63.2% in different years. The main share of state purchases of photosensitizers falls on Moscow and St. Petersburg, h. However, in recent years there has been a noticeable trend towards an increase in sales of photosensitizers in the regions. Thus, in recent years, the share of purchases of photosensitizers in the constituent entities of the Russian Federation with a population of less than 1 million people has significantly increased (from 2.9% of the total number of purchases in 2014 to 25.3% in 2020). Also, in recent years, there has been a significant increase in the activity of research work activity in the field of PD and PDT. The number of defended candidate and doctoral dissertations theses defended in the field of PD and PDT photodynamic therapy and fluorescent diagnostics has been steadily high in recent years and, in some scientific specialties, reaches 2-3% of the total number of defended dissertations theses defended in these specialties. The increase in the total number of publications over 10 years according to the RSCI was 224% (from 218 publications in 2014 to 489 publications in 2019), according to the RSCI. The results obtained confirm the growing demand for photosensitizers for photodynamic therapy and fluorescence diagnostics in clinical practice, the expansion of the geography of the use of methods, as well and the stable interest

Keywords: photodynamic therapy, fluorescent diagnostics, public procurement, chlorin e6, aluminum phthalocyanine, 5-aminolevulinic acid, 5-aminolevulinic acid methyl ester.

For citations: Filonenko E.V. Clinical implementation and scientific development of photodynamic therapy in Russia in 2010-2020, *Bio-medical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 4–22 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-4-22

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

История применения в клинической практике фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики (ФД) насчитывает более 100 лет в мире и около 30 лет в России [1,2,3,4]. Преимуществами метода ФДТ являются направленность воздействия на опухолевые очаги и высокая эффективность при отсутствии системной токсичности. Метод успешно применяется в клинической онкологии. При многих онкологических заболеваниях ФДТ позволяет достичь результатов, недоступных при использовании других методов противоопухолевой терапии. Так, метод эффективен даже при ряде метастатических форм злокачественных новообразований, в случаях когда другие методы уже не применимы. Кроме этого, проведение ФДТ позволяет избежать появления грубых рубцов при лечении предрака и раннего рака, что очень важно, например, в гинекологии при лечении пациенток детородного возраста; достичь хорошего косметического эффекта, минимально травмировать окружающие опухоль здоровые ткани при лечении опухолей на лице и т.д. Проведение ФДТ операционного поля после хирургического удаления опухоли (локализованной, например, в мочевом пузыре, головном мозге и др.) дает возможность значительно снизить риск возникновения рецидивов [5,6,7,8,9]. В свою очередь, ФД успешно применяется с целью ранней диагностики заболевания, а также для уточнения границ уже выявленного новообразования и выявления дополнительных очагов при проведении хирургического лечения с целью более радикального удаления опухоли и уменьшения вероятности возникновения рецидивов. Комбинация ФД и ФДТ является признанной методикой онкологической тераностики [10,11,12,13,14,15].

Как показывает международный опыт, кроме онкологии, ФД и ФДТ находят широкое применение в различных областях медицины: в лечении инфекционных заболеваний, в дерматологии, нейрохирургии, офтальмологии, стоматологии и др.

В России начало клинического применения методов ФД и ФДТ относится к 1992 г., когда завершились доклинические исследования первого отечественного фотосенсибилизатора фотогем. После получения разрешения Минздрава России, метод ФДТ был впервые применен в клинической практике в России, в рамках I фазы клинических испытаний фотогема в МНИОИ им. П.А. Герцена (В.В. Соколов, Е.В. Филоненко) и в Центре Лазерной медицины (Е.Ф. Странадко) [1]. С 1992 г. по 2011 г. шел этап доклинического и клинического изучения новых отечественных фотосенсибилизаторов, разработки оптимальных методик ФД и ФДТ и эффективных медицинских технологий на их основе. Данная работа была проведена при активном участии группы молодых ученых из МНИОИ им. П.А. Герцена, которым удалось объединить усилия специалистов из многих других учреждений – химиков-синтетиков, физиков, биологов, клиницистов, и вместе пройти путь от формирования идеи, через разработку новых молекул фотосенсибилизаторов и опытно-конструкторских образцов лазерной аппаратуры для ФД и ФДТ, освоения промышленного производства отечественных лекарств и лазерной аппа-

ратуры, до широкого внедрения методов ФД и ФДТ в клиническую практику в регионах России. Данная многоступенчатая и разнонаправленная работа была оценена присуждением Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники в 2011 г. Со временем, специалисты объединились в Российскую Фотодинамическую Ассоциацию (РФА) для развития и продвижения метода в России и популяризации российского опыта за рубежом.

В настоящее время, спустя годы плодотворной работы РФА, методы ФД и ФДТ включены в онкологические стандарты и клинические рекомендации по ряду нозологий (с 2012 г.), а также в программу государственного финансирования лечения с использованием данных методов по системе ОМС (с 2013 г.). Итогом деятельности профильного профессионального сообщества РФА стало создание условий, в том числе и экономических, для широкого развития данных методов в клинической практике. Ключевым моментом, повлиявшим на начало бурного внедрения метода в широкую клиническую практику в России было включение методов в список лечебных мероприятий, осуществляемых в рамках государственных гарантий в 2013 г. По данным IMS Health, объем российского рынка препаратов на основе фотосенсибилизаторов, в 1-м полугодии 2014 г. составил 33 млн руб., увеличившись по сравнению с тем же периодом 2013 г. на 90%, т.е. практически в два раза [16].

В последние годы развитие методов ФД и ФДТ в России характеризуется интенсивным подъемом, стабильно растущим интересом к методу специалистов различных медицинских специальностей, повышением уровня оснащенности больниц необходимым оборудованием для проведения ФД и ФДТ, появлением на фармацевтическом рынке новых фотосенсибилизаторов, повышением уровня доверия пациентов к указанным методам. Также, традиционно, ФД и ФДТ являются теми научными направлениями, которые востребованы для новейших разработок учеными всего мира, включая Россию. Одним из показателей этого является то, что в нашей стране ежегодно растет число диссертаций, защищаемых в области ФД и ФДТ. Наряду с этим увеличивается и число научных исследований в этой области. Особенно явно в последние несколько лет заметен рост интереса к ФД и ФДТ в регионах.

Целью настоящего исследования являлся анализ динамики развития клинического применения и научных разработок ФД и ФДТ в последнее десятилетие в России. Данные показатели оценивали: по объемам договоров (по данным сайта www.zakupki.gov.ru) в рамках госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации, по конкретным препаратам и медицинским учреждениям, в которых данный метод внедрен в клиническую практику; а также по активности научно-исследовательской работы в области ФД и ФДТ, оцененной по числу кандидатских и докторских диссертаций по данной тематике и по числу научных публикаций в РИНЦ.

Материалы и методы

Активность научно-исследовательской работы в области ФД и ФДТ оценивали по числу защищенных диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по указанной тематике за последние 9 лет (2012–2020 гг.). Оценивали динамику числа защищенных диссертаций по годам и долю целевых диссертаций от общего числа защищенных диссертаций по отдельным специальностям. Источником сведений о защите кандидатских и докторских диссертаций являлся официальный сайт Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации www.vak. minobrnauki.gov.ru. Выборка анализируемых диссертационных работ была ограничена периодом, за который диссертации представлены в архиве ВАК на сайте www.vak.minobrnauki.gov.ru – с 2012 г., до этого периода информация на сайте отсутствует.

Также было проанализировано число научных публикаций в базе данных РИНЦ (www.elibrary.ru) за 2010– 2019 гг. Была оценена динамика изменения числа полнотекстовых научных статей, тезисов научных докладов и патентов по тематике ФД и ФДТ по годам. В анализ не были включены публикации 2020 г. в связи с тем, что многие периодические издания размещают материалы в РИНЦ со значительным опозданием.

Широту клинического использования методов в России оценивали путем анализа данных по объемам договоров в рамках госзакупок фотосенсибилизаторов, предназначенных для проведения ФД и ФДТ в клинических центрах, реализованных с использованием портала www.zakupki.gov.ru. Объемы закупок анализировали в денежном и численном (число закупленных упаковок фотосенсибилизаторов) выражении, а также по числу клинических учреждений, закупающих фотосенсибилизаторы для проведения ФДТ. Для анализа использовали данные за 2014– 2020 гг. (до 2014 г. информация по данному вопросу недоступна).

Результаты

Развитие научных исследований в области ФД и ФДТ за последнее десятилетие

Анализ развития ФД/ФДТ как отдельного научного направления был проведен по числу защит кандидатских и докторских диссертаций, данные о которых опубликованы на официальном сайте ВАК (vak. minobrnauki.gov.ru). Также было проанализировано число научных публикаций в базе данных РИНЦ (www. elibrary.ru). Была оценена динамика изменения числа





minobrnauki.gov.ru) in 2012-2020.

Рис. 2. Распределение защит кандидатских и докторских диссертаций по ФД и ФДТ по годам: а – в абсолютных числах; б – в процентном соотношении. Fig. 2. Distribution of defenses of candidate and doctoral theses in PD and PDT by years: a – absolute values; б – relative values.

BIOMEDICAL PHOTONICS T. 10, № 4/2021 -





Рис. 3. Распределение диссертаций по ФД и ФДТ, защищенных в 2012-2020 гг., по специальностям. Fig. 3. Distribution of theses on PD and PDT, defended in 2012-2020, by specialties.

полнотекстовых научных статей, тезисов научных докладов и патентов по тематике ФД и ФДТ по годам.

Общее число кандидатских и докторских диссертаций, защищенных в 2012–2020 гг. по тематике ФД и ФДТ, составило 93 диссертации по 26 научным специальностям из 430 специальностей, представленных в ВАКе. Из них докторских диссертаций – 7, кандидатских – 86. Эти цифры не соответствуют в точности реальному числу защит по данным тематикам, так как в проведенном анализе учитывались только те работы, в названии которых имелось указание на ФД, ФДТ, а также химические и коммерческие названия фотосенсибилизаторов. Реальное число защит по данным тематикам больше приведенных цифр, так как не во всех работах исследование и/или применение данных методик вынесено в название. Примерами могут служить в том числе работы: Муршудова С. «Особенности клинического течения и диагностики предрака и раннего рака вульвы» (2013 г.) – в работе представлена методика и оценены результаты флуоресцентной диагностики при предраке и раке вульвы. Точно оценить число работ, не попавших в данный анализ по этой причине, не представляется возможным, однако, по мнению экспертов, они составляют порядка 25-30%.

Ежегодный прирост с 2012 г. новых научных специальностей, по которым были защищены кандидатские и докторские диссертации по тематике ФД и ФДТ показан на рис. 1.

В 2012 г. число таких специальностей составляло 9 (14.01.12 Онкология, 14.01.14 Стоматология, 14.01.03 Болезни уха, горла и носа, 06.02.01 Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных, 14.01.17 Хирургия, 14.01.07 Глазные болезни, 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика, 14.01.23 Урология, 14.01.01 Акушерство и гинекология). К 2020 г. количество специальностей, по которым проходили защиты по тематике ФД и ФДТ, увеличилось на 17 и суммарное число специальностей составило 26.

Распределение числа защит диссертаций по ФД и ФДТ по годам представлено на рис. 2.

Как видно из рис. 2а, суммарно, с 2012 по 2020 гг. было защищено 86 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 7 – доктора медицинских наук. В те года, когда происходили защиты и кандидатских, и докторских диссертаций, доля защиты докторских диссертаций колебалась от 9% до 20% (рис. 26). Несмотря на изменения количества





Fig. 4. Distribution of the share of theses in PD and PDT from the total number of theses defended in the specialties in 2012-2020.

защит кандидатских и докторских диссертаций по отдельным годам, в среднем количество защит держится примерно на одном уровне с тенденцией к некоторому увеличению в последние годы. Так, за последние 3 года (2018–2020 гг.) суммарное число защит составило 31 (30 кандидатских и 1 докторская), что несколько больше, чем за предыдущий аналогичный период (2015–2017 гг): 28 диссертаций (25 кандидатских и 3 докторских), и близко по значениям к предыдущему трехлетнему периоду (2012–2014 гг.): 34 диссертации (31 кандидатская и 3 докторских). Доля защит кандидатских диссертаций за последние 3 года выросла и в 2018–2020 гг. в среднем составила 96,8% по сравнению с 91,2% и 89,3% в 2012–2014 гг. и 2015–2017 гг.

Данный факт свидетельствует о том, что исследования в этой области не прекращаются и актуальны как в фундаментальном, так и в прикладном направлениях. В различные годы анализируемого периода суммарное число защит диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук варьировало от 5 до 16 в год.

На рис. 3 представлено распределение числа диссертаций по ФД и ФДТ, защищенных в 2012–2020 гг., по отдельным научным специальностям.

Наибольшее число диссертаций за 9 лет было защищено по трем специальностям: 14.01.14 Стоматология (15 диссертаций, из них 14 кандидатских и 1 докторская), 03.01.02 Биофизика (12 диссертаций, из них 11 кандидатских и 1 докторская) и 14.01.12 Онкология (11 диссертаций, из них 9 кандидатских и 2 докторских).

На рис. 4 представлено распределение доли диссертаций по ФД и ФДТ от общего числа диссертаций, защищенных по отдельным специальностям суммарно за 9 лет.

Из данных, представленных на рис. 4, можно видеть, что наибольшую долю в общем числе диссертаций, защищенных по отдельной специальности за 9 лет, составляют диссертации по специальности 03.01.02 Биофизика – 3,46% диссертаций по этой специальности были защищены по тематике ФД и ФДТ. На втором и третьем месте по данному показателю находятся специальности 02.00.10 Биоорганическая химия и 14.04.01 Технология получения лекарств – 2,14% и 1,82%, соответственно.

Проанализировано число публикаций по тематике ФД и ФДТ в РИНЦ. В анализ включены данные по числу научных статей, тезисов докладов научных конференций и патентов за 2010–2019 гг. В анализ не были включены публикации 2020 г. в связи с тем, что многие периодические издания размещают материалы в РИНЦ со значительным опозданием.

На рис. 5 представлены данные по ежегодному приросту числа журналов, в которых были опубликованы статьи и тезисы по тематике ФД/ФДТ согласно данным РИНЦ.



Рис. 5. Ежегодный прирост числа журналов, в которых были опубликованы научные материалы по тематике ФД и ФДТ по данным РИНЦ в 2010-2019 гг.

Fig. 5. An annual increase in the number of journals in which scientific materials on PD and PDT were published according to the RSCI data in 2010-2019.

Как видно из данных, представленных на рис. 5, в 2010 г. 94 журнала публиковали научные материалы по тематике ФД и ФДТ, в 2011 г. научные материалы по тематике ФД и ФДТ впервые были опубликованы еще в 36 новых журналах, в 2012 г.– в 62, в 2013 г.– в 60, в 2014 г.– в 53, в 2015 г.– в 47, в 2016 г. в – в 41, в 2017 г.– в 42, в 2018 г. в 45 и в 2019 г. в 23 новых журналах. Общее число журналов, в которых, по данным РИНЦ за этот период были опубликованы научные материалы по тематике ФД и ФДТ, составило 503.

В рассматриваемом периоде число научных публикаций по тематике ФД и ФДТ стабильно увеличивается. Общее число публикаций за 10 лет увеличилось в 2,6 раз (218 публикаций в 2014 г., 565 публикаций в 2019 г.), в том числе число научных статей увеличилось в 2 раза (152 статей в 2014 г., 306 статей в 2019 г.), число тезисов конференций – в 8 раз (23 те-



Рис. 6. Динамика числа публикаций в РИНЦ по тематике ФД и ФДТ за период 2010-2019 гг.: а – в абсолютных числах; б – в процентном соотношении.

Fig. 6. Dynamics of the number of publications in the RSCI on the subject of PD and PDT for the period of 2010-2019: a - absolute values; 6 - relative values.



Рис. 7. Ежегодный прирост числа субъектов РФ, заключивших контракты на поставку фотосенсибилизаторов по данным сайта www.zakupki.gov.ru в 2014-2020 гг.

Fig. 7. An annual increase in the number of RF constituent entities that have entered into a contract for the supply of photosensitizers, according to the website www.zakupki.gov.ru in 2014-2020.

зиса в 2014 г., 183 тезиса в 2019 г.), число патентов – в 1,8 раза (43 патента в 2014 г., 76 патентов в 2019 г.). Динамика числа публикаций за анализируемый период представлена на рис. 6.

Как видно из рис. 6, кроме увеличения числа публикаций по тематике ФД и ФДТ, происходит также перераспределение по характеру публикаций. Отмечается тенденция к увеличению числа тезисов конференций, которые в 2012 г. составляли 10,6% от общего числа публикаций, а в 2019 – уже 32,4%. Данная тенденция связана с активным проведением школ, конференций и конгрессов, в частности РФА проводит ежегодно: «Зимнюю школу по ФД и ФДТ» с 2013 г. и «Международный Конгресс по ФД и ФДТ» с 2012 г. В Конгрессе в 2012 г. приняли участие 120 специалистов из 32 организаций; через 5 лет (в 2017 г.) количество участников увеличилось в 5 раз и составило более 600 человек из 53 организаций; к 2021 г. количество участников превысило 750 человек из 85 организаций.

Внедрение методов ФД и ФДТ в клиническую онкологическую практику в Российской Федерации

Анализ динамики внедрения методов ФД и ФДТ в клиническую онкологическую практику в России за последние годы был проведен на основании данных о государственных закупках фотосенсибилизаторов, опубликованных на портале www.zakupki.gov.ru. Следует учитывать, что, в связи с тем, что на данном ресурсе отражена информация только по закупкам в федеральные медицинские учреждения, число объемов закупленных фотосенсибилизаторов, а, соответственно, и пролеченных больных в коммерческих клиниках в данном анализе не учтено, что делает представленные в статье цифры не абсолютными. Также может присутствовать погрешность, связанная с теоретической возможностью наличия ситуации когда уже заключенный контракт не был реализован.

Анализ информации на портале www.zakupki.gov. ru выявил 688 заключенных договоров на закупку фотосенсибилизаторов для ФД и ФДТ в клинических учреждениях на территории Российской Федерации в 2014–2020 гг. (до 2014 г. информация по данному вопросу недоступна).

За анализируемый период число новых субъектов РФ, в которых впервые применили методы ФД и ФДТ увеличивалось на 3–12 в год (рис. 7).

В 2014 г. закупали фотосенсибилизаторы через портал www.zakupki.gov.ru, и, соответственно, применяли методы ФД и ФДТ в 27 субъектах РФ. В 2015 г. впервые были осуществлены закупки дополнительно в 12 субъектах РФ, в 2016 г.– в 10, в 2017 г.– в 4, в 2018 г.– в 6, в 2019 г.– в 6 и в 2020 г.– в 3 субъектах РФ. Таким образом, к концу 2020 г. метод внедрен в 68 субъектах РФ. При этом, в ряде из вышеуказанных субъектов (13 субъектов), закупки фотосенсибилизаторов через портал www.zakupki.gov.ru осуществляются ежегодно, в других (43) – один раз в 2–3 года, есть и те, где были пока однократные закупки (12).

Нами не было найдено информации о госзакупках фотосенсибилизаторов в 17 субъектах РФ: республики Адыгея, Алтай, Бурятия, Дагестан, Ингушетия, Калмыкия, Карелия, Тыва, Хакасия, Удмуртская республика, Магаданская, Орловская, Рязанская, Тамбовская области, Ненецкий, Чукотский, Ямало-Ненецкий автономные округа.

Распределение суммарных объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам РФ в 2014– 2020 гг. в денежном и численном выражении представлено на рис. 8 и 9, соответственно.

На рис. 8 и 9 можно видеть, что лидирующую позицию по обоим показателям занимает г. Москва. В анализируемом периоде в г. Москве было заключено 113 договоров на закупку фотосенсибилизаторов для клинической практики, при этом, объем госзакупок составил 176,36 млн руб. (10,79 тыс. упаковок). На втором месте находится г. Санкт-Петербург. Объем госзакупок фотосенсибилизаторов в анализируемом периоде в этом субъекте Российской Федерации сопоставим с показателями Москвы и составил 171,45 млн руб. (10,61 тыс. упаковок) в рамках 107 заключенных договоров. Далее со значительным отрывом следуют Челябинская, Мурманская, Ростовская и Свердловская области – 87,80 млн руб. (5,82 тыс. упаковок), 77,13 млн руб. (4,51 тыс. упаковок), 72,31 млн руб. (4,09 тыс. упаковок) и 66,54 млн руб. (3,48 тыс. упаковок), соответственно. На рис. 8 и 9 также приведено распределение объема госзакупок фотосенсибилизаторов в каждом субъекте Российской Федерации по годам. В Москве наибольший объем закупок отмечен в 2020 г. (44,77 млн руб., 2,63 тыс. упаковок).



Рис. 8. Распределение ежегодных объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации в денежном выражении.

Fig. 8. Distribution of annual volumes of state purchases of photosensitizers by constituent entities of the Russian Federation in monetary terms.



Рис. 9. Распределение ежегодных объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации в численном выражении.

Fig. 9. Distribution of annual volumes of state purchases of photosensitizers by constituent entities of the Russian Federation in quantitative terms.



Рис. 10. Ежегодный прирост числа медицинских организаций, заключивших контракты на поставку фотосенсибилизаторов по данным сайта www.zakupki.gov.ru в 2014-2020 гг.



В Санкт-Петербурге наибольший объем госзакупок фотосенсибилизаторов наблюдали в 2019 г. (41,93 млн руб., 2,11 тыс. упаковок).

Интересно, что в Мурманской области информация по наличию госзакупок фотосенсибилизаторов на портале www.zakupki.gov.ru появилась только с 2019 г., при этом объемы госзакупок в 2019 г. составили 20,93 млн руб., а в 2020 г. – 56,20 млн руб., что сопоставимо с показателями Москвы и Санкт-Петербурга. Эти данные подтверждают тенденции развития методов ФД и ФДТ в регионах. Так, в 2014 г. доля госзакупок фотосенсибилизаторов в Москве и Санкт-Петербурге составляла 35,9% от объема госзакупок фотосенсибилизаторов по всей территории России, в 2019 г. этот показатель снизился до 26,5%. Доля закупок фотосенсибилизаторов в субъектах РФ с населением менее 5 млн человек в 2014 г. составляла 60,4% от общего числа закупок фотосенсибилизаторов в России, а в 2020 г. увеличилась более, чем на 10%, и составила уже 70,5% от общего числа закупок. При этом, доля закупок фотосенсибилизаторов в субъектах РФ с населением менее 1 млн человек с 2014 г. до 2020 г. увеличилась в 9 раз с 2,9% до 25,3% от общего числа закупок.

Число медицинских учреждений, на базе которых внедрены методы ФД и ФДТ, также с каждым годом растет. При этом, за анализируемый период, число новых медицинских организаций, в которых впервые применили методы ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov.ru, ежегодно увеличивалось на 15– 28 (рис. 10).

В 2014 г. закупали фотосенсибилизаторы, и, соответственно применяли методы ФД и ФДТ в 41 медицинской организации, в 2015 г. впервые были осуществлены закупки еще в 28 новых медицинских организациях, в 2016 г. – еще в 28, в 2017 г. – еще в 15, в 2018 г. – еще в 23, в 2019 г. – еще в 25 и в 2020 г. – еще в 21. Таким образом, в целом за анализируемый период в 181 медицинской организации онкологического профиля внедрили методы ФД и ФДТ.

В 2014 г., из всех субъектов РФ, применявших методы ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov. ru, в 21 (77,8%) – метод применялся только в одном медицинском учреждении, в 4 (14,8%) – в двух, в 1 (3,7%) – в четырех и в 1 (3,7%) – в восьми. В 2020 г., из всех субъектов РФ, применявших методы ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov.ru, в 27 (60,0%) метод применялся только в одном медицинском учреждении, в 12 (26,7%) – в двух, в 3 (6,7%) –



Рис. 11. Динамика числа организаций в отдельных субъектах Российской Федерации, закупавших фотосенсибилизаторы для ФД и ФДТ по данным портала www.zakupki.gov.ru: а – в абсолютных числах; б – в процентном соотношении. Fig. 11. Dynamics of the number of organizations in individual constituent entities of the Russian Federation that purchased photosensitizers for PD and PDT according to the portal www.zakupki.gov.ru: a – absolute values; б – relative values.

в трех, в 1 (2,2%) – в четырех, в 1 (2,2%) – в семи и в 1 (2,2%) – в тринадцати (рис. 11).

Из рис. 11 видно, что число субъектов РФ, где ФД и ФДТ применяют в 4 и более медицинских организациях, ежегодно остается примерно на одном уровне (2–4 субъекта, 5,0–9,5% от общего числа субъектов РФ, применяющих методы ФД и ФДТ в конкретном году), при этом число субъектов, в которых за весь анализируемый период ФД и ФДТ применяли в 4 и более медицинских организациях, составило 5: Москва, Санкт-Петербург, Ростовская, Московская и Томская области.

Число субъектов РФ, где препараты для ФД и ФДТ закупали в 2–3 медицинских организациях, ежегодно составляет 2–15 (7,7–33,4%), при этом число субъектов, в которых за весь анализируемый период препараты для ФД и ФДТ закупали в 2–3 медицинских организациях, составило 23.

Число субъектов РФ, где препараты для ФД и ФДТ закупали в 1 медицинской организации, ежегодно составляет 21–30 (60,0–84,6%), при этом число субъектов, в которых за весь анализируемый период ФД и ФДТ применяли в 1 медицинской организации, составило 40.

На протяжении анализируемого периода число субъектов, в которых ФД и ФДТ применяют в 4 и более медицинских организациях остается примерно одинаковым, а перераспределение происходит за счет уменьшения числа субъектов, в которых ФДТ применяют только в 1 медицинской организации и увеличения числа субъектов, в которых ФДТ применяют в 2–3 медицинских организациях. Так, в 2014 г. ФДТ в одной медицинской организации была представлена в 21 субъекте РФ (77,8%), в 2–3 организациях – в 4 (14,8%); в 2020 г. – в 27 (60,0%) и в 15 (33,4%), соответственно.

Численность населения в разных субъектах Российской Федерации сильно различается, поэтому полученные результаты было интересно проанализировать с учетом численности населения. На рис. 12 и 13 представлены показатели суммарных за 7 лет объемов госзакупок фотосенсибилизаторов по субъектам Российской Федерации с учетом населения в денежном и численном выражении, соответственно.

Наибольшее число упаковок фотосенсибилизаторов в пересчете на 100 тыс. населения было закуплено в рамках договоров, сведения о которых имеются на портале госзакупок, в Мурманской области – 608,7 упаковок на 100 тыс. населения в 2014–2020 гг., что составило 10,40 млн руб. на 100 тыс. населения. На втором месте по числу упаковок фотосенсибилизаторов на 100 тыс. населения – Санкт-Петербург (196,6 упаковок на 100 тыс. населения), далее Калужская (194,0 упаковок на 100 тыс. населения) и Челябинская области (167,8 упаковок на 100 тыс. населения), на пятом месте – Новгородская область (147,5 упаковок на 100 тыс. населения).

При этом, по объему госзакупок фотосенсибилизаторов (в денежном выражении) на 100 тыс. населения второе место после Мурманской области занимает Томская область (3,75 млн руб. на 100 тыс. населения), третье – Камчатский край (3,44 млн руб. на 100 тыс. населения) и Санкт-Петербург на четвертом месте (3,18 млн руб. на 100 тыс. населения). Калужская, Новгородская и Челябинская области – на пятом, шестом и седьмом местах (2,77, 2,57 и 2,30 млн руб. на 100 тыс. населения), соответственно.

Москва занимает одиннадцатое и десятое место среди субъектов Российской Федерации по объему госзакупок фотосенсибилизаторов на 100 тыс. населения в денежном (1,39 млн руб. на 100 тыс. населения) и численном (85,1 упаковок на 100 тыс. населения) выражении, соответственно, уступая, кроме перечисленных субъектов, также Ростовской, Свердловской областям и Карачаево-Черкесской Республике.

На рис. 14 и 15 представлено распределение суммарных объемов госзакупок в 2014–2020 гг. по отдельным фотосенсибилизаторам в денежном и численном выражении, соответственно.

На рис. 16 и 17 представлены данные по объемам госзакупок отдельных фотосенсибилизаторов по годам в денежном и численном выражении, соответственно.

Из данных, представленных на рис. 16 и 17, видно, что в последние годы наблюдается стабильный рост объема госзакупок фотосенсибилизаторов. В 2014 г. общий объем госзакупок всех фотосенсибилизаторов составил 36,42 млн руб. (3,58 тыс. упаковок), в 2015 г.– 67,52 млн руб. (4,97 тыс. упаковок), в 2016 г.– 98,18 млн руб. (6,12 тыс. упаковок), в 2017 г.– 134,25 млн руб. (7,58 тыс. упаковок), в 2018 г.– 143,59 млн руб. (8,29 тыс. упаковок), в 2019 г.– 255,46 млн руб. (13,65 тыс. упаковок). в 2020 г.– 307,37 млн руб. (18,99 тыс. упаковок).

Можно отметить, что с 2014 г. пропорционально увеличиваются объемы госзакупок препаратов фотодитазин, радахлорин и аласенс. Ежегодно на протяжении всего анализируемого периода наибольший объем госзакупок среди фотосенсибилизаторов приходится на радахлорин: 34,1-55,7% в денежном выражении и 37,7-49,3% в численном выражении. При этом следует отметить, что с 2014 г. доля объема госзакупок радахлорина незначительно падает: с 2014 г. до 2020 г. на 8,3% в денежном выражении (с 55,7% до 47,4%) и на 2,1% в численном выражении (с 49,3% до 47,2%). Значительный рост объема госзакупок за анализируемые года наблюдается для фотодитазина: объем госзакупок в 2014 г. составил 4,46 млн руб. (437 упаковок), в 2020 г. – 59,01 млн руб. (3719 упаковок). ENP

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



Рис. 12. Распределение объемов госзакупок фотосенсибилизаторов в 2014-2020 гг. в денежном выражении по субъектам Российской Федерации с учетом населения.

Fig. 12. Distribution of volumes of state purchases of photosensitizers in 2014-2020 in monetary terms by the constituent entities of the Russian Federation, taking into account the population.



Рис. 13. Распределение объемов госзакупок фотосенсибилизаторов в 2014-2020 гг. в численном выражении по субъектам Российской Федерации с учетом населения.

Fig. 13. Distribution of volumes of state purchases of photosensitizers in 2014-2020 in quantitative terms by the constituent entities of the Russian Federation, taking into account the population.



Рис. 14. Распределение ежегодных объемов госзакупок по фотосенсибилизаторам в денежном выражении. Fig. 14. Distribution of annual volumes of public procurement of photosensitizers in monetary terms.



Рис. 15. Распределение ежегодных объемов госзакупок по фотосенсибилизаторам в численном выражении. Fig. 15. Distribution of annual volumes of public procurement of photosensitizers in quantitative terms.



Рис. 16. Распределение госзакупок отдельных фотосенсибилизаторов по годам в денежном выражении. **Fig. 16.** Distribution of state purchases of individual photosensitizers by year in monetary terms.



Рис. 17. Распределение госзакупок отдельных фотосенсибилизаторов по годам в численном выражении. Fig. 17. Distribution of state purchases of individual photosensitizers by year in quantitative terms.

Такая же тенденция наблюдается для аласенса: объем госзакупок в 2014 г. составил 6,85 млн руб. (782 упаковок), в 2020 г. – 40,89 млн руб. (2196 упаковок). За три последних года значительно увеличился объем госзакупок фоторана Е6: в 2018 г. на портале появляются первые договора на закупку этого препарата на сумму 0,34 млн руб., в 2019 г. объем госзакупок увеличивается на два порядка и составляет 35,23 млн руб., а в 2020 г. – уже 58,29 млн руб.

Из данных, представленных на рис. 16 и 17 можно видеть, что суммарный объем госзакупок радахлорина значительно превышает объемы госзакупок других фотосенсибилизаторов – доля его закупок за 7 анализируемых лет от суммарных закупок всех фотосенсибилизаторов составляет 44,9% в денежном выражении и 44,8% в численном выражении. Как было отмечено выше, при этом наблюдается тенденция постепенного уменьшения доли закупок радахлорина в общих закупках фотосенсибилизаторов: от 55,7% в 2014 г. до 47,3% в 2020 г. в денежном выражении (от 49,3% в 2014 г. до 47,2% в 2020 г. в численном выражении). Доли суммарных за 7 лет госзакупок аласенса и фотодитазина близки и составляют в денежном выражении 20,39% и 20,42%, а в численном выражении 18,8% и 20,0%, соответственно. При этом доля закупок аласенса постепенно падает: от 18,8% в 2014 г. до 13,3% в 2020 г. в денежном выражении (от 21,9% в 2014 г. до 11,6% в 2020 г. в численном выражении). За это же время доля закупок фотодитазина выросла почти в два раза: от 12,2% в 2014 г. до 19,2% в 2020 г. в денежном выражении (от 12,2% в 2014 г. до 19,6% в 2020 г. в численном выражении). Значительно выросла за последние годы и доля закупок фоторана Еб: в 2018 г. (когда на сайте www.zakupki.gov.ru появились первые контракты на поставку этого фотосенсибилизатора) доля его закупок составляла всего 0,2% и 0,3% в денежном и численном выражении, соответственно. В 2020 г. эта доля увеличилась почти в 100 раз и ставила уже 19,0% и 19,2%, соответственно. Суммарный объем госзакупок фотосенса и метвикса за 2014-2018 гг. (в 2019-2020 гг. госзакупок этих двух препаратов не было) незначителен и составляет 0,08% и 0,06% в денежном выражении и 0,09% и 0,06% в численном выражении, соответственно от общего объема госзакупок фотосенсибилизаторов. Значительно сократилась в последние годы доля объема госзакупок фотолона – от 11,2% в 2014 г. до 1,1% в 2020 г. в денежном выражении (от 15,2% в 2014 г. до 2,5% в 2020 г. в численном выражении).

Обсуждение

Проведенный нами анализ сведений из доступных источников информации по Российской Федерации не позволяет нам определить точное число медицинских организаций и ученых, которые занимаются проблемами ФД и ФДТ на протяжении последнего десятилетия, но позволил выявить тенденции развития как научной так и клинической составляющей данных методов на территории России.

Зарегистрирован планомерный прирост как научной продукции по данной тематике, так и числа медицинских учреждений и субъектов РФ, применивших метод.

Как правило, там, где метод внедрен в клиническую практику, он продолжает применяться, о чем говорят ежегодные или систематические закупки фотосенсибилизаторов в 82,4% из внедривших метод субъектов России.

Растет число больных, которым проведены сеансы ФД, о чем свидетельствует рост закупок препарата для диагностики – аласенса. В 2014 г. через портал госзакупок www.zakupki.gov.ru было закуплено 782 упаковки аласенса. К 2020 г. это количество увеличилось почти в 3 раза – до 2196 упаковок.

Растет число больных, пролеченных методом ФДТ, подтверждением чему является рост закупок фотосенсибилизаторов, предназначенных для ФДТ: фотодитазин, радахлорин, фоторан Еб, фотолон. В 2014 г. суммарный объем их закупок через портал www.zakupki.gov.ru составлял 2794 упаковки, а к 2020 г. увеличился в 6 раз и составил 16792 упаковки.

Зарегистрированное на протяжении последнего десятилетия изменение номенклатуры и соотношения объемов закупаемых фотосенсибилизаторов свидетельствует о тренде внедрения методов в рутинную клиническую практику в регионах России. Так, наибольшим спросом пользуются фотосенсибилизаторы, применяемые, в основном по тем нозологиям, которые занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости в нашей стране (препараты на основе хлорина еб) и препарат, используемый для диагностики (аласенс). Напротив, фотосенсибилизаторы, имеющие ограниченное число показаний (фотосенс) или применяемые по программам вторичной профилактики (метвикс) становятся менее востребованными, или полностью уходят с рынка, что связано, в основном, с непривлекательностью для бизнеса.

Заключение

Полученные результаты подтвердили растущий спрос на фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики в клинической практике, расширение географии использования фотосенсибилизаторов, а также стабильный интерес к данной тематике в научно-исследовательской среде в Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия.

ЛИТЕРАТУРА

- 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. doi: 10.1134/S1070363215010399
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374. doi: 10.1117/12.199169
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskya R.I., Smirnov V.V., Zhitkova M.B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitzer photosens: results of 45 clinical cases//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1996. – Vol. 2625. – P. 281–287.
- Панова О.С., Дубенский В.В., Дубенский В.В., Петунина В.В., Бейманова М.А., Санчес Э.А., Гельфонд М.Л., Шилов Б.В., Белхароева Р.Х. Фотодинамическая репаративная регенерация кожи с применением наружного геля-фотосенсибилизатора на основе хлорина e6//Biomedical photonics. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 4–11. doi.org/10.24931/2413–9432–2021–10–3-4–11
- Цеймах А. Е., Лазарев А. Ф., Секержинская Е.Л., Куртуков В.А., Мищенко А.Н., Теплухин В.Н., Шойхет Я.Н. Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой//Биомедицинская фотоника. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 4–12. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9-1–4-12
- 7. Церковский Д.А., Петровская Н.А., Мазуренко А.Н. Фотодинамическая терапия пациентов с внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы кожи//Biomedical photonics. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 24–28. doi.org/10.24931/2413– 9432–2019–8-1–24–28
- Туманина А. Н., Полежаев А. А., Апанасевич В. А., Гурина Л. И., Волков М. В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е. В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода//Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. doi. org/10.24931/2413–9432–2019–8-2–19–24
- Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Козловский Д.И., Суслова В.А. Противоопухолевая эффективность контактной лучевой терапии в комбинации с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте//Biomedical Photonics.-2021.- Т. 10, № 2.- С. 25–33. doi.org/10.24931/2413–9432-2021–10–2-25–33
- Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy//European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 41 (3). – P. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
- Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V., Galpern M.G., Vorozhtsov G.N. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 400–403.
- Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi//Quantum Electronics. – 2002. – Vol. 32 (11). – P. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 375–380.

REFERENCES

- 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. doi: 10.1134/S1070363215010399
- 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. doi: 10.1117/12.199169
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskya R.I. et al. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitzer photosens: results of 45 clinical cases. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1996, vol. 2625, pp. 281–287.
- Panova O. S., Dubensky V.V., Dubensky V.V. et al. Photodynamic reparative skin regeneration using application of photosensitizer gel based on chlorin e6, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 4–11. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432– 2021–10–3-4–11
- Tseymakh A.E., Lazarev A.F., Sekerzhinskaya E.L., Kurtukov V.A., Mishchenko A.N., Teplukhin V.N., Shoikhet Ya.N. Palliative treatment with photodynamic therapy of patients with malignant neoplasms of the pancreatobiliary zone complicated by mechanical jaundice, *Biomedical photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 4–12. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9-1–4-12
- Tzerkovsky D. A., Petrovskaya N. A., Mazurenko A. N. Photodynamic therapy in patients with skin metastases of disseminated melanoma, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 24–28. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2019–8-1–24–28
- Tumanina A. N., Polezhaev A. A., Filonenko E. V. et al. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 19–24. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2019–8-2–19–24
- Tzerkovsky D. A., Protopovich Y. L., Kozlovsky D. I., Suslova V. A. Antitumor efficiency of contact radiotherapy in combination with a chlorin-based photosensitizer in experiment, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 25–33. (In Russ.) doi. org/10.24931/2413–9432–2021–10–2-25–33
- Pikin O., Filonenko E., Mironenko D. et al. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy, *European Journal* of *Cardio-thoracic Surgery*, 2012, vol. 41 (3), pp. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
- Zharkova N. N., Kozlov D. N., Smirnov V.V. et al. Fluorescence observations of patients in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOSENS, *Proceedings of SPIE The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 400–403.
- Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V. et al. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi, *Quantum Electronics*, 2002, vol. 32, no. 11, pp. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. Clinical fluorescence diagnostics in the course of photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 375–380.
- Rusakov I.G., Teplov A.A., Uljanov R.V., Filonenko E.V. Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer, *Biomedical Photonics*, 2015, vol. 4, no. 3, pp. 29–35. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4-3–29–35
- 15. Filonenko E.V., Sokolov V.V., Menenkov V.D., Krylova G.P. Photodynamic therapy for early cancer of hollow organs, *Photodynamic*

- Русаков И. Г., Теплов А. А., Ульянов Р. В., Филоненко Е. В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря//Biomedical Photonics. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 29–35. doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4-3–29–35
- Филоненко Е.В., Соколов В.В., Мененков В.Д., Крылова Г.П. Фотодинамическая терапия начального рака полых органов//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015. Т. 4, № 1. С. 22–25. doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4-1–22–25
- 16. Фармацевтический вестник. 2014. № 37. С. 782.

therapy and photodyagnosis, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 22–25. (In Russ.) doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4-1–22–25

16. *Pharmaceutical Bulletin*, 2014, vol. 37, pp. 782.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕДАЧИ ЭНЕРГИИ МЕЖДУ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫМИ ИОНАМИ И МОЛЕКУЛАМИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ЗАДАЧ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ВОЗБУЖДЕНИЕМ В ИК-ДИАПАЗОНЕ

Д.В. Поминова^{1,2}, А.С. Богатова², В.Ю. Пройдакова¹, И.Д. Романишкин¹, Е.В. Ахлюстина², С.В. Кузнецов¹, Т.А. Савельева^{1,2}, Е.А. Лукьянец³, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия ²НИЯУ МИФИ, Москва, Россия

³ООО «Биоспек», Москва, Россия

Резюме

На сегодняшний день фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из самых перспективных минимально инвазивных методов лечения различных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Основным ограничением применения этой методики является недостаточная проникающая способность в ткань лазерного излучения, используемого для активации молекул фотосенсибилизатора (ФС), что затрудняет проведение терапии при лечении объемных или глубокозалегающих опухолей. В связи с этим наблюдается большой интерес к разработке новых стратегий ФДТ с использованием для возбуждения инфракрасного (ИК) излучения, длины волн которого попадают в «окно прозрачности» биологических тканей. В работе было предложено использовать ап-конверсионные наночастицы (АКНЧ) NaGdF .: Yb:Er, которые поглощают инфракрасное возбуждение и служат донором, передающим энергию ФС. В качестве наиболее перспективных ФС для исследования были выбраны фотосенс и фталосенс. Исследованы процессы передачи энергии между АКНЧ, легированными редкоземельными ионами, и молекулами ФС для верификации возможности возбуждения ФС ИК-излучением и проведения ФДТ глубокозалегающих новообразований. При помощи спектроскопических и время-разрешенных методов продемонстрировано, что наблюдается эффективная передача энергии между АКНЧ и ФС фталосенс и фотосенс. Расчётная эффективность передачи энергии по механизму Фёрстера составила 41% для системы АКНЧ + фотосенс и 69% для АКНЧ + фталосенс. Экспериментально и теоретически доказано, что наблюдается связывание молекул ФС с АКНЧ посредством поверхностно-активного вещества, приводящее к сокращению расстояния между ними, за счет чего реализуется эффективная безызлучательная передача энергии. Продемонстрирована генерация синглетного кислорода молекулами фталосенса при возбуждении посредством передачи энергии от АКНЧ, возбуждаемых длиной волны 980 нм.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, инфракрасный диапазон, ап-конверсионные наночастицы, фотосенсибилизатор, редкоземельные ионы, резонансный перенос энергии.

Для цитирования: Поминова Д.В., Богатова А.С., Пройдакова В.Ю., Романишкин И.Д., Ахлюстина Е.В., Кузнецов С.В., Савельева Т.А., Лукьянец Е.А., Лощенов В.Б. Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 23–34. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-23-34

Контакты: Поминова Д.В., e-mail: pominovadv@gmail.com

STUDY OF ENERGY TRANSFER PROCESSES BETWEEN RARE EARTH IONS AND PHOTOSENSITIZER MOLECULES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY WITH IR-EXCITATION

Pominova D.V.^{1,2}, Bogatova A.S.², Proydakova V.Y.¹, Romanishkin I.D.¹, Akhlyustina E.V.², Kuznetsov S.V.¹, Saveleva T.A.^{1,2}, Lukyanets E.A.³, Loschenov V.B.^{1,2} ¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² National research nuclear university MEPHI, Moscow, Russia
 ³Biospec, Moscow, Russia

Abstract

Today, photodynamic therapy is one of the most promising minimally invasive methods of treatment of various diseases, including cancer. The main limitation of this method is the insufficient penetration into the tissue of laser radiation used to activate photosensitizer molecules,

Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина, С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

which makes it difficult to carry out therapy in the treatment of large or deep-seated tumors. In this regard, there is a great interest in the development of new strategies for photodynamic therapy using infrared radiation for excitation, the wavelengths of which fall into the "transparency window" of biological tissues. In this work, it was proposed to use upconversion NaGdF₄:Yb:Er nanoparticles (UCNP), which absorb infrared excitation and serve as a donor that transfers energy to the photosensitizer. Photosens and phthalosens were chosen as the most promising photosensitizers for the study. The aim of this work was to study the energy transfer processes between upconversion nanoparticles doped with rare-earth ions and photosensitizer molecules. in order to excite photosensitizers with IR radiation and carry out photody-namic therapy of deep-seated neoplasms. Using spectroscopic and time-resolved methods, it has been demonstrated that there is an efficient energy transfer between upconversion particles and photosensitizers phthalosens and photosens. The calculated efficiency of energy transfer by the Foerster mechanism was 41% for the UCNP + photosens system and 69% for the UCNP + phthalosens system. It has been experimentally and theoretically proved that there is a binding of photosensitizer molecules with UCNP by means of surfactants, leading to a reduction in the distance between them, due to which effective nonradiative energy transfer is realized. The generation of singlet oxygen by the phthalosens photosensitizer upon excitation by means of energy transfer from UCNP, excited at 980 nm wavelength of, has been demonstrated.

Key words: photodynamic therapy, infrared range, upconversion nanoparticles, photosensitizer, rare earth ions, resonant energy transfer.

For citations: Pominova D.V., Bogatova A.S., Proydakova V.Y., Romanishkin I.D., Akhlyustina E.V., Kuznetsov S.V., Saveleva T.A., Lukyanets E.A., Loschenov V.B. Study of energy transfer processes between rare earth ions and photosensitizer molecules for photodynamic therapy with IR-excitation, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 23–34 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-23-34

Contacts: Pominova D.V., e-mail: pominovadv@gmail.com

Введение

На сегодняшний день активно развиваются высокотехнологичные методы тераностики. Одним из самых перспективных направлений становится развитие лазерных спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии. Люминесцентная диагностика на сегодняшний день является единственным методом, позволяющим получить информацию как на тканевом, так и на субклеточном уровне с высокой чувствительностью. В последние несколько десятилетий в качестве альтернативы химиотерапии и лучевой терапии для лечения различных заболеваний, включая рак, активно используется фотодинамическая терапия (ФДТ) [1, 2, 3, 4, 5]. В типичном процессе ФДТ участвуют три ключевых компонента: возбуждающий свет (чаще всего используется лазерное излучение), молекулы фотосенсибилизатора (ФС) и кислород. После поглощения света ФС переходит из основного состояния в возбужденное, затем происходит передача энергии соседним молекулам кислорода, что приводит к образованию синглетного (¹O₂) или других активных форм кислорода (АФК). АФК, образуемые при проведении ФДТ, вызывают деструкцию опухолевых тканей с помощью многофакторных механизмов, в том числе путем некроза и/или апоптоза клеток опухоли [6] или разрушения сосудов, питающих опухоль [7]. ФДТ считается минимально инвазивной процедурой по сравнению с химиотерапией и лучевой терапией [8, 9]. К преимуществам ФДТ также следует отнести возможность локального применения ФДТ, высокую селективность и незначительные токсические и побочные эффекты [10, 11, 12, 13], а также стимуляцию иммунной системы для распознавания и удаления оставшихся опухолевых клеток [14].

Несмотря на вышеупомянутые преимущества ФДТ, одним из основных ограничений применимости этой методики лечения в клинических приложениях является недостаточная проникающая способность в ткань лазерного излучения, используемого для активации молекул ФС. Ограниченная глубина проникновения лазерного излучения в биологические ткани [15, 16] затрудняет проведение ФДТ при лечении объемных или глубокозалегающих опухолей [17]. Поэтому возникает необходимость поиска и разработки новых стратегий ФДТ, основанных на использовании для возбуждения инфракрасного (ИК) излучения, длины волн которого попадают в «окно прозрачности» биологических тканей. Считается, что ИК-излучение (в спектральном диапазоне 700–1000 нм) имеет не только большую по сравнению с видимым светом глубину проникновения в биоткани [18], но и обладает низкой фототоксичностью для клеток и тканей [19]. Кроме того, ИК-излучение меньше рассеивается и не возбуждает автофлуоресценцию биологических тканей, что позволяет получать изображения с высоким контрастом [20, 21].

Среди перспективных подходов к разработке новых стратегий ФДТ, использующих для возбуждения ФС ИК-излучение, стоит выделить ФДТ с использованием двухфотонного возбуждения [22, 23], а также использование ап-конверсионных наночастиц (АКНЧ) [24]. При использовании АКНЧ для доставки света в глубокие слои биологических тканей необходимо создание таких наноконструкций с флуорофорами, где АКНЧ выступают в качестве антенны, поглощающей ИК-излучение, и служат донором, передающим энергию флуорофору (в качестве флуорофора могут быть использованы как ФС, так и молекулы органических красителей или квантовые точки), выступающему в качестве акцептора.

BNP

Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина,

С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов

Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

АКНЧ представляют собой нанокристаллы, легированные редкоземельными ионами (РЗИ), один из которых является сенсибилизатором, который поглощает возбуждающее излучение (чаще всего используется Yb³⁺), а другой – активатором (например, Er³⁺, Tm³⁺, Ho³⁺). В АКНЧ происходит передача энергии с сенсибилизатора на активатор и ее суммирование с участием промежуточных метастабильных энергетических состояний активатора, в результате чего АКНЧ испускают фотоны высокой энергии при возбуждении низкоэнергетическим ИК-излучением. АКНЧ обладают низкой фототоксичностью, высокой фотостабильностью и хорошей биосовместимостью, а также демонстрируют узкие полосы люминесценции во всем видимом диапазоне спектра при ИК-возбуждении [25]. Благодаря этим уникальным свойствам АКНЧ в последние годы широко исследуются в качестве новых нанозондов для медицинской биовизуализации [26, 27, 28], в том числе для мультимодальной люминесцентной диагностики в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ), позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и компьютерной томографией (КТ) при дополнительном введении в состав АКНЧ ионов бора и/или гадолиния [29, 30]. Кроме того, АКНЧ активно исследуют в качестве терапевтических агентов, особенно ФДТ [31, 32]. При использовании АКНЧ, как носителей ФС, можно увеличить селективность накопления препарата в опухоли ввиду различной проницаемости сосудов нормальных тканей и опухолей для нанообъектов [33]. Поверхность АКНЧ можно функционализировать прикреплением гидрофильных молекул и нацеливающих агентов для селективного накопления в определенных клетках.

Несколькими группами исследователей была продемонстрирована АКНЧ-опосредованная ФДТ in vitro и in vivo [34, 35, 36, 37, 38]. Впервые АКНЧ были использованы для in vivo ФДТ в 2011 г. на мышах с опухолью молочной железы 4Т1 [33]. ФС хлорин Себ был адсорбирован на поверхность АКНЧ NaYF,: Yb, Er посредством гидрофобных взаимодействий со слоем олеиновой кислоты. АКНЧ, покрытые CaF, и функционализированные 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) были исследованы в работе [35], где показаны высокая эффективность применения такого комплекса с возбуждающим излучением 980 нм и увеличение глубины терапевтического действия. В ряде работ было продемонстрировано, что ФДТ может активировать иммунную систему. Комбинация ФС с иммунными адъювантами, в роли которых могут выступать наночастицы, может дополнительно усиливать иммунный ответ. Х. Duan с соавт. [39] было показано, что ФДТ с использованием наночастиц может вызвать активацию иммунного отклика, вызвав иммуногенную смерть раковых клеток.

Ключевым процессом, задействованным в апконверсионном преобразовании, является передача энергии между ионом сенсибилизатором и ионом активатором [40]. В случае гибридных наноструктур, состоящих из АКНЧ и ФС, пара ионов сенсибилизатор активатор, в свою очередь, выступает в роли сенсибилизатора для ФС в случае ИК-опосредованной ФДТ. Несмотря на то, что в литературе имеется достаточно большое количество примеров использования комбинаций АКНЧ и молекул красителей, они в основном сосредоточены на непосредственном практическом применении полученных структур in vitro и in vivo [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. При этом исследований по оптимизации передачи энергии между АКНЧ и молекулами ФС в таких системах было проведено достаточно мало [48, 49, 50, 51].

Целью данной работы является исследование процессов передачи энергии между наночастицами, легированными РЗИ, и молекулами красителей для осуществления возбуждение ФС ИК-излучением и проведения ФДТ глубокозалегающих новообразований.

Материалы и методы

Синтез АКНЧ NaGdF₄: Yb: Er (соотношение Yb: Er = 20:2), покрытых инертной оболочкой NaYF₄, проводили безводным методом в олеиновой кислоте, методика синтеза подробно описана в работах [52, 53]. Для перевода гидрофобных наночастиц в водную фазу использовали метод обмена лигандов. В качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) использовали поливинилпирролидон (ПВП) (Sigma Aldrich, США).

Для исследований были выбраны разрешенные в клинике ФС фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), фотодитазин (Белмедпрепараты, Белоруссия), темопорфин (Sigma-Aldrich, США) и пока не используемый в клинической практике ФС фталосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»).

Поглощение водных растворов ФС в диапазоне концентраций от 1 мг/мл до 20 мг/л в спектральном диапазоне длин волн 350-900 нм измеряли на двухлучевом спектрофотометре Hitachi U-3410 (Hitachi, Япония). Спектрально-флуоресцентные исследования проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01 «БИО-СПЕК». В качестве источника лазерного излучения для возбуждения люминесценции АКНЧ использовали лазер с длиной волны 980 нм (Биоспек, Россия), плотность мощности составляла 1 Вт/см². Для регистрации спектра ап-конверсионной люминесценции в видимом диапазоне использовали интерференционный фильтр FESH900 (Thorlabs, США), подавляющий излучение с длинами волн более 900 нм. Коллоиды АКНЧ с добавлением ФС фталосенс дополнительно исследовали при помощи лазерного сканирующего

Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина, С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне



Рис. 1. а – просвечивающая электронная микроскопия полученных наночастиц NaGdF₄: Yb, Er (соотношение концентраций легирующих примесей Yb: Er = 20:2); б – спектры ап-конверсионной люминесценции наночастиц NaGdF₄: Yb, Er (соотношение концентраций легирующих примесей 20:2) до и после покрытия инертной оболочкой; в – фото люминесценции полученного коллоида при возбуждении длиной волны 980 нм.

Fig. 1. a – TEM of the obtained NaGdF₄: Yb, Er nanoparticles (the ratio of the dopant concentrations Yb: Er = 20:2); 6 – the up-conversion luminescence spectra of the NaGdF₄: Yb, Er nanoparticles (the ratio of the dopant concentrations 20:2) before and after coating with an inert shell; B – luminescence of the obtained colloid upon excitation with a 980 nm wavelength.

микроскопа Carl Zeiss LSM 710 NLO (Carl Zeiss, Германия). Каплю коллоида высушивали на стекле, и затем регистрировали её люминесцентное изображение и спектр люминесценции при помощи спектрального 32 канального детектора GaAsP PMT в диапазоне 410–750 нм при возбуждении импульсным фемтосекундным лазером Chameleon (Coherent, CША) с длиной волны 980 нм.

Регистрацию кинетических характеристик алконверсионной люминесценции проводили в диапазоне от 1 нс до 10 мс с использованием стрик-камеры C9300–508 и стрик-скопа C10627–13 Hamamatsu Photonics (Hamamatsu, Япония) в спектральном диапазоне 300–900 нм с разрешением по длине волны 1,4 нм. В качестве источника лазерного излучения использовали регулируемый лабораторный модуль ИК лазера LSR980H с длиной волны 980 нм, работающий в режиме модуляции. В качестве источника триггерных импульсов использовали генератор задержки Hamamatsu C10647– 01. Измеряли время затухания ап-конверсионной люминесценции в зеленой и красной частях спектра, соответствующей излучательным переходам ионов Er³⁺²H_{11/2},⁴S_{3/2}-⁴I_{15/2} и⁴F_{9/2}-⁴I_{15/2}, соответственно.

Эффективность генерации синглетного кислорода для системы, состоящей из АКНЧ с ФС, рассчитывалась по уменьшению оптического поглощения химической «ловушки» – молекулы тетра-а, а'–(антрацен-9,10-диил)-бис-метилмалоната натрия (ADMA, производства ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Россия) [54]. Молекула ADMA поглощает в диапазоне 350–400 нм, однако, взаимодействуя с синглетным кислородом, ADMA окисляется. Окисленная форма молекулы оптически прозрачна. Измерения оптической плотности проводили на двухлучевом спектрофотометре Hitachi U-3400, уменьшение пика поглощения ADMA фиксировали в диапазоне длин волн 350-410 нм. Исследуемые коллоиды представляли собой смесь АКНЧ с концентрацией 0,3 мг/мл с фталосенсом в концентрациях 1, 2 и 5 мг/л в кюветах с длиной оптического пути 10 мм. В качестве образца для сравнения эффективности генерации синглетного кислорода использовали смесь АКНЧ с концентрацией 0,3 мг/мл с фотосенсом с концентрацией 5 мг/л. Ловушку ADMA добавляли к исследуемым коллоидам непосредственно перед облучением, концентрация составляла 0,025 мг/мл. Облучение исследуемых образцов осуществляли непрерывным диодным лазером с длиной волны 980 нм, сфокусированным в пятно площадью 1 см², плотность мощности составляла 2 Вт/см². Облучение образцов проводили в течение 5 мин, таким образом полная световая доза составила 600 Дж (5 мин, 2 Вт/см²). В качестве контроля использовали смесь ФС с ADMA без добавления АКНЧ.

Результаты и обсуждение

В результате синтеза были получены водные коллоиды AKH4 NaGdF₄: Yb, Er@NaYF₄, стабилизированные ПВП, размер частиц составил около 30 нм (рис. 1а).

Использование покрытия АКНЧ инертной оболочкой позволило значительно повысить интенсивность ап-конверсионной люминесценции (рис. 16, 1в). Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина,

С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов

Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



Рис. 2. Спектр люминесценции коллоида АКНЧ и спектры поглощения фотосенса, фотодитазина, темопорфина и фталосенса.

Fig. 2. The luminescence spectrum of the UCNPs colloid and the absorption spectra of photosens, photoditazin, temoporfin and phthalosens.

Был проведен анализ перекрытия спектров апконверсионной люминесценции коллоидного раствора АКНЧ и спектров поглощения исследуемых ФС. Для этого были приготовлены растворы фотосенса, фотодитазина и темопорфина в концентрациях 2, 8 и 4 мг/л, соответственно, и фталосенса (концентрация 2 мг/л), и зарегистрированы спектры их поглощения (рис. 2).

Среди исследованных ФС наиболее сильное перекрытие ап-конверсионной люминесценции в красной части спектра (переход⁴F_{9/2}⁻⁴I_{15/2}, длина волны 665 нм) наблюдали со спектром поглощения фотосенса и фталосенса в красной области (длина волны 680 нм), поэтому дальнейшие исследования проводились с ними.

Была исследована концентрационная зависимость интенсивности ап-конверсионной люминесценции коллоидов АКНЧ с фотосенсом и фталосенсом при возбуждении коллоидов длиной волны 980 нм. Для исследования возможности передачи энергии от АКНЧ молекулам ФС были приготовлены коллоиды АКНЧ, концентрация ФС составляла 1, 2, 5, 10 и 20 мг/л. В спектрах наблюдались характерные пики, соответствующий ап-конверсионной люминесценции ионов Er³⁺ в зеленой (переходы²H_{11/2},⁴S_{3/2}-⁴I_{15/2}, длины волн 525, 545 нм) и красной (переход⁴F_{9/2}-⁴I_{15/2}, длина волны 665 нм) частях спектра (рис. 16).

Была проанализирована зависимость интенсивности ап-конверсионной люминесценции в зеленой и красной частях спектра от концентрации ФС. Графики зависимости интегральной площади под зеленым (525, 540 нм) и под красным (660 нм) пиками от концентрации фотосенса и фталосенса приведены на рис. 3.

Интенсивность зеленой компоненты как для коллоидов с фотосенсом, так и для коллоидов с фталосенсом сначала возрастает, а затем падает. Предполагается, что усиление зеленой люминесценции вызвано взаимодействием с ФС и с передачей энергии с триплетного состояния ФС на РЗИ. Полученные зависимости показывают, что интенсивность красного пика уменьшается с увеличением концентрации фотосенса и фталосенса. Предполагается, что это происходит в результате поглощения части красной люминесценции ФС, а также в результате передачи энергии между АКНЧ и молекулами ФС. С течением времени в коллоидах АКНЧ с фталосенсом образовывался осадок, который исследовался с помощью лазерного сканирующего микроскопа. Изображения осадка приведены на рис. 4.

Наблюдается агрегация АКНЧ и фталосенса, агрегаты окрашены в синий из-за присоединения ФС. Осадок возбуждали длиной волны 980 нм (в полосу поглощения АКНЧ), полученные спектры ап-конверсионной люминесценции приведены на рис. 46. В спектрах различимы пики ап-конверсионной люминесценции на длинах волн 525, 540 нм и небольшой пик на длине волны около 690 нм, что является люминесценцией фталосенса. Исследование образца с осадком с помощью лазерной сканирующей микроскопии позволяет сделать вывод о том, что ФС и АКНЧ распределены в растворе неравномерно и связываются друг с другом, в результате чего расстояние между АКНЧ и молекулой ФС мало, ввиду чего возможна безызлучательная передача энергии между ними.

Для изучения процессов передачи энергии и количественной оценки их эффективности были провеД.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина, С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов

Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне



Рис. 3. Графики зависимости площади под зеленым (525, 540 нм) и красным (660 нм) пиком ап-конверсионной люминесценции от концентрации фотосенса (а) и фталосенса (б) при возбуждении длиной волны 980 нм. Fig. 3. Dependence of the area under the green (525, 540 nm) and red (660 nm) peak of upconversion luminescence on the concentration of photosens (a) and phthalosens (6) under excitation with a 980 nm wavelength.





Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина, С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов

Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

Таблица

Времена жизни люминесценции коллоидов АКНЧ в смеси с ФС Table

UCNPs luminescence lifetimes of colloids mixed with PS

Образец Sample	τ _{green} , MKC τ _{green} , US	τ _{red} , MKC τ _{red} , us	Эффективность Фёрстеровской резонансной передачи энергии между АКНЧ и ФС (в красном диапазоне) FRET efficiency (red),%
NaGdF ₄ : Yb: Er@NaYF ₄ (ПВП/PVP)	123	320	_
NaGdF ₄ : Yb: Er@NaYF ₄ (ПВП/PVP) + Фотосенс 20 мг/л / Photosens 20 mg/l	144	189	41
NaGdF ₄ : Yb: Er@NaYF ₄ (ПВП/PVP) + Фталосенс 20 мг/л / Phtalosens 20 mg/l	150	100	69
NaGdF ₄ : Yb: Er@NaYF ₄ (вода / water)	215	428	-
NaGdF ₄ : Yb: Er@NaYF ₄ (вода / water)+ Фотосенс 1 мг/л / Photosens 1 mg/l	221	419	2
NaGdF ₄ : Yb: Er@NaYF ₄ (вода / water) + Фотосенс 10 мг/л / Photosens 10 mg/l	223	410	4

Примечание: т_{green} – время жизни ап-конверсионной люминесценции в зеленом диапазоне; т_{red}, мкс – время жизни ап-конверсионной люминесценции в красном диапазоне.

Note: τ_{green} – green upconversion luminescence lifetime; τ_{red} – red upconversion luminescence lifetime; FRET efficiency (red),% – Forster resonance energy transfer efficiency (in red range)

дены исследования кинетических характеристик апконверсионной люминесценции при помощи метода счета одиночных фотонов для коллоидов АКНЧ при добавлении фотосенса и фталосенса. Измеренные времена жизни ап-конверсионной люминесценции в зеленой (525, 545 нм) и красной (660 нм) части спектра приведены в табл.

Наблюдается значительное снижение времени жизни ап-конверсионной люминесценции в красном диапазоне для АКНЧ, выступающих в роли сенсибилизатора, что свидетельствует о наличии безызлучательной передачи энергии. Расчётная эффективность передачи энергии по механизму Фёрстера составила 41% для системы АКНЧ + фотосенс и 69% для АКНЧ + фталосенс. Увеличение времени жизни в зеленой части спектра подтверждает сделанное ранее предположение о наличии дополнительной передачи энергии между ФС и состояниями²Н_{11/2},⁴S_{3/2}, с которых происходит ап-конверсионная люминесценция в зеленой части спектра.

Для подтверждения этого предположения о связывании молекул ФС с АКНЧ посредством ПАВ, исследовали время жизни для коллоидов АКНЧ, приготовленных без использования ПАВ посредством диспергирования порошков АКНЧ, тщательно отмытых от остатков олеиновой кислоты, в воде. К полученным коллоидам добавляли фотосенс в концентрации 1 и 10 мг/л. Как видно из полученных результатов, тенденция к уменьшению времени жизни в красной части спектра наряду с увеличением времени жизни в зеленой части спектра сохраняется. Однако относительное изменение обеих компонент существенно меньше, чем в случае наночастиц, покрытых ПАВ. Данный факт подтверждает наличие связывания ФС с АКНЧ посредством ПАВ, которое приводит к более эффективной безызлучательной передаче энергии между ними вследствие уменьшения расстояния. Увеличение времени жизни ап-конверсионной люминесценции для коллоидов наночастиц, полученных без использования ПАВ, обусловлено их тщательной отмывкой от остатков олеиновой кислоты, которые могут выступать в роли тушащих лигандов на поверхности наночастиц.

Для оценки эффективности генерации синглетного кислорода при возбуждении длиной волны 980 нм в полосу поглощения АКНЧ были зарегистрированы спектры поглощения ловушки на синглетный кислород ADMA, добавленной к исследуемым коллоидам АКНЧ с ФС в различных концентрациях. Зарегистрированные до и после облучения спектры поглощения ADMA приведены на рис. 5а.

Видно, что с увеличением концентрации фталосенса в коллоиде с 1 мг/л до 5 мг/л происходит уменьД.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина,

С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне



Рис. 5. а – оптическое поглощение ловушки на синглетный кислород ADMA до и после облучения коллоидов AKH4 с различной концентрацией фталосенса и фотосенса для оценки генерации синглетного кислорода, контроль – смесь фталосенса с ADMA без добавления AKH4; б – процентное изменение оптического поглощения ловушки ADMA в зависимости от концентрации фталосенса в коллоиде.

Fig. 5. a – optical absorption of the singlet oxygen trap ADMA before and after irradiation of UCNPs colloids with different concentrations of phthalosens and photosens to assess the singlet oxygen generation, control – mix of phthalosens and ADMA without UCNPs; 6 – percentage change in the optical absorption of the ADMA depending on the Phthalosens concentration in the colloid.

шение оптического поглощения ловушки после облучения по сравнению со значением до облучения, что говорит о том, что с ростом концентрации фталосенса увеличивается количество переданной от АКНЧ на фталосенс энергии и, соответственно, растет генерация синглетного кислорода. Процентное изменение оптического поглощения для различных концентраций фталосенса до и после облучения изображено на рис. 56. С ростом концентрации ФС наблюдается увеличение эффективности генерации синглетного кислорода, что свидетельствует о том, что АКНЧ обеспечивают эффективную передачу энергии и возбуждение ФС в исследуемом диапазоне концентраций. Эффективность генерации синглетного кислорода фталосенсом сравнима с эффективностью генерации для фотосенса.

Заключение

В ходе работы было проведено исследование процессов передачи энергии от АКНЧ (в качестве сенсибилизатора флуоресценции ФС выступают ионы Er³⁺) на молекулы ФС фотосенс и фталосенс и возможности проведения ФДТ при ИК-возбуждении. При помощи спектроскопических и время-разрешенных методов продемонстрировано, что для фталосенса и фотосенса наблюдается сильное перекрытие спектров поглощения со спектрами ап-конверсионной люминесцен-

ции, а также зафиксирована эффективная передача энергии. Расчётная эффективность передачи энергии по механизму Фёрстера составила 41% для системы АКНЧ + фотосенс и 69% для АКНЧ + фталосенс. Установлено, что основным механизмом передачи энергии является безызлучательный. Экспериментально и теоретически доказано, что наблюдается связывание молекул ФС с АКНЧ посредством ПАВ, приводящее к сокращению расстояния между ними, за счет чего реализуется эффективная безызлучательная передача энергии. Кроме того, продемонстрирована генерация синглетного кислорода ФС фталосенс при возбуждении посредством передачи энергии от АКНЧ, возбуждаемых излучением длиной волны 980 нм. При этом, с ростом концентрации ФС наблюдается увеличение эффективности генерации синглетного кислорода, что свидетельствует о том, что АКНЧ обеспечивают эффективную передачу энергии и возбуждение ФС в исследованном диапазоне концентраций ФС.

Исследование выполнено в рамках Госзадания МИФИ: «Новые явления при взаимодействии лазерного излучения, плазмы, корпускулярных и радиационных потоков с конденсированными средами как основа инновационных технологий» мнемокод 0723–2020–0035, 2020–2022 гг. Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина,

С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов

Исследование процессов передачи знергии между редкоземельными ионами и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

ЛИТЕРАТУРА

- Algorri, J.F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L., López-Higuera, J.M. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews//Cancers. – 2021. – Vol. 13. – P. 4447. https://doi. org/10.3390/cancers13174447
- Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища//Biomedical Photonics. – 2020. Vol. 9 (4). – Р. 31–39. https://doi.org/10.24931/2413–9432–2020–9-4–31–39
- Семенов Д.Ю., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Странадко Е.Ф., Шубин В.К., Богомазов Ю.К., Морохотов В.А., Щербюк А.Н., Морозов С.В., Захаров Ю.И. Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы)//Biomedical Photonics. – 2021. – Vol. 10 (1). – Р. 25–31. https://doi.org/10.24931/2413–9432–2021–10–1-25–31
- Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial)//Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2016. T. 16. C. 106–109. doi: 10.1016/j. pdpdt.2016.09.009
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374. doi: 10.1117/12.199169
- Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how//Photochemical & Photobiolological Sciences. – 2002. – Vol. 1. – P. 1–21.
- 7. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy//Anticancer Research. – 2001. – Vol. 21 (6). – P. 4271–4277.
- Санарова Е. В., Ланцова А. В., Дмитриева М. В., и др Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей//Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 109–118.
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskya R.I., Smirnov V.V., Zhitkova M.B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitzer photosens: results of 45 clinical cases//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1996. – Vol. 2625. – P. 281–287.
- Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi//Quantum Electronics. – 2002. – Vol. 32 (11). – P. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
- Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy//European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – T. 41, № 3. – C. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
- Панасейкин Ю.А., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., Капинус В.Н., Полькин В.В., Исаев П.А., Каприн А.Д., Иванов С.А. Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта//Biomedical Photonics. 2021. Vol. 10 (3). P.32–38. https://doi.org/10.24931/2413–9432–2021–10–3-32–38
- Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I)//Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 52–62. doi: 10.24931/2413–9432–2019-8–1–52–62.
- Castano A. P., Mroz P., Hamblin M. R Photodynamic therapy and anti-tumour immunity//Nature Reviews Cancer. – 2006. Vol. 6 (7). – P. 535–45.

REFERENCES

- Algorri, J.F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L., López-Higuera, J.M. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews, *Cancers*, 2021, vol. 13, pp. 4447. https://doi. org/10.3390/cancers13174447
- Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A. D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 31–39. (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020– 9–4–31–39
- Semyonov D.Yu., Vasil'ev Yu. L., Dydykin S. S., Stranadko E. F., Shubin V.K., Bogomazov Yu. K., Morokhotov V. A., Shcherbyuk A. N., Morozov S. V., Zakharov Yu. I. Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review of literature), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 25–31. (in Russian). doi: 10.24931/2413– 9432–2021–10–1–25–31
- Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial), *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016, vol. 16, pp. 106–109. doi: 10.1016/j.pd-pdt.2016.09.009
- 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. doi: 10.1117/12.199169
- Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how, *Photochemical & Photobiolological Sciences*, 2002, Vol. 1, pp. 1–21.
- 7. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy, *Anticancer Research*, 2001, vol. 21, no. 6, pp. 4271–4277.
- Sanarova E.V., Lantsova A.V., Dmitrieva M.V., et al. Photodynamic therapy – a way to increase the selectivity and effectiveness of tumor treatment, *Russian Biotherapeutic journal*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 109–118.
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskya R.I. et al. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitzer photosens: results of 45 clinical cases. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1996, vol. 2625, pp. 281–287.
- 10. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V. et al. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi, *Quantum Electronics*, 2002, vol. 32, no. 11, pp. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
- Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012, vol. 41, no. 3, pp. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
- Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevrukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 32–38 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–3–32–38
- Kaprin A. D., Mardinskiy Yu. S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatianova A.S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu.S. The history of radiation therapy (part I), *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 52–62 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–52–62
- Castano A. P., Mroz P., Hamblin M. R Photodynamic therapy and anti-tumour immunity, *Nature Reviews Cancer*, 2006, vol. 6, no. 7, pp. 535–545 (In Russ.).
- 15. Clement M., Daniel G., Trelles M. Optimising the design of a broad band light source for the treatment of skin, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2005, vol. 7, no. 3, pp. 177–189.

Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина, С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов

Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

- Clement M., Daniel G., Trelles M. Optimising the design of a broad band light source for the treatment of skin//Journal of Cosmetic and Laser Therapy. – 2005. – Vol. 7 (3). – P. 177–189.
- Pierroz V., Folcher M. From Photobiolumination to Optogenerapy, Recent Advances in NIR Light Photomedicine Applications//Journal of molecular and genetic medicine. – 2018. – Vol. 2 (2). – P. 1–7.
- Wang F., Banerjee D., Liu Y., et al. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy//Analyst. – 2010. – Vol. 135 (8). – P. 1839–1854.
- Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. Алгоритм определения оптимального числа волокон используемых при внутритканевой фотодинамической терапии рака молочной железы на основании диффузионного уравнения//Biomedical Photonics. – 2019. Vol. 8 (4). – Р. 17–27.
- Can T. X., Svensson N., Axelsson J., et al. Autofluorescence insensitive imaging using upconverting nanocrystals in scattering media//Applied Physics Letters. – 2008. – Vol. 93 (17). – P. 171103.
- Nyk M., Kumar R., Ohulchanskyy T.Y., et al. High contrast in vitro and in vivo photoluminescence bioimaging using near infrared to near infrared up-conversion in Tm³⁺ and Yb³⁺ doped fluoride nanophosphors//Nano Letters. – 2008. – Vol. 8 (11). – P. 3834– 3838.
- Jacques S. L. Optical properties of biological tissues: a review//Physics in Medicine and Biology. – 2013. – Vol. 58 (14). – P. 5007–5008.
- Gallavardin T., Maurin M., Marotte S., et al Photodynamic therapy and two-photon bio-imaging applications of hydrophobic chromophores through amphiphilic polymer delivery//Photochemical and Photobiological Sciences. – 2011. – Vol. 10 (7).– P.1216–1225.
- Velusamy M., Shen J.Y., Lin J.T., et al. A New Series of Quadrupolar Type Two-Photon Absorption Chromophores Bearing 11,12-Dibutoxydibenzo [a, c]-phenazine Bridged Amines; Their Applications in Two-Photon Fluorescence Imaging and Two-Photon Photodynamic Therapy//Advanced Functional Materials. 2009. Vol. 19 (15). P. 2388–2397.
- Chen G., Shen J., Ohulchanskyy T.Y, et al. (alpha-NaYbF₄: Tm³⁺)/CaF₂ Core/Shell Nanoparticles with Efficient Near-Infrared to Near-Infrared Upconversion for High-Contrast Deep Tissue Bioimaging//ACS Nano. – 2012. – Vol. 6 (9). – P. 8280–8287.
- Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for potential cancer theranostics//Ther. Deliv. – 2011. – Vol. 2 (10). – P. 1235–1239. doi: 10.4155/tde.11.93. PMID: 22826879.
- Liu W., Chen R., He S. Ultra-stable near-infrared Tm3+-doped upconversion nanoparticles for in vivo wide-field two-photon angiography with a low excitation intensity//Journal of innovative optical health sciences. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 1950013.
- Tse W. H., Chen L., McCurdy C. M., et al. Development of biocompatible NaGdF₄: Er³⁺, Yb³⁺ upconversion nanoparticles used as contrast agents for bio-imaging//The Canadian Journal of Chemical Engineering. – 2019. – Vol. 97 (10). – P. 2678–2684.
- Xu J., Gulzar A., Yang P., et al. Recent advances in near-infrared emitting lanthanide-doped nanoconstructs: Mechanism, design and application for bioimaging//Coordination Chemistry Reviews. – 2019. – Vol. 381. – P.104–134.
- Xue X.J., Wang F., Liu X.G. Emerging functional nanomaterials for therapeutics//Journal of Materials Chemistry. 2011. Vol. 21 (35).– P. 13107–13127.
- Mader H. S., Kele P., Saleh S. M., et al. Upconverting luminescent nanoparticles for use in bioconjugation and bioimaging//Current Opinion in Chemical Biology. – 2010 – Vol. 14 (5). – P. 582–596.
- Shen, J., Zhao L., Han G. Lanthanide-doped upconverting luminescent nanoparticle platforms for optical imaging-guided drug delivery and therapy//Advanced drug delivery reviews. – 2012. – Vol. 65 (5). – P. 744–755.

- Pierroz V., Folcher M. From Photobiolumination to Optogenerapy, Recent Advances in NIR Light Photomedicine Applications, *Journal of molecular and genetic medicine*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. 1–7.
- 17. Wang F., Banerjee D., Liu Y., et al. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy, *Analyst*, 2010, vol. 135, no. 8, pp. 1839–1854.
- Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. A diffusion equation based algorithm for determination of the optimal number of fibers used for breast cancer treatment planning in photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 17–27. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–17–27
- 19. Can T. X., Svensson N., Axelsson J., et al. Autofluorescence insensitive imaging using upconverting nanocrystals in scattering media, *Applied Physics Letters*, 2008, vol. 93, no. 17, pp. 171103.
- 20. Nyk M., Kumar R., Ohulchanskyy T.Y., et al. High contrast in vitro and in vivo photoluminescence bioimaging using near infrared to near infrared up-conversion in Tm3+ and Yb3+ doped fluoride nanophosphors, *Nano Letters*, 2008, vol. 8, no. 11, pp. 3834–3838.
- Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review, *Physics in Medicine and Biology*, 2013, vol. 58, no. 14, pp. 5007– 5008.
- 22. Gallavardin T., Maurin M., Marotte S., et al Photodynamic therapy and two-photon bio-imaging applications of hydrophobic chromophores through amphiphilic polymer delivery, *Photochemical and Photobiological Sciences*, 2011, vol. 10, no. 7, pp.1216–1225.
- 23. Velusamy M., Shen J.Y., Lin J.T., et al. A New Series of Quadrupolar Type Two-Photon Absorption Chromophores Bearing 11,12-Dibutoxydibenzo [a, c]-phenazine Bridged Amines; Their Applications in Two-Photon Fluorescence Imaging and Two-Photon Photodynamic Therapy, *Advanced Functional Materials*, 2009, vol. 19, no. 15, pp. 2388–2397.
- Chen G., Shen J., Ohulchanskyy T.Y, et al. (alpha-NaYbF4: Tm3+)/CaF2 Core/Shell Nanoparticles with Efficient Near-Infrared to Near-Infrared Upconversion for High-Contrast Deep Tissue Bioimaging, ACS Nano, 2012 vol. 6, no. 9, pp. 8280–8287.
- Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for potential cancer theranostics, *Ther. Deliv*, 2011, vol. 2, no. 10, pp. 1235–1239. doi: 10.4155/tde.11.93. PMID: 22826879.
- Liu W., Chen R., He S. Ultra-stable near-infrared Tm3+-doped upconversion nanoparticles for in vivo wide-field two-photon angiography with a low excitation intensity, *Journal of innovative optical health sciences*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 1950013.
- 27. Tse W.H., Chen L., McCurdy C.M., et al. Development of biocompatible NaGdF4: Er3+, Yb3+ upconversion nanoparticles used as contrast agents for bio-imaging, *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 2019, vol. 97, no. 10, pp. 2678–2684.
- 28. Xu J., Gulzar A., Yang P., et al. Recent advances in near-infrared emitting lanthanide-doped nanoconstructs: Mechanism, design and application for bioimaging, *Coordination Chemistry Reviews*, 2019, vol. 381, pp.104–134.
- 29. Xue X. J., Wang F., Liu X. G. Emerging functional nanomaterials for therapeutics, *Journal of Materials Chemistry*, 2011, vol. 21, no. 35, pp. 13107–13127.
- Mader H. S., Kele P., Saleh S. M., et al. Upconverting luminescent nanoparticles for use in bioconjugation and bioimaging, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 582–596.
- Shen, J., Zhao L., Han G. Lanthanide-doped upconverting luminescent nanoparticle platforms for optical imaging-guided drug delivery and therapy, *Advanced drug delivery reviews*, 2012, vol. 65, no. 5, pp. 744–755.
- 32. Liu Y., Meng X., Bu W. Upconversion-based photodynamic cancer therapy, *Coordination chemistry reviews*, 2019, vol. 379, pp. 82–98.
- 33. Obaid G., Russell D.A. Nanoparticles for PDT: Handbook of Pho-

~

Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина,

С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов

Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

- Liu Y., Meng X., Bu W. Upconversion-based photodynamic cancer therapy//Coordination chemistry reviews. 2019. Vol. 379. P. 82–98.
- Obaid G., Russell D.A. Nanoparticles for PDT: Handbook of Photomedicine/eds. M.R. Hamblin, Y.-Y. Huang. Boca Raton. – FL: Taylor & Francis, CRC Press. – 2013. – P. 367–378.
- Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy//Theranostics. – 2013. – Vol. 3 (4). – P. 267–274. doi: 10.7150/thno.5226
- Wang C., Cheng L., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light//Advanced Functional Materials. – 2013. – Vol. 23 (24). P. 3077–3086. doi: 10.1002/adfm.201202992
- Zhang L., Zeng L., Pan Y. et al. Inorganic photosensitizer coupled Gd-based upconversion luminescent nanocomposites for in vivo magnetic resonance imaging and near infraredresponsive photodynamic therapy in cancers//Biomaterials. – 2015. – Vol. 44, P. 82–90. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.040
- Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy//Theranostics. – 2013. – Vol. 3 (4). – P. 267–274.
- Wang C., Cheng L., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light//Advanced Functional Materials. – 2013. – Vol. 23 (24). – P. 3077–3086.
- Duan X., Chan C., Lin W. Nanoparticle-mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy//Angewandte Chemie International Edition. – 2019. – Vol. 58 (3). – P. 670–680.
- Auzel F. Upconversion and anti-Stokes processes with f and d ions in solids//Chemical Reviews. – 2004. – Vol. 104 (1). – P. 139–173.
- Terenin A. N. Photochemical processes in aromatic compounds//Acta physicochim. UESS. – 1943. – Vol. 18 (4). – P. 210–241.
- Wang L., Yan R., Huo Z., et al. Fluorescence resonant energy transfer biosensor based on upconversion-luminescent nanoparticles//Angewandte Chemie International Edition. – 2005. – Vol. 44 (37). – P. 6054–6057.
- Rantanen T., Jarvenpaa M.-L., Vuojola J., et al. Upconverting phosphors in a dual-parameter LRET-based hybridization assay//Analyst. – 2009. – Vol. 134. – P. 1713–1716.
- Jo E. J., Mun H., Kim M. G. Homogeneous immunosensor based on luminescence resonance energy transfer for glycated hemoglobin detection using upconversion nanoparticles//Analytical Chemistry. – 2016. – Vol. 88 (5). – P. 2742–2746.
- Rantanen T.; Päkkilä H.; Jämsen L., et al. Tandem dye acceptor used to enhance upconversion fluorescence resonance energy transfer in. homogeneous assays//Analytical Chemistry. – 2007. – Vol. 79. – P. 6312–6318.
- Vetrone F., Naccache R., Morgan C.G., et al. Luminescence resonance energy transfer from an upconverting nanoparticle to a fluorescent phycobiliprotein//Nanoscale. 2010. Vol. 2 (7). P. 1185–1189.
- Cheng L., Yang K., Shao M., et al. Multicolor in vivo imaging of upconversion nanoparticles with emissions tuned by luminescence resonance energy transfer//The Journal of Physical Chemistry C. – 2011. – Vol. 115 (6).– P. 2686–2692.
- Ding Y., Wu F., Zhang Y., et al. Interplay between Static and Dynamic Energy Transfer in Biofunctional Upconversion Nanoplatforms//Journal of Physical Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 6. – P. 2518–2523.
- 49. Muhr V., Würth C., Kraft M., et al. Particle-Size-Dependent Förster Resonance Energy Transfer from Upconversion Nanoparticles

tomedicine/eds. M. R. Hamblin, Y.-Y. Huang. Boca Raton. FL: Taylor & Francis, CRC Press, 2013, pp. 367–378.

- Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy, *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 267–274. doi: 10.7150/thno.5226
- Wang C., Cheng L., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light, Advanced Functional Materials, 2013, vol. 23, no. 24, pp. 3077–3086. doi: 10.1002/adfm.201202992
- 36. Zhang L., Zeng L., Pan Y. et al. Inorganic photosensitizer coupled Gd-based upconversion luminescent nanocomposites for in vivo magnetic resonance imaging and near infrared-responsive photodynamic therapy in cancers, *Biomaterials*, 2015, Vol. 44, pp. 82–90. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.040
- Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy, *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 267–274.
- C. Wang, L. Cheng, Z. Liu Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light, *Advanced Functional Materials*, 2013, vol. 23, no. 24, pp. 3077–3086.
- Duan X., Chan C., Lin W. Nanoparticle-mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy, *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, vol. 58, no. 3, pp. 670–680.
- Auzel F. Upconversion and anti-Stokes processes with f and d ions in solids, *Chemical Reviews*, 2004, vol. 104, no. 1, pp. 139–173.
- 41. Terenin A.N. Photochemical processes in aromatic compounds, *Acta physicochim. UESS*, 1943, vol. 18, no. 4, pp. 210–241.
- 42. Wang L., Yan R., Huo Z., et al. Fluorescence resonant energy transfer biosensor based on upconversion-luminescent nanoparticles, *Angewandte Chemie International Edition*, 2005, vol. 44, no. 37, pp. 6054–6057.
- 43. Rantanen T., Jarvenpaa M.-L., Vuojola J., et al. Upconverting phosphors in a dual-parameter LRET-based hybridization assay, *Analyst*, 2009, vol. 134, pp. 1713–1716.
- Jo E.J., Mun H., Kim M.G. Homogeneous immunosensor based on luminescence resonance energy transfer for glycated hemoglobin detection using upconversion nanoparticles, *Analytical Chemistry*, 2016, vol. 88, no. 5, pp. 2742–2746.
- Rantanen T.; Päkkilä H.; Jämsen L., et al. Tandem dye acceptor used to enhance upconversion fluorescence resonance energy transfer in. homogeneous assays, *Analytical Chemistry*, 2007, vol. 79, pp. 6312–6318.
- Vetrone F., Naccache R., Morgan C.G., et al. Luminescence resonance energy transfer from an upconverting nanoparticle to a fluorescent phycobiliprotein, *Nanoscale*, 2010, vol. 2, no. 7, pp. 1185–1189.
- 47. Cheng L., Yang K., Shao M., et al. Multicolor in vivo imaging of upconversion nanoparticles with emissions tuned by luminescence resonance energy transfer. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2011, Vol. 115 (6), pp. 2686–2692.
- Ding Y., Wu F., Zhang Y., et al. Interplay between Static and Dynamic Energy Transfer in Biofunctional Upconversion Nanoplatforms, *Journal of Physical Chemistry Letters*, 2015, vol. 6, pp. 2518–2523.
- Muhr V., Würth C., Kraft M., et al. Particle-Size-Dependent Förster Resonance Energy Transfer from Upconversion Nanoparticles to Organic Dyes, *Analytical Chemistry*, 2017, vol. 89, no. 9, pp. 4868–4874.
- 50. Shao W., Chen G., Kuzmin A., et al. Tunable narrow band emissions from dye-sensitized core/shell/shell nanocrystals in the second near-infrared biological window, *Jour*-

Д.В. Поминова, А.С. Богатова, В.Ю. Пройдакова, И.Д. Романишкин, Е.В. Ахлюстина,

С.В. Кузнецов, Т.А. Савельева, Е.А. Лукьянец, В.Б. Лощенов Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами

и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне

to Organic Dyes//Analytical Chemistry. – 2017. – Vol. 89 (9). – P. 4868–4874.

- Shao W., Chen G., Kuzmin A., et al. Tunable narrow band emissions from dye-sensitized core/shell/shell nanocrystals in the second near-infrared biological window//Journal of the American Chemical Society. – 2016. – Vol. 138 (50). – P. 16192–16195.
- Drees C., Raj A.N., Kurre R., et al. Engineered Upconversion Nanoparticles for Resolving Protein Interactions inside Living Cells//Angewandte Chemie International Edition. – 2016. – Vol. 55 (38). – P. 11668–11672.
- Pominova D., Proydakova V., Romanishkin I., et al. Temperature sensing in the short-wave infrared spectral region using core-shell NaGdF4: Yb3+, Ho3+, Er3+@NaYF4 nanothermometers//Nanomaterials. – 2020. – 10 (10). – P. 1992
- Pominova, D., Romanishkin, I., Proydakova, V., et al Optimization of upconversion luminescence excitation mode for deeper in vivo bioimaging without contrast loss or overheating.//Methods and Applications in Fluorescence. – 2020. – Vol. 8. – P. 025006
- Kuznetsova, N.A., Gretsova N.S., Yuzhakova O.A., et al. New reagents for determination of the quantum efficiency of singlet oxygen generation in aqueous media//Russian Journal of General Chemistry. – 2001. – Vol.71 (1). – P. 36–41

nal of the American Chemical Society, 2016, vol. 138, no. 50, pp. 16192–16195.

- Drees C., Raj A.N., Kurre R., et al. Engineered Upconversion Nanoparticles for Resolving Protein Interactions inside Living Cells, *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, vol. 55, no. 38, pp. 11668–11672.
- Pominova D., Proydakova V., Romanishkin I., et al. Temperature sensing in the short-wave infrared spectral region using coreshell NaGdF4: Yb3+, Ho3+, Er3+@NaYF4 nanothermometers, *Nanomaterials*, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 1992.
- 53. Pominova, D., Romanishkin, I., Proydakova, V., et al Optimization of upconversion luminescence excitation mode for deeper in vivo bioimaging without contrast loss or overheating, *Meth*ods and Applications in Fluorescence, 2020, vol. 8, pp. 025006.
- 54. Kuznetsova, N. A., Gretsova N. S., Yuzhakova O. A., et al. New reagents for determination of the quantum efficiency of singlet oxygen generation in aqueous media, *Russian Journal of General Chemistry*, 2001, vol. 71, no. 1, pp. 36–41.
ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С ХЛОРИНОМ е6 В ХИРУРГИИ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян

Российский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики для глиом высокой степени элокачественности широко используется в нейрохирургической практике. В работе проанализированы возможности флуоресцентной диагностики для глиом низкой степени элокачественности с использованием хлорина e6. В исследование были включены пациенты с впервые диагностированной глиомой низкой степени элокачественности с использованием хлорина e6. В исследование были включены пациенты с впервые диагностированной глиомой низкой степени элокачественности (low-grade glioma, LGG), у которых с целью интраоперационного флуоресцентного контроля применен препарат хлорин е6 в дозе 1 мг/кг массы тела. В процессе операции анализировали интенсивность флуоресценции различных участков предполагаемой опухолевой ткани с использованием программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313. Образцы тканей различной степени интенсивности флуоресценции сопоставляли с результатами их гистопатологического анализа (диагностика опухоли ВОЗ, индекс Ki-67, P53, VEGF). Флуоресценция выявлена в более чем половине случаев, но в большинстве случаев имела очаговый характер и низкую интенсивность флуоресценции. Интенсивность флуоресценции напрямую коррелировала с данными гистопатологического исследования тканей опухоли: индекс Ki-67 (p=0,002), экспрессия P53 (p=0,0015), VEGF (p=0,001). Чувствительность метода для хирургии LGG составила 72%, специфичность 56,7%. Проведенное исследование подтвердило, что технология интраоперационной флуоресцентной диагностики с применением хлорина е6 может применяться в хирургии LGG, особенно для визуализации внутриопухолевых участков с более высокой степенью анаплазии.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, хлорин еб, интраоперационная флуоресцентная диагностика, нейроонкология.

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В. Флуоресцентная диагностика с хлорином еб в хирургии глиом низкой степени злокачественности // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 35–43. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-35-43

Контакты: Рында А.Ю., e-mail: artemii.rynda@mail.ru.

FLUORESCENT DIAGNOSTICS WITH CHLORIN e6 IN SURGERY OF LOW-GRADE GLIOMA

Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Y.M., Papayan G.V.

Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Intraoperative fluorescence diagnostics of high-grade gliomas is widely used in neurosurgical practice. This work analyzes the possibilities of fluorescence diagnostics for low-grade gliomas (LGG) using chlorin e6 photosensitizer. The study included patients with newly diagnosed LGG, for whom chlorin e6 was used for intraoperative fluorescence control at a dose of 1 mg/kg. During the operation, the fluorescence intensity of various areas of the putative tumor tissue was analyzed using the RSS Cam – Endo 1.4.313 software. Tissue samples with various degrees of fluorescence intensity were compared with the results of their histopathological analysis (WHO tumor diagnosis, Ki-67 index, P53, VEGF). Fluorescence was detected in more than half of the cases, but in most cases had a focal character and low fluorescence intensity. The fluorescence intensity directly correlated with the data of histopathological examination of tumor tissues (Ki-67 index (p=0.002), expression of P53 (p=0.0015) and VEGF (p=0.001)). The sensitivity of the method for LGG surgery was 72%, the specificity was 56,7%. Intraoperative fluorescence diagnostics with chlorin e6 can be used in LGG surgery, especially to visualize intratumoral areas with a higher degree of anaplasia.

Key words: low-grade gliomas, chlorin e6, intraoperative fluorescence diagnostics, neurooncology.

For citations: Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Papayan G.V. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 35-43 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43

Contacts: Rynda A.Yu., e-mail: artemii.rynda@mail.ru.

Введение

Глиомы низкой степени злокачественности (lowgrade glioma, LGG) представляют собой гетерогенную группу астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей и составляют около 20% от всех впервые выявленных опухолей головного мозга, частота заболевания 5,2 случая на 100 тыс. человек в год. Средняя выживаемость пациентов с LGG колеблется от 5 до 13 лет. Такой широкий диапазон показателей выживаемости при LGG, скорее всего, связан с различиями в клинических, гистопатологических и молекулярно-генетических факторах. Возраст и клинический статус, гистопатологические, молекулярно-генетические (ко-делеция 1р19q, мутационный статус изоцитратдегидрогеназы (IDH), статус метилирования промотора О⁶-метилгуанин-метилтрансферазы (MGMT)) и другие факторы играют важную роль в прогнозе течения заболевания у пациентов [1-4].

LGG представляют собой особую проблему для нейрохирурга во время операции из-за гистопатологической гетерогенности опухоли и отсутствия четкой границы края опухоли. Целью хирургического вмешательства при LGG является выполнение резекции новообразования в максимальном объеме, но позволяющем сохранить неврологические функции и сформировать условия для оптимального прогноза течения заболевания. Поэтому необходимы новые методы для преодоления этой хирургической проблемы [1, 3, 4]. Интраоперационная визуализация опухолей головного мозга с помощью флуоресценции является одним из основных достижений в области нейрохирургии за последние десятилетия. Первоначально этот метод применяли исключительно для хирургии глиом высокой степени злокачественности (HGG) [5-8]. В последние годы использование флуоресценции было расширено и для других случаев, таких как, нейровизуализационное подозрение на LGG по данным MPT (КТ) или ПЭТ [3, 7, 9, 10].

Обычно применяемым современным системам нейронавигации (МРТ-спектроскопия, диффузионновзвешенная МРТ, перфузионно-взвешенная МРТ, ПЭТ с использованием аминокислот) не хватает точности при выполнении резекции глиомы из-за так называемого «сдвига мозга», приводящего к значительной неточности в управлении изображением, поскольку нейронавигация основана на данных предоперационного изображения. Возникновение сдвига мозга во время операции с подозрением на LGG может препятствовать точному обнаружению края опухоли и анапластического очага. Недостаточная интраоперационная идентификация ткани LGG, как и недостаточная дифференциация внутриопухолевой очаговой ткани HGG, которая представляет собой анапластический очаг в ткани LGG, являются серьезной проблемой для нейрохирурга. Как следствие, – неполная резекция наблюдается в 88% случаев при хирургическом вмешательстве при LGG, а гистопатологическая неточность послеоперационного диагноза не редкость в рутинной нейрохирургической практике [4, 6, 7, 9, 11].

Интраоперационная визуализация опухолевой ткани головного мозга с помощью флуоресценции представляет собой один из самых эффективных методов визуализации опухолевой ткани во время операции [5, 6, 8, 13]. Анализ современных литературных источников показал, что работ, в которых опубликованы результаты применения флуоресценции в хирургии LGG, крайне мало [6, 7, 11, 14, 15].

В этом исследовании мы представляем свой опыт использования флуоресцентной навигации в хирургии LGG с применением в качестве фотосенсибилизатора препарата группы хлоринов еб.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 7 пациентов с LGG, оперированных в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова. Всем пациентам выполнена флуоресцентная навигация с хлорином еб в ходе резекции опухоли при подозрении на впервые диагностированную LGG. Согласно данным послеоперационного патогистологического исследования диагностированы две пилоцитарные астроцитомы (ПА), две фибриллярно-протоплазматические астроцитомы (ФПА), две олигоастроцитомы (ОА), одна олигодендроглиома (ОДГ). Мужчин в исследовании было 4, женщин 3 (см. табл.).

Предоперационную нейровизуализационную оценку у всех пациентов проводили по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием на аппарате Siemens (1,5 Тл) и ПЭТ с метионином. Обязательным критерием включения пациента в исследование была возможность удаления более 90% ткани опухоли по предполагаемым данным МРТ с контрастированием. Для вычисления объема опухоли по данным МРТ измеряли находящиеся под прямым углом диаметры в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Расчет вели по модифицированному эллипсоидному объему согласно формуле МЭО=A+B+C/2, где A, B и C – это ортогональные величины опухоли.

Перед операцией все пациенты дали информированное письменное согласие на введение препарата хлорина еб. Побочных эффектов, связанных с применением хлорина еб2-го поколения (фотодитазин, производства ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия), в исследовании не отмечено.

За 2 ч до предполагаемой дуротомии пациенту внутривенно капельно вводили препарат хло-

Таблица

Клиническая характеристика пациентов **Table**

Clinical characteristics of the patients

N⁰n\n Sequential number	Ton Sex	Возраст А <mark>де</mark>	Доля мозга Lobe of the brain	Предоперационный индекс Карновского Preoperative Karnofsky index	Размеры опухоли (по данным MPT), см ³ Tumor size (according to MRI data), сm ³	ПЭТ с метионином (индекс накопления РФП) PET with methionine (RP accumulation index)	Гистология Histology	Стадия Grade
1	M M	41	левая височная left temporal	80	5,5	0,15	пилоцитарная астроцитома pilocytic astrocytoma	I
2	Ж F	55	правая лобная right frontal	80	4,3	0,11	пилоцитарная астроцитома pilocytic astrocytoma	I
3	M M	45	левая височная и теменная left temporal and parietal	90	6,1	0,7	фибриллярно-протоплазматическая астроцитома fibrillar-protoplasmic astrocytoma	II
4	Ж F	60	правая лобная right frontal	70	3,7	0,91	фибриллярно-протоплазматическая астроцитома fibrillar-protoplasmic astrocytoma	II
5	M M	33	правая височная right temporal	80	6,3	0,78	олигоастроцитома oligoastrocytoma	II
6	Ж F	29	левая височная left temporal	80	4,9	0,93	олигоастроцитома oligoastrocytoma	II
7	M M	47	правая лобная и височная right frontal and temporal	90	6,7	0,55	олигодендроглиома oligodendroglioma	II

рин еб из расчета 1 мг/кг массы тела, растворенный в 200 мл изотонического раствора. Флакон с 0,9% раствором натрия хлорида предварительно снаружи закрывали светонепроницаемым материалом. Во время операции использовали модифицированный нейрохирургический микроскоп (Leica OHS-1) Karl Storz (Германия) с встроенным флуоресцентным модулем производства ЛОМО (г. Санкт-Петербург, Россия). В ходе операции для визуализации флуоресцирующих участков ткани микроскоп постоянно переключали во флуоресцентный режим.

Интенсивность флуоресценции оценивали с помощью специального программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313, позволяющего в режиме реального времени в численном выражении измерять интенсивность флуоресценции в заданном месте (рис. 1А). Интенсивность флуоресценции распределяли по шкале от 0 до 9 баллов в зависимости от числового показателя в программном обеспечении, где 0 – полное отсутствие флуоресценции, 9 – яркокрасное интенсивное свечение. Во время операции выполняли биопсию из флуоресцирующих и не флуоресцирующих участков опухоли. Всего было исследовано 80 биоптатов с разной интенсивностью флуоресценции.

Биопсийный материал, полученный во время операции, фиксировался в 10% забуференном формалине, обезвоживался и заливался в парафин. Далее срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Детектировали и маркеры иммуногистохимического (ИГХ) исследования, в частности Кі-67 (МІВ-1), p53 (ТР53), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) (рис. 1Д). Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, депарафинировали с использованием ксилола и повторно гидратировали раствором этанола различных концентраций. Срезы высушивали в термостате при 45 °С. Применялся стандартный протокол ИГХ исследования с демаскировкой антигена в водяной бане (GFL, 1002), с использованием первичных антител фирмы Dako (Кі-67, Clone Mib-1, кат. номер М7240; P53, Clone DO-7, кат. номер М7001; VEGF, Clone VC1, кат. номер М7273) и системы визуализации фирмы Diagnostic BioSystems (UMR1000PD-BMS).

Индекс пролиферации по Кі-67 определяли по процентному отношению клеток с иммунореактивными ядрами к общему числу клеток. По данным ВОЗ (2016), эти параметры выглядят следующим образом: G I – 1–3%, G II – 4–5%, G III – 5–10%, G IV – в среднем 15–20% и выше.

Для ИГХ исследования Р53 использовали моноклональные антитела DO-7, выявляющие как wtP53, так и mtP53. Считается, что ИГХ реакция зависит главным образом от наличия в ткани mtP53, так как wtP53 - короткоживущий протеин с периодом полураспада не превышающем 20 мин, и его содержание может быть ниже чувствительности ИГХ исследрвания. Период полураспада mtP53 длится до 24 ч, поэтому уровень его накопления в ткани достаточен для визуализации. Для количественной оценки пролиферативной активности, а также экспрессии белка P53 проводили подсчет соотношения окрашенных ядер на 300 клеток при увеличении 400 крат. Условно была принята следующая градация: отсутствие экспрессии (0 баллов); слабая экспрессия (1 балл) – окрашены менее 10% ядер клеток; умеренная экспрессия (2 балла) – окрашены более 10% ядер, но менее 33%; сильная экспрессия (3 балла) – более 33% ядер клеток в ткани положительны. Контрольным уровнем считали окраску более 5% ядер клеток.

Уровень экспрессии VEGF оценивали в % от контрольного уровня (0,4 нг/мл), измерение проводили в нг/мг.

В дальнейшем проводили сопоставление данных интраоперационной флуоресценции с данными, полученным по результатам патогистологического исследования.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета «STATISTICA 13.0» (StatSoft, США). При корреляции небинарных переменных, таких как индекс Ki-67 (MIB-1), p53 (TP53), VEGF, гистологический подтип с категориальными переменными интенсивность флуоресценции, применяли U-критерий Манна-Уитни. Статистический анализ других данных осуществляли с помощью непараметрических методов с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признаны статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Визуальная флуоресценция получена у 4 из 7 пациентов. В 2 наблюдениях флуоресценция имела очаговый характер, в 2 – гомогенный. Дальнейшее изучение флуоресценции проходило с использованием программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313 (рис. 1 А). Из 50 биоптатов с различной интенсивностью флуоресценции по данным программного обеспечения около 26% были ложноположительными, что подтвердило гистопатологическое исследование. Но, несмотря на это, чувствительность методики в обнаружении опухолевых участков была высока (рис. 1Б) (p=0,002).

При изучении распределения интенсивности флуоресценции в участках опухолевой ткани в зависимости от гистологической классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016) выявлено, что для ОДГ (Grade II) было характерно большее количество интенсивных участков флуоресценции и более развитая сосудистая сеть. Наименьшее количество участков флуоресценции было характерно для ПА (Grade I), кроме этого, их характеризовало наибольшее количество ложноположительных участков флуоресценции при анализе биопсийного материала (рис. 1В). Выраженное развитие сосудистой сети была характерно для ФПА.

При исследовании связи между интенсивностью флуоресценции участков опухолевой ткани LGG и данными их гистопатологического исследования (Ki-67, P53, VEGF) получена прямая корреляционная связь. Чем выше интенсивность флуоресценции, тем выше индекс ядерной экспрессии Ki-67 (p=0,002), выше уровень транскрипционного фактора клеточного цикла белка P53 (p=0,002), выше уровень экспрессии VEGF (p=0,001) (рис. 2). Более сильная корреляционная связь была между интенсивностью флуоресценции и экспрессией VEGF (p=0,001) (рис. 2C).

Исследование чувствительности и специфичности метода флуоресцентной навигации для хирургии LGG, основанное на оценке данных гистопатологического исследования флуоресцирующих и не флуоресцирующих биоптатов, показало, что чувствительность метода составила 72% (36/50), специфичность 56,7% (13/30) (p=0,003).

Клинический пример

Пациент 45 лет, поступил с диагнозом объемное образование левой височной и теменной долей головного мозга. Из анамнеза известно, что болен



Рис. 1. Анализ интенсивности флуоресценции участков опухолевой ткани. А – анализ флуоресценции участков ткани с использованием программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313; Б – зависимость между интенсивностью флуоресценции биоптата и результата гистологического исследования (опухоль – неизмененная мозговая ткань) (p=0,002); В – распределение интенсивности флуоресценции в участках опухолевой ткани в зависимости от гистологической классификации опухоли по данным BO3 (ПА – пилоцитарная астроцитома, ФПА – фибриллярно-протоплазматическая астроцитома, ОА – олигоастроцитома, ОДГ – олигодендроглиома); Г – график распределения интенсивности флуоресценции в отобранных биоптатах; Д – гистопатологическое исследование участков опухоли в зависимости от интенсивности флуоресценции. **Fig. 1.** Analysis of the intensity of fluorescence of areas of tumor tissue. А – analysis of the fluorescence of tissue sites using the RSS Cam Endo 1.4.313 software; Б – the relationship between the fluorescence intensity of the biopsy specimen and the result of

histological examination (tumor – unchanged brain tissue (normal brain)) (p=0,002); B – distribution of fluorescence intensity in areas of tumor tissue depending on the histological classification of the tumor according to WHO data (PA – pilocytic astrocytoma, PA – fibrillar-protoplasmic astrocytoma, OA – oligoastrocytoma, ODG – oligodendroglioma); Γ – graph of the distribution of fluorescence intensity in the selected biopsy specimens; A – histopathological examination of tumor sites depending on the intensity of fluorescence.



Рис. 2. Зависимость между интенсивностью флуоресценции участков опухолевой ткани и индексом ядерной экспрессии Ki-67 (MIB-1) (A); экспрессией транскрипционного фактора клеточного цикла P53 (TP53) (Б) и VEGF (B). Fig. 2. Dependence between the intensity of fluorescence of tumor tissue sites and the index of Ki-67 nuclear expression (MIB-1) (A); cell cycle transcription factor P53 (TP53) expression (Б) and VEGF expression (B).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



Рис. 3. Фибриллярно-протоплазматическая астроцитома левой теменной и височной долей головного мозга.

- А предоперационное МРТ головного мозга с контрастом (Т2-режим);
 - Б ПЭТ с метионином (индекс накопления РФП 0,7);
 - В интраоперационная картина без флуоресцентного режима;
 - Г интраоперационная картина, полученная во флуоресцентном режиме с хлорином е6;
 - Д послеоперационное МРТ,
 - Е фибриллярно-протоплазматическая астроцитома. Окрашивание гематоксилин-эозином. Иммуногистохимия. Ув. 200;
 - Ж экспрессия белка пролиферативной активности Ki-67= 9. Иммуногистохимия. Ув. 200;
 - 3 экспрессия транскрипционного фактора клеточного цикла Р53 (+). Иммуногистохимия. Ув. 200;
 - И экспрессия транскрипционного фактора Olig 2. Иммуногистохимия. Ув. 200;
 - К экспрессия VEGF (+). Иммуногистохимия. Ув. 400.
- Fig. 3. Fibrillar-protoplasmic astrocytoma of the left parietal and temporal lobes.
 - A preoperative MRI of the brain with contrast (T2-mode);
 - \mathbf{E} PET with methionine (index of RP accumulation 0.7);
 - B intraoperative picture without fluorescence mode;
 - Γ intraoperative picture in fluorescent mode with chlorin e6;
 - Д postoperative MRI;
 - E hematoxylin-eosin (magnification 200);
 - **Η** Ki-67 protein expression (index of proliferative activity 9). Immunohistochemistry. (magnification 200);
 - 3 cell cycle transcription factor P53 (+) expression. Immunohistochemistry. (magnification 200);
 - И transcription factor Olig 2 expression. Immunohistochemistry. (magnification 200);
 - K VEGF (+) expression. Immunohistochemistry. (magnification 400).

в течение года, когда стал отмечать следующие симптомы: головная боль, трудность при произношении слов, судороги. Неврологом направлен на МРТ головного мозга с контрастным усилением. Выявлено объемное образование левой височной и теменной долей равномерно накапливающее контрастное вещество с умеренным изменением архитектоники извилин. По данным ПЭТ-КТ головного мозга с метионином индекс накопления радиофармпрепарата (РФП) равен 0,7.

Во время операции применен метод флуоресцентной диагностики с препаратом группы хлорина еб (фотодитазин). Использовали микроскоп Leica – OHS1 с флуоресцентным модулем разработки ЛОМО (г. Санкт-Петербург). В ходе удаления опухоли во флуоресцентном режиме отмечено красное свечение (5–6 баллов), гомогенное во всех участках измененной ткани. По данным патогистологического исследования установлена фибриллярно-протоплазматическая астроцитома (Grade II) (рис. 3).

Обсуждение

В исследовании Горяйнова С.А. и соавт. [3], включавшем 27 пациентов с морфологически подтвержденной LGG, из них у 14 диагностирована диффузная астроцитома, у 6 – ОДГ, у 4 – ПА, у 2 – гемистоцитарная астроцитома, у 1 – десмопластическая ганглиоглиома, видимая флуоресценция 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) выявлена у 14 (52%) пациентов. По однородности флуоресценцию, 7 глиом – очаговую флуоресценцию. Плотность клеток и скорость пролиферации была значительно выше в образцах с отрицательной флуоресценцией. Jaber M. с соавт. [9] обнаружили флуоресценцию у 16 (21,6%) больных LGG из 74. Флуоресценция была частично связана со слабым усилением на МРТ и повышенным поглощением радиофармпрепарата по данным ПЭТ-КТ, не имела связи со шкалой Карновского, размером опухоли или возрастом пациентов. Что касается молекулярных маркеров, незначительно отличалась только повышенная экспрессия EGFR (в 19% в флуоресцирующих опухолях, против 5% в не флуоресцирующих (p=0,057). Медиана безрецидивного периода была короче у флуоресцирующих опухолей и составила 46,4 мес (95%. ДИ 41,8–51,1 мес). При этом IDH статус и наличие флуоресценции находились в прямой зависимости от длительности периода до злокачественной трансформации опухоли и общей выживаемости.

При работе с 5-АЛК Ji S.Y. с соавт. [4] также фиксировали флуоресценцию при глиомах Grade I – II. Флуоресценция была выявлена у 5 из 9 пациентов с ПА, в 3 случаях сильной интенсивности, в 2 – слабой. Все ПА можно было полностью удалить независимо от положительности флуоресценции. Из 87 пациентов с глиомами Grade II, преобладали ОДГ (57,5%, n=50). Большинство ОДГ не показало флуоресценции (82,0%). Однако отмечено 9 случаев флуоресценции с положительным результатом (18,0%), в том числе 2 случая с высокой интенсивностью (4,0%). Из 20 пациентов с диффузными астроцитомами и ОА в 18 случаях флуоресценция отсутствовала, в 2 случаях наблюдалась фокальная флуоресценция. Тотальная резекция была достигнута у 15 пациентов, включая случаи с положительной флуоресценцией.

В дополнительном исследовании, опубликованном в 2017 г., Saito К. с соавт. [16] оценили связь между флуоресценцией 5-АЛК и скоростью пролиферации, а также молекулярными маркерами, включая мутационный статус IDH1 и ко-делецию 1р19q в серии глиом II степени анаплазии. Одномерный анализ показал, что флуоресценция 5-АЛК в значительной степени была связана со скоростью пролиферации, а также с мутационным статусом IDH1 и ко-делецией 1р19q. Согласно многофакторному анализу, только статус IDH1 оставался статистически значимым фактором. Глиомы с видимой флуоресценцией 5-АЛК показали значительно более высокую частоту опухолей с диким типом IDH1.

Т. Tsurubuchi с соавт. [17] использовали хлорин еб (талапорфин натрия) в хирургии LGG. Ученые наблю-

ЛИТЕРАТУРА

 Diwanji T. P., Engelman A., Snider J.W., Mohindra P. Epidemiology, Diagnosis, and Optimal Management of Glioma in Adolescents and Young Adults//Adolescent Health, Medicine and Therapeutics. – 2017. – Vol.8. – P.99–113. https://doi. org/10.2147/AHMT.S53391 дали сильную флуоресценцию у пациента с ПА, хотя был исследован только 1 случай. У пациентов с ОДГ с большим объемом сосудистого русла опухоли при морфологическом исследовании им также удалось достоверно зафиксировать флуоресценцию.

В работе J. Akimoto с соавт. [18] по изучению интраоперационной флуоресценции с применением фотосенсибилизатора хлорина еб (талапорфина натрия) была выявлена слабая интенсивность флуоресценции у всех пациентов с глиомами Grade II. Средняя концентрация хлорина еб в тканях составляла 1,62 мкг/г в областях с сильной флуоресценцией, 0,67 мкг/г – со слабой флуоресценцией и 0,19 мкг/г – без флуоресценции.

В целом в хирургии глиом Grade I – II флуоресцентная диагностика имеет ограниченное применение и в большей степени может быть использована для визуализации анапластических участков опухоли. Чувствительность метода, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 58% [3, 5, 14, 15, 19, 20]. Флуоресценция может служить маркером начала злокачественной трансформации и является независимым маркером в отличие от известных прогностических факторов. Флуоресценцию LGG можно принимать во внимание при выборе адъювантной терапии [3, 19].

В нашем исследовании мы получили высокую чувствительность методики флуоресцентной навигации в хирургии LGG (72%), что скорее всего связано с малой выборкой пациентов, и создает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса. Однако специфичность методики (56,7%) сопоставима с данными, полученными рядом других авторов [3, 9, 12, 17, 18].

Заключение

Использование интраоперационной флуоресцентной навигации с хлорином еб при лечении пациентов с глиомами низкой степени злокачественности дает врачу дополнительные сведения о структурности опухоли у конкретного больного, что позволяет индивидуализировать подход к хирургической тактике для нейрохирурга во время операции. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными в плане определения объема резецируемых тканей, позволяющего соблюсти абластичность вмешательства и негативно не влияющего на качество жизни пациента.

REFERENCES

 Diwanji T.P., Engelman A., Snider J.W., Mohindra P. Epidemiology, Diagnosis, and Optimal Management of Glioma in Adolescents and Young Adults, *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 2017, no. 8, pp. 99–113. https://doi.org/10.2147/AHMT. S53391

- Lombardi G., Barresi V., Castellano A., Tabouret E., Pasqualetti F., Salvalaggio A., Cerretti G., Caccese M., Padovan M., Zagonel V., Ius T. Clinical Management of Diffuse Low-Grade Gliomas//Cancers. – 2020. – Vol.12 (10). – P.3008. https://doi.org/10.3390/cancers12103008
- Goryaynov S.A., Widhalm G., Goldberg M.F., Chelushkin D., Spallone A., Chernyshov K.A., Ryzhova M., Pavlova G., Revischin A., Shishkina L., Jukov V., Savelieva T., Loschenov V., Potapov A. The Role of 5-ALA in Low-Grade Gliomas and the Influence of Antiepileptic Drugs on Intraoperative Fluorescence//Frontiers in Oncology. – 2019. – Vol.9. – P.423. https://doi. org/10.3389/fonc.2019.00423
- Ji S.Y., Kim J.W., Park C.K. Experience Profiling of Fluorescence-Guided Surgery I: Gliomas//Brain Tumor Research and Treatment. – 2019. –Vol.7 (2). – P.98–104. https://doi. org/10.14791/btrt.2019.7.e38
- Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентноконтролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга – обзор литературы//Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 97–110.
- 6. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Шурхай В.А., Жуков В.Ю., Шишкина Л.В., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г., Чумакова А.П., Spallone А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга//Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78, № 2. – С. 22–31. https://doi.org/zhurnal-voprosy-nejrokhirurgii-imenin-n-burdenko/2014/2/030042–8817201423
- Opoku-Darko M., Lang S.T., Artindale J., Cairncross J.G., Sevick R.J., Kelly J.J.P. Surgical management of incidentally discovered diffusely infiltrating low-grade glioma//Journal of Neurosurgery.– 2018.– Vol.129.– P.19–26. https://doi. org/10.3171/2017.3.JNS17159
- Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Папаян Г.В. Результаты использования интраоперационного флюоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга//Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 4. – С. 20–28. https://doi.org/10.17116/neiro20218504120
- Jaber M., Wölfer J., Ewelt C., Holling M., Hasselblatt M., Niederstadt T., Zoubi T., Weckesser M., Stummer W. The value of 5-aminolevulinic acid in low-grade gliomas and high-grade gliomas lacking glioblastoma imaging features: an analysis based on fluorescence, magnetic resonance imaging, 18F-fluoroethyl tyrosine positron emission tomography, and tumor molecular factors//Neurosurgery.– 2016.– Vol.78.– P.401–411. https://doi. org/10.1227/NEU.00000000001020.
- Shaver M.M., Kohanteb P.A., Chiou C., Bardis M.D., Chantaduly C., Bota D., Filippi C.G., Weinberg B., Grinband J., Chow D.S., Chang P.D. Optimizing Neuro-Oncology Imaging: A Review of Deep Learning Approaches for Glioma Imaging//Cancers. – 2019. – Vol.11 (6). – P.829. https://doi.org/10.3390/cancers11060829
- Mert A., Kiesel B., Wohrer A., Martinez-Moreno M., Minchev G., Furtner J., Knosp E., Wolfsberger S., Widhalm G. Introduction of a Standardized Multimodality Image Protocol for Navigation-Guided Surgery of Suspected Low-Grade Gliomas//Neurosurgical Focus. – 2015. – Vol.38 (1). – P.E4. https://doi. org/10.3171/2014.10.FOCUS14597
- Hendricks B.K., Sanai N., Stummer W. Fluorescence-guided surgery with aminolevulinic acid for low-grade gliomas//Journal of Neuro-Oncology. 2019. – Vol.141. – P.13–18. https://doi. org/10.1007/s11060–018–03026–6
- Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Соколова Т.В., Папаян Г.В. Морфологическая оценка эффек-

- Lombardi G., Barresi V., Castellano A. et al. Clinical Management of Diffuse Low-Grade Gliomas, *Cancers*, 2020, vol. 12, no. 10, pp. 3008. https://doi.org/10.3390/cancers12103008
- Goryaynov S.A., Widhalm G., Goldberg M.F. et al. The Role of 5-ALA in Low-Grade Gliomas and the Influence of Antiepileptic Drugs on Intraoperative Fluorescence, *Frontiers in Oncology*, 2019, no. 9, pp.423. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00423
- Ji S.Y., Kim J.W., Park C.K. Experience Profiling of Fluorescence-Guided Surgery I: Gliomas, *Brain Tumor Research and Treatment*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 98–104. https://doi. org/10.14791/btrt.2019.7.e38
- Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E. Fluorescence-Guided Resection of Glioma – literature review, *Rossijskij nejroxirurgicheskij zhurnal imeni professora A. L. Polenova*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 97–110. (In Russ.)
- Goryaynov S. A., Potapov A. A., Pitskhelauri D. I. et al. Intraoperative Fluorescence Diagnosis and Laser Spectroscopy in Repeated Operations for Brain Gliomas, *Zhurnal Voprosy Neyrokhirurgii imeni N. N. Burdenko*, 2014, vol. 78, no. 2, pp. 22–31. (In Russ.). https://doi.org/zhurnal-voprosy-nejrokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2014/2/030042–8817201423
- Opoku-Darko M., Lang S.T., Artindale J., Cairncross J.G., Sevick R.J, Kelly J.J. P. Surgical management of incidentally discovered diffusely infiltrating low-grade glioma, *Journal of Neurosurgery*, 2018, no. 129, pp.19–26. https://doi. org/10.3171/2017.3.JNS17159
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors, *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2021, vol. 85, no. 4, pp. 20–28. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro20218504120
- Jaber M., Wölfer J., Ewelt C. et al. The value of 5-aminolevulinic acid in low-grade gliomas and high-grade gliomas lacking glioblastoma imaging features: an analysis based on fluorescence, magnetic resonance imaging, 18F-fluoroethyl tyrosine positron emission tomography, and tumor molecular factors, *Neurosurgery*, 2016, no. 78, pp.401–411. https://doi. org/10.1227/NEU.00000000001020.
- Shaver M. M., Kohanteb P. A., Chiou C. et al. Optimizing Neuro-Oncology Imaging: A Review of Deep Learning Approaches for Glioma Imaging, *Cancers*, 2019, vol. 11, no. 6, pp. 829. https://doi. org/10.3390/cancers11060829
- Mert A., Kiesel B., Wohrer A. et al. Introduction of a Standardized Multimodality Image Protocol for Navigation-Guided Surgery of Suspected Low-Grade Gliomas, *Neurosurgical Focus*, 2015, vol. 38, no. 1, pp. E4. https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14597
- Hendricks B.K., Sanai N., Stummer W. Fluorescence-guided surgery with aminolevulinic acid for low-grade gliomas, *Journal of Neuro-Oncology*, 2019, no. 141, pp. 13–18. https://doi. org/10.1007/s11060–018–03026–6
- Rynda A.Yu., Zabrodskaya Yu.M. et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas, *Arkhiv Patologii*, 2021, vol. 83, no. 5, pp. 13–20. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20218305113
- Widhalm G., Olson J., Weller J., Bravo J. et al. The value of visible 5-ALA fluorescence and quantitative protoporphyrin IX analysis for improved surgery of suspected low-grade gliomas, *Journal of Neurosurgery*, 2019, no. 10, pp. 1–10. https://doi. org/10.3171/2019.1.JNS182614
- Sanai N., Snyder L. A., Honea N.J. et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas, *Journal of Neurosurgery*, 2011, no. 115, pp. 740–748. https://doi.org/10.3171/2011.6.JNS11252
- Saito K., Hirai T., Takeshima H. et al. Genetic Factors Affecting Intraoperative 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence of Diffuse Gliomas, *Radiology and Oncology*, 2017, vol. 51, no. 2, pp. 142–150. https://doi.org/10.1515/raon-2017–0019

тивности флуоресцентной навигации с хлорином еб в хирургии злокачественных глиом//Архив патологии. – 2021. – Vol. 83 (5). – С.13–20. https://doi.org/10.17116/patol20218305113

- Widhalm G., Olson J., Weller J., Bravo J., Han S. J., Phillips J., Hervey-Jumper S. L., Chang S. M., Roberts D. W., Berger M. S. The value of visible 5-ALA fluorescence and quantitative protoporphyrin IX analysis for improved surgery of suspected low-grade gliomas//Journal of Neurosurgery. 2019. Vol. 10. P. 1–10. https://doi.org/10.3171/2019.1.JNS182614
- Sanai N., Snyder L.A., Honea N.J., Coons S.W., Eschbacher J.M., Smith K.A., Robert F., Spetzler M.D. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas//Journal of Neurosurgery. – 2011. – Vol.115. – P.740–748. https://doi.org/10.3171/2011.6.JNS11252
- Saito K., Hirai T., Takeshima H., Kadota Y., Yamashita S., Ivanova A., Yokogami K. Genetic Factors Affecting Intraoperative 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence of Diffuse Gliomas//Radiology and Oncology. – 2017. – Vol. 51 (2). – P. 142–150. https://doi.org/10.1515/raon-2017–0019
- Tsurubuchi T., Zaboronok A., Yamamoto T., Nakai K., Yoshida F., Shirakawa M., Matsuda M., Matsumura A. The optimization of fluorescence imaging of brain tumor tissue differentiated from brain edema – in vivo kinetic study of 5-aminolevulinic acid and talaporfin sodium//Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2009. – Vol. 6 (1). – P.19–27. https://doi.org/10.1016/j. pdpdt.2009.03.005
- Akimoto J., Fukami S., Ichikawa M., Mohamed A., Kohno M. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium//Frontiers in Surgery. – 2019. – Vol.21 (6). – P. 12. https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012
- Jaber M., Ewelt C., Wölfer J., Brokinkel B., Thomas C., Hasselblatt M., Grauer O., Stummer W. Is Visible Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence an Independent Biomarker for Prognosis in Histologically Confirmed (World Health Organization 2016) Low-Grade Gliomas?//Neurosurgery.– 2019.– Vol. 84 (6).– P. 1214–1224. https://doi.org/10.1093/neuros/nyy365.
- Kiesel B., Freund J., Reichert D., Wadiura L., Erkkilae M.T., Woehrer A., Hervey-Jumper S., Berger M.S., Widhalm G. 5-ALA in Suspected Low-Grade Gliomas: Current Role, Limitations, and New Approaches//Frontiers Oncology. – 2021. – Vol.11. – P. 699301. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699301

- Tsurubuchi T., Zaboronok A., Yamamoto T. et al. The optimization of fluorescence imaging of brain tumor tissue differentiated from brain edema – in vivo kinetic study of 5-aminolevulinic acid and talaporfin sodium, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2009, vol. 6, no. 1, pp.19–27. https://doi.org/10.1016/j. pdpdt.2009.03.005
- Akimoto J., Fukami S., Ichikawa M., Mohamed A., Kohno M. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium, *Frontiers in Surgery*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 12. https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012
- Jaber M., Ewelt C., Wölfer J., Brokinkel B., Thomas C., Hasselblatt M., Grauer O., Stummer W. Is Visible Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence an Independent Biomarker for Prognosis in Histologically Confirmed (World Health Organization 2016) Low-Grade Gliomas? *Neurosurgery*, 2019, vol. 81, no. 6, pp.1214– 1224. https://doi.org/10.1093/neuros/nyy365.
- Kiesel B., Freund J., Reichert D., Wadiura L., Erkkilae M.T., Woehrer A., Hervey-Jumper S., Berger M.S., Widhalm G. 5-ALA in Suspected Low-Grade Gliomas: Current Role, Limitations, and New Approaches, *Frontiers Oncology*, 2021, vol. 11, pp. 699301. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699301

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ФОТОИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРОЦЕССЫ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Д.В. Поминова^{1,2}, И.Д. Романишкин¹, Е.А. Плотникова³, Н.Б. Морозова³, В.Б. Лощенов^{1,2}, R. Wittig⁴, M. Linden⁵, R.W. Steiner², А.В. Рябова^{1,2}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия ²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия ³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия ⁴Институт лазерных технологий в медицине и метрологии, Ульм, Германия ⁵Институт неорганической химии II Университета г. Ульм, Ульм, Германия

Резюме

Наночастицы используются в качестве носителей лекарственных средств для повышения селективности и эффективности терапии, а также для сочетанной терапии, объединяющей разные виды воздействия. Перспективными в этом аспекте являются наночастицы оксида железа. Благодаря магнитным свойствам, они могут быть применяться в качестве контраста для магнитно-резонансной томографии. Также наночастицы оксида железа могут быть покрыты фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии, а их лазерный или магнитный нагрев этих частиц может используется для проведения фототерапии. При этом локальное усиление электромагнитного поля вблизи наночастиц оксида железа может повысить интенсивность флуоресценции фотосенсибилизаторов и эффективность генерации синглетного кислорода.

В работе представлены результаты исследования наночастиц оксида железа, сфокусированного на фотофизических аспектах образования «горячих точек» при лазерном облучении. Фотоиндуцированные эффекты наночастиц оксида железа, наблюдаемые в экспериментах *in vitro*, приводят к разрыву лизосом. Теоретическое моделирование показало, что нагрев наночастиц оксида железа радиусом 35 нм под действием лазерного излучения составляет порядка 89°С и 19°С для длин волн 458 и 561 нм, соответственно. Локальное усиление поля возникает в парах из наночастиц различного размера и сильно зависит от расстояния между ними. Максимальное усиление достигается при малых расстояниях между наночастицами. Для димера наночастиц с радиусами 10 нм и 35 нм на расстоянии 1 нм получен фактор усиления на два порядка. Рассмотренное явление «горячих точек» востребовано для прецизионной терапии, так как фотоиндуцированные процессы возникают на малых расстояниях между наночастицами, в областях с их высоким накоплением.

Ключевые слова: наночастицы оксида железа, плазмон-поляритоны, «горячие точки», моделирование, лазерная гипертермия, усиление электромагнитного поля.

Для цитирования: Поминова Д.В., Романишкин И.Д., Плотникова Е.А., Морозова Н.Б., Лощенов В.Б., Wittig R., Linden M., Steiner R.W., Рябова А.В. Фотоиндуцированные процессы наночастиц оксида железа для усиления лазерной терапии // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 44–58. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-44-58

Контакты: Рябова А.В., e-mail: nastya.ryabova@gmail.com

PHOTO-INDUCED PROCESSES OF IRON OXIDE NANOPARTICLES TO ENHANCE LASER THERAPY

Pominova D.V.^{1,2}, Romanishkin I.D.¹, Plotnikova E.A.³, Morozova N.B.³, Loschenov V.B.^{1,2}, Wittig R.⁴, Linden M.⁵, Steiner R.W.², Ryabova A.V.^{1,2}

¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia ²National Research Nuclear University «MEPhI», Moscow, Russia

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴Institute for Laser Technologies in Medicine & Metrology, Ulm, Germany

⁵Institute for Inorganic Chemistry II at Ulm University, Ulm, Germany

Abstract

Nanoparticles are used as drug carriers to increase the selectivity and effectiveness of therapy, as well as for combined therapy that utilizes different effects. Iron oxide nanoparticles are promising in this aspect. Due to magnetic properties, they can be used as a contrast agent for magnetic resonance imaging. Also, iron oxide nanoparticles could be coated with a photosensitizer for photodynamic therapy and their laser or magnetic heating can be used for phototherapy. Local enhancement of the electromagnetic field near iron oxide nanoparticles can increase the fluorescence intensity of photosensitizers and the efficiency of singlet oxygen generation.

This paper presents the results of a study of iron oxide nanoparticles focused on the photophysical aspects of the formation of "hot spots" under laser irradiation. The photoinduced effects of iron oxide nanoparticles observed in *in vitro* experiments lead to the rupture of lysosomes. Theoretical modeling showed that the heating of iron oxide nanoparticles with a radius of 35 nm under the action of laser radiation is about 89°C and 19°C for wavelengths of 458 and 561 nm, respectively. Local field enhancement occurs in pairs of nanoparticles of various sizes and strongly depends on the distance between them. The maximum gain is achieved at small distances between nanoparticles. For a dimer of nanoparticles with radii of 10 and 35 nm at a distance of 1 nm, an enhancement factor of two orders of magnitude was obtained. The investigated phenomenon of «hot spots» is in demand for precision therapy, because the photo-induced processes occur at small distances between nanoparticles, in areas of their high accumulation.

Keywords: Iron oxide nanoparticles, plasmon polaritons, «hot spots», modeling, laser hyperthermia, electromagnetic field amplification.

For citations: Pominova D.V., Romanishkin I.D., Plotnikova E.A., Morozova N.B., Loschenov V.B., Wittig R., Linden M., Steiner R.W., Ryabova A.V. Photo-induced processes of iron oxide nanoparticles to enhance laser therapy, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 44–58 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-44-58

Contacts: Ryabova A.V., e-mail: nastya.ryabova@gmail.com

Введение

Наночастицы (НЧ) привлекают к себе большое внимание благодаря большому прогрессу в их синтезе и функционализации поверхности, наряду со способностью фототермической конверсии [1] и флуоресценции в ближней инфракрасной области [2]. Фототермическое преобразование производит нагрев и приводит к образованию активных форм кислорода, которые разрушают опухолевые клетки [3]. НЧ могут стать идеальным носителем лекарств при их модификации для векторной доставки и контролируемого высвобождения [4].

Гипертермия – привлекательный физический подход для терапии онкологических пациентов [5–8]. Когда температура в тканях повышается, обычно между 40 °C и 45 °C, кровоток и окисление тканей усиливаются [9], коллагеновые волокна ослабевают [10], и опухоли становятся более чувствительными к химиотерапевтическим препаратам [12, 12] или радиации [13–14]. В настоящее время существуют различные клинические подходы, в которых используются зонды и иглы для генерации тепла с помощью микроволн, радиочастот или ультразвука [15, 16], однако они не позволяют осуществлять локальный нагрев целевых патологических областей.

Оксид железа обладает особыми физическими свойствами, особенно в нанометровом диапазоне, благодаря чему НЧ оксида железа (далее IONPs) могут использоваться для MPT/оптической мультимодальной визуализации, а также в качестве терапевтического агента при лечении опухолей [17]. IONPs показывают многообещающий доклинический результат в терапии онкологических больных путем модуляции макрофагов, ассоциированных с опухолью [18]. Недавно были опубликованы данные о собственном терапевтическом эффекте ферумокситола – подавлении опухолевых клеток и активизации иммунного ответа на опухоль [19]. IONPs обладают низкой цитотоксичностю [20], а покрытие их диоксидом кремния еще более снижает как гисто-, так и цитотоксичность [21, 22].

Для локализации процесса лазерной гипертермии всё чаще применяют термосенсибилизаторы: магнитные или плазмонно-резонансные НЧ [23]. Сверхмалые (размером порядка 30 нм) суперпарамагнитные IONPs (SPIO) в качестве фототермического агента могут эффективно ингибировать прогрессирование опухоли [24]. Механизм рассеивания тепла SPIO тесно связан с диполь-дипольными взаимодействиями в переменном магнитном поле. Для смеси коллоидов IONPs разного размера продемонстрирована возможность создавать одновременно несколько типов «горячих точек», варьируя параметры магнитного поля [25]. Так, локальное повышение температуры, измеряемое флуоресцентными белками на поверхности IONPs, достигало 85 °C. Суперпарамагнитные частицы рассеивают тепло за счет релаксации Нееля и Брауна [26, 27]. В магнитной гипертермии внутриклеточная агрегация IONPs внутри эндосом признана важной проблемой, потому что при этом подавляются оба физических механизма: броуновскую релаксацию НЧ (вращение целых магнитных НЧ в их окружении) и релаксацию Нееля, или вращение магнитного момента внутри магнитопроводов [28]. Недостатком использования магнитной гипертермии для клиничеД.В. Поминова, И.Д. Романишкин, Е.А. Плотникова, Н.Б. Морозова, В.Б. Лощенов, R. Wittig, M. Linden, R.W. Steiner, А.В. Рябова Фотоиндуцированные процессы наночастиц оксида железа для усиления лазерной терапии

ского применения является необходимость высоких концентраций IONPs, [Fe] = 1–2 М, на несколько порядков выше, чем концентрации, используемые для MPT [29]. Ведутся исследования по оптимизации эффективности нагрева IONPs [30, 31].

Совсем недавно IONPs были протестированы для фототермической терапии *in vitro* и *in vivo*. Использование нанокубиков оксида железа в качестве сенсоров одновременно как магнитной, так и лазерной гипертермии показало высокую эффективность гипертермии на экспериментальных моделях у мышей [32]. Эффект лазерной гипертермии был также продемонстрирован на магнитных IONPs, покрытых ИКкрасителями Cyanine 7 [33], IR-780 [34]. Замечено, что внутриклеточная агрегация IONPs приводит к некоторому увеличению фототермического нагрева НЧ [35]. Появляются работы по успешному использованию IONPs в комбинации с фотосенсибилизаторами для фотодинамической терапии [36, 37].

При взаимодействии лазерного излучения с НЧ происходит поглощение света и рассеяние тепла. Исследование этих процессов формирует активно развивающуюся на сегодняшний день область так называемой термоплазмоники [38]. Охарактеризовать взаимодействие падающей волны с НЧ можно при помощи сечения рассеяния и поглощения НЧ. Сечение рассеяния характеризует ту часть излучения, которая после взаимодействия с НЧ рассеивается в различных направлениях. Сечение поглощения описывает поглощенную наночастицей энергию. Однако сечения поглощения и рассеяния никак не характеризуют процессы, происходящие в НЧ в области плазмонного резонанса [39]. Было показано, что в области плазмонного резонанса линии потока энергии образуют вихревые структуры вокруг наночастицы, что объясняет увеличение сечения поглощения НЧ по сравнению с геометрическим сечением: за счет образования вихревых структур линии потока энергии несколько раз проходят через частицу, что усиливает взаимодействие между светом и веществом.

Нагрев, который происходит при взаимодействии света с наноматериалами, может иметь различные физические механизмы, которые зависят от природы наноматериала. Поглощение фотонов обычно приводит к тому, что фотоносители переходят в возбужденные состояния, определяемые квантовой механикой, а возвращение в их основное состояние регулируется радиационными (то есть испусканием фотонов) или безызлучательными процессами. Последние связаны с фотонными, зарядовыми или спиновыми возбуждениями, или процессами туннелирования фотоносителей между дефектными/примесными электронными состояниями, когда энергия перехода очень мала. В наномасштабе безызлучательные процессы приводят к высокоэффективным процессам фототермического преобразования, при которых поглощенная оптическая энергия рассеивается в тепло.

В полупроводниковых материалах, таких как оксиды железа, энергия оптического излучения допускает временный переход электронов из валентной зоны в зону проводимости, что приводит к выделению тепла, когда электроны релаксируют обратно в валентную зону [40]. Фототермическое преобразование неметаллических неорганических НЧ демонстрирует умеренную эффективность и более широкое оптическое поглощение, чем у металлических аналогов. Интересно, что диффузное и прямое оптическое пропускание и компоненты отражения играют важную роль в судьбе поглощения/рассеяния фотонов коллоидами, особенно когда IONPs агрегируют [41].

У плазмонно-резонансных НЧ локализованный поверхностный экситон создает высокоинтенсивное локализованное электромагнитное (ЭМ) поле вблизи поверхности, которое оказывает существенное влияние на вероятность оптических процессов, таких как поглощательные и излучательные переходы (эффект Парселла) [42]. Увеличение напряженности электрического поля между двумя золотыми НЧ разного размера на два - три порядка достаточно хорошо описано в литературе. Однако подобные явления для диэлектрических НЧ, какими являются НЧ оксида железа, слабо изучены. Предсказаны большие резонансные увеличения поля в зазоре (от 1 до 30 нм) между двумя диэлектрическими кремниевыми микродисками [43].

Согласно нашим экспериментальным данным, при исследовании накопления наночастиц оксида железа в клетках при помощи лазерной сканирующей микроскопии, на изображениях наблюдались яркие вспышки или так называемые «горячие точки». Как было показано в экспериментах *in vitro*, возникновение «горячих точек» между IONPs при лазерном облучении приводит к гибели клеток. Предположительно возникновение «горячих точек» и усиление терапевтического эффекта может быть связано с усилением электромагнитного поля между несколькими IONPs по аналогии с металлическими НЧ [44] или их нагревом. В данной работе проведено теоретическое моделирование усиления электромагнитного поля для отдельных IONPs и их димеров.

Материалы и методы

Использовали коммерчески доступные HЧ оксида железа Fe₂O₃ (IONPs), полученные методом газофазной конденсации (NanoArc[®] компании AlfaAesar[®], США), размер частиц 20–70 нм, площадь поверхности 30–60 м²/г, γ-фаза.

Определение размеров и спектральных характеристик IONPs

Анализ размера и морфологии IONPs проводили методом просвечивающей электронной микроскопии с использованием микроскопа LEO 912 AB Omega (Carl Zeiss Group, Германия). Гидродинамические размеры HЧ и ζ-потенциал определяли с использованием Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK) в dH₂O при 25 °C. Все измерения были выполнены с троекратным повторением. Поглощение коллоидов IONPs в спектральной области 0,4–0,8 мкм исследовали с помощью спектрофотометра Hitachi U-3400 (Hitachi Ltd., Япония). Поглощение измеряли в кюветах с длиной оптического пути 1 см, массовая концентрация IONPs составляла 0,02 мг/мл.

Детектирование «горячих точек»

Для детектирования «горячих точек» при лазерном облучении использовали лазерный сканирующий конфокальный микроскоп LSM-710 (Carl Zeiss, Германия). Для измерений образцы помещали между двумя покровными стеклами с фиксированным расстоянием, определяемым толщиной силиконовой прокладки между ними. Сканирование проводили лазерами с длинами волн 488 и 561 нм. Мощность лазера на выходе из объектива определяли с помощью измерителя мощности лазера LabMax-TO (Coherent, CША).

Распределение интенсивности сканирующего лазерного пятна вычислено из соображений размера площади, ограниченной кольцом дифракции первого порядка для функции распределения точки PSF_{III} (или Эйри диск), с радиусом *r*:

$$r = \frac{0.61\lambda_{\text{exc}}}{NA}, (1)$$

где NA – числовая апертура объектива микроскопа, λ_{evc} – длина волны возбуждающего света.

Для лазера 458 нм, объектива 63хоіl с NA=1,4, r = 200 нм, площадь пятна S = 0,13 мкм², измеренная плотность мощности на выходе из объектива = 1 мВт, плотность мощности при сканировании $\rho = 0,839^*$ P/S = 0.668 МВт/см², при скорости сканирования – 0,53 мкс/пиксель (для температурных измерений) и 1,62 мкс/пиксель (для клеток) доза облучения при однократном сканировании A = ρ^* t составляла 0,35 Дж/см² (для температурных измерений) и 1,08 Дж/см² (для клеток).

Для лазера 561 нм, объектива 63xoil с NA=1,4, r = 244 нм, площадь пятна S = 0,19 мкм², измеренная плотность мощности на выходе из объектива = 1 мВт, плотность мощности при сканировании ρ = 0,445 МВт/см², при скорости сканирования – 0,53 мкс/пиксель (для температурных измерений) и 1,62 мкс/пиксель (для клеток) доза облучения при однократном сканировании составляла 0,24 Дж/см² (для температурных измерений) и 0,72 Дж/см² (для клеток). Была изучена зависимость количества вспышек от концентрации IONPs и от температуры среды. Для этого было приготовлено два коллоида с концентрацией IONPs 0.1 и 0.01 мг/л. Для изучения влияния нагрева на количество вспышек проводили нагрев исследуемых образцов на термостолике микроскопа (PeCon GmbH, Erbach, Германия) в диапазоне температур от 20 до 60 °С.

Также при помощи лазерного сканирующего микроскопа были проведены исследования спектров «горячих точек». Спектры свечения «горячих точек» регистрировали 32-канальным GaAsP-детектором в спектральном диапазоне 400÷750 нм. Каждую «горячую точку» визуализировали микроскопом как группу из нескольких пикселей с различной яркостью. В начальный момент времени, которому соответствует первый пиксель, яркость низкая. Затем наблюдается увеличение интенсивности сигнала до максимальной яркости, после чего яркость снова уменьшается. Для получения результирующего спектра проводили усреднение для нескольких «горячих точек» по пикселям с одинаковым шагом после возникновения, то есть с примерно одинаковой яркостью.

Регистрация «горячих точек» в клетках in vitro

Внутриклеточное распределение IONPs и индуцируемые при лазерном сканировании «горячие точки» изучали на культуре клеток HeLa. Клетки HeLa культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, при 37 °C в атмосфере с содержанием CO₂5%. Клетки субкультивировали каждый третий день. Для конфокальной микроскопии клетки засевали в чашку Петри со стеклянным дном POC-R2 (PeCon GmbH, Erbach, Германия) при плотности 100 × 10³/см² за сутки до эксперимента. Через сутки к клеткам добавляли IONPs за 4 ч до начала микроскопического исследования. Перед микроскопическим исследованием клетки дважды промывали предварительно нагретым фосфатно-солевым буфером.

Теоретическое моделирование спектроскопических свойств IONPs

Было проведено моделирование сечения рассеяния и поглощения отдельных IONPs в воде, а также локального усиления поля вблизи отдельных IONPs и между двумя наночастицами различного размера, образующими димер. В качестве окружающей диэлектрической среды в модели использовали воду.

Моделирование оптических свойств отдельных сферических IONPs с радиусом 10 нм и 35 нм в ближнем и дальнем поле проводилось с использованием метода Т-матриц [45, 46]. Рассеяние вычисляли для оптического диапазона длин волн 400–800 нм. Комплексный показатель преломления оксида железа был взят с ресурса https://refractiveindex.info/, где представлены данные из работ [47,48].

Усиление поля вблизи поверхности наночастицы можно описать формулой:

$$u = \gamma_E u(v_{if}), (2)$$

где *u* и *u* (*v*_{*if*}) – энергия внешнего поля в единичном спектральном интервале в присутствии и без наночастицы, *ү*_E – фактор усиления поля, равный отношению поля, создаваемого частицей, к изначальному:

$$\gamma_E = \left|\frac{E}{E_0}\right|^2$$
, (3)

где Е – поле, создаваемое частицей, Е₀ – изначальное поле.

Расчет позволил получить зависимости сечения поглощения и рассеяния, а также рассчитать фактор усиления поля в зависимости от длины волны падающего излучения в окружении моделируемых НЧ. Рассеяние на димерах, состоящих из двух НЧ радиусом 10 нм и 30 нм, расположенных на расстоянии 1 нм, 5 нм, 10 нм и 50 нм друг от друга, рассчитывали при помощи метода конечных разностей во временной области (FDTD) [49, 50]. Метод конечных разностей использовался для численного решения дифференциальных уравнений в частных производных для трехмерных объектов. При расчете предполагали, что димер освещается плоской волной, распространяющейся по оси z, поляризованной вдоль оси x. При расчете учитывали геометрические параметры НЧ и диэлектрические проницаемости среды и НЧ. Расчет пространственного распределения поля и локального усиления поля между частицами проводили для длин волн 458 нм и 561 нм, которые использовали в эксперименте.

Моделирование нагрева НЧ под действием лазерного излучения

Расчет нагрева производили по формуле, выведенной в работе [50]:

$$\Delta T_{NP} = \frac{\sigma_{abs} I}{4\pi R \kappa_{water}} = \frac{P}{4\pi R \kappa_{water}} , (4)$$

где σ_{abs} – сечение поглощения наночастицы, *I* – интенсивность падающего лазерного излучения (Вт/м²), *P* – поглощенная мощность (Вт), *R* – радиус наночастицы, к_{water} – теплопроводность воды, 0,56 Вт/(м·К). Для расчета нагрева использовали сечения поглощения и рассеяния, рассчитанные при помощи метода Т-матриц для соответствующих длин волн.

Формула (4) позволяет рассчитывать нагрев НЧ, расположенных в воде, при облучении их непрерывным лазерным излучением. Источником тепла является оптическое поглощение, которое локально пропорционально напряженности электрического поля и мнимой части диэлектрической проницаемости. Считается, что вода не поглощает падающее лазерное излучение. Таким образом, лазерное излучение поглощается только IONPs и создает источник нагрева, полностью расположенный внутри наночастицы. В связи с большой разницей теплопроводности воды и Fe₂O₂ (0.56 и 7 Вт/(м·К) для воды и для оксида железа Fe₂O₂ соответственно) можно считать, что тепло распределяется внутри частицы настолько быстро по сравнению с внешней средой, что ее температура почти одинакова для частиц среднего размера, а тепловая энергия накапливается на границе частицы, прежде чем диффундирует в воду. Следует отметить, что данный подход был предложен авторами [51] для НЧ золота в воде, разница теплопроводности золота и воды существенно выше (318 Вт/(м-К) для золота). Помимо соотношения теплопроводностей следует учитывать также время необходимое для достижения установившегося режима т, которое может быть рассчитано по формуле:

$$\tau \sim R^2 \frac{\rho c_p}{\kappa} = \frac{R^2}{9D}, (5)$$

где R – радиус наночастицы, D – температуропроводность (м²/с). Для воды температуропроводность составляет 1,43 × 10⁻⁸ м²/с.

Авторы рассматривали НЧ золота размером 100 нм. Самый большой размер НЧ, рассматриваемых в данной работе, составляет 70 нм. В силу квадратичной зависимости т от радиуса НЧ, время достижения установившегося режима для наших НЧ существенно короче.

Поскольку распределение температуры отвечает уравнению Пуассона, которое является масштабноинвариантным, оно зависит от размера частиц только косвенно, через поглощенную мощность *P*. Для небольшой сферы распределение *P* (*r*) однородно, и рост температуры внутри НЧ может быть описан уравнением:

$$\Delta T(r) = \frac{p(R^2 - r^2)}{6\kappa_{NP}} + \Delta T_{NP} , (6)$$

где ΔT_{NP} – температура, рассчитанная по формуле 4.

Температура максимальна в центре частицы и стремится к TNP на поверхности частицы. Тепловая неоднородность может быть рассчитана по формуле:

$$\frac{\Delta T_{max}}{\Delta T_{min}} = 1 + \frac{\kappa_{water}}{2\kappa_{NP}} , (7)$$

Для НЧ Fe₂O₃ отношение $\Delta T_{max} / \Delta T_{min}$ составляет 1,04. Можно сказать, что тепло внутри НЧ распространяет-



Рис. 1. а – спектры поглощения водного коллоида IONPs; б – ПЭМ IONPs, шкала 200 нм, на вставке – 30 нм. Fig. 1. a – absorption spectra of IONPs water colloid; б – TEM of IONPs, scale 200 nm, scale on the inset – 30 nm.

ся достаточно быстро по сравнению с внешней средой и температура почти одинакова внутри частиц рассматриваемых размеров. Таким образом, подход, предложенный для золотых НЧ, применим для IONPs, рассматриваемых в данной работе.

Результаты

Результаты просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) показывают, что IONPs имеют гексагональную форму и диаметр от 20 нм до 70 нм (рис. 1). Гидродинамический размер частиц в коллоиде составляет 130±65 нм, что свидетельствует о некоторой агрегации, ζ-потенциал, измеренный в дистилированной воде (pH = 7.0) составил 35±4 мВ.

Внутриклеточное распределение IONPs в культуре клеток HeLa, полученное при помощи лазерной сканирующей микроскопии, приведено на рис. 2.

В клетках IONPs и, соответственно, «горячие точки» локализуются внутри эндо-лизосом, что подтверждается быстрым обесцвечиванием лизосомного красителя LysoTracker™ Green DND-26 (Invitrogen, CША), – данные не приведены. Схожая внутриклеточная локализация IONPs наблюдается во многих работах,



Рис. 2. Микроскопические изображения культуры клеток HeLa, полученные при лазерном сканировании с длиной волны 561 нм. Фиолетовым цветом показаны индуцируемые при лазерном сканировании «горячие точки». Fig. 2. Microscopic images of a HeLa cell culture obtained by laser scanning at a wavelength of 561 nm. The «hot spots» induced by laser scanning are shown in purple.





Рис. 3. а – спектры индуцируемых при лазерном сканировании «горячих точек», б – иллюстрация используемого метода усреднения. Показаны три «горячие точки», представляющие собой группу пикселей с различной яркостью. Для получения результирующих спектров проводили усреднение по пикселям с одинаковой яркостью (пиксель 1, пиксель 2 и т.д.) для четырех «горячих точек».

Fig. 3. a – spectra of laser-scanned «hot spots», 6 – illustration of the averaging method used. Three «hot spots» are shown, which are a group of pixels with different brightness. To obtain the resulting spectra, averaging was performed over pixels with the same brightness (pixel 1, pixel 2, etc.) for four «hot spots».



Рис. 4. Сечения рассеяния и поглощения для одиночных IONPs радиусом 10 нм и 35 нм, рассчитанные при помощи метода Т-матриц.

Fig. 4. Scattering and absorption cross sections for single IONPs with a radius of 10 nm and 35 nm, calculated using the T-matrix method.

Д.В. Поминова, И.Д. Романишкин, Е.А. Плотникова, Н.Б. Морозова, В.Б. Лощенов, R. Wittig, M. Linden, R.W. Steiner, А.В. Рябова Фотоиндуцированные процессы наночастиц оксида железа для усиления лазерной терапии



Рис. 5. Фактор усиления поля для одиночных IONPs радиусом 10 нм и 35 нм, рассчитанный при помощи метода Т-матриц. Сносками показаны значения фактора усиления поля для длин волн 458 нм и 561 нм.

Fig. 5. Field enhancement factor for single IONPs with a radius of 10 nmand 35 nm, calculated using the T-matrix method. Data labels show the values of the field amplification factor for the wavelengths of 458 nm and 561 nm.

например [32]. Спектры свечения «горячих точек» приведены на рис. 3.

Форма зарегистрированных спектров «горячих точек» характерна для теплового излучения, что свидетельствует о высокой локальной температуре. Для анализа и интерпретации наблюдаемого эффекта, было проведено теоретическое моделирование локального усиления поля между IONPs с радиусом 10 нм и 35 нм (наибольший и наименьший размер НЧ в исследуемых коллоидах) и нагрева IONPs под действием лазерного излучения. Сечения рассеяния и поглощения для одиночных IONPs радиусом 10 нм и 35 нм, рассчитанные при помощи метода Т-матриц, приведены на рис. 4.

Зависимость фактора усиления поля для одиночных IONPs радиусом 10 нм и 35 нм от длины волны, рассчитанная при помощи метода Т-матриц, представлена на рис. 5.

Видно, что наблюдаемое усиление поля для отдельных IONPs довольно низкое. Для пары из двух частиц усиление поля существенно выше (см. рис. 6).

Максимальное значение усиления достигается при малом расстоянии между НЧ и составляет 112 и 96 при расстоянии между НЧ 1 нм для длин волн 458 нм и 561 нм соответственно. Такие значения усиления поля сопоставимы с усилением, получаемым на золотых НЧ. Фактор усиления экспоненциально зависит от расстояния между частицами (рис. 5) и стремится к значению, рассчитанному для большой частицы, при больших расстояниях между частицами. Значения фактора усиления, полученные в результате расчета для одиночных IONPs и димеров приведены в табл. 1.



Рис. 6. Фактор усиления поля для димеров из двух IONPs радиусами 10 нм и 35 нм, рассчитанный при помощи метода конечных разностей во временной области для длин волн 458 нм и 561 нм в зависимости от расстояния между наночастицами d. Fig. 6. Field enhancement factor for dimers from IONPs with a radius of 10 nm and 35 nm, calculated using the finite difference method in the time domain for wavelengths of 458 nm and 561 nm depending on the distance between nanoparticles d.

Таблица 1

460

560

Фактор усиления поля, рассчитанный для одиночных IONP и их димеров

 Table 1

 Field enhancement factor calculated for single IONPs and their dimers

Димеры IONPs IONPs dimers								
Параметр Parameter	$ E/E_0 ^2$	$ E/E_{0} ^{2}$						
d, нм d, nm	λ = 458 нм λ = 458 nm	λ = 561 нм λ = 561 nm						
1	112	96						
5	29	26						
10	20	18						
50	8	7						
Одиночные IONPs Single IONPs								
	$ E/E_0 ^2$	$ E/E_{0} ^{2}$						
λ, нм λ, nm	<i>R</i> = 10 нм <i>R</i> = 10 nm	<i>R</i> = 35 нм <i>R</i> = 35 nm						

Примечание: *d* – расстояние между наночастицами, λ – длина волны, R – радиус наночастиц.

6

5

8

7

Note: d – distance between nanoparticles, λ – wavelength, R – radius of nanoparticles.



Рис. 7. Пространственное распределение поля и локального усиления поля между IONPs с радиусами 10 нм и 35 нм в зависимости от расстояния между наночастицами d.

Fig. 7. Spatial field distribution and local field enhancement between IONPs with 10 nm and 35 nm radii depending on distance between NPs d.

Таблица 2

Время достижения установившегося режима τ и относительное изменение температуры ΔT под действием лазерного излучения для исследованных IONPs Table 2

Time to reach steady state conditions τ and relative temperature change ΔT under the laser irradiation for the studied IONPs

HY / NPs	Среда / Medium	R, нм / R, nm	τ, мкс / τ, μs	σ _{abs'} нм²/ σ _{abs'} nm²	Δ Τ , °C	Источник / Reference
Fe ₂ O ₃		10	0.001	50 (458 нм) 18 (560 нм)	4.4 1.1	эта работа / this work
Fe ₂ O ₃	вода	35	0.003	3522 (458 нм) 1157 (560 нм)	88.9 19.0	эта работа / this work
Au		50	0.019	(в работе не указано) / NA	100	[50]

Примечание: R – радиус наночастиц, τ – время достижения установившегося режима, σ_{abs} – сечение поглощения наночастицы, ΔT – относительное изменение температуры под действием лазерного излучения.

Note: R – radius of nanoparticles, τ – time to reach steady state conditions, σ_{abs} – absorption cross section of nanoparticle, ΔT – relative temperature change under the laser irradiation.

При анализе результатов, полученных для пространственного распределения поля, в электромагнитном взаимодействии двух частиц можно выделить несколько характерных зон (рис. 7).

При расстояниях более 10 нм частицы практически не взаимодействуют с друг другом. Фактор усиления практически соответствует случаю для отдельных IONPs, (табл. 1). При уменьшении расстояния менее 10 нм зоны усиления поля вокруг НЧ начинают перекрываться и возникают локальные «горячие точки», усиление в которых существенно превышает усиление поля для отдельных НЧ. При изменении расстояния от 10 нм до 1 нм наблюдается экспоненциальный рост фактора усиления поля, а также локализация возникающего усиления в малой области пространства между НЧ.

Значения температуры нагрева под действием лазерного излучения, рассчитанные для IONPs радиусом 10 нм и 35 нм (наименьший и наибольший размеры частиц, встречающиеся в коллоиде), под действием лазерного излучения с длинами волн 458 нм и 561 нм приведены в табл. 2.

Показано, что температура нагрева больших НЧ (размер 70 нм) примерно соответствует температуре нагрева золотых НЧ размером 100 нм лазерным излучением в максимум поглощения. Суммарный нагрев НЧ размером 100 нм двумя длинами волн составляет 107,9 °С. Несмотря на достаточно высокую температуру нагрева, возникновение теплового свечения НЧ при таких температурах маловероятно. В связи с этим мы предполагаем, что наблюдаемые «горячие точки» возникают преимущественно за счет локального усиления поля.

Поскольку усиление поля сильно зависит от расстояния между частицами, мы исследовали влияние температуры на количество наблюдаемых «горячих точек». Предположительно, при повышении температуры частицы чаще оказываются на близком расстоянии друг от друга и число наблюдаемых «горячих точек» должно увеличиваться.

Изображение коллоида IONPs, полученное при лазерном сканировании длинами волн 488 нм и 561 нм приведено на рис. 8а. Зависимость количества «горячих точек» от температуры и концентрации частиц приведена на рис. 86.

При увеличении температуры на 30 °С количество вспышек возросло в среднем примерно на 7000. Это связано с тем, что при увеличении температуры возрастает коэффициент диффузии, который пропорционален температуре, и частицы чаще подходят к друг другу. Таким образом, за счет более частых сближений НЧ, чаще происходит усиление, что подтверждает сделанное предположение о возникновении наблюдаемых «горячих точек» за счет локального усиления электромагнитного поля между НЧ.

Обсуждение и заключение

За последние 20 лет значительно увеличилось количество сообщений, посвященных гипертермии. Многие авторы уделяют основное внимание эффекту локального нагрева, особому температурному профилю вблизи НЧ с незначительным или отсутствующим макроскопическим нагревом. Такой подход имеет множество преимуществ. Во-первых, эффект становится менее зависимым от количества НЧ, обычно требуемых для значительного повышения макроскопические ткани не подвергаются серьезному стрессу, а токсическое воздействие сильно локализовано. Во-вторых, тепловой профиль вокруг НЧ может вызвать высвобождение лекарства без термического повреждения зоны терапии.

Температурный профиль нагрева вблизи наночастицы сложно исследовать из-за наноскопических размеров и быстрого времени события. Измерения могут быть косвенными, например при помощи термочувствительных реакций, или прямой оценкой теплового градиента в интересующей области. Прямая оценка локального температурного профиля вокруг НЧ менее изучена [52]. При использовании нанотермометров, таких как ап-конверсионные НЧ [53], сенсоры на основе гибридизации ДНК [54] и термочув-



Рис. 8. а – красным цветом представлены «горячие точки» для водного коллоида IONPs с концентрацией 0,1 мг/мл при облучении одновременно лазерами с длинами волн 488 нм и 561 нм при 100% мощности; б – зависимости количества наблюдаемых вспышек от концентрации IONPs и температуры.

Fig. 8. a – red color represents «hot spots» for an aqueous colloid of IONPs with a concentration of 0.1 mg/ml under simultaneous irradiation with 488 nm and 561 nm lasers at 100% power; 6 – dependences of the number of observed «hot spots» on the concentration of IONPs and temperature.

ствительные полимеры [55] зафиксирован сильный температурный градиент от поверхности НЧ к окружающей среде.

Другим интересным эффектом является локальное усиление электромагнитного поля вблизи НЧ, которое может приводить к усилению интенсивности люминесценции НЧ и красителей [56], усилению сигнала Рамановского рассеяния [57], а также к увеличению эффективности генерации синглетного кислорода фотосенсибилизаторами [58]. В работе [59] показано, что усиление поля для золотых НЧ несферической формы Е/Е, составляет от 25 до 35 раз. Использование димеров из золотых НЧ несферической формы и тщательная оптимизация их параметров позволила получить усиление поля, равное 270, для двух золотых НЧ эллиптической и сферической формы, в 1000 раз отличающихся по объему, расположенных на расстоянии 17 нм друг от друга. Усиление поля между двумя серебряными НЧ сферической формы с радиусом 0,5 и 5 нм, превышает усиление поля одной НЧ в 75 раз и составляет порядка 400 на длине волны резонанса.

В нашей работе продемонстрировано, что при лазерном возбуждении исследуемых IONPs на полученных изображениях наблюдаются отдельные области с ярким свечением, так называемые «горячие точки». В случае исследования *in vitro* данные точки были локализованы в областях накопления НЧ внутри клеток, предположительно в лизосомах. Воздействие на клеточные культуры лазерным излучением с высокой плотностью мощности приводит к клеточной гибели. Было сделано предположение, что причиной наблюдаемого эффекта может являться лазерно-индуцированный нагрев и/или локальное усиление электромагнитного поля вблизи поверхности НЧ.

Опираясь на зарегистрированные нами спектры свечения возникающих «горячих точек» в водном коллоиде полидисперсных IONPs при достаточно высокой плотности мощности лазерного сканирования (МВт/см²), характерной для теплового излучения, можно сделать выводы об очень высокой локальной температуре.

Однако при помощи теоретического моделирования было показано, что температура нагрева больших НЧ (размер 70 нм) примерно соответствует температуре нагрева золотых НЧ размером 100 нм непрерывным лазерным излучением в максимум поглощения. Суммарный нагрев НЧ размером 100 нм двумя длинами волн составляет 107,9 °С. Несмотря на достаточно высокую температуру нагрева, возникновение теплового свечения НЧ при таких температурах маловероятно. Однако при достижении 100 °С начинает закипать вода, НЧ окажется в пузырьке пара, это уменьшает скорость теплоотвода и приводит к еще большему перегреву. Следует отметить, что согласно литературным данным, в случае импульсного лазерного возбуждения нагрев может быть существенно выше и достигать 1000 К в момент окончания лазерного импульса [60].

Теоретическое моделирование локального усиления поля для IONPs с радиусом 10 нм и 35 нм показало, что зависимость фактора усиления для одиночных НЧ довольно низкая. Для пары из двух частиц радиусом 10 нм и 35 нм усиление поля существенно выше. Максимальное значение усиления достигается при малом расстоянии между НЧ и составляет два порядка при расстоянии между НЧ 1 нм. Такие значения усиления поля сопоставимы с усилением, получаемым для плазмонных НЧ из благородных металлов.

При расстояниях более 10 нм частицы практически не взаимодействуют друг с другом. При изменении расстояния от 10 нм до 1 нм наблюдается экспоненциальный рост фактора усиления поля, а также локализация возникающего усиления в малой области пространства между НЧ, возникают локальные «горячие точки». Также было показано [60], что в отличие от одиночных сферических НЧ, для которых наблюдается равномерное распределение температуры в объеме наночастицы, в случае димеров и тримеров из золотых НЧ при плазмонном резонансе в объеме частиц возникают горячие и холодные зоны. Местоположение максимальной плотности плазмы свободных электронов, окружающей НЧ, совпадает с местоположением «горячих точек» горячих зон с высокой температурой и с местоположением максимального усиления электрического поля внутри частиц.

Таким образом, наблюдаемое тепловое свечение может быть следствием локального усиления электрического поля в димерах из IONPs.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 21–52–12030 ННИО_а. Д.В. Поминова, И.Д. Романишкин, Е.А. Плотникова, Н.Б. Морозова, В.Б. Лощенов, R. Wittig, M. Linden, R.W. Steiner, А.В. Рябова Фотоиндуцированные процессы наночастиц оксида железа для усиления лазерной терапии

ENF

ЛИТЕРАТУРА

- Xu X., Ho W., Zhang X., Bertrand N. and Farokhzad O. Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy//Trends in Molecular Medicine. – 2015. –Vol. 21 (4). – P. 223–232.
- Borlan R., Focsan M., Maniu D. and Astilean S. Interventional NIR Fluorescence Imaging of Cancer: Review on Next Generation of Dye-Loaded Protein-Based Nanoparticles for Real-Time Feedback During Cancer Surgery//IJN 16. – 2021. – P. 2147–2171.
- Dash B.S., Das S., Chen J.-P. Photosensitizer-Functionalized Nanocomposites for Light-Activated Cancer Theranostics//IJMS. 2021. – 22 (13). – P. 6658.
- Liu G., Yang L., Chen G. et al. A Review on Drug Delivery System for Tumor Therapy//Front. Pharmacol. – 2021. – Vol.12. – P. 735446
- Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G., Rau B. et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer//The Lancet Oncology. – 2002. – Vol. 3 (8). – P. 487–497.
- Kolosnjaj-Tabi J., Wilhelm C. Magnetic nanoparticles in cancer therapy: how can thermal approaches help?//Nanomedicine. – 2017. – Vol. 12 (6). – P. 573–575.
- Сидоров Д. В., Гришин Н. А., Ложкин М. В., Троицкий А. А., Мошуров Р. И., Быкасов С. А., Урлова А. Н., Филоненко Е. В. Интраоперационная фотодинамическая терапия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивном хирургическом лечении больных диссеминированной муцинозной карциномой аппендикса//Biomedical Photonics. 20. – Т. 9, № 4. – Р. 23–30. https://doi.org/10.24931/2413–9432– 2020–9-4–23–30
- Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I)//Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 52–62. doi: 10.24931/2413–9432–2019-8–1–52–62.
- Horsman M. R. Tissue physiology and the response to heat//International Journal of Hyperthermia. – 2006. – Vol. 22 (3). – P. 197–203.
- Kolosnjaj-Tabi J., Di Corato R., Lartigue L. et al. Heat-Generating Iron Oxide Nanocubes: Subtle "Destructurators" of the Tumoral Microenvironment//ACS Nano. –2014. – Vol. 8 (5). – P. 4268–4283.
- Mohamed F., Marchettini P., Stuart O. A. et al. Thermal Enhancement of New Chemotherapeutic Agents at Moderate Hyperthermia//Ann Surg Oncol. – 2003. – Vol. 10 (4). – P. 463–468.
- Issels R. Hyperthermia Combined with Chemotherapy Biological Rationale, Clinical Application, and Treatment Results//Oncol Res Treat. – 1999. – Vol. 22 (5). – P. 374–381.
- Suit H.D. and Gerweck L.E., Potential for hyperthermia and radiation therapy//Cancer Res. – 1979. – Vol. 39 (6 Pt 2). – P. 2290–2298.
- Spirou S., Basini M., Lascialfari A. et al. Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice//Nanomaterials. – 2018. – Vol. 8 (6). – P. 401.
- 15. Dahl O. Status of Clinical Hyperthermia//Acta Oncologica. 1999. – Vol. 38 (7). – P. 863–873.
- Hynynen K., Shimm D., Anhalt D. et al. Temperature distributions during clinical scanned, focused ultrasound hyperthermia treatments//International Journal of Hyperthermia. – 1990. – Vol. 6 (5). – P. 891–908.
- 17. Горшкова А.С., Шилов И.П., Иванов А.В., Румянцева В.Д. Синтез и исследование наночастиц для магнитнолюминесцентеной тераностики опухолей на основе Ybкомплекса ДМЭ протопорфирина IX и оксида железа//Материалы IX Международного конгресса «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» Москва 23–24 октября 2020 г. Biomedical Photonics. 20.– Т. 9, № 4s.– Р. 5–6.

REFERENCES

- X. Xu, W. Ho, X. Zhang, N. Bertrand, and O. Farokhzad, Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy, *Trends in Molecular Medicine*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 223–232.
- R. Borlan, M. Focsan, D. Maniu, and S. Astilean, Interventional NIR Fluorescence Imaging of Cancer: Review on Next Generation of Dye-Loaded Protein-Based Nanoparticles for Real-Time Feedback During Cancer Surgery, *IJN 16*, 2021, pp. 2147–2171.
- B. S. Dash, S. Das, and J.-P. Chen, Photosensitizer-Functionalized Nanocomposites for Light-Activated Cancer Theranostics, *IJMS*, 2021, vol. 22, no. 13, pp. 6658.
- 4. G. Liu, L. Yang, G. Chen et al., A Review on Drug Delivery System for Tumor Therapy, *Front. Pharmacol*, 2021, vol. 12, pp. 735446
- P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, et al., Hyperthermia in combined treatment of cancer, *The Lancet Oncology*, 2002, vol. 3, no. 8, pp. 487–497.
- J. Kolosnjaj-Tabi and C. Wilhelm, Magnetic nanoparticles in cancer therapy: how can thermal approaches help? *Nanomedicine*, 2017, vol. 12, no. 6, pp. 573–575.
- Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Troitsky A.A., Moshurov R.I., Bykasov S.A., Urlova A.N., Filonenko E.V. Intraoperative photodynamic therapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in cytoreductive treatment of patients with disseminated mucinous carcinoma of appendix, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 23–30 (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–4-23–30
- Kaprin A. D., Mardinskiy Yu. S., Smirnov V.P., Ivanov S. A., Kostin A. A., Polikhov S. A., Reshetov I.V., Fatianova A.S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu. S. The history of radiation therapy (part I), *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 52–62 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–52–62
- M.R. Horsman, Tissue physiology and the response to heat, *International Journal of Hyperthermia*, 2006, vol. 22, no. 3, pp. 197–203.
- J. Kolosnjaj-Tabi, R. Di Corato, L. Lartigue, et al., Heat-Generating Iron Oxide Nanocubes: Subtle "Destructurators" of the Tumoral Microenvironment, ACS Nano, 2014, vol. 8, no. 5, pp. 4268–4283.
- F. Mohamed, P. Marchettini, O. A. Stuart et al., Thermal Enhancement of New Chemotherapeutic Agents at Moderate Hyperthermia, *Ann Surg Oncol*, 2003, vol. 10, no. 4, pp. 463–468.
- R. Issels, Hyperthermia Combined with Chemotherapy Biological Rationale, Clinical Application, and Treatment Results, Oncol Res Treat, 1999, vol. 22, no. 5, pp. 374–381.
- 13. H. D. Suit and L. E. Gerweck, Potential for hyperthermia and radiation therapy, *Cancer Res*, 1979, vol. 39 (6 Pt 2), pp. 2290–2298.
- S. Spirou, M. Basini, A. Lascialfari et al., Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice, *Nanomaterials*, 2018, vol. 8, no. 6, pp. 401.
- 15. O. Dahl, Status of Clinical Hyperthermia, *Acta Oncologica*, 1999, vol. 38, no. 7, pp. 863–873.
- K. Hynynen, D. Shimm, D. Anhalt et al., Temperature distributions during clinical scanned, focused ultrasound hyperthermia treatments, *International Journal of Hyperthermia*, 1990, vol. 5, no. 5, pp. 891–908.
- Gorshkova A.S., Shilov I.P., Ivanov A.V., Rumyantseva V.D. Synthesis and research of nanoparticles for magnetic-luminescent tumor theranostics based on the Yb-complex of DME protoporphyrin IX and iron oxide. Proceedings of the IX International Congress "Photodynamic therapy and photodiagnostics" Moscow October 23–24, 2020, *Biomedical Photonics*. 2020, vol. 8, no. 4s, pp. 5–6.
- V. Mulens-Arias, J. M. Rojas, and D. F. Barber, The Use of Iron Oxide Nanoparticles to Reprogram Macrophage Responses and the Immunological Tumor Microenvironment. *Front. Immunol*, 2021, vol. 12, pp. 693709.

- Mulens-Arias V., Rojas J.M. and Barber D.F. The Use of Iron Oxide Nanoparticles to Reprogram Macrophage Responses and the Immunological Tumor Microenvironment//Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 693709.
- Zanganeh S., Hutter G., Spitler R. et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing proinflammatory macrophage polarization in tumour tissues//Nature Nanotech. – 2016. – Vol. 11 (11). – P. 986–994.
- Gaharwar U. S. Meena R., and Rajamani P., Iron oxide nanoparticles induced cytotoxicity, oxidative stress and DNA damage in lymphocytes: Iron oxide nanoparticles toxicity in lymphocytes//J. Appl. Toxicol. – 2017. – Vol. 37 (10). – P. 1232–1244.
- Malvindi M.A., Matteis V. De, A Galeone. et al. Toxicity Assessment of Silica Coated Iron Oxide Nanoparticles and Biocompatibility Improvement by Surface Engineering//PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9 (1). – P. e85835.
- Arias L., Pessan J., Vieira A. et al. Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity, and Toxicity//Antibiotics. – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 46.
- Sun R., Chen H., Sutrisno L., Kawazoe N., and Chen G., Nanomaterials and their composite scaffolds for photothermal therapy and tissue engineering applications//Science and Technology of Advanced Materials. – 2021. – Vol. 22 (1). – P. 404–428.
- Liu Q., Liu L., Mo C., Zhou X. et al. Polyethylene glycol-coated ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles-coupled sialyl Lewis X nanotheranostic platform for nasopharyngeal carcinoma imaging and photothermal therapy//J Nanobiotechnol. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 171.
- Ovejero J. G., Armenia I., Serantes D. et al. Selective Magnetic Nanoheating: Combining Iron Oxide Nanoparticles for Multi-Hot-Spot Induction and Sequential Regulation//Nano Lett. – 2021. – Vol. 21 (17). – P. 7213–7220.
- Shi D., Sadat M. E., Dunn A.W., and Mast D.B., Photo-fluorescent and magnetic properties of iron oxide nanoparticles for biomedical applications//Nanoscale. – 2015. – Vol. 7 (18). – P. 8209–8232.
- Vallejo-Fernandez G., Whear O., Roca A.G. et al. Mechanisms of hyperthermia in magnetic nanoparticles//J. Phys. D: Appl. Phys. – 2013. – Vol. 46 (31). – P. 312001.
- Espinosa A., Kolosnjaj-Tabi J., Abou-Hassan A. et al. Magnetic (Hyper)Thermia or Photothermia? Progressive Comparison of Iron Oxide and Gold Nanoparticles Heating in Water, in Cells, and In Vivo//Adv. Funct. Mater. – 2018. – Vol. 28 (37). – P. 1803660.
- Johannsen M., Gneveckow U., Thiesen B. et al. Thermotherapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution//European Urology. – 2007. – Vol. 52 (6). – P. 1653– 1662.
- Guardia P., R. Corato Di, Lartigue L. et al., Water-Soluble Iron Oxide Nanocubes with High Values of Specific Absorption Rate for Cancer Cell Hyperthermia Treatment//ACS Nano.- 2012.-Vol. 6 (4).- P. 3080-3091.
- Martinez-Boubeta C., Simeonidis K., Makridis A. et al., Learning from Nature to Improve the Heat Generation of Iron-Oxide Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Applications//Sci Rep. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 1652.
- Espinosa A., R. Corato Di, Kolosnjaj-Tabi J. et al., Duality of Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Therapy: Amplification of Heating Efficiency by Magnetic Hyperthermia and Photothermal Bimodal Treatment//ACS Nano. –2016. – Vol. 10 (2). – P. 2436–2446.
- Yan H., Shang W., X. Sun, L. Zhao et al., "All-in-One" Nanoparticles for Trimodality Imaging-Guided Intracellular Photo-magnetic Hyperthermia Therapy under Intravenous Administration//Adv. Funct. Mater. – 2018. – Vol. 28 (9). – P. 1705710.
- 34. Lin S.-Y., Huang R.-Y., Liao W.-C. et al. Multifunctional PEGylated Albumin/IR780/Iron Oxide Nanocomplexes for Cancer

- 19. S. Zanganeh, G. Hutter, R. Spitler et al., Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nature Nanotech*, 2016, vol. 11, no. 11, pp. 986–994.
- U.S. Gaharwar, R. Meena, and P. Rajamani, Iron oxide nanoparticles induced cytotoxicity, oxidative stress and DNA damage in lymphocytes: Iron oxide nanoparticles toxicity in lymphocytes, *J. Appl. Toxicol*, 2017, vol. 37, no. 10, pp. 1232–1244.
- M. A. Malvindi, V. De Matteis, A. Galeone et al., Toxicity Assessment of Silica Coated Iron Oxide Nanoparticles and Biocompatibility Improvement by Surface Engineering, *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9 (1), pp. e85835.
- L. Arias, J. Pessan, A. Vieira et al., Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications: A Perspective on Synthesis, Drugs, Antimicrobial Activity, and Toxicity, *Antibiotics*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 46.
- 23. R. Sun, H. Chen, L. Sutrisno, N. Kawazoe, and G. Chen, Nanomaterials and their composite scaffolds for photothermal therapy and tissue engineering applications, Science and *Technology of Advanced Materials*, 2021, vol. 22, no. 1, pp. 404–428.
- Q. Liu, L. Liu, C. Mo, X. Zhou et al., Polyethylene glycol-coated ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles-coupled sialyl Lewis X nanotheranostic platform for nasopharyngeal carcinoma imaging and photothermal therapy, J Nanobiotechnol, 2021, vol. 19, no. 1, pp. 171.
- J.G. Ovejero, I. Armenia, D. Serantes et al., Selective Magnetic Nanoheating: Combining Iron Oxide Nanoparticles for Multi-Hot-Spot Induction and Sequential Regulation, *Nano Lett*, 2021, vol. 21, no. 17, pp. 7213–7220.
- 26. D. Shi, M. E. Sadat, A. W. Dunn, and D. B. Mast, Photo-fluorescent and magnetic properties of iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *Nanoscale*, 2015, vol. 7, no. 18, pp. 8209–8232.
- G. Vallejo-Fernandez, O. Whear, A.G. Roca et al., Mechanisms of hyperthermia in magnetic nanoparticles, *J. Phys. D: Appl. Phys*, 2013, vol. 46, no. 31, pp. 312001.
- A. Espinosa, J. Kolosnjaj-Tabi, A. Abou-Hassan et al., Magnetic (Hyper)Thermia or Photothermia? Progressive Comparison of Iron Oxide and Gold Nanoparticles Heating in Water, in Cells, and In Vivo, *Adv. Funct. Mater*, 2018, vol. 28, no. 37, pp. 1803660.
- 29. M. Johannsen, U. Gneveckow, B. Thiesen et al., Thermotherapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution, *European Urology*, 2007, vol. 52, no. 6, pp. 1653–1662.
- P. Guardia, R. Di Corato, L. Lartigue et al., Water-Soluble Iron Oxide Nanocubes with High Values of Specific Absorption Rate for Cancer Cell Hyperthermia Treatment, ACS Nano, 2012, vol. 6, no. 4, pp. 3080–3091.
- 31. C. Martinez-Boubeta, K. Simeonidis, A. Makridis et al., Learning from Nature to Improve the Heat Generation of Iron-Oxide Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Applications, *Sci Rep*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 1652.
- A. Espinosa, R. Di Corato, J. Kolosnjaj-Tabi et al., Duality of Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Therapy: Amplification of Heating Efficiency by Magnetic Hyperthermia and Photothermal Bimodal Treatment, ACS Nano, 2016, vol. 10, no. 2, pp. 2436–2446.
- H. Yan, W. Shang, X. Sun, L. Zhao et al., "All-in-One" Nanoparticles for Trimodality Imaging-Guided Intracellular Photo-magnetic Hyperthermia Therapy under Intravenous Administration, *Adv. Funct. Mater*, 2018, vol. 28, no. 9 pp. 1705710.
- S.-Y. Lin, R.-Y. Huang, W.-C. Liao et al., Multifunctional PEGylated Albumin/IR780/Iron Oxide Nanocomplexes for Cancer Photothermal Therapy and MR Imaging, *Nanotheranostics*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. 106–116.
- S. Cabana, A. Curcio, A. Michel, C. Wilhelm, and A. Abou-Hassan, Iron Oxide Mediated Photothermal Therapy in the Second Biological Window: A Comparative Study between Magnetite/Maghemite Nanospheres and Nanoflowers, *Nanomaterials*, 2020, vol. 10, no. 8, pp.1548.

R. Wittig, M. Linden, R.W. Steiner, А.В. Рябова

Фотоиндуцированные процессы наночастиц оксида железа для усиления лазерной терапии

Photothermal Therapy and MR Imaging//Nanotheranostics.-2018.-Vol. 2 (2).-P. 106-116.

- Cabana S., Curcio A., Michel A., Wilhelm C., and Abou-Hassan A. Iron Oxide Mediated Photothermal Therapy in the Second Biological Window: A Comparative Study between Magnetite/Maghemite Nanospheres and Nanoflowers//Nanomaterials. – 2020. – Vol.10 (8). – P.1548.
- Shi J., Yu X., Wang L., Liu Y. et al. PEGylated fullerene/iron oxide nanocomposites for photodynamic therapy, targeted drug delivery and MR imaging//Biomaterials. – 2013. – Vol. 34 (37). – P. 9666–9677.
- Penon O., Marín M.J., Amabilino D.B., Russell D.A. and Pérez-García L. Iron oxide nanoparticles functionalized with novel hydrophobic and hydrophilic porphyrins as potential agents for photodynamic therapy//Journal of Colloid and Interface Science. – 2016. – Vol. 462. – P. 154–165.
- 38. Климов В.В., Наноплазмоника//2nd ed. Физматлит. 2010.
- Bashevoy M.V., Fedotov V.A., and Zheludev N.I. Optical whirlpool on an absorbing metallic nanoparticle//Opt. Express. – 2005. – Vol. 13 (21). – P. 8372.
- Sharma S.K., Shrivastava N., Rossi F. et al. Nanoparticlesbased magnetic and photo induced hyperthermia for cancer treatment//Nano Today. – 2019. – Vol. 29. – P. 100795.
- Lozano-Pedraza C., Plaza-Mayoral E., Espinosa A., Sot B., et al. Assessing the parameters modulating optical losses of iron oxide nanoparticles under near infrared irradiation//Nanoscale Adv. – 2021. – Vol. 3 (22). – P. 6490–6502.
- Jeong Y., Kook Y.-M., Lee K., and Koh W.-G. Metal enhanced fluorescence (MEF) for biosensors: General approaches and a review of recent developments//Biosensors and Bioelectronics. – 2018. – Vol. 111. – P. 102–116.
- M. M. Sigalas, D. A. Fattal, R. S. Williams, et al., Electric field enhancement between two Si microdisks//Opt. Express. – 2007. – Vol. 15 (22). – P. 14711.
- S. Toroghi and P.G. Kik, Photothermal response enhancement in heterogeneous plasmon-resonant nanoparticle trimmers//Phys. Rev. B. – 2014. – Vol. 90 (20). – P. 205414.
- N.G. Khlebtsov, T-matrix method in plasmonics: An overview//Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer. – 2013. – Vol. 123. – P. 184–217.
- D.W. Mackowski and M.I. Mishchenko, A multiple sphere T-matrix Fortran code for use on parallel computer clusters//Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer. – 2011. – Vol. 112 (13). – P. 2182–2192.
- A. D. Rakić, A. B. Djurišić, J. M. Elazar, and M. L. Majewski, "Optical properties of metallic films for vertical-cavity optoelectronic devices//Appl. Opt. – 1998. – Vol. 37 (22). – P. 5271.
- M. R. Querry, Optical Constants//MISSOURI UNIV-KANSAS CITY. 1985.
- S. Farooq and R.E. de Araujo, Engineering a Localized Surface Plasmon Resonance Platform for Molecular Biosensing//OJAppS. – 2018. – Vol. 08 (03). – P. 126–139.
- Kholodtsova M. N., Grachev P. V., W. Blondel C. et al., Application of devices for space-resolved spectroscopy on the example of twolayer phantoms containing metallic nanoparticles//Biomedical Photonics. – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 4–12.
- Baffou G., Quidant R., and García de Abajo F. J. Nanoscale Control of Optical Heating in Complex Plasmonic Systems//ACS Nano. – 2010. – Vol. 4 (2). – P. 709–716.
- Cazares-Cortes E., Cabana S., Boitard C. et al., Recent insights in magnetic hyperthermia: From the "hot-spot" effect for local delivery to combined magneto-photo-thermia using magnetoplasmonic hybrids//Advanced Drug Delivery Reviews. – 2019. – Vol. 138. – P. 233–246.
- Dong J. and Zink J. I. Taking the Temperature of the Interiors of Magnetically Heated Nanoparticles//ACS Nano. – 2014. – Vol. 8 (5). – P. 5199–5207.

- J. Shi, X. Yu, L. Wang, Y. Liu et al., PEGylated fullerene/iron oxide nanocomposites for photodynamic therapy, targeted drug delivery and MR imaging, *Biomaterials*, 2013, vol. 34, no. 37, pp. 9666–9677.
- O. Penon, M. J. Marín, D. B. Amabilino, D. A. Russell, and L. Pérez-García, Iron oxide nanoparticles functionalized with novel hydrophobic and hydrophilic porphyrins as potential agents for photodynamic therapy, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2016, vol. 462, pp. 154–165.
- 38. V.V. Klimov, Nanoplasmonics. 2nd ed. Fizmatlit, 2010.
- M.V. Bashevoy, V.A. Fedotov, and N.I. Zheludev, Optical whirlpool on an absorbing metallic nanoparticle, *Opt. Express*, 2005, vol. 13, no. 21, pp. 8372.
- S.K. Sharma, N. Shrivastava, F. Rossi et al., Nanoparticles-based magnetic and photo induced hyperthermia for cancer treatment, *Nano Today*, 2019, vol. 29, pp. 100795.
- C. Lozano-Pedraza, E. Plaza-Mayoral, A. Espinosa, B. Sot, et al., Assessing the parameters modulating optical losses of iron oxide nanoparticles under near infrared irradiation, *Nanoscale Adv*, 2021, vol. 3, no. 22, pp. 6490–6502.
- Y. Jeong, Y.-M. Kook, K. Lee, and W.-G. Koh, Metal enhanced fluorescence (MEF) for biosensors: General approaches and a review of recent developments, *Biosensors and Bioelectronics*, 2018, vol. 111, pp. 102–116.
- 43. M.M. Sigalas, D.A. Fattal, R.S. Williams, et al., Electric field enhancement between two Si microdisks, *Opt. Express*, 2007, vol. 15, no. 22, pp. 14711.
- 44. S. Toroghi and P.G. Kik, Photothermal response enhancement in heterogeneous plasmon-resonant nanoparticle trimmers, *Phys. Rev. B.*, 2014, vol. 90, no. 20, pp. 205414.
- N.G. Khlebtsov, T-matrix method in plasmonics: An overview, Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer, 2013, vol. 123, pp. 184–217.
- D.W. Mackowski and M.I. Mishchenko, A multiple sphere T-matrix Fortran code for use on parallel computer clusters, *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, 2011, vol. 112, no. 13, pp. 2182–2192.
- A. D. Rakić, A. B. Djurišić, J. M. Elazar, and M. L. Majewski, "Optical properties of metallic films for vertical-cavity optoelectronic devices, *Appl. Opt*, 1998, vol. 37, no. 22, pp. 5271.
- 48. M.R. Querry, Optical Constants. *MISSOURI UNIV-KANSAS CITY*, 1985.
- S. Farooq and R.E. de Araujo, Engineering a Localized Surface Plasmon Resonance Platform for Molecular Biosensing, *OJAppS*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 126–139.
- M.N. Kholodtsova, P.V. Grachev, W.C. Blondel, et al., Application of devices for space-resolved spectroscopy on the example of two-layer phantoms containing metallic nanoparticles, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 4–12.
- G. Baffou, R. Quidant, and F. J. García de Abajo, Nanoscale Control of Optical Heating in Complex Plasmonic Systems, *ACS Nano*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 709–716.
- E. Cazares-Cortes, S. Cabana, C. Boitard, et al., Recent insights in magnetic hyperthermia: From the "hot-spot" effect for local delivery to combined magneto-photo-thermia using magnetoplasmonic hybrids, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, vol. 138, pp. 233–246.
- J. Dong and J.I. Zink, Taking the Temperature of the Interiors of Magnetically Heated Nanoparticles, ACS Nano, 2014, vol. 8, no. 5, pp. 5199–5207.
- D. Gareau, A. Desrosiers, and A. Vallée-Bélisle, Programmable Quantitative DNA Nanothermometers, *Nano Lett*, 2016, vol. 16, no. 7, pp. 3976–3981.
- A. Riedinger, P. Guardia, A. Curcio, et al., Subnanometer Local Temperature Probing and Remotely Controlled Drug Release Based on Azo-Functionalized Iron Oxide Nanoparticles, *Nano Lett*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 2399–2406.

- Gareau D., Desrosiers A., and Vallée-Bélisle A. Programmable Quantitative DNA Nanothermometers//Nano Lett. – 2016. – Vol. 16 (7). – P. 3976–3981.
- Riedinger A., Guardia P., Curcio A. et al., Subnanometer Local Temperature Probing and Remotely Controlled Drug Release Based on Azo-Functionalized Iron Oxide Nanoparticles//Nano Lett. – 2013. – Vol. 13 (6). – P. 2399–2406.
- Joyce C., Fothergill S.M., Xie F. Recent advances in goldbased metal enhanced fluorescence platforms for diagnosis and imaging in the near-infrared//Materials Today Advances. – 2020. – Vol. 7. – P. 100073.
- 57. Ángela I. López-Lorente, Recent developments on gold nanostructures for surface enhanced Raman spectroscopy: Particle shape, substrates and analytical applications//A review, Analytica Chimica Acta. – 2021. – Vol. 1168. – P. 338474.
- Sajid Farooq, Renato E. de Araujo, dentifying high performance gold nanoshells for singlet oxygen generation enhancement//Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2021. – Vol. 35. – P. 102466.
- Seyfollah Toroghi and Pieter G. Kik Cascaded plasmon resonant field enhancement in nanoparticle dimers in the point dipole limit Appl//Phys. Lett. – 2013. – Vol. 100. – P. 183105.
- Y. R. Davletshin, J. C. Kumaradas, J. Beilstein Nanotechnol. 2016. – Vol. 7. – P. 869–880. doi:10.3762/bjnano.7.79

- C. Joyce, S.M. Fothergill, F. Xie, Recent advances in gold-based metal enhanced fluorescence platforms for diagnosis and imaging in the near-infrared, *Materials Today Advances*, 2020, vol. 7, pp. 100073.
- 57. Ángela I. López-Lorente, Recent developments on gold nanostructures for surface enhanced Raman spectroscopy: Particle shape, substrates and analytical applications, *A review, Analytica Chimica Acta*, 2021, vol. 1168, pp. 338474.
- Sajid Farooq, Renato E. de Araujo, dentifying high performance gold nanoshells for singlet oxygen generation enhancement, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2021, vol. 35, pp. 102466.
- 59. Seyfollah Toroghi and Pieter G. Kik Cascaded plasmon resonant field enhancement in nanoparticle dimers in the point dipole limit Appl, *Phys. Lett*, 2013, vol. 100, pp. 183105.
- Davletshin Y.R., Kumaradas J.C., J. Beilstein Nanotechnol, 2016, vol. 7, pp. 869–880. doi:10.3762/bjnano.7.79

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Гилядова^{1,2}, Ю.С. Романко¹, А.А. Ищенко², С.В. Самойлова¹, А.А. Ширяев¹, П.М. Алексеева^{3,4}, К.Т. Эфендиев^{3,4}, И.В. Решетов^{1,5,6}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Лечебно-реабилитационный центр Минздрава, Москва, Россия

³ФИЦ «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН», Москва, Россия

⁴Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

5Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи

и медицинских технологий ФМБА, Москва, Россия

⁶Московский университет им. С.Ю. Витте, Москва, Россия

Резюме

Представлены результаты анализа данных литературы об основных направлениях лечения предраковых заболеваний шейки матки и рака шейки матки. Побочные эффекты после хирургического или лучевого лечения могут привести к структурным деформациям, рубцам, гиперпигментации, системным побочным эффектам и разрушению нормальных тканей. Использование традиционных методов лечения может вызвать множественную лекарственную устойчивость, что приведет к неэффективности лечения и развитию рецидива заболевания. Чтобы избежать токсичности и уменьшить побочные эффекты были предложены альтернативные стратегии лечения. Перспективным органосохраняющим высокоселективным методом лечения неоплазии шейки матки является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая включает два этапа: введение фотосенсибилизатора и локальное воздействие направленного светового излучения. В ряде исследований продемонстрирована высокая клиническая эффективность этого метода в лечении пациенток с цервикальной неоплазией и носительством инфекции вируса папилломы человека без неблагоприятных последствий для фертильности. Использование ФДТ способствует успешному результату лечения патологических очагов на слизистой оболочке шейки матки, эффективность и безопасность метода обеспечивается избирательностью воздействия на ткани. В процессе лечения не повреждаются нормальные окружающие ткани, не происходит грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, тем самым ФДТ позволяет сохранить нормальные анатомо-функциональные характеристики шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, дисплазия шейки матки, вирус папилломы человека, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор.

Для цитирования: Гилядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А., Самойлова С.В., Ширяев А.А., Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Решетов И.В. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы) // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 59–67. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-59-67

Контакты: Гилядова А.В. e-mail: aida-benyagueva@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR PRECANCER DISEASES AND CERVICAL CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

Gilyadova A.V.^{1,2}, Romanko Yu.S.¹, Ishchenko A.A.², Samoilova S.V.¹, Shiryaev A.A.¹, Alekseeva P.M.^{3,4}, Efendiev K.T.^{3,4}, Reshetov I.V.^{1,5,6}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

³Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia ⁴National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia ⁵Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care

and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁶Moscow Witte University, Moscow, Russia

Abstract

The paper presents the results of literature data analysis on the main directions of precancerous diseases of the cervix uteri and cervical cancer treatment. Side effects following surgery or radiation treatment can lead to structural deformities, scarring, hyperpigmentation, systemic side effects, and destruction of normal tissue. In addition, the use of traditional methods of treatment can cause multidrug resistance, which will lead to ineffective treatment and the development of a relapse of the disease. To avoid toxicity and reduce side effects, alternative treatment strategies have been proposed. Photodynamic therapy (PDT) is a promising organ-preserving highly selective method for treating cervical neoplasia, which includes two stages: the introduction of a photosensitizer and local exposure to directed light radiation. A number of studies have demonstrated the high clinical efficacy of this method in the treatment of patients with cervical neoplasia and carriage of human papillomavirus infection without adverse consequences for fertility. The use of PDT contributes to the successful outcome of the treatment of pathological foci on the mucous membrane of the cervix, the effectiveness and safety of the method is ensured by the selective effect on tissues. In the course of treatment, normal surrounding tissues are not damaged, there is no gross scarring and stenosis of the cervical canal, thereby PDT allows maintaining the normal anatomical and functional characteristics of the cervix.

Key words: cervical cancer, cervical dysplasia, human papillomavirus, photodynamic therapy, photosensitizers..

For citations: Gilyadova A.V., Romanko Yu.S., Ishchenko A.A., Samoilova S.V., Shiryaev A.A., Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Reshetov I.V. Photodynamic therapy for precancer diseases and cervical cancer (review of literature), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 59–67 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-59-67

Contacts: Gilyadova A.V., e-mail: aida-benyagueva@mail.ru

Введение

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) представляет собой одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний и является серьезной проблемой для здравоохранения. В большинстве стран данное заболевание – основная причина смерти женщин [1]. По данным Международного агентства по изучению рака в 2020 г. в мире было зарегистрировано 603 863 новых случаев РШМ, из которых 341 680 с летальным исходом. В структуре онкологической смертности женщин РШМ составляет 7,7% [2]. 5-летняя выживаемость пациенток с РШМ в 2020 г. варьировала в разных странах от 37% до 77% [3]. Предлагаемые подходы к лечению этого заболевания во многом зависят от стадии заболевания, наличия рецидивов и метастазов опухоли [4].

Интраэпителиальные неоплазии шейки матки (ШМ) являются предраковыми формами ШМ. Риск возникновения злокачественной опухоли у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными неоплазиями в 20 раз выше, чем у здоровых женщин [5]. Поэтому своевременное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) на ранних стадиях является чрезвычайно важной задачей по предотвращению развития РШМ.

В подавляющем большинстве случаев в качестве ведущего этиологического фактора развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ШМ и плоскоклеточного РШМ выступает вирус папилломы человека (ВПЧ) [6].

Обычная противоопухолевая терапия РШМ включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию. Однако у этих методов есть очевидные недостатки [7].

Побочные эффекты после хирургического или лучевого лечения могут привести к структурным деформациям, рубцам, гиперпигментации, системным побочным эффектам и разрушению нормальных тканей. Кроме того, использование традиционных методов лечения может вызвать множественную лекарственную устойчивость, что приведет к неэффективности лечения и развитию рецидива заболевания. Чтобы избежать токсичности и уменьшить побочные эффекты были предложены альтернативные стратегии лечения. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – один из наименее инвазивных методов, при котором нетоксичные фотосенсибилизаторы (ФС) вводят системно или применяют локально с последующей их активацией светом определенной длины волны в присутствии клеточного кислорода. ФДТ успешно применяется в клинической практике, в частности, при лечении онкологических заболеваний [8, 9, 10]. ФДТ позволяет достичь положительных результатов, избежать появления грубых рубцов и сохранить качество жизни пациентов, в том числе в случаях, когда использование других методов противоопухолевой терапии оказалось неэффективным [11, 12, 13]. Флуоресцентная диагностика, также основанная на применении ФС, успешно применяется с целью ранней диагностики новообразований, а также для уточнения границ уже выявленного опухолевого очага и выявления дополнительных очагов при проведении хирургического лечения с целью более радикального удаления опухоли и уменьшения вероятности возникновения рецидивов [14, 15].

По прошествии определенного времени (от нескольких минут до нескольких дней) опухоль облучают красным или ближним инфракрасным светом, который возбуждает ФС с образованием долгоживущего триплетного состояния. ФС реагирует с окружающим кислородом с образованием активных форм кислорода и/или гидроксильных радикалов, которые убивают опухолевые клетки, разрушают кровеносные сосуды опухоли и приводят к регрессу и некрозу опухоли [16].

Целью работы явился анализ литературных источников об эффективности ФДТ предраковых заболеваний шейки матки и рака шейки матки.

Эффективность ФДТ зависит, прежде всего, от накопления ФС в пораженной ткани, а также от локальной доставки света. При этом физико-химические свойства ФС оказывают большое влияние на их эффективность, фармакодинамику и фармакокинетику [17]. Для использования при ФДТ широко исследовали порфирины, хлорины, бактериохлорины и фталоцианины. Несколько соединений получили клиническое одобрение [18, 19]. Для лечения крупных или глубокозалегающих опухолей в последнее время исследуют производные бактериохлорофилла а с интенсивным поглощением в длинноволновой области спектра [20]. Многочисленные экспериментальные работы, изучающие механизмы действия, тканевые и клеточные мишени ФС, были выполнены за рубежом [21] и в России [22, 23].

Результаты экспериментальных исследований эффективности ФДТ

В 2019 г. Guo W. и соавт. [7] исследовали *in vitro* противоопухолевую активность липосом, содержащих куркумин, в отношении трех различных линий раковых клеток: HeLa, UD-SCC-2 и VX2. Раковые клетки в интервале концентраций от 0 до 100 мкмоль/л инкубировали с липосомами в течение 4 ч, затем облучали светодиодами при длине волны 457 нм и плотности энергии 1, 3 и 5 Дж/см². Результаты показали повышенную цитотоксичность при плотности энергии света 3 Дж/см², снижение скорости образования колоний, пролиферации и миграции клеток. Куркуминсодержащие липосомы были предложены как эффективное средство лечения рака, связанного с ВПЧ.

Микрокапсулирование и адресная доставка цитотоксических и антибактериальных агентов при проведении ФДТ улучшают результаты лечения рака. Во многих случаях потеря активности, низкая эффективность инкапсуляции и неадекватное дозирование лекарства препятствуют успеху этой технологии. Поэтому разработка новых и надежных микрокапсулированных лекарственных форм, обеспечивающих высо-

кую эффективность терапии, имеет первостепенное значение. В исследовании Ермакова А.В. и соавт. [24] была осуществлена in vitro доставка с помощью биоразлагаемых микрокапсул, собранных из сульфата декстрана (DS) и поли-1-аргинина (PArg), производного холина фталоцианина цинка (холосенс) – водорастворимого катионного препарата для ФДТ. Капсулы тестировали с использованием клеточных линий аденокарциномы ШМ (HeLa), нормальных фибробластов кожи человека (NHDF) и двух бактериальных штаммов: грамположительных Staphylococcus aureus и грамотрицательных Escherichia coli. Результаты исследования представили убедительные доказательства того, что инкапсулированные формы холосенса эффективны в качестве препаратов для ФДТ. Авторы считают, что полимерные многослойные капсулы, полученные путем последовательной самосборки на поверхности дополнительных биосовместимых полиионов естественного происхождения, превзойдут подавляющее большинство наноматериалов в лечении рака благодаря стабильной структуре и безопасности.

Исследование влияния ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК-ФДТ) на эндоплазматический ретикулум и связанные с ним механизмы инфицирования типами ВПЧ высокого риска показало, что 5-АЛК-ФДТ подавляла жизнеспособность клеток HeLa *in vitro* и индуцировала аутофагию в клетках HeLa через путь Ca²⁺-CamKKβ-AMPK. При этом посредством активации каспазы 12 5-АЛК-ФДТ индуцировала апоптоз [25].

Те же авторы исследовали эффективность комбинированного лечения инфекции ВПЧ с помощью 5-АЛК-ФДТ и дигидроартемизинина (ДГА). ДГА является производным артемизинина, оказывающего ингибирующее действие на раковые клетки. Клетки линии HeLa обрабатывали 5-АЛК и/или ДГА, и проводили ФДТ. Оценивали жизнеспособность клеток, длительность пролиферации, продукцию активных форм кислорода (АФК) и активность апоптоза. Было установлено, что использование ДГА может усиливать воздействие 5-АЛК-ФДТ на длительность пролиферации и жизнеспособности клеток, уровень продукции АФК и процессы апоптоза в клетках HeLa. По мнению авторов, применение 5-АЛК и ДГА при проведении ФДТ весьма перспективно, поскольку ДГА усиливает эффект 5-АЛК-ФДТ при наличии ВПЧ [26].

В работе Ј. Н. На и Ү. J. Кіт [27] была оценена возможность использования капсул с феофорбидом А (эпитопный аналог онкопротеина Е7, ЕАЕ7) в составе полимерных наночастиц при комбинированном лечении инфекции ВПЧ с помощью ФДТ и холодноплазменного воздействия на клетки РШМ. Результаты анализа эффективности ФДТ *in vitro* продемонстрировали, что использование наночастиц повышает активность метода в отношении клеток линии CaSki, что обусловлено усилением таргетного действия излучения. Комбинированное воздействие, вызывая повышенное внутриклеточное образование активных форм кислорода и апоптотическую гибель опухолевых клеток, более эффективно подавляло рост клеток РШМ.

М. Pola и соавт. [28] исследовали роль кислорода при фотодинамическом воздействии на клетки РШМ линии HeLa. Влияние ФДТ оценивали в условиях добавления в культуру клеток дисульфонированного фталоцианина цинка (ZnPcS₂) и тетрасульфированного тетрафенилпорфирина цинка (ZnTPPS,). Анализ фототоксичности при различных уровнях парциального давления кислорода показал дозозависимые клеточные ответы при ФДТ. Отмечена эффективность использования в качестве ФС ZnPcS, при минимальном уровне кислорода в атмосфере. Было установлено, что гипербарическая оксигенация не приводила к более высокой эффективности ФДТ ни с одним из использованных в исследовании ФС. При этом оба ФС могут вызывать значительное снижение потенциала митохондриальной мембраны, а ZnPcS, оказывает более выраженное влияние на дыхание митохондрий, которое полностью блокируется после двух коротких сеансов ФДТ. В целом результаты проведенного исследования показали, что ФДТ может быть эффективна даже в условиях гипоксии при выборке соответствующего ФС, например, ZnPcS₂.

Z. Li с соавт. изучали механизм действия нового ФС (TBZPy) и возможность его потенциального применения в лечении заболеваний, ассоциированных с ВПЧ высокого канцерогенного риска. Клетки HeLa, инфицированные ВПЧ 18 типа, подвергались ФДТ с использованием ТВZРу. ФДТ способствовала потере потенциала митохондриальной мембраны, приводила к подавлению экспрессии антиапоптотических белков, увеличивала экспрессию проапоптотических белков, стимулировала продукцию активных форм кислорода, высвобождение лактатдегидрогеназы и апоптоз клеток HeLa in vitro, подавляла жизнеспособность клеток. Фотодинамическое воздействие подавляло также экспрессию белков Еб и Е7 ВПЧ, что свидетельствовало о возможности использования нового ФС при лечении заболеваний, этиологически связанных с папилломавирусной инфекцией [29].

Результаты клинических исследований эффективности ФДТ предраковых поражений ШМ и РШМ

В клинических исследованиях ФДТ зарекомендовала себя перспективным органосохраняющим высокоселективным методом лечения интраэпителиальной неоплазии ШМ и раннего инвазивного РШМ. Согласно данным, приведенным в работе Park Y.K. и соавт. [30], частота полной ремиссии при ФДТ цервикальной интраэпителиальной неоплазии отмечена в 95% случаев. Авторы показали, что ФДТ может быть рекомендована в качестве нового метода лечения пациенток с предзлокачественными поражениями, а также карциномой in situ и ранним инвазивным РШМ. В случае же более продвинутых стадий инвазивного РШМ необходима комбинированная химио-фотодинамическая терапия.

J. Хіе и соавт. [31] при динамическом обследовании 111 пациенток с остроконечными кондиломами половых органов оценивали вирусную нагрузку ВПЧ до и после лечения методом ФДТ с 5-АЛК. В клетках кондиломы наблюдали индукцию экспрессии регуляторных белков LC3II и р62 наряду с повышением регуляторной активности каспазы-3. Использование этого подхода способствовало ингибированию пролиферации клеток HeLa дозозависимым образом и эффективно снижало вирусную нагрузку ВПЧ за счет влияния на процессы аутофагии, апоптоза, на сигнальные каскады Ras/Raf/MEK/ERK и PI3K/AKT/mTOR.

Высокая клиническая эффективность метода ФДТ продемонстрирована при лечении пациенток с CIN и носительством ВПЧ-инфекции ШМ без неблагоприятных последствий для фертильности [32].

Показана эффективность ФДТ с 5-АЛК при лечении очагов интраэпителиальной неоплазии влагалища. Н. Саі и соавт. [33] оценили эффективность ФДТ у 6 женщин в возрасте 49–54 лет с диагнозом ВПЧиндуцированной вагинальной интраэпителиальной неоплазией. Лечение включало от 4 до 8 процедур. Облучение проводили через 3 ч после введения 5-АЛК, плотность мощности составляла 80 мВт/см². У 4 из 6 женщин результат тестирования на ВПЧ был отрицательным через 3–4 мес после окончания ФДТ. В течение этого периода наблюдения не было отмечено признаков рецидива.

Эффективность и безопасность ФДТ при лечении новообразований ШМ обоснованы и в ряде других исследований. Тканевая селективность, высокая безопасность метода по сравнению с традиционными методами способствовали тому, что ФДТ все шире используется в качестве эффективного альтернативного подхода к лечению ВПЧ-ассоциированной CIN и преинвазивного рака, особенно у молодых женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции [34, 35].

В настоящее время используют несколько типов ФС, однако следует отметить, что отсутствуют данные клинических исследований, в рамках которых проводилось бы сравнение эффективности этих ФС в лечении СIN или цервикальной инфекции ВПЧ.

Показана высокая эффективность ФДТ с применением ФС на основе хлорина еб при лечении женщин с плоскоклеточным интраэпителиальным повреждением ШМ тяжелой степени (HSIL) [36, 37]. Преимуществами этих ФС является селективность накопления в тканях, обусловливающая слабо выраженную фототоксичность и низкую частоту побочных эффектов. Высокая скорость распределения водорастворимых ФС производных хлорина еб в опухолевых тканях позволяет сократить интервал между введением препарата и проведением облучения. Механизм действия этих ФС в большей степени основан на накоплении препарата в сосудистой сети, питающей новообразование, чем и обосновывается эффективность ФДТ [38].

Стойкая персистенции ВПЧ также обусловлена присутствием вируса в слизистой оболочке влагалища, вследствие чего возможно повторное инфицирование ШМ [39]. Поэтому актуальной проблемой остается разработка методов лечения, позволяющих добиться элиминации вируса со всех слизистых оболочек половых путей, к которым ВПЧ является тропным. Исходя из этого, невозможно провести деструкцию и/или абляцию относительно больших по площади участков на поверхности ШМ, влагалища и вульвы одномоментно, учитывая возможность инфицированности этих анатомических областей. Преимуществом ФДТ является возможность воздействия на все локализации с целью эрадикации ВПЧ.

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных 168 клинических исследований, проведенный М.С. Choi и соавт., продемонстрировал эффективность ФДТ у пациенток с СІN I, II и III степени [40]. Согласно обобщенным данным 82% (804 из 980) пациенток достигли первичной полной ремиссии в конце 3-месячного периода наблюдения, что подтверждено данными цитологических и гистологических исследований. Ни одна из пациенток не была беременна на момент начала ФДТ, 6 женщин забеременели в течение 3 мес после окончания лечения и родили доношенных здоровых младенцев. Эти результаты свидетельствуют об эффективности метода для лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным интраэпителиальным поражением ШМ без какого-либо серьезного неблагоприятного воздействия на фертильность.

В другом исследовании [36] 15 пациенток с CIN смогли забеременеть после лечения методом ФДТ. Из них родили доношенных детей 6 женщин, 2 потребовалось родоразрешение путем кесарева сечения, у 1 пациентки произошло рождение мертвого плода, у 4, забеременевших в течение 3 мес после прекращения ФДТ, было зафиксировано самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках гестации.

В исследовании Е.В. Гребёнкиной и соавт. [41] описан опыт лечения методом ФДТ 12 пациенток с диагнозом CIN II–III и cancer in situ. ФС хлоринового ряда фотолон вводили внутривенно в дозе 0,75–1,15 мг/кг массы тела, через 1,5–2 ч проводился сеанс облучения с использованием полипозиционной методики лазерного воздействия (плотность энергии лазерного излучения составила 150 Дж/см², плотность мощности – 400–500 мВт/см²). Через 30 дней после лечения выполняли конизацию ШМ с выскабливанием цервикального канала. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала эффект лечения у 4 пациенток был оценен как полная регрессия, у 7 обнаружены мелкие очаги CIN I, у 1 – очаги CIN II. У 8 из 10 ВПЧ-положительных больных после лечения была получена полная эрадикация ВПЧ. При проведении процедуры облучения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Авторами сделано заключение, что выраженный терапевтический эффект, высокая противовирусная активность и хорошая переносимость позволяют рассматривать ФДТ в качестве альтернативного органосохраняющего лечения раннего рака и предрака ШМ.

В исследовании [42], целью которого была оптимизации параметров ФДТ с ФС фотодитазин у пациенток с опухолевой и предопухолевой патологией ШМ, были включены 52 больные, из них у 34 диагностированы предраковые заболевания ШМ, у 11 – РШМ, у 7 – хронический цервицит. ФС в виде 0,5% геля наносили на ШМ в объеме 1 мл. Результаты исследования показали, что фотодитазин хорошо накапливается в патологических тканях. Максимум накопления препарата был отмечен через 30 мин, сохранялся около 15 мин, затем уровень ФС постепенно снижался. Было установлено, что минимальная световая доза, необходимая для активации фотохимических реакций, составляет 100 Дж/см², оптимальная, разрушающая все атипические клетки, – 250 Дж/см².

Е.В. Филоненко и соавт. [43] представили результаты клинического исследования эффективности ФДТ с радахлорином у 30 пациенток с предопухолевой и опухолевой патологией ШМ. ФС вводили однократно внутривенно посредством 30-минутной инфузии в дозе 1,0 мг/кг массы тела за 3 ч до проведения облучения с плотностью мощности 300-350 Дж/см². Результат лечения у 26 (86,7%) пациенток был квалифицирован как полная регрессия опухоли, у 4 (13,3%) как частичная регрессия. В группах с клиническим диагнозом эрозия ШМ, дисплазия II ст. и carcinoma in situ полная регрессия отмечена во всех наблюдениях. После первого курса ФДТ в группе пациенток с дисплазией III ст. полная регрессия достигнута в 77%, с диагнозом РШМ Іа ст. – в 75% наблюдений. Больным с частичной регрессией патологического процесса через 3-6 мес после окончания первого курса лечения был выполнен второй курс ФДТ, в результате которого установлена полная регрессия. В процессе лечения и при последующем наблюдении не было зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций, связанных с применением радахлорина или проведением ФДТ. Метод ФДТ с использованием радахлорина показал высокую эффективность в лечении патологии ШМ.

М.С. Choi и соавт. [44] сообщили о частоте нежелательных явлений при проведении ФДТ на уровне всего 13,6%. Побочные реакции проявлялись лишь ощущением жжения и выделениями из влагалища от легкой до умеренной степени выраженности.

T.G. Ahn и S.J. Han [45] при РШМ 1В1 и 1В2 ст. у женщин детородного возраста, желавших сохранить фертильность, использовали одновременную химиофотодинамическую терапию (ХФДТ). Через 16 мес после прекращения ХФДТ 2 из 3 пациенток родили доношенных детей с помощью кесарева сечения. Через 45 мес после кесарева сечения у 1 пациентки родились близнецы. Наблюдение в течение 60 мес не выявило случаев рецидива заболевания.

В целом, имеющиеся на сегодняшний день сведения об эффективности и безопасности ФДТ, а также удобство и простота применения метода, позволяют рассматривать эту медицинскую технологию как наиболее перспективное направление в лечении различной степени выраженности интраэпителиальных поражений ШМ, вульвы и влагалища [46].

Эффективность ФДТ при лечении пациенток с CIN зависит от химической структуры и способа применения ФС. При этом максимальная эффективность достигается при системном (внутривенном) введении ФС, тогда как использование аппликационных форм 5-АЛК (растворы, гели и мази) не приводит к достижению высокой эффективности лечения CIN. Результаты исследований различных авторов подтверждают широкие возможности использования ФДТ в лечении пациентов с CIN, что возможно благодаря наличию у данного метода ряда преимуществ по сравнению с существующими стандартными методами лечения. К основным преимуществам ФДТ можно отнести минимальную 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, возможность реализации органосохраняющего подхода [9, 15, 47].

Заключение

В связи с тем, что РШМ занимает лидирующее место среди злокачественных опухолей у женщин в возрасте от 15 до 39 лет, существует необходимость адекватного своевременного лечения предраковых заболеваний ШМ и раннего инвазивного РШМ с сохранением репродуктивных возможностей пациенток. РШМ является одной из наиболее успешно поддающихся лечению форм рака при выявлении заболевания на ранней стадии. Поэтому разработка эффективных альтернативных методов лечения ВПЧассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ШМ и преинвазивного РШМ без ущерба для фертильности пациентки имеет высокую актуальность.

Анализ данных литературы свидетельствует, что использование ФДТ способствует успешному лечению патологических очагов на слизистой ШМ. Эффективность метода обеспечивается избирательностью воздействия светового излучения на патологически измененные участки тканей этой области. При реализации метода осуществляется воздействие, не вызывающие повреждений нормальных окружающих тканей, грубого рубцевания и стеноза цервикального канала, тем самым ФДТ позволяет сохранить нормальные анатомо-функциональные характеристики ШМ.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Cohen P.A. et al. Cervical cancer//Lancet.- 2019.- Vol. 393 (10167).- P. 169-182. doi: org/10.1016/S0140-6736 (18)32470-X
- Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries//C. A. Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 209– 249. doi: 10.3322/caac.21660
- 3. https://gco.iarc.fr/
- https://guidelines.esgo.org/cervical-cancer/guidelines/recommendations/
- Sayed S. A. et al. Cervical Screening Practices and Outcomes for Young Women in Response to Changed Guidelines in Calgary, Canada, 2007–2016//J. Low Genit. Tract. Dis.– 2021.– Vol. 25 (10).– P. 1–8. doi: 10.1097/LGT.00000000000574
- Lyu Z. et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis//BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17 (№ 1). – P. 714. doi: 10.1186/s12879– 017–2812-z

REFERENCES

- 1. Cohen P. A. et al. Cervical cancer. *Lancet*, 2019, vol. 393, no. 10167, pp. 169–182. doi: org/10.1016/S0140–6736 (18)32470-X
- Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- 3. https://gco.iarc.fr/
- https://guidelines.esgo.org/cervical-cancer/guidelines/recommendations/
- Sayed S.A. et al. Cervical Screening Practices and Outcomes for Young Women in Response to Changed Guidelines in Calgary, Canada, 2007–2016, *J Low Genit Tract Dis*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1097/LGT.00000000000574
- Lyu Z. et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: A systematic review and meta-analysis, *BMC Infect. Dis*, 2017, vol. 17 (1), pp.714. doi: 10.1186/s12879–017–2812-z
- 7. Guo W. et al. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer, *Anticancer*

А.В. Гилядова, Ю.С. Романко, А.А. Ищенко, С.В. Самойлова, А.А. Ширяев,

П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов

Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы)

- Guo W. et al. Recent Developments of Nanoparticles in the Treatment of Photodynamic Therapy for Cervical Cancer//Anticancer Agents Med. Chem. – 2019. – Vol. 19 (15). – P. 1809–1819. doi: 10.2 174/1871520619666190411121953
- Ambreen G. et al. Sensitivity of Papilloma Virus-Associated Cell Lines to Photodynamic Therapy with Curcumin-Loaded Liposomes//Cancers (Basel).– 2020.– Vol. 12 (11).– P. 3278. doi: 10.3390/cancers12113278
- Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I)//Biomedical Photonics.– 2019.– Т. 8, № 1.– С. 52–62. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8– 1–52–62.
- Филоненко Е. В., Григорьевых Н.И., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия при раке кожи лица, развившегося в зоне предшествующей лучевой терапии (клиническое наблюдение)//Biomedical Photonics. 2021. Т. 10, № 2. С. 42–50. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–42–50
- Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И., Волков М.В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода//Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24
- Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial)//Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2016. T. 16. C. 106–109. doi: 10.1016/j. pdpdt.2016.09.009
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
- Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy//European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – T. 41, № 3. – C. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
- 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. doi: 10.1134/S1070363215010399
- Hamblin M.R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response//Anticancer Agents Med. Chem. – 2021. – Vol. 21 (2). – P. 123–136. doi: 10.2174/18715 20620666200318101037
- Mironov A.F. et al. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides//J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 60 (24). – P. 10220–10230. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577
- Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy//Biochem. J. – 2016. – Vol. 473 (4). – P. 347–364. doi: 10.1042/BJ20150942
- Романко Ю. С., Каплан М. А., Иванов С. А. и соавт. Эффективность фотодинамической терапии базально-клеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов//Вопросы онкологии. 2016. Т. 62 (3). С. 447–450.
- Южаков В.В., Бурмистрова Н.В., Фомина Н.К. и соавт. Морфофункциональные характеристики саркомы М-1 крыс после фотодинамической терапии с производным бактериохлорофилла a//Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5 (4). – С. 4–14.
- Kessel D. Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy//Photochem. Photobiol. – 2021. – Vol. 97 (5). – P. 1101–1103. doi: 10.1111/php.13436

Agents Med Chem, 2019, vol. 19. No. 15, 1809–1819. doi: 10.2174/ 1871520619666190411121953

- Ambreen G. et al. Sensitivity of Papilloma Virus-Associated Cell Lines to Photodynamic Therapy with Curcumin-Loaded Liposomes. *Cancers (Basel)*, 2020, vol. 12, no. 5, pp. 3278. doi: 10.3390/cancers12113278
- Kaprin A. D., Mardinskiy Yu. S., Smirnov V.P., Ivanov S. A., Kostin A. A., Polikhov S. A., Reshetov I.V., Fatianova A. S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M. M., Romanko Yu. S. The history of radiation therapy (part I), *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 52–62. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–1–52–62
- Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 2, pp. 42–50 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432– 2021–10–2–42–50.
- Tumanina A. N., Polezhaev A. A., Apanasevich V. A., Gurina L. I., Volkov M. V., Tarasenko A. Yu., Filonenko E. V. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 19–24. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–2–19–24
- Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial), *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016, vol. 16, pp. 106–109. doi: 10.1016/j.pd-pdt.2016.09.009
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
- Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012, vol. 41, no. 3, pp. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
- 15. 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. doi: 10.1134/S1070363215010399.
- Hamblin M. R., Abrahamse H. Factors Affecting Photodynamic Therapy and Anti-Tumor Immune Response, *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, vol. 21, no. 2, pp. 123–136. doi: 10.2174/187152 0620666200318101037
- 17. Mironov A.F. et al. Synthesis and Investigation of Photophysical and Biological Properties of Novel S-Containing Bacteriopurpurinimides, *J Med Chem*, 2017, vol. 60, no. 24, pp. 10220–10230. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00577
- Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy, *Biochem J*, 2016, vol. 473, no. 4, pp. 347–64. doi: 10.1042/BJ20150942
- Romanko Yu. S. et al. Efficacy of photodynamic therapy for basal cell carcinoma using photosensitizers of different classes, *Voprosy Onkologi*, 2016, vol. 62, no. 3, pp. 447–450.
- 20. Yuzhakov V.V. et al. Morphofunctional characteristics of rat sarcoma M-1 after photodynamic therapy with the bacteriochlorophyll a derivative, *Biomedical Photonics*, 2016, vol. 5, no. 4, pp. 4–14.
- Kessel D. Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy, *Photochem Photobiol*, 2021, vol. 97, no. 5, pp. 1101–1103. doi: 10.1111/php.13436
- Romanko Y.S. et al. Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma, *Bull Exp Biol Med*, 2004, vol. 138, no. 6, pp. 584–9. doi: 10.1007/s10517– 005–0133–5
- 23. Romanko Y.S. et al. Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photoditasine and photoenergy

А.В. Гилядова, Ю.С. Романко, А.А. Ищенко, С.В. Самойлова, А.А. Ширяев, П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы)

- Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы М-I//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138 (12). – С. 658–664.
- Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В. Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотодитазином от плотности световой энергии//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139 (3). – С. 456–461.
- 24. Ermakov A.V. et al. In Vitro Bioeffects of Polyelectrolyte Multilayer Microcapsules Post-Loaded with Water-Soluble Cationic Photosensitizer//Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 12 (7). – P. 610. doi: 10.3390/pharmaceutics12070610
- Li Z. et al. The mechanism of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in promoting endoplasmic reticulum stress in the treatment of HR-HPV-infected HeLa cells//Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. – 2021. – Vol. 37 (4). – P. 348–359. doi: 10.1111/phpp.12663
- Li Z. et al. Dihydroartemisinin administration improves the effectiveness of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for the treatment of high-risk human papillomavirus infection//Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2021. Vol. 33. P. 102078. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102078
- 27. Ha J. H., Kim Y. J. Photodynamic and Cold Atmospheric Plasma Combination Therapy Using Polymeric Nanoparticles for the Synergistic Treatment of Cervical Cancer//Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22 (3). – P. 1172. doi: 10.3390/ijms22031172
- Pola M. et al. Effects of zinc porphyrin and zinc phthalocyanine derivatives in photodynamic anticancer therapy under different partial pressures of oxygen in vitro//Invest New Drugs. – 2021. – Vol. 39 (1). – P. 89–97. doi: 10.1007/s10637–020–00990–7
- 29. Li Z. et al. Mechanism of a new photosensitizer (TBZPy) in the treatment of high-risk human papillomavirus-related diseases//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2021. – Vol. 17. – P. 102591. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102591
- Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy//Obstet. Gynecol. Sci.– 2016.– Vol. 59 (6).– P. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
- Xie J. et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy reduces HPV viral load via autophagy and apoptosis by modulating Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in HeLa cells//J. Photochem. Photobiol. B. – 2019. – Vol. 194. – P. 46–55. doi: 10.1016/j. jphotobiol.2019.03.012
- Zhang W. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials//Medicine (Baltimore).- 2018.- Vol. 97 (21).- P. 10864. doi: 10.1097/MD.00000000010864
- Cai H. et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vaginal intraepithelial neoplasia, a report of six cases//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2020. – Vol. 31. – P. 101837. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101837
- 34. Shramova E.I. et al. Near-Infrared Activated Cyanine Dyes As Agents for Photothermal Therapy and Diagnosis of Tumors//Acta Naturae. – 2020. – Vol. 12 (3). – P. 102–113. doi: 10.32607/actanaturae.11028.
- Inada N.M. et al. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment//Pharmaceuticals (Basel). 2019. Vol. 12 (3). P. 107. doi: 10.3390/ph12030107
- Istomin Y.P. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2010. – Vol. 7. – P. 144–151.
- Li D. et al. Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy//Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2020. Vol. 32. P. 101974. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101974
- Gomes A.T.P.C. et al. Synthesis, Characterization and Photodynamic Activity against Bladder Cancer Cells of Novel Triazole-Por-

density, *Bull Exp Biol Med*, 2005, vol. 139, no. 4, pp. 460–464. doi: 10.1007/s10517-005-0322-2

- 24. Ermakov A.V. et al. In Vitro Bioeffects of Polyelectrolyte Multilayer Microcapsules Post-Loaded with Water-Soluble Cationic Photosensitizer, *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 7, pp. 610. doi: 10.3390/pharmaceutics12070610
- 25. Li Z. et al. The mechanism of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in promoting endoplasmic reticulum stress in the treatment of HR-HPV-infected HeLa cells, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*, 2021, vol. 37, no. 4, pp. 348–359. doi: 10.1111/phpp.12663
- 26. Li Z. et al. Dihydroartemisinin administration improves the effectiveness of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for the treatment of high-risk human papillomavirus infection, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2021, no. 33, pp. 102078. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102078
- 27. Ha J.H., Kim Y.J. Photodynamic and Cold Atmospheric Plasma Combination Therapy Using Polymeric Nanoparticles for the Synergistic Treatment of Cervical Cancer, *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 23, no. 3, pp. 1172. doi: 10.3390/ijms22031172
- Pola M. et al. Effects of zinc porphyrin and zinc phthalocyanine derivatives in photodynamic anticancer therapy under different partial pressures of oxygen in vitro, *Invest New Drugs*, 2021, vol. 39, no. 1, pp. 89–97. doi: 10.1007/s10637–020–00990–7
- 29. Li Z. et al. Mechanism of a new photosensitizer (TBZPy) in the treatment of high-risk human papillomavirus-related diseases, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, pp. 102591. doi: 10.1016/j. pdpdt.2021.102591
- Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy, *Obstet Gynecol Sci*, 2016, vol. 59, no. 6, pp. 479–488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479
- Xie J. et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy reduces HPV viral load via autophagy and apoptosis by modulating Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/AKT pathways in HeLa cells, *J. Photochem. Photobiol. B*, 2019, vol. 194, pp. 46–55. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.03.012
- 32. Zhang W. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 21, pp. 10864. doi: 10.1097/MD.00000000010864
- Cai H. et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vaginal intraepithelial neoplasia, a report of six cases, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, no. 31, pp. 101837. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101837
- Shramova E.I. et al. Near-Infrared Activated Cyanine Dyes As Agents for Photothermal Therapy and Diagnosis of Tumors, *Acta Naturae*, 2020, vol. 12, no. 3, pp. 102–113. doi: 10.32607/actanaturae.11028
- Inada N.M. et al. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment, *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 107. doi: 10.3390/ph12030107
- Istomin Y.P. et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2010, no. 7, pp. 144–151.
- Li D. et al. Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2020, no. 32, pp.101974. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101974
- Gomes A.T.P.C. et al. Synthesis, Characterization and Photodynamic Activity against Bladder Cancer Cells of Novel Triazole-Porphyrin Derivatives, *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 7, pp.1607. doi: 10.3390/molecules25071607
- Hoffman S.R. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review, *Int. J. Cancer*, 2017, no. 141 (1), pp. 8–23. doi:10.1002/ijc.30623
- 40. Choi M.C. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and ob-

П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов

Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы)

phyrin Derivatives//Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 7. – P. 1607. doi: 10.3390/molecules25071607

- Hoffman S.R. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review//Int.J. Cancer. – 2017. – Vol. 141 (1). – P. 8–23. doi: 10.1002/ijc.30623
- Choi M. C. 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. doi: 10.1002/lsm.22187
- Гребёнкина Е.В., Гамаюнов С.В., Кузнецов С.С. и соавт. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 2. – С. 12–14.
- 42. Аминодова И.П., Аминодов С.А. Оптимизация параметров лечения при фотодинамической терапии предрака и рака шейки матки//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 2. – С. 17–21. https://doi.org/10.24931/2413– 9432–2015-4-2–17–21
- 43. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака райки матки//Biomedical photonics.– 2015.– № 3.– С. 36–42. https://doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4-3–36–42
- Choi M.C. 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. doi: 10.1002/lsm.22187
- Ahn T. G., Han S. J. The clinical experiences of Concurrent Chemo-Photodynamic Therapy (CCPDT) in the uterine cervical cancer staged 1B1 and 1B2, especially young women desiring fertility//Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2011. – Vol. 8. – P. 217. doi. org/10.1016/j.pdpdt.2011.03.307
- 46. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зарочинцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища//Biomedical Photonics.- 2020.- Т. 9 (4).- С. 31–39. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39.
- 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.

stetric outcomes, *Lasers Surg. Med*, 2013, no. 45 (9), pp. 564–572. doi: 10.1002/lsm.22187

- 41. Grebenkina E.V. et al. Photodynamic therapy for cervical lesions. *Photodynamic therapy and photodyagnosis,* 2014, no. 3 (2), pp. 12–14. (In Russ.)
- Aminodova I. P., Aminodov S. A. Adjustment of treatment parameters for photodynamic therapy of cervical pre-cancer and cancer. *Photodynamic therapy and photodyagnosis*, 2015, no. 4 (2), pp. 17–21. (In Russ.) https://doi.org/10.24931/2413–9432–2015–4-2–17–21
- 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, no. 4 (3), pp. 36–42. (In Russ.) https://doi. org/10.24931/2413–9432–2015–4-3–36–42
- 44. Choi M.C. et al. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes, *Lasers Surg. Med*, 2013, no. 45 (9), pp. 564–572. doi: 10.1002/lsm.22187
- Ahn T. G., Han S. J. The clinical experiences of Concurrent Chemo-Photodynamic Therapy (CCPDT) in the uterine cervical cancer staged 1B1 and 1B2, especially young women desiring fertility, *Photodiagnosis Photodyn. Ther*, 2011, no. 8, pp. 217. doi. org/10.1016/j.pdpdt.2011.03.307
- Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A. D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2020, no. 9 (4), pp. 31–39. (In Russ.) https://doi.org/10.24931/2413–9432–2020–9-4–31–39
- Tzerkovsky D.A., Dunaevskaya V.V. Laser technologies in treatment of cervical intraepithelial neoplasia (review). *Biomedical Photonics*, 2020, no. 9 (3), pp. 30–39. (In Russ.) https://doi. org/10.24931/2413–9432–2020–9-3–30–39

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНОГО БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ УШНОЙ РАКОВИНЫ СТАДИИ ТЗN0M0 (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.В. Филоненко¹, Н.И. Григорьевых¹, В.И. Иванова-Радкевич²

¹«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия ²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение. Больной, 72 лет, обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена с жалобами на наличие изъязвленной опухоли левого уха. После дообследования поставлен диагноз – базальноклеточный рак кожи уха с распространением на кожу околоушной области T3N0M0. Больному 09.07.2021 был выполнен курс фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора на основе хлорина еб и диодного лазера с длиной волны 662 нм. После проведения одного курса ФДТ была зарегистрирована полная регрессия опухоли.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, хлорин еб.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И, Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия больного базальноклеточным раком кожи ушной раковины стадии ТЗN0М0 (клиническое наблюдение) // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 68–70. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-68-70

Контакты: Филоненко E.B., e-mail: derkul23@yandex.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF A PATIENT WITH BASAL CELL SKIN CANCER OF THE EAR STAGE T3N0M0 (CLINICAL CASE)

Filonenko E.V.¹, Grigoryevykh N.I.¹, Ivanova-Radkevich V.I.²

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia ²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

The article presents a clinical observation. The patient, 72 years old, applied to the MNII them. P.A. Herzen with complaints about the presence of an ulcerated tumor of the left ear. After further examination, a diagnosis was made - basal cell carcinoma of the ear skin with spread to the skin of the parotid region T3N0M0. On July 9, 2021, the patient underwent a course of photodynamic therapy (PDT) using a photosensitizer based on chlorin e6 and a diode laser with a wavelength of 662 nm. After one course of PDT, complete regression of the tumor was recorded.

Key words: basal cell skin cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, chlorin e6.

For citations: Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy of a patient with basal cell skin cancer of the ear stage T3N0M0 (clinical case), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 68–70 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-68-70

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

Фотодинамическую терапию (ФДТ) больных базальноклеточным раком кожи уже несколько десятилетий с успехом применяют в клинической практике в России [1–4]. В некоторых работах до сих пор встречается утверждение, что данный метод может быть эффективным только при поверхностных формах этого заболевания. Многолетний опыт лечения больных данной категории свидетельствует о том, что при применении соответствующих методик, ФДТ эффективна не только при поверхностных формах базальноклеточного рака кожи, но и при местнораспространенных опухолях. В МНИОИ им. П.А. Герцена разработаны эффективные методики ФДТ, которые позволяют удалять очаги базальноклеточного рака кожи даже при инвазивном росте опухоли в подкожно-жировую клетчатку или при наличии выраженного экзофитного компонента. Приводим клиническое наблюдение.

Больной П., 1949 г.р., обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена с жалобами на наличие кровоточащей язвы в области левого уха. Пациент около 10 лет назад впервые отметил у себя появление образования в виде «небольшой поверхностной» ранки в области левой ушной раковины, к врачам не обращался, не лечился. С 2020 г. образование начало быстро увеличиваться в размерах, стало кровоточить. В мае 2021 г. пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена. При осмотре на коже левой ушной раковины имеется опухолевая инфильтрация в области нижней трети



Рис. Базальноклеточный рак кожи левого уха: а, б – опухоль до лечения; в, г – полная регрессия опухоли, контрольный осмотр через 6 мес после ФДТ.

Fig. Basal cell skin cancer of the left ear: a, 6 - tumor before treatment; B, <math>r - complete regression of the tumor, follow-up examination 6 months after PDT.

BMP

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

козелка, межкозелковой вырезки, противокозелка, мочки уха с частичным ее разрушением в нижней части и задней поверхности уха в проекции раковины. Опухолевая инфильтрация распространяется на кожу околоушной области спереди (размерами 3,1х2,5 см) и сзади (размерами 4,5х1,5 см). В зоне опухоли имеется изъязвление. Выполнено цитологическое исследование, по данным которого (№ 2717/2021) диагностирован базальноклеточный рак.

Проведено дообследование. По данным КТ лицевой области с внутривенным контрастированием: в околоушной области слева определяется зона изъязвления кожи, с признаками уплотнении клетчатки, глубиной до 7 мм, передне-задний размер до 25 мм, без убедительных признаков инфильтрации в окружающие структуры, расстояние до околоушной слюнной железы составляет 3 мм. По данным УЗИ левой околоушной области и регионарных зон: в мягких тканях околоушной области слева выявляется язвенный дефект размерами 24х32 мм с полным разрушением дермы и распространением опухоли в подкожно-жировую клетчатку на глубину 6,4 мм. Края язвы подрыты. В околоушную слюнную железу не врастает. По ходу сосудов шеи с обеих сторон определяются умеренно гиперплазированные лимфатические узлы, в подчелюстной области и в надключичных областях – изменённых лимфатических узлов не выявлено. В брюшной полости очаговых образований и свободной жидкости нет.

Клиническая ситуация обсуждена на расширенном консилиуме. Учитывая распространенность опухолевого процесса, стадию заболевания – ТЗNOMO, пациенту было рекомендовано проведение хирургического лечения, от которого пациент категорически отказался, учитывая его объем. Как альтернативный вариант лечения, было принято решение о проведении ФДТ.

09.07.2021 был выполнен курс ФДТ с фотосенсибилизатором на основе хлорина еб.

После ФДТ больной приходил на контрольные осмотры в соответствии со сроками наблюдения. Через 3 мес и 6 мес после лечения была зарегистрирована полная регрессия опухоли (рис.), умеренно выраженная рубцовая деформация в зоне ФДТ. Больной остается под строгим динамическим наблюдением.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения разработанной оригинальной методики ФДТ даже при местной распространенности базальноклеточного рака кожи, соответствующей ТЗNOMO. Достижение полной регрессии в таких клинических ситуациях возможно только при строгом соблюдении рекомендованной стандартизованной технологии ФДТ. При соблюдении данных условий получен высокий онкологический результат с достижением полной регрессии опухоли, отсутствие значимых осложнений и хороший косметический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEM//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374. doi: 10.1117/12.199169
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskya R.I., Smirnov V.V., Zhitkova M.B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitzer photosens: results of 45 clinical cases//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1996. – Vol. 2625. – P. 281–287.
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
- 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. doi: 10.1134/S1070363215010399

REFERENCES

- 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. doi: 10.1117/12.199169
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskya R.I. et al. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitzer photosens: results of 45 clinical cases. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1996, vol. 2625, pp. 281–287.
- Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 364–366. doi: 10.1117/12.199168
- 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. doi: 10.1134/S1070363215010399
ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

астоящие 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 оригинальность статьи должна быть не менее 70%.

Статьи в Редакцию Журнала подают 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), использующиеся в статье, в формате tiff., eps., cdr. с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 х 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 выполнял 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, гематологические, биохимические 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, увеличение. 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. Использованные 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:

- Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
- 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.
- Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96 – 150.
- 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.

Подавая 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.



ЖИВАЯ ЭНЕРГИЯ СВЕТА



Отсутствие гепато и

нефротоксичности,

Низкая стоимость

низкая фототоксичность

НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



Действующее вещество природного происхождения



Быстрое накопление в патологической ткани – 1,5-3 часа



Отсутствие аллергических реакций

Длительное хранение без потери активности вещества – 3 года

ПАРТНЁРЫ:



По вопросам приобретения

+7 (495) 659-64-93 +7 (499) 726-26-98



фотосенсибилизатор хлоринового ряда



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



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 «BETA-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