Клиническая дерматология и венерология
2022, Т. 21, № 3, с. 326-332
https://doi.org/10.17116/klinderma202221031326

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2022, Vol. 21, No. 3, pp. 326-332
https://doi.org/10.17116/klinderma202221031326

Клинические аспекты применения иттербиевых комплексов порфиринов для визуализации новообразований в дерматологии

© Ю.В. АЛЕКСЕЕВ[1], М.В. РЯБОВ[1], В.А. ДУВАНСКИЙ[1, 4], И.П. ШИЛОВ[2], В.Д. РУМЯНЦЕВА[2, 3]

[1]ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Москва, Россия;
[2]ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН», филиал во Фрязино, Московская область, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет», Москва, Россия;
[4]ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Базальноклеточный рак кожи — самый частый вид рака кожи, составляет около $^3/_4$ всех кожных опухолей. Он имеет несколько форм, которые могут быть сходны с различными дерматологическими заболеваниями. Одним из методов визуализации новообразований наряду с другими является флуоресцентный анализ, основанный на избирательном накоплении в раковых и других пролиферирующих клетках экзо- и эндогенных порфиринов. Однако у этого метода есть ряд недостатков: фототоксичность, снижение чувствительности метода из-за фоновой флуоресценции (в области 600–750 нм). Наиболее перспективным для этих целей может являться ближний инфракрасный диапазон (900–1100 нм), для которого характерны достаточная глубина проникновения фотонов в ткани и минимальная аутофлуоресценция.

Цель исследования. Создание метода люминесцентной диагностики и контроля за лечением новообразований кожи на основе иттербиевых комплексов порфиринов.

Материал и методы. Фармацевтическая композиция из люминесцирующего в БИК-области спектра Yb-ДМДП IX и различных гелей (кремофор, тизоль, калгель) с использованием обеспечивающих хорошую проницаемость пенетраторов: диметилсульфоксида, глюкозамина и глицерина, аттестат аккредитации №РОСС RU.0001.510608. Лазерно-волоконный флуориметр (длина волны возбуждения ≈405 нм, область регистрируемой люминесценции 900–1100 нм) и стробоскопический стенд с возбуждением в видимом диапазоне спектра разработаны в ФИРЭ и ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН. Спектрофлуориметр LS-5B фирмы Perkin Elmer. Исследование проводили среди 35 пациентов с базалиомами и множественными кератомами.

Результаты. Выявлено, что уровень люминесценции повышен при наличии кератом и около опухолей с воспалением. В очагах рака кожи выявлены еще более высокие показатели люминесценции, при этом наибольшие при наличии эрозий.

Заключение. Определены значительные различия между уровнями люминесценции здоровой кожи и новообразований. Предложенная методика может быть применена в диагностике рака кожи, при выявлении скрытых очагов опухолевого роста, а также в контроле за эффективностью проводимой терапии.

Ключевые слова: *БИК-люминесцентная диагностика, иттербиевые комплексы порфиринов, фотофизические свойства, кожные новообразования.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Алексеев Ю.В. — https://orcid.org/0000-0003-4470-1960
Рябов М.В. — https://orcid.org/0000-0002-4768-1005
Дуванский В.А. — https://orcid.org/0000-0001-5880-2629
Шилов И.П. — https://orcid.org/0000-0001-7297-0960
Румянцева В.Д. — https://orcid.org/0000-0003-1503-1427
Автор, ответственный за переписку: Алексеев Ю.В. — e-mail: ural377@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Алексеев Ю.В., Рябов М.В., Дуванский В.А., Шилов И.П., Румянцева В.Д. Клинические аспекты применения иттербиевых комплексов порфиринов для визуализации новообразований в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(3):326–332. https://doi.org/10.17116/klinderma202221031326

Clinical aspects of ytterbium porphyrin complexes use for neoplasms imaging in dermatology

© YU.V. ALEKSEEV[1], M.V. RIABOV[1], V.A. DUVANSKIY[1, 4], I.P. SHILOV[2], V.D. RUMYANTSEVA[2, 3]

[1]Skobelkin' State Scientific Center of Laser Medicine, Moscow, Russia;
[2]Kotelnokov' Institute of Radio Engineering and Electronics, Fryazino, Moscow region, Russia;
[3]MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia;
[4]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Basal cell carcinoma is the most common type of skin cancer and accounts for about $^3/_4$ of all skin tumors. It has several forms that can be similar to various dermatological diseases. One of the for neoplasms imaging methods is fluorescence analysis based on the selective accumulation of exogenous and endogenous porphyrins in cancer and other proliferating cells. However, this method has a number of drawbacks: phototoxicity, reduced sensitivity due to background fluorescence (in the region of 600–750 nm). The most promising may be the near-infrared range (900–1100 nm), which has sufficient photon penetration depth into the tissue and minimal autofluorescence.

Objective. To develop a method for luminescent diagnostics and control of skin neoplasms treatment based on ytterbium complexes of porphyrins.
Materials and methods. The pharmaceutical composition of Yb-DMDP IX luminescent in the NIR spectral region and various gels (cremophor, Tisol, Calgel) using penetrators with good penetration characteristics: dimethyl sulfoxide, glucosamine, and glycerol, accreditation certificate No. ROSS RU.0001.510608. Laser-fiber fluorimeter (excitation wavelength ≈405 nm, registered luminescence region 900–1100 nm) and stroboscopic stand with excitation in the visible spectral range were developed at Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics. Perkin Elmer LS-5B spectrofluorimeter. The study included 35 patients with basal cell carcinomas and multiple keratomas.
Results. Luminescence levels were found to be elevated in the presence of keratomas and near tumors with inflammation. Even higher luminescence intensity was detected in skin cancer foci, with the highest in the presence of erosions.
Conclusion. Significant differences were observed between the luminescence levels of intact skin and neoplasms. The proposed method can be applied in the skin cancer diagnosis, detection of hidden foci of tumor growth, and monitoring the effectiveness of the therapy.

Keywords: *NIR-luminescence diagnosis, ytterbium porphyrins complexes, photophysical properties, skin neoplasms.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Alekseev Yu.V. — https://orcid.org/0000-0003-4470-1960
Riabov M.V. — https://orcid.org/0000-0002-4768-1005
Duvanskiy V.A. — https://orcid.org/0000-0001-5880-2629
Shilov I.P. — https://orcid.org/0000-0001-7297-0960
Rumyantseva V.D. — https://orcid.org/0000-0003-1503-1427
Corresponding author: Alekseev Yu.V. — e-mail: ural377@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Alekseev YuV, Riabov MV, Duvanskiy VA, Shilov IP, Rumyantseva VD. Clinical aspects of ytterbium porphyrin complexes use for neoplasms imaging in dermatology. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(3):326–332. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202221031326

Введение

Флуоресцентный анализ в настоящее время является основным методом лазерной медицинской визуализации новообразований (доброкачественные, злокачественные опухоли) [1]. Для флуоресцентной диагностики (ФД) новообразований применяются 2 подхода. В первом случае ФД проводится с использованием вводимых в организм специальных экзогенных флуоресцентных маркеров. Второй подход основан на флуоресценции эндогенных (присущих каждому живому организму) порфиринов, накапливающихся в опухолевых и других быстро пролиферирующихся биотканях.

Малотоксичные фотосенсибилизаторы (ФС), базирующиеся на основе комплексов порфиринов с рядом лантанидных элементов (Yb, Ho, Er и Nd), и обладающие характерной люминесценцией в ближней инфракрасной (БИК) области спектра, могут быть использованы в медицине и биологии, включая диагностику новообразований [2–6]. Эмиссия этих элементов напрямую связана с эффективностью переноса энергии с антенны, роль которой исполняет порфириновая молекула, на эммитер — ион лантанида. Ион Yb^{3+} имеет наиболее высокий внутренний квантовый выход (до 4%) и в связи с этим он предпочтителен при проведении БИК-люминесцентной диагностики новообразований в биологических и медицинских манипуляциях.

Люминесценция лантанидов в своей основе достаточно слабая. Тем не менее она усиливается при использовании металлокомплексов порфиринов. Коэффициент экстинкции для иттербиевых комплексов порфиринов (ИКП) примерно на 4 порядка больше, чем при прямом возбуждении самого иона иттербия. Наряду с этим введение иона Yb^{3+} в центр порфиринового макроцикла приводит к резкому снижению фотохимической активности образующегося металлопорфирина. При этом не снижается сродство самих порфиринов к опухолевым клеткам [7]. Возбуждение порфиринового макроцикла под воздействием внешнего светового излучения не передается на кислород, а перехватывается ионом Yb^{3+}, что приводит к существенному снижению квантового выхода генерации синглетного кислорода, обеспечивая низкую фототоксичность у ИКП. При возбуждении π-электронной системы органической части молекулы ИКП наблюдается люминесценция, обусловленная переходами 4f электронов иона Yb^{3+}: $^4F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$ [8].

Для фотодинамической терапии рака и для ранней ФД в настоящее время используются терапевтические ФС: фотогем, фотофрин-2 (фотосенсибилизаторы 1-го поколения), фоскан, фотодитазин (препараты 2-го поколения) и др. Однако собственная флуоресценция тканей (от эндогенных порфиринов и других хромофоров, присущих биотканям) также дает вклад в этом спектральном диапазоне, что необходимо учитывать при оценке концентрации ФС в тканях [9–11].

В последнее время среди онкологических заболеваний лидируют кожные новообразования. Рак кожи — самое распространенное заболевание как в мире, так и в России, где на данную патологию приходится 12,5% общих онкологических заболеваний. За 10 лет в России число пациентов

с впервые диагностированным раком кожи возросло на 33%, при этом у женщин рак кожи встречается в 1,7 раза чаще, чем у мужчин [12]. Препарат аласенс (5-ALA, 5-аминолевулиновая кислота) занимает особое место среди ФС, используемых для диагностики рака кожи и слизистых оболочек. Однако отмечены недостатки в работе с 5-ALA и ее производными, проявляющиеся в ошибочных ложноположительных диагнозах. В частности, сообщалось, что в случае облучения нормальной мукозы тангенциально направленным к поверхности биоткани лазерным лучом возникала заметная красная флуоресценция благодаря возбуждению множества нормальных клеток, содержащих эндогенный протопорфирин IX [13]. Это приводило к появлению достаточно сильной флуоресценции, сравнимой с флуоресценцией опухолевой ткани, возбуждаемой перпендикулярным к поверхности биоткани лазерным лучом, что и обусловливало ошибки в диагностике.

Таким образом, очевидно, что перспектива использования терапевтических ФС для эффективной ранней диагностики рака достаточно сомнительна, а использование одного лишь узкого диапазона (600–750 нм) в процессе ранней диагностики новообразований, на наш взгляд, не является оптимальным.

Наиболее перспективным для биомедицины, по мнению многих исследователей, диагностических направлений, является БИК-диапазон спектра, что вызвано большей глубиной проникновения фотонов через биоткань и минимальной аутофлуоресценцией в этой области. Для БИК-флуоресценции в настоящее время применяются различные флуорохромы, например, цианиновые красители [14]. Некоторые из них (в частности, индоцианин зеленый) имеют отрицательные характеристики: они не туморотропны, быстро выводятся из организма [15] и обладают небольшим стоксовым сдвигом.

Ранее установлено, что одним из наиболее предпочтительных веществ для ИК-люминесцентной диагностики ряда новообразований может стать дикалиевая соль Yb-комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил) дейтеропорфирина IX (Yb-ДМДП IX), которую получают на основе гемина крови крупного рогатого скота. Это соединение не проявляет значительной токсичности при работе с биологическими объектами [16].

Материал и методы

Для люминесцентной диагностики новообразований кожи и слизистых оболочек разработана фармацевтическая композиция (ФК) флюроскан (аттестат аккредитации №РОСС RU.0001.510608). ФК состоит из люминесцирующего в БИК-области спектра Yb-ДМДП IX и различных гелей (кремофор, тизоль, калгель) с использованием обеспечивающих хорошую проницаемость пенетраторов: диметилсульфоксида, глюкозамина и глицерина. Неповрежденную кожу и поверхность новообразований у пациентов обрабатывали ФК и выдерживали 40 мин. Излишки ФК удаляли с помощью этанола. Далее измеряли интенсивность сигналов люминесценции в области полосы Соре ≈405 нм, а БИК — люминесценцию регистрировали в области 900–1100 нм.

Наличие неизмененного нефототоксичного металлокомплекса (ИКП) в составе геля флюроскан подтверждено данными спектрофотометрического анализа. Проведено измерение отношения оптической плотности раствора ФК в ДМСО при длине волны 568 нм к оптической плотности того же раствора при длине волны 532 нм. Эти результаты должны находиться в диапазоне от 1,13 до 1,20. Подобные характеристики ранее использовали при подтверждении подлинности препаратов, таких как витамин B_{12} и фотогем. Спектры поглощения синтезированных комплексов снимали на спектрофлуориметре LS-5B фирмы Perkin Elmer. Спектрально-кинетические характеристики получали с помощью разработанного в ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН измерительного стробоскопического стенда с возбуждением в видимом диапазоне спектра [17]. Источником излучения служил импульсный лазер LS-2132 фирмы Lotis-Tii на кристалле алюмоиттриевого граната с ионами неодима с длиной волны излучения 532 нм. Параметры лазерного излучения: частота следования импульсов 10 Гц, энергия в одиночном импульсе 100 мДж, длительность импульса (по уровню 0,5) 10 нс. В регистрационном канале использовали монохроматор МДР-23 с камерой ВИДЕОСКАН-285-USB на ПЗС-матрице SONY ICX285AL (для получения спектров эмиссии) или с ФЭУ-83 (для снятия кинетических кривых). Времена жизни люминесценции для всех образцов получены при длине волны эмиссии 976 нм.

Исследования селективности накопления Yb-ДМДП в тканях проводили на макетном лазерно-волоконном флуориметре (ЛВФ), разработанном в ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН. Препарат флюроскан применяли у 35 дерматологических больных. Большинство пациентов имели множественные и сочетанные поражения кожи (базалиомы без изъязвления — 20, базалиомы с изъязвлением — 14, себорейные кератомы — 29). Больных с актиническим кератозом было 7.

Результаты

Для подтверждения подлинности ФК использованы спектральные характеристики Yb-комплекса порфирина. Применение спектрофотометрического метода обеспечивается наличием в видимой области спектра 2 максимумов поглощения

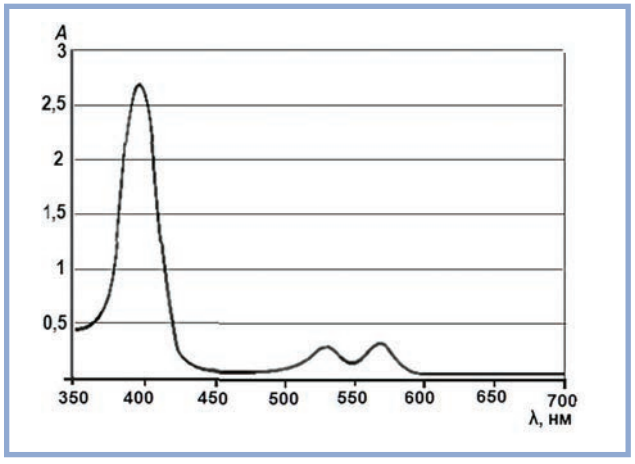

Рис. 1. **Спектр поглощения Yb-ДМДП IX (концентрации комплекса 10^{-4} М, 20% раствор ДМСО).**

Fig. 1. **Absorbance spectrum of Yb-DMDP IX (10^{-4} M complex concentration, 20% DMSO solution).**

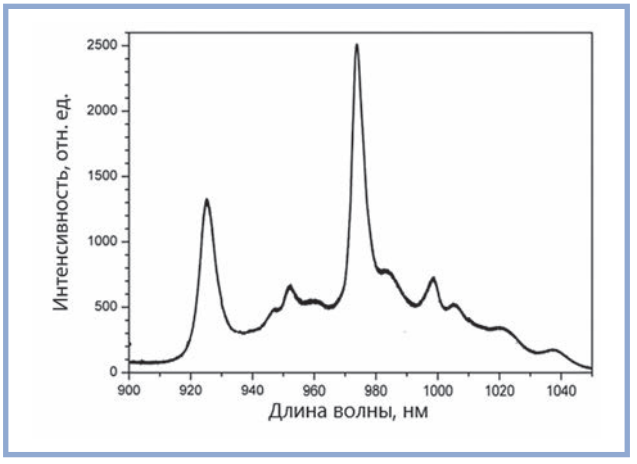

Рис. 2. **Спектр люминесценции Yb-ДМДП IX (концентрация комплекса 10^{-4} М, раствор 20% ДМСО).**

Fig. 2. **Luminescence spectrum of Yb-DMDP IX (10^{-4} M complex concentration, 20% DMSO solution).**

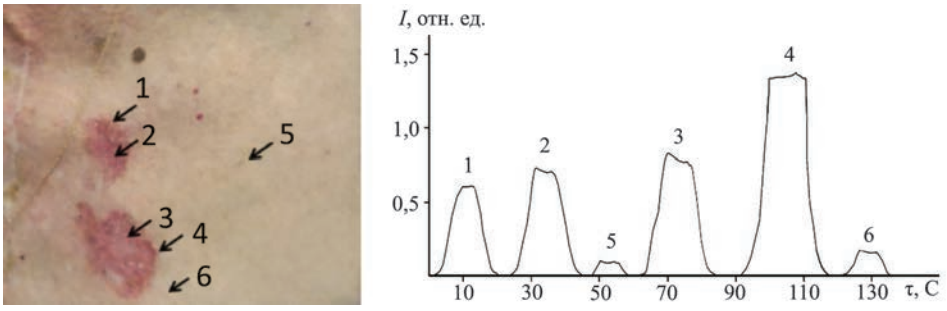

Рис. 3. **Пациент *Д.*, 55 лет. Базальноклеточный рак кожи (поверхностная форма).**
1—3 — участки опухолевого роста без изъявления; 4 — изъявления по краю очага; 5 — кожа, не обработанная гелем (внешне здоровая); 6 — неизмененная кожа (соседняя с поз. 4, внешне здоровая), обработанная гелем.

Fig. 3. **Patient *D.*, 55 years old. Basal cell carcinoma of the skin (superficial type).**
1—3 — areas of tumor growth without ulceration; 4 — marginal ulceration; 5 — skin not treated with gel (apparently intact), 6 — intact skin (adjacent to pos. 4, apparently intact), treated with gel.

при 532 и 568 нм с достаточно высокими значениями молярных показателей поглощения **(рис. 1)**.

В спектре поглощения Yb-ДМДП IX доминирует полоса Соре (в области 400 нм) и 2 Q-полосы при 530 и 570 нм значительно меньшей интенсивности. При этом наблюдается высокий коэффициент экстинкции (ε) Yb-ДМДП IX, в водной среде имеющий значение ~$1{,}2\times10^5$ $М^{-1}$ $см^{-1}$.

Для иона Yb^{3+} полоса люминесценции находится в БИК-диапазоне при 975–985 нм **(рис. 2)**, сама порфириновая матрица эмитирует флуоресценцию в области 630 нм. При этом большая часть энергии возбуждения идет на флуоресценцию. Общий квантовый выход люминесценции Φ_{tot} ионов Yb^{3+} в исследуемых комплексах рассчитывали, используя в качестве эталона раствор Zn-тетрафенилпорфирина в этаноле (его квантовый выход 0,03) [18]. Расчетный квантовый выход люминесценции иона Yb^{3+} составил ~0,9%. Во всем диапазоне энергий, вплоть до энергий, соответствующих УФ-области спектра, ион Yb^{3+} имеет только 2 энергетических уровня: основной ($^4F_{7/2}$) и возбужденный ($^2F_{5/2}$). Для иона Yb^{3+} характерна сильная связь его электронной подсистемы с фононами решетки [19], что приводит к уширению линий электронных переходов. Электронные уровни $^4F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$ расщепляются на 3 и 4 вырожденных уровня соответственно. На основании этого 4f-люминесценция иона Yb^{3+} в ИКП наблюдается в значительно широком спектральном БИК-диапазоне: 920–1060 нм при возбуждении в области 300–630 нм.

Некоторые результаты наших исследований среди пациентов представлены на **рис. 3 и 4**. У большинства пациентов отмечены множественные и сочетанные поражения кожи. Для исследования накопления иона иттербия в патологически измененных и здоровых тканях

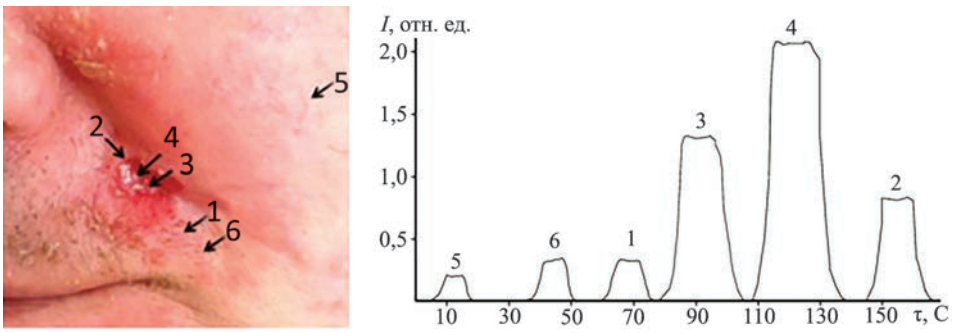

Рис. 4. **Пациент *П.*, 56 лет. Базальноклеточный рак кожи (язвенная форма).**
1 — кожа без опухолевого роста, обработанная гелем; 2 — участок опухолевого роста, без изъявления; 3, 4 — язвенная поверхность очага; 5 — кожа, не обработанная гелем; 6 — неизмененная кожа, обработанная гелем.

Fig. 4. **Patient *P.*, 56 years old.**
Basal cell carcinoma of the skin (ulcer type). 1 — skin without tumor treated with gel; 2 — area of tumor growth, without ulceration, 3, 4 — ulcerated surface of the lesion; 5 — skin not treated with gel; 6 — intact skin treated with gel.

использовали макетный ЛВФ. Временная зависимость интегральной интенсивности люминесценции при базальноклеточном раке кожи (поверхностная форма) от различных ее участков представлена на **рис. 3**.

Проводили исследования интегральной интенсивности люминесценции (в области 900–1100 нм) и соответственно накопления ИКП в различных новообразованиях и в областях здоровой кожи. С помощью графика можно оценить величину люминесцентного диагностического контрастного индекса (ЛДКИ):

$$ЛДКИ \sim I_{поз.4} / I_{поз.6} = 1{,}3\ мВ/0{,}2\ мВ = 6{,}5.$$

Наблюдается повышенная интенсивность люминесценции (накопление ФК) в язвенных поверхностях очага.

$$ЛДКИ \sim I_{поз.4} / I_{поз.6} = 2{,}1\ мВ/0{,}3\ мВ = 7{,}0.$$

Исследованиями определен уровень люминесценции здоровых участков кожи — 0,1–0,2 усл.ед. Наблюдали повышение уровня люминесценции над очагами рака кожи до 0,8–1,6 усл.ед. При этом максимальные уровни не зарегистрированы на поверхности опухолевых очагов с эрозиями — 1,7–3,8 усл.ед. У отдельных пациентов отмечено повышение уровня люминесценции на визуально неизмененных участках кожи, на которых впоследствии, через 3–4 дня, появлялись признаки воспалительного процесса (гиперемия, отек, болезненность).

Обсуждение

Для целей диагностики на основе данной субстанции разработана ФК флюроскан в виде геля, которая содержит минимальное количество воды, что обеспечивает высокие значения квантового выхода и времени жизни люминесценции, так как колебания ОН-групп в воде приводят к тушению люминесценции иона иттербия. На основе спектрофотометрического метода определены спектр поглощения действующего вещества Yb-ДМДП IX и спектральные характеристики его люминесценции. Это подтверждает то, что действующее вещество соответствует основным необходимым для клинического применения качествам данной ФК. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработанного метода для диагностики новообразований кожи и слизистых оболочек в ближнем инфракрасном диапазоне.

Применение ИК-люминесцентного исследования кожных заболеваний позволяет выявить объективные различия между здоровыми и измененными тканями. Проведенное сравнение интенсивности люминесценции в различных типах тканей может послужить основой для нового способа визуализации различных состояний в дерматологии. Вследствие того что Yb-ДМДП IX практически не имеет световой токсичности, при нанесении гелей в составе ФК на кожу побочных реакций не наблюдается.

Уровни люминесценции опухолевых очагов и здоровой кожи существенно различаются, что является подтверждением эффективного проникновения препарата в структуры кожи и избирательного накопления в патологически измененных тканях. Количество действующего вещества в структурах кожи определяется выраженностью воспалительного процесса, пролиферативной активностью клеток и их малигнизацией. Данный метод может использоваться для дифференциальной диагностики различных видов рака кожи и выявления скрытых очагов опухолевого роста, а также для контроля за эффективностью проводимой терапии.

Заключение

Апробирована разрешенная для клинического применения ФК, создано необходимое оборудование для проведения люминесцентной диагностики и контроля за лечением новообразований кожи.

Полученные в ходе исследования среди пациентов данные являются предварительными. Расширение клинических исследований по этой методике при различных патологических процессах в коже и слизистых оболочках позволит набрать достаточный статистический материал и выявить достоверные различия данных процессов. В результате скрининга ряда дерматологических заболеваний будет выяснена область возможного применения предложенной методики.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект №0706-2020-0019) и согласно государственному заданию по теме №0030-2019-0009.

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 0706-2020-0019), as well as the State Task on the topic No. 0030-2019-0009.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Алексеев Ю.В., Румянцева В.Д.
Сбор и обработка материала: Рябов М.В.
Статистическая обработка данных: Дуванский В.А.
Написание текста: Шилов И.П.
Редактирование: Румянцева В.Д.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study: Alekseev Yu.V., Rumyantseva V.D.
Collecting and interpreting the data: Riabov M.V.
Statistical analysis: Duvanskiy V.A.
Drafting the manuscript: Shilov I.P.
Revising the manuscript: Rumyantseva V.D.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Optical biomedical diagnostics*. Vol. II. Tuchin VV, ed. Bellingham: SPIE PRESS; 2002.
2. Comby S, Bunzli J. Lanthanide near-infrared luminescence in molecular probes and devices. *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*. Amsterdam: Elsevier Science; 2007.
3. Bulach V, Sguerra F, Hosseini MW. Porphyrin lanthanide complexes for NIR emission. *Coordination Chemistry Review*. 2012;256:1468-1478. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.027
4. Ковалева А.М., Иванов А.В., Шилов И.П., Алексеев Ю.В., Вознесенский В.И., Поминальная В.М., Ковалев М.И. Диагностика рака шейки матки по оценке интенсивности люминесценции при помощи спектрофлуорометрии. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018; 17(1):36-37.
Kovaleva AM, Ivanov AV, Shilov IP, Alekseev YuV, Voznesensky VI, Pominalnaya VM, Kovalev MI. Cervical cancer diagnostics by assessing the luminescence intensity by using spectrofluorometry. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(1):36-37. (In Russ.).
https://bioterapevt.elpub.ru/jour/article/view/1081/1074
5. Шилов И.П., Румянцева В.Д., Алексеев Ю.В., Иванов А.В. Иттербиевые комплексы порфиринов в люминесцентной диагностике и тераностике рака. *Известия Российской академии наук. Серия физическая*. 2020;84(11):1643-1647.
Shilov IP, Rumyantseva VD, Alekseev YuV, Ivanov AV. Ytterbium porphyrins complexes in cancer luminescent diagnostics and theranostics. *Izvestiya Rossiiskoi Akademii Nauk. Seriya Fizicheskaya*. 2020;84(11):1643-1647. (In Russ.).
https://doi.org/10.31857/S0367676520110253
6. Алексеев Ю.В., Румянцева В.Д., Шилов И.П., Иванов А.В., Шумилова Н.М., Миславский О.В. Перспективы применения иттербиевых комплексов порфиринов в клинической практике. *Лазерная медицина*. 2016;20(2):20-25.
Alekseev YuV, Rumyantseva VD, Shilov IP, Ivanov AV, Shumilova NM, Mislavsky OV. Perspectives for Ytterbium porphyrin complexes in clinical practice. *Laser Medicine*. 2016;20(2):20-25. (In Russ.).
7. Гайнов В.В., Шайдуллин Р.И., Рябушкин О.А. Стационарный разогрев активных волоконных световодов при оптической накачке. *Квантовая Электроника*. 2011;41(7):637.
Gainov VV, Shaidullin RI, Ryabushkin OA. Steady-state heating of active fibres under optical pumping. *Quantum Electronics*. 2011;41(7):637. (In Russ.).
https://doi.org/10.1070/QE2011v041n07ABEH014522
8. Ivanov AV, Rumyantseva VD, Shchamkhalov KS, Shilov IP. Luminescence Diagnostics of Malignant Tumors in the IR Spectral Range Using Yb-Porphyrin Metallocomplexes. *Laser Physics*. 2010;20(12):2056-2065.
https://doi.org/10.1134/s1054660x10220032
9. Kniazev MV, Douvansky VA. Autofluorescence of the epithelial neoplasia in the stomach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(S3):718.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.12363_3
10. Князев М.В., Дуванский В.А. Эндоскопическая аутофлуоресцентная диагностика колоректальных неоплазий. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;1:93.
Kniazev MV, Duvansky VA. Endoscopic autofluorescence diagnostics of colorectal neoplasias. *Russian Journal of Biotherapy*. 2014;1:93. (In Russ.).
https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21280108_55279824.pdf
11. Douvansky VA, Kniazev MV. Autofluorescent endoscopic diagnostics of epithelial neoplasms in the colon. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;30(S4):211.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.13187
12. *Злокачественные новообразования в 2017 г. (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
Malignant neoplasms in 2017 (morbidity and mortality). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, eds. M.: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (In Russ.).
https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf
13. Zaak D, Alexander K, Stepp H, Hartmann A, Reich O, Bachmann A, Siebels M, Popken G, Stief C. Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU International*. 2005;96(2):217-221.
https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2005.05604.x
14. Kumar R, Ohulchanskyy TY, Roy I, Gupta SK, Borek C, Thompson ME, Prasad PN. Near-infrared phosphorescent polymeric nanomicelles: efficient optical probes for tumor imaging and detection. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2009;1(7):1474-1481.
https://doi.org/10.1021/am9001293
15. Achilefu S. Unravelling animal anatomy. *Nature photonics*. 2007;1(9):496-497.
https://doi.org/10.1038/nphoton.2007.153
16. Perumal V, Sivakumar PM, Zarrabi A, Muthupandian S, Vijayaraghavalu S, Sahoo K, Das A, Das S, Payyappilly SS, Das S. Near infra-red polymeric nanoparticle based optical imaging in cancer diagnosis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2019;199:111630.
https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111630
17. Маркушев В.М., Румянцева В.Д., Шилов И.П., Горшкова А.С. Диагностический измерительный стенд для исследования спектрально-люминесцентных свойств малотоксичных фотосенсибилизаторов на основе комплексов порфиринов с иттербием. *Журнал радиоэлектроники*. 2018;8:8-19.
Markushev VM, Rumyantseva VD, Shilov IP, Gorshkova AS. Diagnostic measuring test-bench for the investigation of spectral-luminescent proper-

ties of low-toxic photosensitizers based on porphyrins complexes with ytterbium. *Zhurnal Radioelektroniki — Journal of Radio Electronics*. 2018;8:8-19. (In Russ.).
https://doi.org/10.30898/1684-1719.2018.8.19

18. Korovin YuV, Rusakova NV, Popkov YuA, Dotsenko VP. Luminescence of Ytterbium and Neodymium in Complexes with Bis-Macrocyclic Ligands. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2002;69:841-844.
https://doi.org/10.1023/A:1022454202549

19. Болдырев К.Н., Попова М.Н., Безматерных Л.Н., Беттинелли М. Неэквивалентные центры Yb^{3+} в одноцентровых лазерных кристаллах $Y_{1-x}Yb_xAl_3(BO_3)_4$. *Квантовая электроника*. 2011;41(2):120-124.
Boldyrev KN, Popova MN, Bezmaternykh LN, Bettinelly M. Nonequivalent Yb^{3+}centres in $Y_{1-x}Yb_xAl_3(BO_3)_4$ laser crystals. *Quantum Electronics*. 2011:41(2):120. (In Russ.).
https://doi.org/10.1070/QE2011v041n02ABEH014419

Поступила в редакцию 19.04.2021
Received 19.04.2021
Принята к печати 01.04.2022
Accepted 01.04.2022