

DOI: <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2026.5.11>

УДК: 577:61

КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ИТТЕРБИЕВОГО КОМПЛЕКСА ПОРФИРИНА ДЛЯ ИК-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ КОЖИ

И.П. Шилов ¹, Е.В. Орлова ², В.Д. Румянцева ^{1,3}, М.И. Секачева ²

¹ ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, Фрязинский филиал,
141190, Фрязино, пл. Введенского, 1

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

³ МИРЭА – Российский технологический университет,
119454, Москва, пр. Вернадского, 78

Статья поступила в редакцию 16 апреля 2026 г.

Аннотация. Показана возможность применения фармкомпозиции «Флюроскан» на основе дикалиевой соли Yb-комплекса 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX для ИК-люминесцентной диагностики и тераностики кожной токсичности в виде розацеаподобного дерматита. Для проведения ИК-люминесцентной диагностики и контроля за лечением использовался макетный вариант лазерно-волоконного флуориметра (разработки ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН), работающий в спектральном диапазоне 900-1100 нм при оптической мощности до 10 мВт. Процесс лечения пациентов осуществляли при использовании излучательной лампы типа «Сориса» (SOR Internacional S.A.) в красном диапазоне спектра (620-640 нм). Установлено, что снижение интенсивности люминесценции после курса терапии указывает на уменьшение метаболической активности и подтверждает эффективность лечения.

Ключевые слова: 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирин IX, лазерно-волоконный флуориметр, гель «Флюроскан», фотодинамическая терапия, тераностика, ИК-люминесцентная диагностика.

Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН.

Автор для переписки: Шилов Игорь Петрович, laserlab@fireras.su

Введение

В настоящее время в онкологии возникло новое направление – тераностика, которое предполагает использование медицинских препаратов, совмещающих в себе диагностическую и терапевтическую функции, что обуславливает возможность ее применения для персонализированного лечения пациентов [1]. Как было показано ранее для целей ИК-люминесцентной диагностики, а также и тераностики новообразований весьма перспективны иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП).

Ранее было установлено, что одним из наиболее перспективных соединений для однофотонной ИК-люминесцентной фотодиагностики опухолей является дикалиевая соль Yb-комплекса 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (Yb-ДМДП IX), которая также относится к группе производных гематопорфирина и обладает поэтому малой токсичностью [2]. Комплекс Yb-ДМДП IX при этом обладает повышенными фотофизическими свойствами (время жизни люминесценции в 30 % растворе ДМСО до 5 мкс, квантовый выход люминесценции до 1 %, коэффициент экстинкции составил $\sim 1.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ на длине волны 400 нм). Также ИКП в эксперименте показали перспективность при тераностике опухолей [3]. На их основе разработана фармацевтическая композиция (ФК) в виде геля «Флюроскан».

В однофотонной фотодинамической терапии (ФДТ) находит применение и безметалльный комплекс ДМДП, являющийся основной субстанцией для таких фотосенсибилизаторов первого поколения как «Фотогем» (Россия) и

«Фотофрин-П» (США). По данным ВОЗ в мире наблюдается неуклонный рост онкологических больных. Только в США за 2021 г. зарегистрировано около 2 млн новых онкобольных [4]. Среди онкологических заболеваний на первые места постепенно начинают выходить кожные заболевания, что говорит о проблемах в области диагностики и лечения рака кожи и слизистых оболочек. Причем в более чем 85 % случаев раковые заболевания кожи у человека начинают формироваться в базальном слое эпидермиса [5].

В современной онкологии применение ингибиторов эпидермального фактора роста (iEGFR) расширяет возможности лечения метастатического колоректального рака, но осложняется проблемой нежелательных дерматологических реакций (нДР). Поиск новых методов терапии обусловлен высокой частотой возникновения и торпидностью к стандартной терапии розацеаподобного дерматита при нДР. [6]

Целью настоящей работы явилось изучение возможности использования фармкомпозиции «Флюроскан» на основе Yb-ДМДП IX для ИК-люминесцентной диагностики и тераностики кожной токсичности в виде розацеаподобного дерматита.

1. Материалы и методы

В качестве тераностика использовался гель «Флюроскан» (аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.510608), основу которого составлял Yb-ДМДП IX. Электронный спектр поглощения данного соединения представлен на рис. 1. Как видно из рисунка, в спектрах его поглощения полоса Core располагается при 400-420 нм, а две Q-полосы располагаются в окрестностях длин волн 532 и 568 нм.

Для фотодиагностики и контроля за лечением применялся макетный вариант ИК-лазерно-волоконного флуориметра (ЛВФ), разработки ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН [7]. Прибор предназначен для ИК-люминесцентной диагностики кожных новообразований и слизистых оболочек различных биообъектов, а также и для контроля за лечением.

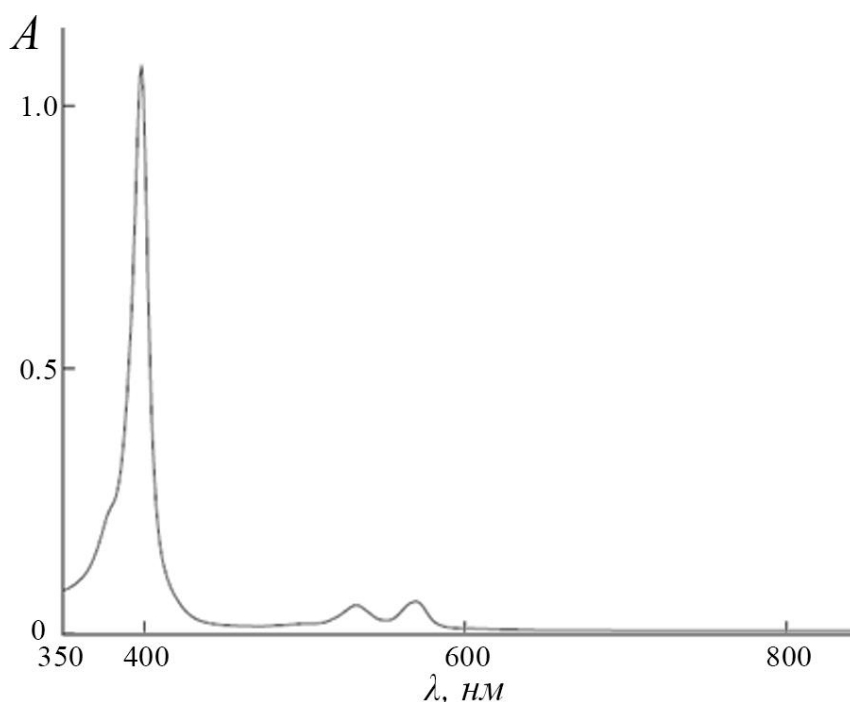


Рис. 1. Электронный спектр поглощения Yb-ДМДП IX (в растворе ДМСО, 10^{-5} М).

Прибор работает в ближнем ИК-спектральном диапазоне (900-1100 нм), где присутствует так называемое «окно прозрачности»: в нем практически отсутствует фоновая люминесценция от биотканей из-за наличия в ней эндогенных порфиринов.

ЛВФ обеспечивает достижение высоких значений люминесцентного диагностического контрастного индекса (ЛДКИ), что позволяет с повышенной точностью определять границы распространенности поражений кожи (даже невидимых глазу), изучать накопление фармацевтической композиции при воспалительных и пролиферативных процессах с целью выявления их отличий от раковых заболеваний. Внешний вид прибора представлен на рис. 2.

Устройство ЛВФ базируется на основе полупроводникового лазера на длине волны 405 нм; блока модуляции и оцифровки, включающего аналогово-цифровой преобразователь (АЦП-ЦАП); ноутбука; блока регистрации и обработки сигнала люминесценции, включающего систему интерференционных фильтров, фотодиодного модуля с предусилителем, системы линз; многожильного высокоапертурного волоконно-оптического зонда на основе кварцевых волоконных световодов состава $\text{SiO}_2\text{-F/SiO}_2$

(SiO₂-сердцевина световода, SiO₂-F-светоотражающая оболочка). В качестве интерференционных фильтров были использованы фильтры типа SL 930-1100. Их спектральные характеристики, выполненные на спектрофотометре «Shimadzu» UV-3600, показали, что пропускание в оптическом диапазоне 900-1100 нм составляет вплоть до 80 %. При этом степень блокировки возбуждающего излучения составляет не менее 10⁻⁴ %.



Рис. 2. Внешний вид ЛВФ.

Процесс лечения пациентов осуществляли при использовании излучательной лампы типа «Сориса» (SOR Internacional S.A.), спектральные характеристики которой представлены на рис. 3.

Лампа отдельно работает в трех спектральных диапазонах: красном, зеленом, голубом. Как видно из рис. 3, в красном диапазоне спектра максимальное излучение достигается на длине волны 630 нм. При этом оптическая мощность излучения составляет до 900 мВт.

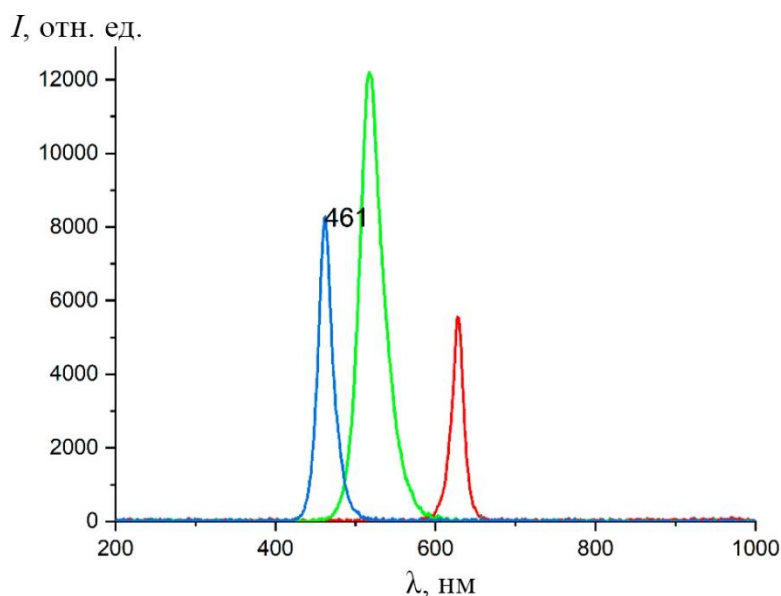


Рис. 3. Спектральные характеристики излучательной лампы типа «Сориса».

Следует отметить, что в исследование были включены 5 мужчин-добровольцев в возрасте 54-72 лет с подтвержденной болезнью.

2. Результаты и их обсуждение

В ходе проведения работы были разработаны опытные амфифильные композиции на основе дикалиевой соли Yb-ДМДП IX с различными гелевыми основами (тизоль, калгель, кремофор и др.) и добавками (глицерин, N-метилглюкозамин), а также растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО) (таблица). В таблице приведены составы разработанных композиций.

Таблица 1. Составы гелей на основе ИКП.

№	ИКП	Растворитель	Основа	Добавки	w/w
1	5 мг	дистиллированная вода	кремофор	N-метил-глюкозамин, глицерин	0,1 %
2	5 мг	дистиллированная вода	кремофор+ тизоль	-	0,1 %
3	6 мг	дистиллированная вода	кремофор+ тизоль	-	0,1 %
4	5 мг	дистиллированная вода	калгель	N-метил-глюкозамин	0,1 %
5	5 мг	дистиллированная вода	тизоль	-	0,1 %
6	5 мг	ДМСО	тизоль	-	0,05 %

Было установлено, что при переходе от водного раствора к 10 % раствору в ДМСО физико-химические свойства геля (поз. 6, таблица) существенно улучшались. Апробация гелей в части исследования люминесцентного диагностического контрастного индекса (ЛДКИ) новообразование/норма, а также при проведении процесса тераностики при нДР розацеаподобного дерматита на фоне лечения ингибиторами iEGFR в лечении метастатического колоректального рака проводились нами в Институте персонализированной онкологии (Москва). Применение ИК-люминесцентной диагностики позволяет объективно графически визуализировать накопление ИКП в метаболически активных тканях и оценить эффективность лечения. Уровень люминесценции (УЛ) измеряли сигналом фотоприемника и выводили на экран прибора в виде графического изображения на ноутбуке. На рис. 4 представлена фотография пациента с розацеаподобным типом нДР заболеванием до лечения.



Рис. 4. Фотография пациента с розацеаподобным типом нДР заболеванием до лечения.

Гель наносился на кожу с определенной экспозицией, после чего его остатки удалялись. Экспозиция геля (поз. 6, таблица) для оптимального накопления иона иттербия в патологической зоне кожи составляла 20 мин, затем остатки препарата удаляли спиртовой салфеткой и сразу же проводили измерения при облучении лазером ЛВФ (оптической мощностью 3 мВт) от различных участков кожи. Измерения осуществлялись при помощи волоконно-оптического зонда ЛВФ. УЛ определяли в 3-х зонах: на участке видимо здоровой кожи, непосредственно прилегающей к зоне воспаления, области активного воспаления и зоне атрофических изменений. На рис. 5 представлена

зависимость УЛ (в мВ) от времени для различных участков кожи, включая очаг воспаления (выделен красным цветом).

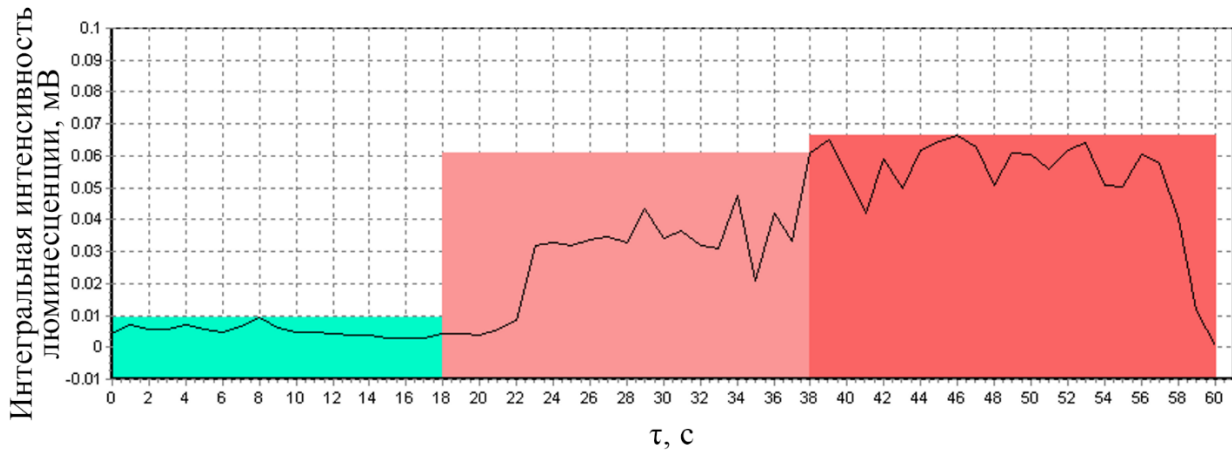


Рис. 5. Зависимость УЛ от времени для различных участков кожи пациента до лечения.

Соседняя здоровая область кожи выделена зеленым цветом. После измерений рассчитывался ЛДКИ — отношение УЛ воспаленной кожи к интактной (здоровой). Как видно из рисунка, ЛДКИ для данного случая составил 6,5 отн. ед. До лечения у всех пациентов наблюдалось значительное накопление иттербиевых комплексов в воспаленных очагах.

На следующем этапе с помощью лампы, работающей в красном диапазоне спектра, осуществлялся терапевтический процесс при помощи геля такого же состава. На лицо пациента наносилась маска, содержащая гель. После пропитки в течении 20 мин проводился процесс облучения лампой при оптической мощности 545 мВт, длительностью 5 мин. Курс лечения составил 2 сеанса в неделю в течение 4 недель. Результат терапии представлен на фото (рис. 6).



Рис. 6. Фотография пациента с розацеаподобным типом нДР заболеванием после терапии.

После терапии для контроля за лечением вновь осуществлялся процесс ИК-люминесцентной диагностики по такой же методике (рис. 7). При этом ЛДКИ снижался до 2,1 ($\text{ЛДКИ} = 0,65/0,30 = 2,15$), что коррелировало с клиническим регрессом воспаления.

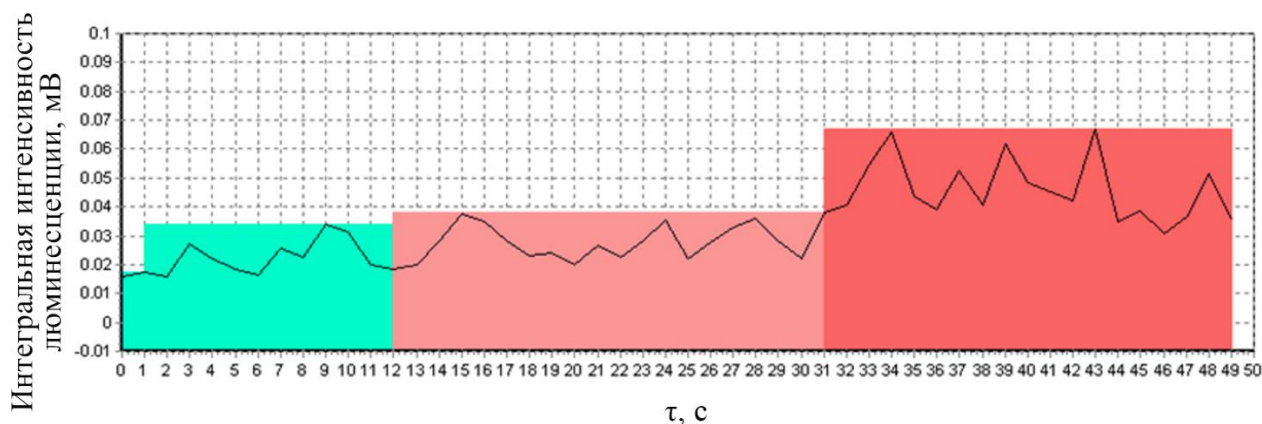


Рис. 7. Зависимость УЛ от времени для различных участков кожи пациента после лечения.

Остановимся на возможном механизме терапии. Следует отметить, что в составе геля, основу которого составляет Yb-ДМДП IX, присутствует определенное количество безметального порфирина. В [8] было показано, что остаточная фототоксичность обусловлена спектрально доказанным присутствием в Yb-ДМДП IX свободных оснований порфирина, избавиться от которых при синтезе иттербиевых комплексов технологически затруднительно. Данные высокоэффективной жидкостной хроматографии это убедительно подтверждают [9]. Было установлено, что самой субстанции Yb-ДМДП IX

в данном соединении содержится до 90 % (89,38 %), а остальные почти 11 % приходятся на свободное основание порфиринового комплекса.

Исследование спектрально-люминесцентных свойств безметального порфирина показало (рис. 8), что в спектрах его поглощения полоса Соре располагается при 400-420 нм, а четыре Q-полосы при 500-650 нм.

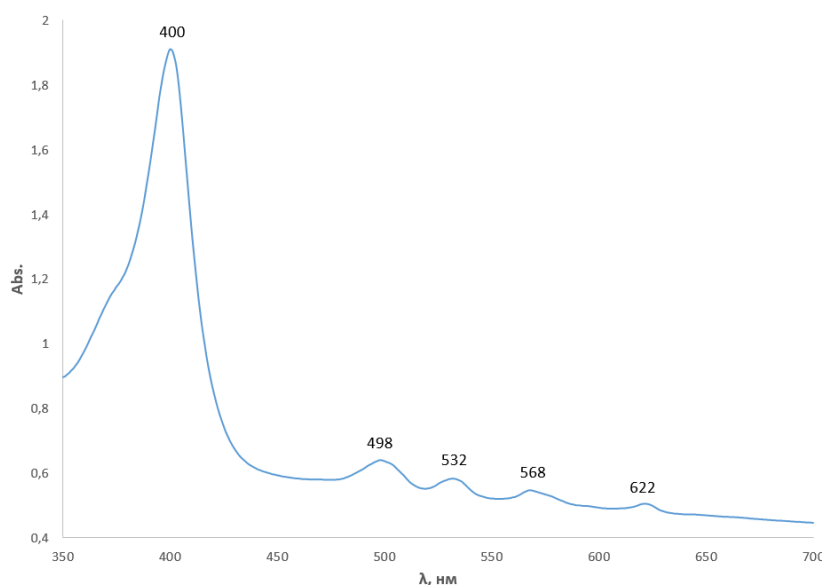


Рис. 8. Спектр поглощения безметального порфиринового комплекса.

Сравнивая спектральные характеристики, представленные на рис. 8, со спектром терапевтической лампы (рис. 3), приходим к следующему выводу. Основным механизмом лечения, по всей видимости, является фотодинамическая терапия, поскольку в красной области спектра наблюдается близость спектральных характеристик лампы и спектра поглощения безметального порфирина (в окрестности длины волны ~ 630 нм). Таким образом, при облучении лампой гель проявляет себя как фотосенсибилизатор первого поколения типа «Фотогем».

Заключение

1) Показана возможность применения фармкомпозиции «Флюроскан» на основе дикалиевой соли Yb-комплекса 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX для ИК-люминесцентной диагностики и тераностики кожной токсичности в виде розацеаподобного дерматита.

2) Иттербиевые комплексы порфиринов в составе гелей обладают выраженной селективностью к воспаленным тканям, что позволяет использовать их не только для визуализации очагов, но и для количественной оценки степени воспалительной активности. Снижение интенсивности люминесценции после курса терапии указывает на уменьшение метаболической активности и подтверждает эффективность лечения. Полученные данные согласуются с клиническими наблюдениями и подчеркивают высокую информативность метода.

3) Метод ИК-люминесцентной диагностики с использованием геля «Флюроскан» является эффективным инструментом для объективной оценки активности воспалительных процессов кожи. Снижение ЛДКИ после лечения подтверждает его ценность для контроля терапии и мониторинга динамики заболевания.

Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН.

Литература

1. Головин Ю.И. и др. Новые подходы к нанотераностике: полифункциональные магнитные наночастицы, активируемые негреющим низкочастотным магнитным полем, управляют биохимической системой с молекулярной локальностью и селективностью // Российские нанотехнологии. – 2018. – Т. 13. – №. 5-6. – С. 3-25.
2. Ivanov A.V. et al. Luminescence diagnostics of malignant tumors in the IR spectral range using Yb-porphyrin metallocomplexes // Laser Physics. – 2010. – V. 20. – №. 12. – P. 2056-2065. <https://doi.org/10.1134/S1054660X10220032>
3. Ивановская Н.П. и др. Композитные наночастицы на основе лексанполимерной матрицы, иттербиевых комплексов порфиринов и оксида железа для БИК-люминесцентной диагностики и тераностики новообразований // Российские нанотехнологии. – 2019. – Т. 14. – №. 5-6. – С. 82-90. <https://doi.org/10.21517/1992-7223-2019-5-6-82-90>

4. Guan Q., Wang M. Core-shell structured theranostics // Nano Life. – 2021. – V. 11. – №. 04. – P. 2141004. <https://doi.org/10.1142/S179398442141004X>
5. Оптическая биомедицинская диагностика. Т. 2. Под редакцией Тучина. В.В. – М.: Физматлит. 2007.
6. Gupta S. Breaking barriers: The impact of targeted cancer treatments on skin health // Indian Journal of Physiology and Pharmacology. – 2025. – P. 1-3. https://doi.org/10.25259/IJPP_126_2025
7. Shilov I.P. et al. Development of a Laser-Fiber Fluorimeter for IR Luminescence Cancer Diagnosis // Journal of Communications Technology and Electronics. – 2022. – V. 67. – №. 4. – P. 463-469. <https://doi.org/10.1134/S106422692204009X>
8. Шилов И.П. и др. О возможности использования иттербиевого комплекса 2,4-ди (α-метоксиэтил) дейтеропорфирина IX для тераностики новообразований поверхностной локализации // Журнал радиоэлектроники. – 2024. – №. 4. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2024.4.3>
9. Щелкунова А.Е. и др. Разработка синтеза дикалиевой соли иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX // Макрогетероциклы. – 2019. – Т. 12. – №. 4. – С. 382-388. <https://doi.org/10.6060/mhc190658s>

Для цитирования:

Шилов И.П., Орлова Е.В., Румянцева В.Д., Секачева М.И. Композиция на основе иттербиевого комплекса порфирина для ИК-люминесцентной диагностики и тераностики воспалительных процессов кожи // Журнал радиоэлектроники. – 2026. – №. 5. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2026.5.11>