

DOI: <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2025.9.5>

УДК: 628.953.2; 533.9.082.74

УСТРОЙСТВО НА ОСНОВЕ ИК-ФЛУОРИМЕТРА И СВЕТОДИОДНЫХ АППАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОВЕРХНОСТНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

И.П. Шилов, С.В. Маречек, Е.П. Новичихин, А.С. Горшкова

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, филиал Фрязино
141190, Московская обл., г. Фрязино, пл. Введенского, 1

Статья поступила в редакцию 3 июня 2025 г.

Аннотация. Разработано опытное устройство для тераностики новообразований поверхностной локализации, использующее в своей работе гель «Флюроскан» с иттербиевым комплексом 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX. Основным элементом устройства для тераностики является ИК-лазерно-волоконный флуориметр, работающий в спектральном диапазоне 900-1100 нм. В структурную схему установки входят также аппараты на сверхъярких светодиодах серии «АФС» на длинах волн 405 нм и 630 нм для проведения последующих процедур фотодинамической терапии новообразований. Проведена апробация разработанного устройства в процессе тераностики опухоли Льюиса с использованием метода ИК-люминесцентной диагностики опухолей в сочетании с сопровождающей фотодинамической терапией выявленных патологий в полосе поглощения безметального порфирина на длине волны 405 нм. При этом экспозиционная доза составила 150 Дж/см².

Ключевые слова: тераностика, безметальный порфирин, ИК-люминесцентная диагностика, фотодинамическая терапия опухолей, лазерно-волоконный флуориметр, аппарат на сверхъярких светодиодах.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН №FFWZ-2025-0013.

Автор для переписки: Шилов Игорь Петрович, laserlab@ms.ire.rssi.ru

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). Например, иттербиевый комплекс 2,4-диметоксигематопорфирина IX был использован в качестве одного из основных компонентов создаваемых нанокомпозитов для тераностики опухолей. Так, дикалиевая соль данного комплекса впервые была использована для функционализации композитных наночастиц, состоящих из золото-серебряных наноклеток, покрытых мезопористой оболочкой из двуокиси кремния [2]. Такие наноструктуры обладают рядом важных свойств, включая легко настраиваемый плазмонный резонанс наноклеток (650-950 нм) и удобство функционализации пористой оболочки двуокиси кремния. Плазмонно-резонансная фототермотерапия является одной из относительно новых и многообещающих методик лечения опухолей. Она базируется на лазерном нагреве металлических наночастиц, главным образом золотых, в области их плазмонного резонанса. Как было показано нами в пионерской работе [2], в дополнение к длинноволновому плазмонному резонансу вблизи 750-800 нм (лазерный фототермолиз), разработанные нанокомпозиты проявляют также БИК-люминесценцию в области 900-1100 нм, что присуще ИКП и используется для люминесцентной диагностики (ЛД). Следует также отметить, что ИКП могут быть использованы и для тераностики новообразований поверхностной локализации (дерматология, гинекология и др.) на основе ИК-люминесцентной диагностики и последующей ФДТ в полосах

поглощения порфирина. Дело в том, что при спецобработке ИКП могут приобретать повышенные фотоцитотоксические свойства (за счет удаления иона иттербия из порфириновой матрицы) и в дальнейшем использоваться уже для процедуры ФДТ в полосах поглощения порфирина [3]. Ранее нами была разработана фармацевтическая композиция (ФК) «Флуороскан» (совместная разработка ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН и МТУ МИРЭА-МИТХТ), состоящая из Yb-ДМДП, люминесцирующего в БИК-области спектра (900-1100 нм) и различных гелей (Кремофор, Тизоль), обеспечивающих хорошую проницаемость в кожу и слизистые оболочки. Разработанная ФК показала свою работоспособность для ИК-люминесцентной диагностики опухолей. Было установлено, что данная ФК может быть применена и для фотодинамической терапии опухолей (исследования проводились на лабораторных животных) в полосе поглощения порфирина на длине волны 630 нм. Однако оборудование для проведения процедур тераностики новообразований поверхностной локализации на основе геля «Флуороскан» в настоящее время отсутствует. В связи с чем целью настоящей работы и явилась разработка опытного варианта данного устройства.

1. Материалы и методы

Использовался гель «Флуороскан» (аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.510608), основу которого составлял иттербиевый комплекс 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (Yb-ДМДП). Было показано, что добиться удаления иона Yb^{3+} из порфириновой матрицы можно путем обработки геля слабыми кислотами (аскорбиновая, лимонная). Особенно эффективна обработка аскорбиновой кислотой при концентрации 1 % (pH = 4.3). С целью оптимального выбора источников излучения нами были проведены исследования электронных спектров поглощения безметального ДМДП, составляющего основу геля после обработки его слабым раствором кислоты. Измерение спектров поглощения синтезированных комплексов проводили на спектрофотометре LS-5B, Perkin Elmer.

Фотодиагностика новообразований кожи и слизистых оболочек осуществлялась по методу ИК-люминесцентной диагностики, описанному в [4]. Фотодинамическая терапия опухолей проводилась в соответствии с методикой, представленной в [5]. Для термографии зоны злокачественного роста использовался специально созданный в НМИЦ онкологии и. Н.Н. Блохина многоканальный аппаратно-программный комплекс (МАПК). Прибор предназначен для неинвазивного выявления температурных аномалий внутренних тканей лабораторных животных на глубине нескольких сантиметров. МАПК производит измерение температуры внутренних тканей путем измерения собственного электромагнитного излучения лабораторных животных в микроволновом диапазоне, рабочий диапазон частот приемного канала от 3150 до 3800 МГц. Мощность излучения, поступающая в антенну, определяется термодинамической температурой, параметрами среды и диаграммой направленности антенны. МАПК оснащен приемными антеннами радиодатчиков, позволяющими использовать МАПК в помещениях без специальной экранировки.

2. Результаты и обсуждение

Результаты измерения спектров поглощения синтезированных комплексов представлены на рис. 1. Как видно из спектров поглощения максимальное значение поглощения находится в диапазоне длин волн 390-420 нм. В связи с чем в качестве первого источника излучения для устройства тераностики был выбран аппарат на сверхъярких светодиодах типа АФС-400 (ООО «Полироник»), работающий на длине волны 400 нм с полушириной полосы излучения 20 нм при оптической мощности до 500 мВт. Как видно из рис. 1, одной из полос поглощения порфирина является также полоса 630 нм. В связи с чем для устройства тераностики нами был выбран также аппарат на сверхъярких светодиодах типа АФС-630 (ООО «Полироник») с оптической мощностью до 500 мВт.

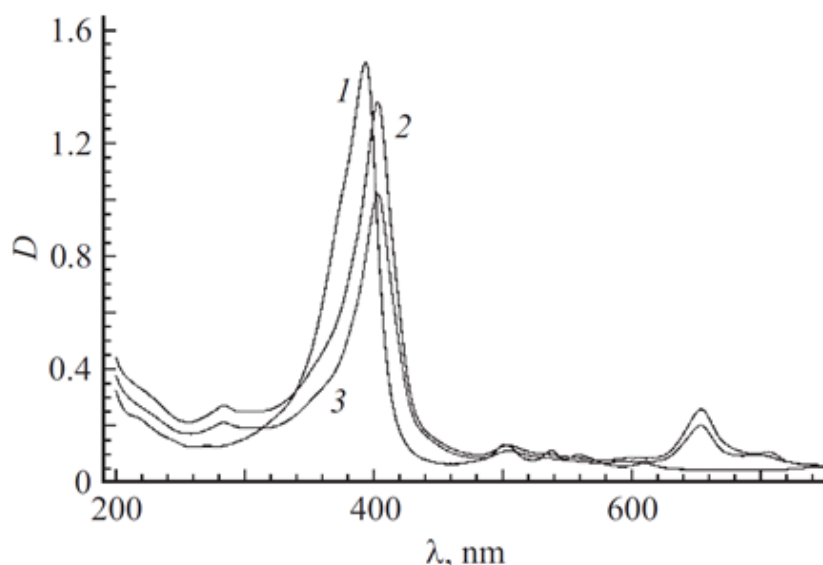


Рис. 1. Спектры поглощения растворов безметального ДМДП (1), Фотодитазина (2), Радахлорина (3) в фосфатном буфере с рН = 7.4. Концентрация субстанций 10^{-4} М.

Для сравнения на рис. 1 представлены спектры поглощения широко применяемых в клинической практике препаратов типа «Фотодитазин» и «Радахлорин». Как видно из рис. 1, поглощение на длинах волн в окрестности 400 нм (так называемая полоса Core) максимально и примерно одинаково для всех трех субстанций.

Устройство для тераностики, использующее гель «Флюроскан» разрабатывалась нами на базе созданного ранее макетного варианта ИК-лазерно-волоконного флуориметра (ЛВФ) в качестве основного элемента [6]. На рис. 2. представлена функциональная схема устройства.

В состав ЛВФ входят позиции 1, 2, 3, 4, 5. Функционально устройство состоит из ряда основных модулей, представленных на рис. 2:

1) Компактный полупроводниковый лазер на длине волны 405 нм (поз. 1, рис. 2) для возбуждения люминесценции. Лазер включает в себя блок питания, драйвер лазерного диода, блок управления драйвером и оптический узел лазерного диода. Оптический узел лазерного диода включает непосредственно лазерный диод, установленный на радиаторе и фокусирующую оптическую систему, заканчивающуюся оптическим разъемом типа SMA-905;

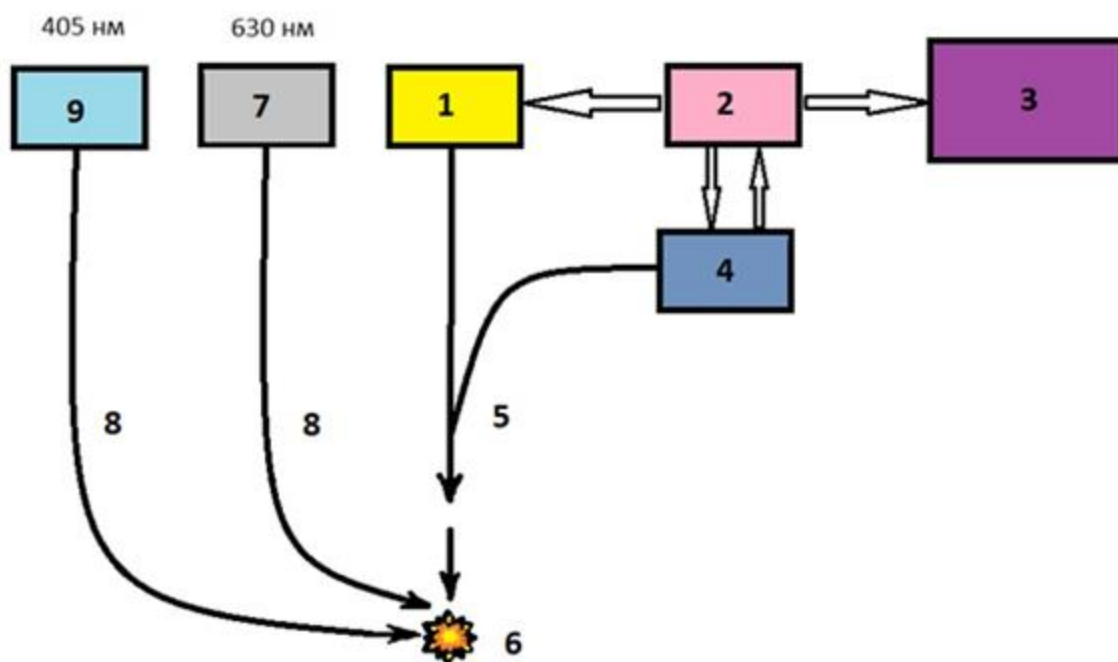


Рис. 2. Блок-схема устройства для тераностики:

1 – 405 нм-полупроводниковый лазер; 2 – блок модуляции и оцифровки (БМО), включающий АЦП-ЦАП; 3 – ноутбук; 4 – блок регистрации и обработки сигнала люминесценции (БРОСЛ); 5 – волоконно-оптический зонд; 6 – биоткань; 7 – аппарат типа АФС-630 нм для ФДТ; 8 – световоды; 9 – аппарат АФС-405 нм для ФДТ.

2) Высокоапертурный многожильный волоконно-оптический зонд рефлексного типа (поз. 5);

3) Блок модуляции и оцифровки (БМО) включающий аналогово-цифровой преобразователь (поз. 2);

4) Ноутбук (поз. 3);

5) Блок регистрации и обработки сигнала люминесценции (БРОСЛ) (поз. 4).

Отдельно в блок-схеме представлены аппараты светодиодные типа АФС-630 нм (поз. 7) для фотодинамической терапии (ФДТ) (ООО «Полироник») и АФС-405 нм (поз. 9) со световодами (поз. 8).

Внешний вид устройства для тераностики представлен на рис. 3.

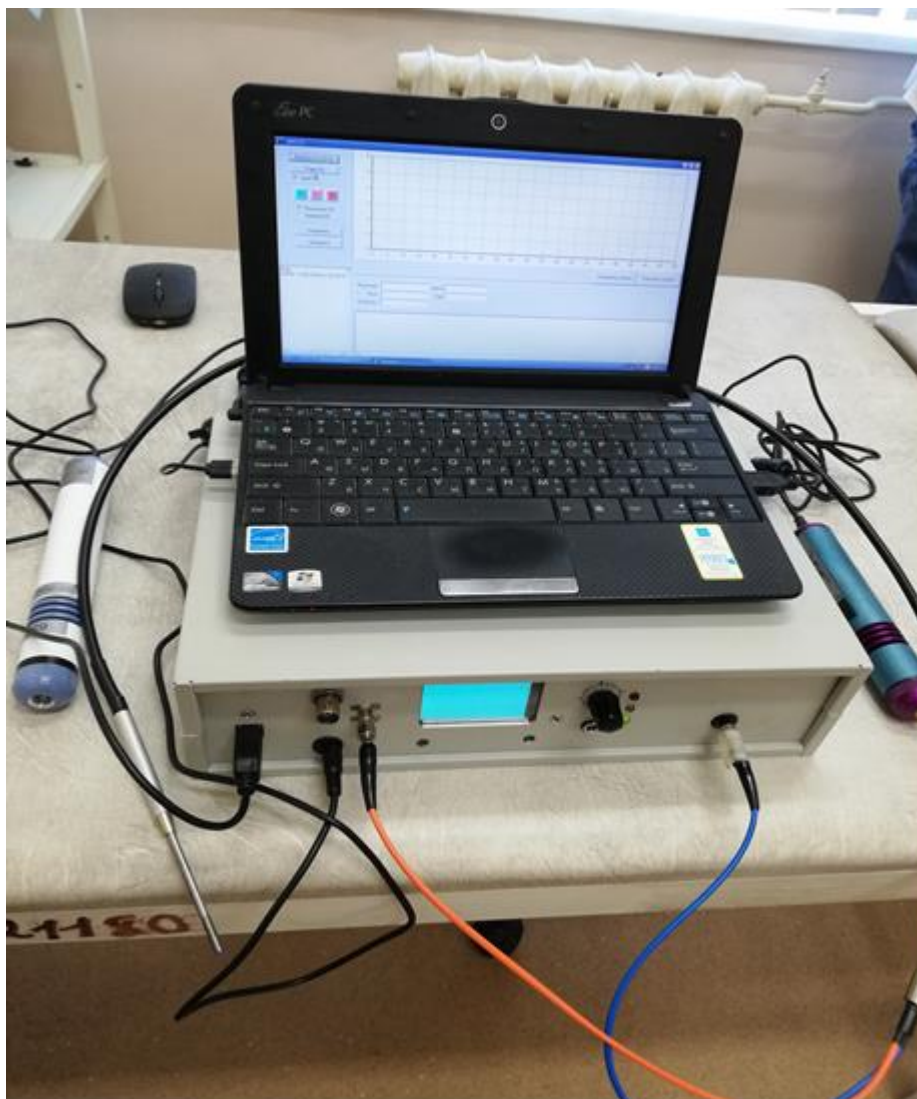


Рис. 3. Внешний вид устройства для терагностики.

В ходе работы нами была проведена модернизация макетного варианта ЛВФ, которая обеспечила стабильность его параметров, поскольку в процессе проведения ИК-люминесцентной диагностики обычно требуется отслеживания динамики данного процесса. Обычно производится сравнение результатов исследования, полученных в разных по времени сеансах диагностики. Для качественного проведения таких исследований параметры ЛВФ должны иметь хорошую долговременную стабильность. Важным элементом, обеспечивающим такую стабильность, является стабильность мощности импульсов ультрафиолетового излучения (УФИ) лазера. Ниже на рис. 4 приведена принципиальная электрическая схема питания и модуляции меандром

оптической мощности полупроводникового лазера, обеспечивающая требуемую долговременную стабильность УФИ.

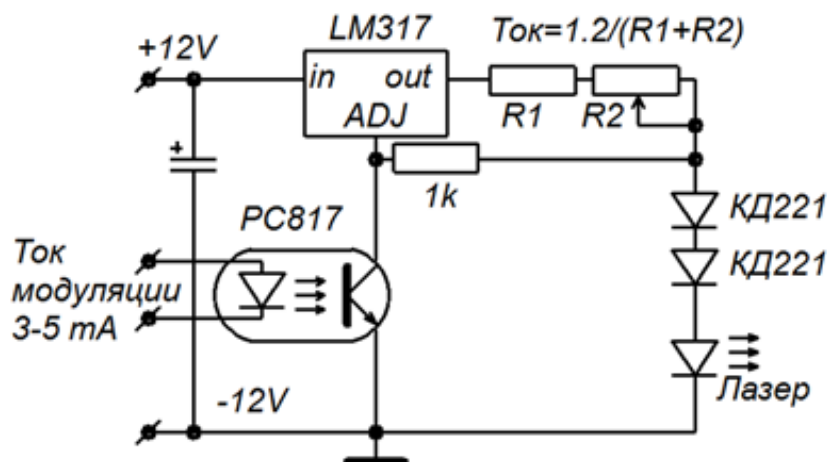


Рис. 4. Принципиальная электрическая схема лазера.

Рассмотрим работу принципиальной схемы лазера для двух интервалов времени в соответствии с сигналами модуляции:

- 1) Ток модуляции, проходящий через светодиод оптопары PC817, равен нулю. При этом выходной транзистор оптопары закрыт по току;
- 2) Ток модуляции, проходящий через светодиод оптопары PC817, не равен нулю и обеспечивает открывание выходного транзистора оптопары PC817.

В первом интервале времени лазерный диод запитан стабилизированным током, величина которого может быть установлена вручную резистором R_2 . Микросхема LM317 представляет собой стабилизатор напряжения, величина которого между выводами ADJ-out равна $U_{CT} = 1.2$ В. Поскольку входной ток по входу ADJ очень мал, составляет менее 100 мкА, то падением напряжения на резисторе 1,0 КОм можно пренебречь и тогда ток через диод лазера будет равен:

$$I_L = \frac{U_{CT}}{R_1 + R_2}.$$

Этот ток будет стабильным и не будет зависеть от питающих напряжений и возможных температурных изменений вольтамперной характеристики диода лазера.

Для лазерного диода с выходной мощностью излучения 200 мВт в схеме рис. 2 резисторы $R_1 = 5.6 \text{ Ом}$ и $R_2 = 10.0 \text{ Ом}$. Вручную резистором R_2 можно установить ток диода лазера в интервале от 77 мА до 214 мА.

Во втором интервале времени выходной транзистор оптопары РС817 открыт и находится в режиме насыщения. Поэтому можно считать, что напряжение между его коллектором и эмиттером близко к нулю. Потенциал вывода ADJ микросхемы LM317 близок к нулю. Напряжение на выходе out микросхемы LM317 остается равным $U_{CT} = 1.2 \text{ В}$. Однако, оно приложено к последовательно включенным резисторам R_1 , R_2 , двум диодам КД221 и диоду лазера. Величина этого напряжения недостаточна для открывания по току диода лазера, что обеспечивает отсутствие излучения лазера.

Основные технические характеристики разработанного устройства для терагностики новообразований приведены в таблице.

Таблица 1. Основные технические характеристики.

№	Параметры	Значения
1	Коэффициент пропускания интерференционных фильтров ЛВФ (в полосе спектра 850-1000 нм), %	до 70
2	Коэффициент пропускания (в полосе фонового спектра 350-850 нм), %	< 0.001
3	Спектральный диапазон измерений ЛВФ, нм	900-1100
4	Полоса пропускания фотодиодного модуля ЛВФ с предусилением, Гц	0-33
5	Чувствительность блока ФДМ по фототоку (отношение выходного напряжения к фототоку), мВ/рА	1.0
6	Спектральная плотность шумовой составляющей фототока, фА/ $\sqrt{\text{Hz}}$	0.6
7	Частота модулирующего сигнала, Гц	30
8	Рабочая длина волны диагностического лазера, нм	405
9	Оптическая мощность лазера, мВт	до 50
10	Тип волоконно-оптического зонда	многожильный: 13 световодных жил
11	Числовая апертура световодов волоконно-оптического зонда состава $\text{SiO}_2/\text{SiO}_2\text{-F}$	до 0.30
12	Рабочая длина волны АФС-630 нм для ФДТ Максимальная оптическая мощность излучения, мВт	630 500
13	Рабочая длина волны АФС-405 нм для ФДТ Максимальная оптическая мощность излучения, мВт	405 1500
14	Вес прибора, кг	2.0
15	Габариты прибора, см	70x50x40

Совместно с НМИЦ онкологии и. Н.Н. Блохина на разработанном устройстве были отработаны основы методики тераностики опухолей лабораторных животных с использованием геля «Флюроскан». Для примера ниже представлена процедура ФДТ, которая проводилась в полосе поглощения безметального порфирина на длине волны 405 нм. Были подготовлены 2 группы мышей линии C57BL с внутрикожно перевитой аденокарциномой легкого LLC (опухоль Льюиса) по 6 особей в каждой: 1-ая группа – контрольная (без проведения ФДТ), 2-ая группа – для проведения ФДТ с дозой 150 Дж/см². Размер поверхности опухоли у всех мышей составлял примерно 1 см². Далее после проведения процедуры ИК-ЛД в соответствующей группе мышей проводился сеанс ФДТ с заданной дозировкой. До, во время и после воздействия излучением регистрировалась термограмма опухолевого узла. Для термографии зоны злокачественного роста использовался МАПК. Прибор предназначен для неинвазивного выявления температурных аномалий внутренних тканей лабораторных животных на глубине нескольких сантиметров. В ходе экспериментов было показано, что колебания температуры в зоне роста первичного узла опухоли мыши при воздействии излучением составили около 4 °С, не достигая 40 °С (рис. 5).

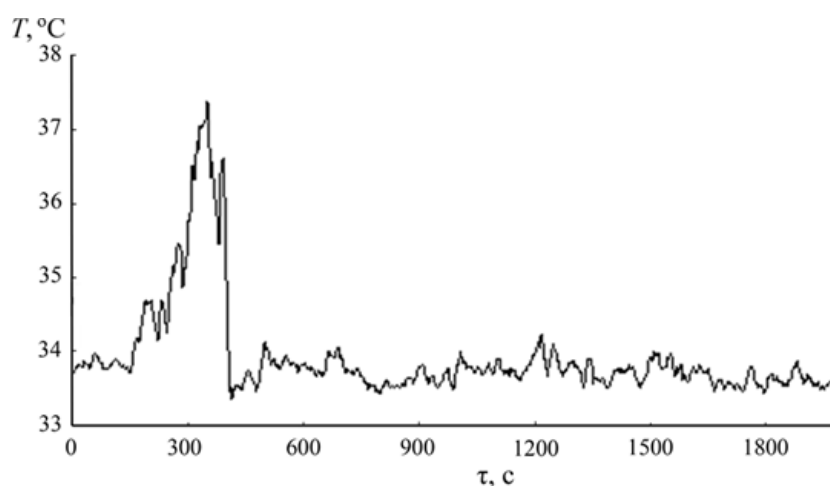


Рис. 5. Фоновая запись термограммы эпидермоидной карциномы легкого Льюис при воздействии излучением 500 мВт/см²; экспозиционная доза – 150 Дж/см². ФДТ на АФС-405 нм.

После прекращения воздействия излучением фоновые температурные флуктуации в опухолевой ткани становятся малоамплитудными (менее 0.5 °С). Данный факт свидетельствует о нарушении ее биоэнергетики и микроциркуляции кровотока вследствие деструктивных изменений, вызванных проведенной ФДТ. В результате проведенной работы было установлено, что выживаемость 2-ой группы мышей, подвергнутых процедуре ФДТ, оказалась в 3 раза выше (6 недель по сравнению с 2 неделями для 1-ой группы).

Также показано, что терапевтический эффект достигается целиком благодаря ФДТ, без участия процесса гипертермии, которая осуществляется при температурах выше 42 °С.

Заключение

1) Разработано опытное устройство для тераностики новообразований поверхностной локализации на основе фармацевтической композиции с иттербиевым комплексом порфирина. Основным элементом устройства является ИК-лазерно-волоконный флуориметр, работающий в спектральном диапазоне 900-1100 нм. В структурную схему установки входят также аппараты на сверхъярких светодиодах серии «АФС» (производства фирмы «Полироник», Москва) на длинах волн 405 нм и 630 нм с оптической мощностью до 500 мВт для проведения процедур ФДТ, следующих за фотодиагностикой новообразований.

2) Проведена апробация разработанного устройства в процессе тераностики новообразований поверхностной локализации с использованием метода ИК-люминесцентной диагностики опухолей в ближнем инфракрасном диапазоне в сочетании с сопровождающей фотодинамической терапией выявленных патологий в полосе поглощения безметалльного порфирина на длине волны 405 (при экспозиционно дозе 150 Дж/см²). В результате проведенной работы было также установлено, что выживаемость группы мышей, подвергнутых процедуре ФДТ на 405 нм, оказалась в 3 раза выше (6 недель по сравнению с 2 неделями для контрольной группы без ФДТ).

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН №FFWZ-2025-0013.

Литература

1. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Мажуга А.Г. 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.
2. Khlebtsov B., Panfilova E., Khanadeev V. et al. Nanocomposites Containing Silica-Coated Gold–Silver Nanocages and Yb–2,4-Dimethoxyhematoporphyrin: Multifunctional Capability of IR-Luminescence Detection, Photosensitization, and Photothermolysis // ACS Nano. – 2011. – V. 5. – №. 9. – P. 7077. <https://doi.org/10.1021/nn2017974>
3. Шилов И.П., Румянцева В.Д., Горшкова А.С., Иванов А.В. О возможности использования иттербиевого комплекса 2,4-ди(а-метоксиэтил)-дейтеропорфирина IX для тераностики новообразований поверхностной локализации // Журнал радиоэлектроники. – 2024. – №. 4. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2024.4.3>
4. Алексеев Ю.В., Рябов М.В., Дуванский В.А. и др. Клинические аспекты применения иттербиевых комплексов порфиринов для визуализации новообразований в дерматологии // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21. – №. 3. – С. 326. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031326>
5. Алексеев Ю.В., Макарова Ю.Б., Анфимова Н.А. Применение производных хлорина Е6 при фотодинамической терапии больных псориазом // Клиническая дерматология и венерология. – 2004. – №. 3. – С. 59.

6. Shilov I.P., Danielyan G.L., Marechek S.V. et al. Development of 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>

Для цитирования:

Шилов И.П., Маречек С.В., Новичихин Е.П., Горшкова А.С. Устройство на основе ик-флуориметра и светодиодных аппаратов для тераностики новообразований поверхностной локализации. // Журнал радиоэлектроники. – 2025. – №. 9. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2025.9.5>