DOI: https://doi.org/10.30898/1684-1719.2026.9.10

УДК: 577:61

Радиотермометрический мониторинг в процессе тераностики рака кожи с использованием фотодинамической терапии в полосе поглощения порфирина

С.В. Маречек[1], И.П. Шилов[1], Е.П. Новичихин[1], А.С. Горшкова[1], А.В. Иванов[2]

[1]Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Фрязинский филиал, Россия, Московская область, г. Фрязино

[2]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Россия, Москва

Статья поступила в редакцию 1 сентября 2026 г.

Аннотация. Проведено изучение динамики температурного статуса первичного узла злокачественных новообразований лабораторных животных методом радиотермометрии в условиях проведения тераностики рака кожи с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) в полосе поглощения порфирина. В исследовании применяли адаптированную технологию контроля флуктуаций температуры в глубине биологических тканей на основе многоканального аппаратно-программного комплекса. В экспериментах использовали лабораторных мышей линии C57Bl с развившейся трансплантируемой эпидермоидной карциномой легкого Льюиса. В качестве источника излучения использовали аппарат на сверхъярких светодиодах серии «АФС» на длине волны 635 нм в полосе поглощения безметального порфирина. Показано, что адаптированная методика радиотермометрии позволяет эффективно определять температурный профиль злокачественных новообразований при проведении ФДТ. Полученная информация может быть использована для коррекции режима и дозы

светодиодного воздействия для ФДТ, а также при разработке методов сочетанной термотерапии и ФДТ.

Ключевые слова: радиотермометрия, фотодинамическая терапия, люминесцентная диагностика, тераностика, злокачественные опухоли.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН.

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

Введение

Лечение онкологических больных со злокачественными опухолями кожи остается актуальной, нерешенной до конца проблемой, что диктует необходимость дальнейшего научного поиска более эффективных методов терапии данных нозологий. В настоящее время в онкологии возникло новое направление – тераностика, которое сочетает в себе практически одномоментное проведение как диагностического, так и терапевтического процесса в режиме онлайн. Объединение диагностических и терапевтических функций в одной наноструктуре является базовым принципом этого нового направления биомедицинской фотоники [1, 2]. Как было показано в [3], для целей тераностики весьма перспективны иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП). Разработанные ИКП могут быть использованы в качестве одного из основных компонентов создаваемых нанокомпозитов для тераностики рака. Так, Yb-комплекс дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX впервые был использован для функционализации композитных наночастиц, состоящих из золото-серебряных наноклеток, покрытых мезопористой оболочкой из двуокиси кремния. Такие наноструктуры обладают рядом важных свойств, включая легко настраиваемый плазмонный резонанс наноклеток (650-950 нм) и удобство функционализации пористой оболочки двуокиси кремния [3]. Данный метод тераностики может быть представлен как люминесцентная диагностика в ближнем ИК (БИК) спектральном диапазоне в сочетании с плазмонно-резонансной фото-термотерапией.

В [4] нами был предложен новый способ тераностики злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек на основе ИК-люминесцентной диагностики опухолей в сочетании с ФДТ в полосе поглощения порфирина. При этом необходим радиотермометрический мониторинг данного процесса. В связи с чем целью исследования явилась разработка основ методики радиотермометрического мониторинга в процессе тераностики рака кожи с использованием ФДТ в полосе поглощения порфирина.

1. Материалы и методы

Исследования люминесцентного диагностического контрастного индекса (ЛДКИ) опухоль/норма в органах и тканях животных (30 мышей-самок линии Bulb/c с перевитой карциномой Эрлиха) проводили на разработанном в ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН макетном лазерно-волоконном флуориметре (ЛВФ) [5]. Для проведения процедур тераностики разработано устройство, основным элементом которого является ЛВФ, работающий в спектральном диапазоне 900-1100 нм. В структурную схему установки входят также аппараты на сверхъярких светодиодах серии «АФС» (производства ООО «Полироник Девайс», Москва) на длинах волн 405 нм и 635 нм для проведения последующих процедур ФДТ новообразований.

В работе использовались самцы линейных мышей С57Bl, полученные из питомника «Столбовая» РАН. До и в период экспериментов животные содержались в стандартных условиях вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей».

В качестве модели солидной злокачественной подкожной опухоли была выбрана трансплантируемая эпидермоидная карцинома легкого Льюиса, штамм которой был получен из банка опухолевых штаммов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Мышей в эксперименты отбирали через 7-10 дней после перевивки, когда размеры опухолевого узла достигали 10-15 мм.

Для проведения процесса тераностики использовали фармацевтическую композицию (ФК) «Флюроскан», которая состоит из Yb-комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (Yb-ДМДП), люминесцирующего в БИК-области спектра (900-1100 нм) и различных гелей, обеспечивающих хорошую проницаемость в кожу и слизистые оболочки [6].

Перед проведением тераностики у мышей кожный лоскут над зоной роста опухоли эпилировали и мышей иммобилизовывали на деревянной подложке гипоаллергенным лейкопластырем. Термограмма опухолевого узла регистрировалась до, во время и после воздействия лазерным излучением.

Для изучения микроволновой термографии зоны злокачественного роста использовался специально созданный (по техническому заданию для ООО «Фирма РЭС») многоканальный аппаратно-программный комплекс (МАПК) для неинвазивного выявления температурных аномалий внутренних тканей. МАПК обеспечивает возможность проведения динамического мониторинга температуры, визуализации результатов измерений, хранения, обработки и передачи данных о проведенных обследованиях. Внешний вид радиотермографа типа МАПК представлен на рис. 1.



Рис. 1. Внешний вид радиотермографа типа МАПК.

2. Результаты и их обсуждение

В процессе изучения микроволновой термографии в процедурах тераностики рассматривается задача измерения абсолютных значений как поверхностной, так и внутренней температуры биологических объектов по их собственному тепловому излучению с помощью ИК-радиометра и СВЧ-радиометра с аппликационной антенной. Получаемые в результате обработки радиометрических данных параметры объектов могут характеризовать как поверхность исследуемого объекта, так и глубинные его свойства.

Возникает целый ряд трудностей для определения с достаточной точностью, глубинных характеристик исследуемой среды [7]. С целью уменьшения этих погрешностей антенную систему располагают непосредственно на поверхности исследуемого объекта, и этот метод, в отличие от дистанционного, получил название «аппликационный». Прежде всего отметим, что сигнал (напряжение U) на выходе СВЧ-радиометра при аппликационных измерениях пропорционален яркостной температуре T_b, которая связана с интегральной глубинной температурой исследуемого объекта T_r через коэффициент отражения R на границе раздела антенна-среда. Предполагая, что изменения внутренней температуры исследуемой среды достаточно гладки, можно выражение для расчета радиояркостной и интегральной глубинной температуры записать в следующем виде:

$$\left.\begin{aligned} T_b &= (1-R)\int_0^\infty T(z)\gamma\exp(-\gamma z)dz \\ T_r &= \int_0^\infty T(z)\gamma\exp(-\gamma z)dz \end{aligned}\right\}, \qquad (1)$$

где $T(z)$ – функция распределения термодинамической температуры по глубине объекта, координата z направлена перпендикулярно к поверхности объекта; γ – коэффициент поглощения по мощности, зависит от частоты СВЧ-волны f и может быть выражен через комплексную диэлектрическую проницаемость среды $\varepsilon^* = \varepsilon' + j\varepsilon''$ [9]:

$$\gamma = \frac{4\pi f}{c}\sqrt{\frac{1}{2}\left[-\varepsilon' + \sqrt{(\varepsilon')^2 + (\varepsilon'')^2}\right]}, \tag{2}$$

где f – частота СВЧ-излучения; c – скорость света.

Радиационная температура

$$T_r = \frac{1}{(1-R)}T_b$$

может быть получена из (1). Результатом измерения на выходе СВЧ-радиометра является напряжение U_t, которое пропорционально яркостной температуре, и для дальнейшего использования требуется проведения процедуры калибровки. Смысл калибровки в нахождении коэффициентов пересчета напряжения U_t в яркостные температуры. Для этой процедуры используют внешние эталонные излучатели. Большой интерес представляет толщина d эффективно излучающего слоя, которую удобно использовать для сравнения глубин излучения различных сред на разных участках частотного диапазона при произвольных глубинных температурных профилях. Для количественной оценки эффективности излучающего слоя выберем параметр ξ, представляющий собой отношение интенсивности излучения слоя толщиной d к интенсивности излучения объекта бесконечной толщины. Ограничимся случаем плоских волн в однородном по диэлектрическим свойствам неизотермическом полупространстве, используя (1), можно написать:

$$\int_0^d T(z)\gamma\exp(-\gamma z)dz = \xi\int_0^\infty T(z)\gamma\exp(-\gamma z)dz\,. \tag{3}$$

Решая это уравнение относительно d, можно найти толщину эффективно излучающего слоя по выбранному уровню ξ. Лишь для некоторых простых функций $T(z)$ могут быть получены не очень громоздкие аналитические выражения. Так, для изотермической и однородной среды решение имеет вид:

$$d = -\frac{1}{\gamma}\ln(1-\xi)\,. \tag{4}$$

По аналогии со скин-слоем в радиометрических исследованиях используется оценка толщины эффективно излучающего слоя $d = 1/\gamma$ и, как следует из (4), она соответствует уровню $\xi = 1 - 1/e \approx 0{,}63$.

На рис. 2 представлены спектральные зависимости толщины эффективно излучающего слоя по уровню $\xi \approx 0{,}63$. Кривые изображены для двух типов биологических тканей: с малым (жир, кости и т. п.) и большим (мышцы, кожа, соединительная ткань и т. п.) содержанием воды [10].

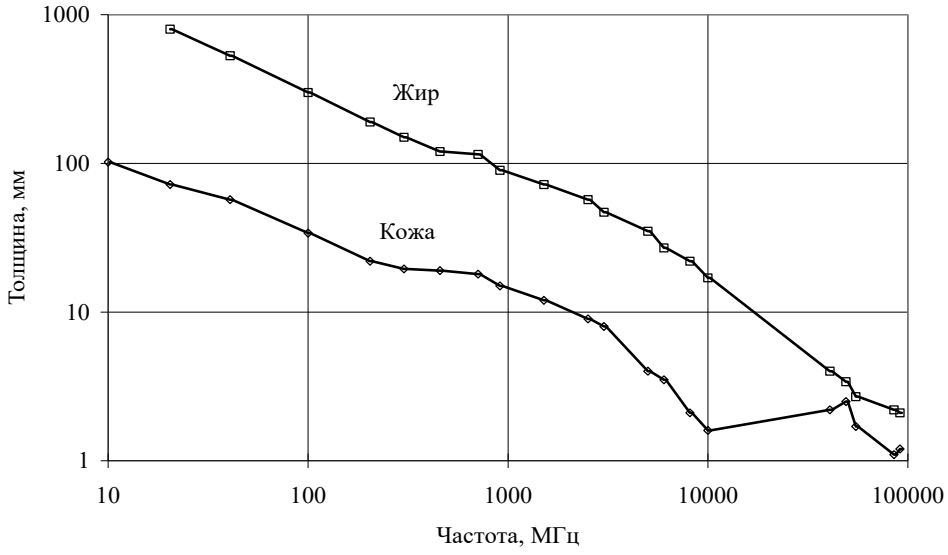


Рис. 2. Спектральные зависимости толщины эффективно излучающего слоя по уровню $\xi \approx 0{,}63$.

В общей наблюдаемой закономерности увеличения толщины эффективно излучающего слоя с уменьшением частоты излучения, можно выделить участок частотного диапазона от 0,7 ГГц до 0,2 ГГц с весьма слабой частотной зависимостью толщины эффективно излучающего слоя. Из анализа этих кривых

становится ясно, что в СВЧ-диапазоне нецелесообразно использовать частоты менее 0,7 ГГц, т. к. это не приводит к значительному увеличению толщины эффективно излучающего слоя, в то время как пространственное разрешение значительно ухудшается. Толщины эффективно излучающего слоя в диапазоне СВЧ и ИК-различны и могут составлять несколько сантиметров для СВЧ-диапазона и доли миллиметра в ИК-диапазоне, которые зависят как от типа и структуры биоткани так и от диапазона частот СВЧ-приёмника радиометра.

Проведенные исследования позволили выбрать оптимальный диапазон частот работы радиометра: 3150-3800 МГц.

Для минимизации методических погрешностей измерения собственного СВЧ-излучения исследуемой области биологического объекта T_b следует неукоснительно выполнять ряд условий проведения процесса измерения:

- обеспечить плотное прилегание апертуры антенны-аппликатора (керамического диска антенны-аппликатора) к поверхности исследуемой области биологического объекта;
- обеспечить полное перекрытие апертуры антенны-аппликатора (керамического диска антенны-аппликатора) поверхностью исследуемой области биологического объекта.

Только выполнение каждого из приведенных выше требований позволит получить значения радиационной температуры с приемлемой точностью.

Измерение поверхностной температуры осуществляется дистанционно.

Радиотермометрический мониторинг проводился нами в процессе тераностики рака кожи с использованием ФДТ в полосе поглощения порфирина. Предложенный метод тераностики злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек на основе ФК «Флюроскан» осуществляется следующим образом. Вначале производится процедура ЛД, при которой обрабатываются гелем ФК подозрительные участки кожи и слизистых оболочек. По истечении 20 мин после обработки кожных новообразований и близкорасположенных здоровых тканей данным препаратом включался ЛВФ и измерялся диагностический контрастный индекс (отношение интенсивности люминесценции

тканей новообразование/норма), который может составлять от 2,5 до 15,0 в зависимости от типа кожного повреждения и концентрации ИКП в ФК. Далее перед стадией ФДТ проводится процедура обработки пораженной биоткани аскорбиновой кислотой. Поверхность кожи сначала обрабатывали раствором 96 % медицинского спирта, далее наносится насыщенный (1 г в 3 мл 0,9 % NaCl) раствор аскорбиновой кислоты. Ее накопление в биоткани проводили в течение 10-15 мин. При этом наблюдается интенсивный исход иона иттербия из порфиринового макроцикла и в ткани остается только безметальная форма порфиринового комплекса, после чего возможно проведение процедуры ФДТ выявленных участков патологии в полосе поглощения ФС. По истечении данного времени измерялась интегральная интенсивность люминесценции в БИК-диапазоне на различных участках биотканей в зависимости от времени воздействия светодиодного облучения. Следует отметить, что в этом случае интегральная интенсивность люминесценции падает почти в 3 раза (рис. 3), что подтверждает интенсивный исход иона иттербия из порфиринового макроцикла. Область В (рис. 3) относится к участку кожи, соответствующему видимому очагу опухоли, а участок А – соответственно к соседнему участку кожи с меньшим опухолевым поражением.

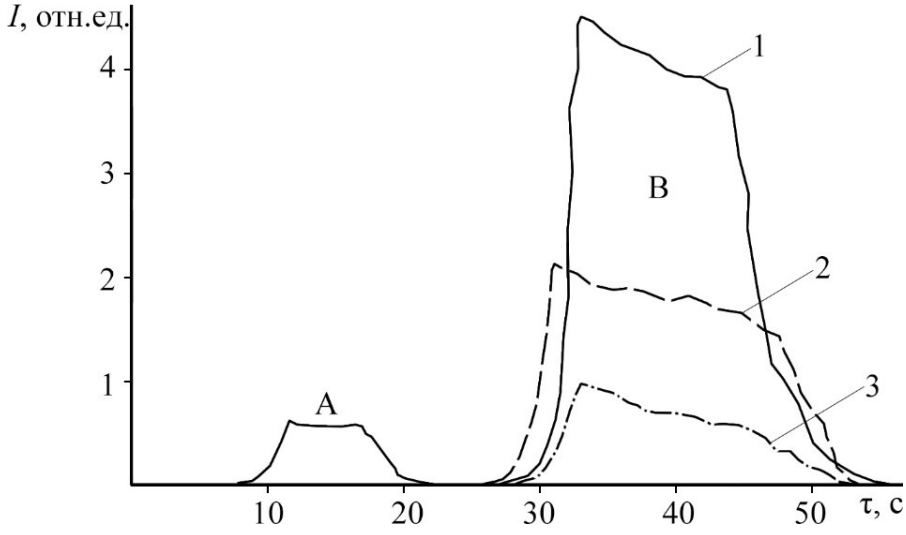


Рис. 3. Интегральная интенсивность люминесценции при различных процедурах обработки кожи в зависимости от времени воздействия лазерного облучения: 1 – до обработки аскорбиновой кислотой, 2 – после обработки аскорбиновой кислотой, 3 – после проведения процедуры ФДТ.

На следующем этапе тераностики проводится процедура ФДТ выявленных ранее пораженных участков биоткани посредством обработки их АФС на длине волны 635 нм (в полосе поглощения ФС). Экспозиционная доза составила ~ 300 Дж/см^2. При таком щадящем режиме практически отсутствуют побочные тепловые явления. После 10 мин обработки поверхности опухоли излучением АФС с дозой ~ 300 Дж/см^2 люминесцентный сигнал испытывает некоторое снижение, связанное с дальнейшим исходом иона иттербия из порфиринового макроцикла (рис. 3, кривая 3). В ходе проведения процедуры тераностики были подготовлены 2 группы мышей (по 6 особей в каждой): 1-я группа мышей – контрольная (без проведения ФДТ), 2-я группа мышей – для проведения ФДТ с дозой 300 Дж/см^2.

До, во время и после воздействия излучением устройства АФС-635 регистрировалась термограмма опухолевого узла (рис. 4) и был проанализирован температурный профиль злокачественных новообразований.

Необходимо иметь в виду, что температура лабораторных мышей, измеренная per rectum, составляет в норме 37-38 °С. Однако, для новообразований, локализованных подкожно, она ниже (порядка 34-35 °С), что обусловлено как интенсивным конвективным теплопереносом в среду (воздух), окружающую лабораторное животное, так и недостаточным кровоснабжением подкожных новообразований, особенно их центральной области. Последнее обстоятельство определяет также и медленную тканевую температурную релаксацию при индуцированной гипертермии зоны злокачественного роста.

Усредненная термограмма, характерная для 2-й группы мышей, представлена на рис. 5. Видно, что колебания температуры в зоне роста первичного узла опухоли после воздействия лазерным излучением составили около 5 °С, не достигая 40 °С.

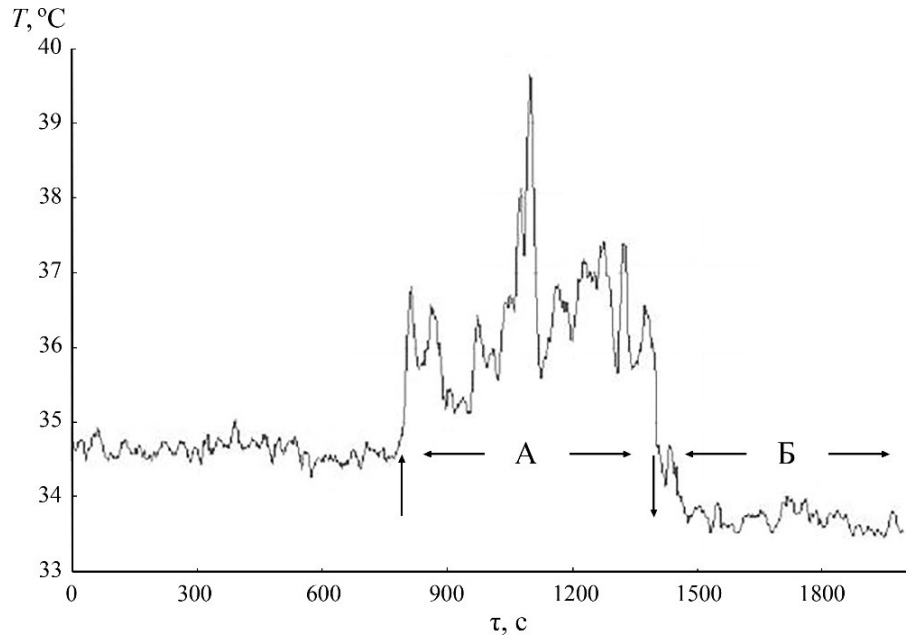


Рис. 4. Усредненная термограмма, характерная для 2-й группы лабораторных мышей (с аденокарциномой легких Льюиса).

После прекращения воздействия излучением фоновые температурные флуктуации в опухолевой ткани становятся низкочастотными и малоамплитудными (менее 0,5 °С). Данный факт свидетельствует о нарушении ее биоэнергетики и микроциркуляции кровотока вследствие деструктивных изменений, вызванных проведенной ФДТ. Видимо, можно говорить о частичном некрозе опухолевых клеток. Средняя выживаемость 2-й группы мышей оказалась максимальной и составила 2 месяца.

Как видно из рис. 4, терапевтический эффект достигнут целиком благодаря ФДТ, без участия процесса гипертермии, которая осуществляется при температурах выше 42 °С.

Заключение

При применении процедуры тераностики на основе БИК-люминесцентной диагностики опухолей в сочетании с ФДТ в полосе поглощения порфирина, а также других методик терапии злокачественных новообразований, локально изменяющих их температуру, целесообразно проводить непрерывный динамический мониторинг глубинной температуры зоны опухолевого роста на протяжении всего времени проведения терапевтического мероприятия.

Использование метода функциональной микроволновой термографии для непрерывного мониторинга температуры зоны опухолевого роста дает возможность определения оптимальной мощности излучения и длительности экспозиции, а также обеспечивает персонализацию режима локального воздействия излучением.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН.

Литература

1. Baetke S.C., Lammers T., Kiessling F. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer // British J. Radiology. – 2015. – V. 88. – №. 1054. – P. 20150207. https://doi.org/10.1259/bjr.20150207
2. 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.
3. Khlebtsov B. 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. 7077-7089. https://doi.org/10.1021/nn2017974
4. Иванов А.В., Шилов И.П., Румянцева В.Д., Алексеев Ю.В. Иттербиевые комплексы порфиринов в люминесцентной диагностике и тераностике рака // XXXI Международная конференция «Лазеры в науке, технике и медицине»: Сборник научных трудов. Том 31 под ред. Петрова В.А. – М.: МНТОРЭС им. Попова А.С., 28–30 октября 2020 г. – С. 148-149.
5. Шилов И. П., Кочмарев Л. Ю., Новичихин Е. П. Лазерно-волоконный флуориметр для БИК-люминесцентной диагностики новообразований кожи и слизистых оболочек // Медицинская техника. – 2020. – №. 6. – С. 1-4.

6. Alekseev Y. V. et al. Luminescent diagnostics of skin defects in the near-infrared range // Journal of Biomedical Optics. – 2017. – V. 22. – №. 9. – P. 098001-098001. https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.9.098001
7. Поляков В. М. Измерения абсолютных термодинамических температур биологических объектов радиофизическими методами // Радиотехника. – 1998. – №. 8. – С. 88-94.
8. Башаринов А. Е. и др. Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ диапазоне. – Сов. радио, 1968. 390 с.
9. Маречек С. В., Поляков В. М. Влияние структуры биоткани на результаты СВЧ-термометрических измерений // Успехи современной радиоэлектроники. – 2001. – №. 11. – С. 21-30.

Для цитирования:

Маречек С.В., Шилов И.П., Новичихин Е.П., Горшкова А.С., Иванов А.В. Радиотермометрический мониторинг в процессе тераностики рака кожи с использованием фотодинамической терапии в полосе поглощения порфирина // Журнал радиоэлектроники. – 2026. – № 9. https://doi.org/10.30898/1684-1719.2026.9.10