



© *Е.В. Самкович<sup>1</sup>, Э.В. Бойко<sup>1,2,3</sup>, И.Е. Панова<sup>1,2,3</sup>, С.Л. Воробьев<sup>4</sup>,  
 А.А. Быховский<sup>1</sup>, Е.А. Масиан<sup>1</sup>*

## Экспериментально-морфологическое обоснование подходов к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургский филиал, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Elena V. Samkovich<sup>1</sup>, Ernest V. Boiko<sup>1,2,3</sup>, Irina E. Panova<sup>1,2,3</sup>, Sergey L. Vorobiev<sup>4</sup>,  
 Arseny A. Bikhovskiy<sup>1</sup>, Elizaveta A. Masian<sup>1</sup>*

## Experimental and Morphological Justification of Approaches to Hybrid Photodynamic Therapy of Uveal Melanoma

<sup>1</sup>S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, the Russian Federation

**Цель.** Обосновать применение транссклерального подхода к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы на основе экспериментально-морфологического исследования.

**Материалы и методы.** На первом этапе исследования экспериментально оценивалась проникающая способность лазерного фотодинамического излучения при прохождении через склеральную оболочку кадаверного глазного яблока человека с последующим морфологическим исследованием препарированного склерального лоскута. На втором этапе исследования у пациента с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA стадия левого глаза с целью профилактики гематогенного метастазирования в качестве предварительного этапа (за 2 сут. до энуклеации глазного яблока) была выполнена гибридная фотодинамическая терапия.

**Результаты.** При проведении дозиметрического контроля было установлено, что оптический свет проходит через кадаверную склеральную оболочку глазного яблока, однако имеет потери мощности, что требует корректировки исходных характеристик для достижения адекватной лечебной дозы. В результате гистологического исследования препарированных склеральных лоскутов (пораженного лазерным излучением и интактного) после транссклеральной фотодинамической терапии не наблюдалось отличий в морфологической структуре двух препаратов. После гибридной ФДТ у пациента с УМ отмечались признаки частичного тромбоза эписклеральных сосудов в проекции основания опухоли, уменьшение количества питающих внутриопухолевых сосудов. При проведении патоморфологического исследования была верифицирована меланома цилиарного

**Aim.** To justify the application of the transscleral approach to hybrid photodynamic therapy for uveal melanoma based on experimental morphological research.

**Materials and Methods.** In the first phase of the study, the penetration of laser photodynamic radiation through the sclerotic coat of a human cadaver eye was evaluated experimentally, followed by a morphological examination of the dissected scleral flap. In the second phase, a patient with stage T4aN0M0 IIIA ciliochoroidal melanoma of the left eye underwent hybrid photodynamic therapy two days prior to enucleation of the eyeball as a preventive measure against hematogenous metastases.

**Results.** Dosimetric control showed that optical light passes through the cadaveric sclerotic coat of the eye but suffers power loss, necessitating adjustments to the initial parameters to achieve an adequate therapeutic dose. Histological examination of the dissected scleral flaps (both lasered and intact) after transscleral photodynamic therapy showed no differences in the morphological structure of the two specimens. After hybrid photodynamic therapy in the patient with uveal melanoma, signs of partial thrombosis in the episcleral vessels at the base of the tumor and a decrease in the number of feeding intra-tumoral vessels were observed. Pathomorphological examination confirmed ciliochoroidal melanoma (spindle cell variant, type B, basal diameter — 1.7 cm, height — 1.7 cm) with minimal and maximal distances from the sclera to the necrotic zone of 0.3 mm and 0.5 mm, respectively, together

тела (веретенчаточный вариант, тип В, базальный диаметр — 1,7 см, высота — 1,7 см), с минимальным и максимальным расстоянием от склеры до зоны некроза в 0,3 мм и 0,5 мм, мелкоочаговыми некрозами, наличием фибрино-эритроцитарных тромбов в просветах части сосудов, расстояние от склеры до сосуда с фибрино-эритроцитарным тромбом — 6,0 мм.

**Выводы.** Перспективы применения транссклеральных подходов в гибридной ФДТ определяются проведенными экспериментально-морфологическими исследованиями, в результате которых установлена возможность безопасного прохождения лазерного фотодинамического излучения через склеральную оболочку глазного яблока, а также развития некротических изменений и тромбов во внутри-опухолевых сосудах меланомы цилиохориоидальной зоны после проведения гибридной ФДТ с ФС хлоринового ряда. Полученные данные могут являться обоснованием для использования транссклерального и гибридного подходов в ФДТ, как самостоятельных методов органосохранного лечения увеальной меланомы.

**Ключевые слова:** увеальная меланомы; меланомы хориоидеи; фотодинамическая терапия; офтальмоонкология; гибридная фотодинамическая терапия; лазеры в офтальмологии

**Для цитирования:** Самкович Е.В., Бойко Э.В., Панова И.Е., Воробьев С.Л., Быховский А.А., Масиан Е.А. Экспериментально-морфологическое обоснование подходов к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 325-333.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333

✉ Контакты: Самкович Елена Владиславовна, e.samkovich@mail.ru

## Введение

Увеальная меланомы (УМ) является наиболее частым и опасным для жизни внутриглазным злокачественным новообразованием. Заболеваемость варьирует в диапазоне от 0,7 до 1,1 на 100 тыс. населения. По данным различных авторов, частота метастазирования достигает 50 % в различные сроки после установления диагноза [1–3].

В последние годы отмечается повышенный интерес к экспериментально-клиническому изучению фотодинамической терапии (ФДТ) как перспективного направления в лечении злокачественных новообразований [4–7]. По современным представлениям, механизм действия ФДТ с использованием препаратов хлоринового ряда основан на селективной аккумуляции введенных в организм фотосенсибилизирующих препаратов в клетках с повышенной митотической активностью (в опухолевых клетках, эндотелии новообразованных сосудов и др.). Последующее облучение патологического очага светом с соответствующей длиной волны индуцирует фотохимические реакции в сенсибилизированных клетках и тканях с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к токсическому повреждению патологически измененных клеток. Однако до сих пор остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения, и ответы на которые, возможно, откроют новые

with focal necroses and fibrin-erythrocytic thrombi in the lumens of some vessels, with a distance of 6.0 mm from the sclera to the vessel containing a fibrin-erythrocytic thrombus.

**Conclusion.** The prospects of using transscleral approaches in hybrid photodynamic therapy are supported by experimental morphological studies that have demonstrated the safe passage of laser photodynamic radiation through the sclerotic coat of the eye, as well as the development of necrotic changes and blood clots in the intra-tumoral vessels of ciliochoroidal melanoma after hybrid photodynamic therapy with chlorin-based photosensitizers. The findings provide justification for employing transscleral and hybrid approaches in photodynamic therapy as independent methods for organ-sparing treatment of uveal melanoma.

**Keywords:** uveal melanoma; choroidal melanoma; photodynamic therapy; ophthalmic oncology; hybrid photodynamic therapy; lasers in ophthalmology

**For Citation:** Elena V. Samkovich, Ernest V. Boiko, Irina E. Panova, Sergey L. Vorobiev, Arseny A. Bikhovsky, Elizaveta A. Masian. Experimental and morphological justification of approaches to hybrid photodynamic therapy of uveal melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 325-333. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333.

аспекты в понимании и применении метода [6, 8].

Свойства пропускания–поглощения тканей глаза и их оптическая плотность хорошо изучены и описаны в ряде работ [9, 10]. Однако создаваемые новые условия (накопление фотосенсибилизатора, лазерное излучение) приводят к изменениям в тканях глаза и в оказываемых эффектах на патологический очаг. В литературе представлена лишь единичная публикация, посвященная изучению патоморфологических изменений УМ после ФДТ [4]. Ю.А. Белым с соавт. (2007) проводилось исследование морфоструктурных изменений меланомы сосудистой оболочки при проведении транспупиллярной ФДТ. Пациенту с меланомой хориоидеи большого размера через 5 дней после транспупиллярной ФДТ с ФС хлоринового ряда была выполнена энуклеация глазного яблока. При проведении патоморфологического исследования авторами был установлен субтотальный некроз (80 %) опухолевой ткани [4].

Особенности лазерного излучения ФДТ с длиной волны 662 нм, соответствующей максимуму полосы поглощения введенного хлоринового фотосенсибилизатора (ФС) при воздействии на патологический очаг, а также способность склеральной оболочки пропускать лазерное излучение, позволяют применять данный метод лечения не только транспупиллярно, но и транссклерально.

В ряде фундаментальных работ, посвященных изучению возможности транссклеральной лазерной терапии *in vitro* на энуклеированных свиных глазах, *in vitro* на изолированных трупных глазах, *in vivo* на глазах кроликов, а также *in vitro* на модели внутриглазных новообразований (препарат «склера-сосудистая» бычьего глаза), по данным патоморфологических исследований, было установлено, что излучение различных длин волн ( $\lambda = 0,81, 1,32, 2,09 \mu\text{m}$ ) диодного лазера обладает высокой глубиной проникновения через склеральную оболочку, приводя к деструктивным повреждениям глуболежащих тканей. Авторами были определены оптимальные временные и энергетические параметры лазерного излучения и установлена зависимость получаемых эффектов от толщины фиброзной оболочки глаза, что требовало корректировки энергетических показателей в зависимости от локализации процесса (периферические/центральные отделы) [11, 16, 17]. Вместе с тем до настоящего времени в мировой литературе отсутствуют данные о проведении вышеописанных исследований в области ФДТ ( $\lambda = 0,66 \mu\text{m}$ ), в т. ч. по оценке патоморфологических изменений энуклеированных глаз с УМ после транссклеральной и комбинированной ФДТ. Изучение патоморфоза в опухоли позволит, с одной стороны, оценить эффективность метода, а с другой, более детально изучить механизмы и точки приложения ФДТ. Цель — обосновать применение транссклерального подхода к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы на основе экспериментально-морфологического исследования.

### Материалы и методы

На первом этапе исследования экспериментально оценивалась проникающая способность лазерного фотодинамического излучения при прохождении через склеральную оболочку кадаверного глазного яблока человека в условиях глазного тканевого банка Санкт-Петербургского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (рис. 1, а). Оценка дозиметрических показателей проводилась на лазерной установке «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия), длина волны 662 нм, с применением устройства PDI-01 для дозиметрии мощности излучения (Вт) («Алком Медика», Россия). На экране лазерного аппарата устанавливалась исходная мощность излучения, которая соответствовала 0,17 Вт, после чего осуществлялась проверка установленных параметров. В качестве источника излучения использовался транссклеральный зонд — наконечник с рабочим диаметром 5 мм (патент РФ на полезную

модель № 228731). Данный зонд изготовлен на основе стандартного транссклерального зонда (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2017/5438 от 31.03.2017) (рис. 1, б).

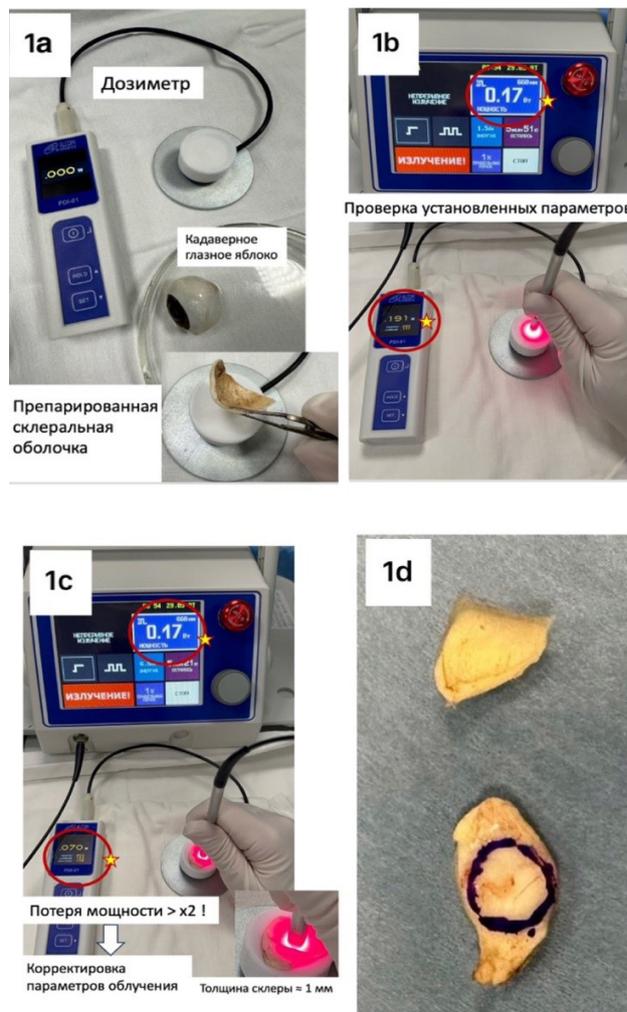


Рис. 1. а — кадаверное глазное яблоко, препарированная склеральная оболочка. Дозиметр для проведения замеров мощности лазерного излучения; б — дозиметрическая проверка установленных параметров без использования склеральной оболочки (транссклеральный зонд — 5 мм); в — дозиметрия со склеральной оболочкой (транссклеральный зонд — 5 мм); д — препарированные лоскуты склеры. Макропрепарат. 1. фрагмент склеры 1,5 × 0,5 см; в центральной части отмечена зона воздействия дм — 0,5 см; 2. фрагмент склеры 0,7 × 0,5 см.  
Fig. 1. а — cadaveric eyeball, dissected sclerotic coat. Dosimeter for measuring laser power; б — dosimetric verification of the established parameters without using the sclerotic coat (5 mm transscleral probe); в — dosimetry of the sclerotic coat (5 mm transscleral probe); д — dissected scleral flaps. Macro slides. 1. scleral fragment 1.5 × 0.5 cm; in the central part the impact zone is marked dm 0.5 cm; 2. scleral fragment 0.7 × 0.5 cm

После проведения лазерного облучения препарированного склерального лоскута кадаверного глазного яблока человека, биологический материал в объеме склеры с выделенной маркером зоной воздействия и контрольным лоскутом (непораженным лазерным излучением) были подвергнуты морфологическому исследованию (рис. 1, д).

На втором этапе исследования у пациента В. (53 года) с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA стадии левого глаза было выполнено хирургическое лечение в объеме гибридной ФДТ с последующей энуклеацией глазного яблока. На основании данных клинико-инструментальной диагностики было установлено, что максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) составляла 0,5, внутриглазное давление (ВГД) — 13 мм рт. ст. (пневмотонометрия), отмечалось выпадение половины поля зрения в соответствии с локализацией опухоли (рис. 2, а). При биомикроскопии на поверхности глазного яблока, в его наружных отделах (проекция основания опухоли), определялись расширенные и извитые эписклеральные сосуды (рис. 2, b). В цилиохориоидальной зоне, за хрусталиком, визуализировалось объемное, высокопроминирующее, пигментированное новообразование с бугристой поверхностью (с 13 до 19 ч.), экссудативная отслойка сетчатки (рис. 2, с, d).

При проведении комплексного ультразвукового исследования (УЗДГ) с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК), элевация (толщина) опухоли составляла 16,3 мм, максимальный диаметр основания 15,2 мм, в режиме ЦДК картировались множественные цветные потоки (сосуды) в проекции опухоли смешанного характера, кровотоков среднескоростной, высокорезистентный (гиперваскулярный характер кровоснабжения опухоли) (рис. 2, e, f).

Учитывая клинико-инструментальные данные, в соответствии с клиническими рекомендациями по УМ, пациенту было рекомендовано проведение энуклеации глазного яблока с формированием опорно-двигательной культи [15]. С учетом наличия расширенных эписклеральных сосудов в основании опухоли, а также результатов УЗДГ с ЦДК (гиперваскулярный характер кровоснабжения УМ) с целью профилактики гематогенного метастазирования в качестве предварительного этапа (за 2 суток до энуклеации) была выполнена гибридная фотодинамическая терапия. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. Пациентом было подписано информированное согласие на лечение.

### Методика гибридной ФДТ

Свойства лазерного излучения с длиной волны 662 нм, способного проникать через склеру, а также возможности транспупиллярного подхода послужили основанием для разработки технологии гибридного лазерного воздействия [12]. Фотодинамическая терапия проводилась на лазерной установке «АЛОД-01» («Алком Меди-

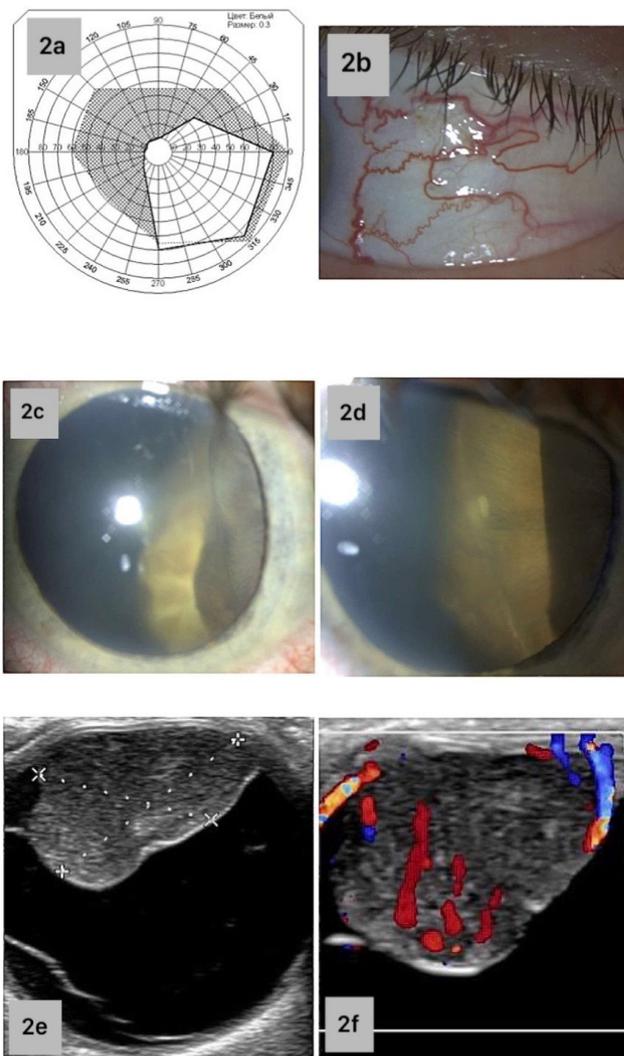


Рис. 2. а — поле зрения левого глаза пациента В; b — расширенные эписклеральные сосуды в проекции основания опухоли; с — биомикроскопия левого глазного яблока при взгляде прямо, в правой части фото — вершина опухоли; d — биомикроскопия левого глазного яблока при взгляде влево, в правой половине изображения — поверхность опухоли; e — ультразвуковое исследование левого глазного яблока в режиме серого сканирования, в верхней части изображения — объемное образование цилиохориоидальной зоны; f — ультразвуковое исследование опухоли цилиохориоидальной зоны в режиме цветового доплеровского картирования. Гиперваскулярный характер кровотока (множественные цветные потоки в проекции опухоли)

ка», Россия), длина волны — 662 нм, с применением ФС хлоринового ряда «Фотолон» / «Фоторан» в расчете 1,0 мг/кг веса.

Методика заключается в транспупиллярном и трансклеральном воздействии на опухоль в ходе одной лечебной сессии. Пациенту внутривенно капельно за 3 ч. до операции вводится хлори-

новый ФС «Фотолон» / «Фоторан» в расчете 1,0 мг/кг веса (в соответствии с инструкцией по введению препарата). В операционной до начала лечения при помощи дозиметра проводится измерение лазерного излучения, которое должно соответствовать установленным параметрам (мощность, плотность мощности, плотность энергии) на экране лазерного аппарата. В условиях общей анестезии в операционной осуществляют конъюнктивальный доступ и транспупиллярную диафаноскопию для маркировки границ основания опухоли. Далее выполняют лазерное облучение ложа опухоли по маркированным границам транссклеральным зондом-наконечником. Опухоль облучают последовательно, полями диаметром от 3 до 6 мм, концентрично по направлению от центра к периферии новообразования, с перекрытием соседних полей на 10–15 % площади и с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от определяемой границы опухоли. По завершении транссклеральной ФДТ проводят транспупиллярный этап в условиях мириаза с использованием широкопольных офтальмологических линз. Диаметр пятна лазерного излучения, мощности, плотности мощности и плотности энергии определяются индивидуально с учетом общей площади опухоли, зоны воздействия и степени пигментации меланомы, а также в тестовом режиме при появлении реакции на поверхности опухоли через одну минуту от начала лечения. Диапазон диаметра пятна лазерного излучения варьирует от 2 до 5 мм, диапазон мощности — от 0,1 Вт до 0,4 Вт, диапазон плотности мощности — от 0,300 до 0,400 Вт/см<sup>2</sup>, диапазон плотности энергии — от 200 до 250 Дж/см<sup>2</sup>. По окончании операции накладывают рассасывающийся шов на конъюнктиву (викрил 8:0).

### Результаты

На первом этапе данного исследования, при проведении дозиметрического контроля, в ходе ФДТ с транссклеральным зондом-наконечником было установлено, что оптический свет проходит через кадаверную склеральную оболочку глазного яблока, однако имеет потери мощности. Так, при установленных на экране прибора параметрах 0,17 Вт, максимальная мощность на выходе через склеру составляла 0,07 Вт, что демонстрирует потерю энергетических параметров в 2,5 раза и соответственно требует корректировки исходных характеристик облучения для достижения адекватной лечебной дозы (плотности энергии) (рис. 1, с).

В результате гистологического исследования препарированных склеральных лоскутов (пораженного лазерным излучением и интактного лоскута склеры) при использовании стандартных

окрасок, а также дополнительных (PAS-реакции и трихром по Массону), удалось установить, что после проведения транссклеральной ФДТ не наблюдалось отличий в морфологической структуре двух гистологических препаратов. 1. Фрагмент склеры с равномерным распределением и толщиной коллагеновых волокон (трихром по Массону), сохраненной структурой капилляров и нервных стволиков, немногочисленными меланофагами без признаков воспаления, некроза, дезорганизации и дистрофии коллагеновых волокон, кровоизлияний, патологических включений (PAS-реакция) (рис. 3, а). 2. Фрагмент склеры с равномерным распределением и толщиной коллагеновых волокон без признаков воспаления (рис. 3, б). Заключение: фрагменты пораженной и непораженной частей склеры с сохранением типичной гистоархитектоники, микроваскуляризации и иннервации с немногочисленными меланофагами в зоне воздействия ФДТ.

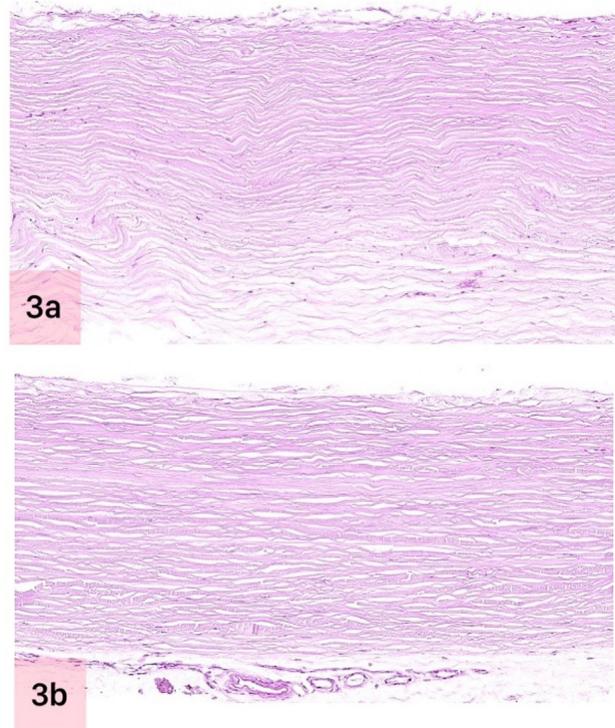


Рис. 3. а — склера после ФДТ, зона воздействия, равномерное окрашивание без патологических включений, PAS-реакция, ув. 100; б — нормальная склера, равномерное окрашивание, PAS-реакция, ув. 200

Fig. 3. a — Sclerotic coat after PDT, zone of exposure, uniform colouring without pathological inclusions, PAS reaction,  $\times 100$ ; b — Normal sclerotic coat, uniform colouring, PAS reaction,  $\times 200$

На третьем этапе исследования после проведения гибридной ФДТ у пациента В. (53 года) с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA левого глаза на следующие сутки после операции отмечались признаки частичного тромбоза эписклеральных приводящих сосудов в проекции основания опухоли (рис. 4, а). По данным комплексного УЗДГ, определялось

уменьшение количества питающих внутриопухолевых сосудов (рис. 4, b). На вторые сутки после гибридной ФДТ пациенту была выполнена энуклеация глазного яблока с формированием опорно-двигательной культи по общепринятой методике. Энуклеированный глаз был направлен на патоморфологическое исследование.

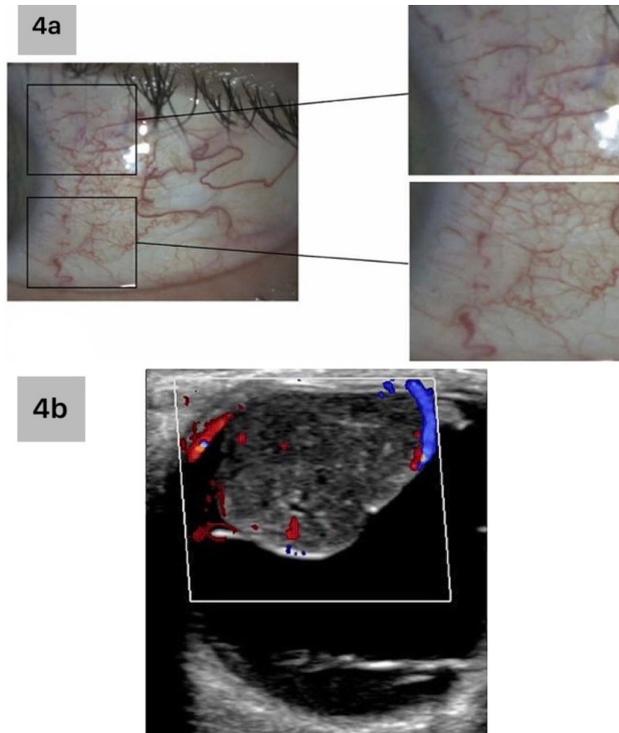


Рис. 4. а — эписклеральные сосуды после гибридной ФДТ; б — ультразвуковое исследование опухоли цилиохориоидальной зоны в режиме цветового доплеровского картирования после гибридной ФДТ. Гиповаскулярный характер кровотока (единичные цветные потоки в проекции опухоли)  
Fig. 4. a — Episcleral vessels after hybrid PDT; b — Ultrasound examination of the tumor in the ciliochoroidal zone in color Doppler mapping mode after hybrid PDT. Hypovascular blood flow (single colored streams in the tumor projection)

Проведенное патоморфологическое исследование левого глаза пациента В. (53 года) с меланомой цилиохориоидальной зоны T4aN0M0 IIIA продемонстрировало, что удаленная опухоль являлась пигментной меланомой цилиарного тела (веретенноклеточный вариант, тип В, базальный диаметр — 1,7 см, высота — 1,7 см, митотическая активность — 3 митоза на 1 мм<sup>2</sup>), с начальными признаками инвазии в склеру, с минимальным и максимальным расстоянием от склеры до зоны некроза в 0,3 мм и 0,5 мм соответственно, мелкоочаговыми некрозами, очаговым центральным кровоизлиянием с перифокальными микро-некрозами, наличием фибрино-эритроцитарных тромбов в просветах части сосудов, расстояние от склеры до сосуда с фибрино-эритроцитарным тромбом составило 6,0 мм (рис. 5, а-с, 6, а-б). Достоверных признаков сосудистой и периневральной инвазии, поражения зрительного нерва, экстрасклерального роста не обнаружено.

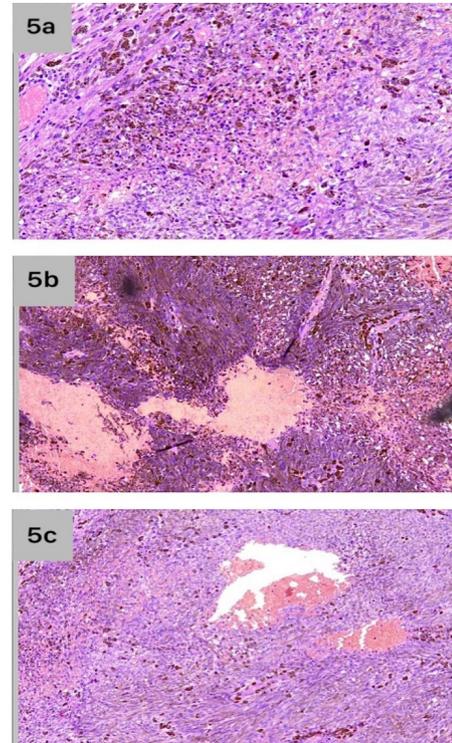


Рис. 5. а — очаговые некрозы в опухоли. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200; б — кровоизлияния и перифокальные микро-некрозы в опухоли. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 100; с — очаговые кровоизлияния, в левой части фото — очаговый некроз. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 100  
Fig. 5. a — Focal necrosis within the tumor. H&E stain,  $\times 200$ ; b — Hemorrhages and perifocal micro-necrosis in the tumor. H&E stain,  $\times 100$ ; c — focal hemorrhages, focal necrosis in the left part of the image. H&E stain,  $\times 100$

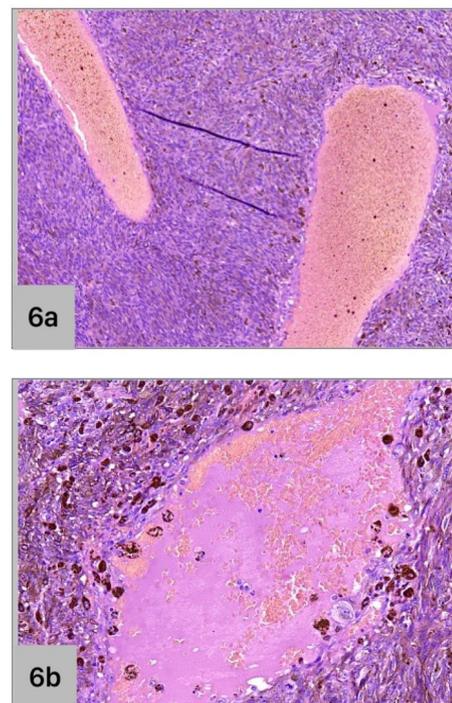


Рис. 6. а — фибрино-эритроцитарные тромбы в просветах опухолевых сосудов. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 100; б — фибрино-эритроцитарный тромб в просвете сосуда в опухоли. Окраска: гематоксилин-эозин, ув. 200  
Fig. 6. a — Fibrin-erythrocytic clots in the lumen of tumor vessels. H&E stain,  $\times 100$ ; b — Fibrin-erythrocytic clots in the lumens of tumor vessels. H&E stain,  $\times 200$

## Обсуждение

ФДТ представляет собой сочетание фотосенсибилизатора и лазерного излучения, взаимодействие которых приводит к прямому цитотоксическому действию на опухолевый субстрат, обладает антиангиогенным эффектом по отношению к внутриопухолевым сосудам, приводя к их тромбозу, а также к активации иммунного ответа [6, 8]. Фотодинамическому воздействию, как правило, подвергается видимая часть опухоли с «обработкой» ее поверхности или вершины, однако в офтальмоонкологии применим и двусторонний подход в виде облучения опухоли, как со стороны ее поверхности (вершины), так и со стороны основания. Единичные работы, посвященные транссклеральному подходу в ФДТ, явились теоретическими предпосылками к экспериментальному обоснованию и внедрению в клиническую практику транссклерального и гибридного подходов ФДТ, которые призваны обеспечить усиление эффекта и увеличение глубины поражения опухолевой ткани [8, 13].

Фотодинамическую терапию с препаратами хлоринового ряда разрешено использовать в клинической практике для лечения УМ, однако подобных работ в отношении транссклерального воздействия ранее не проводилось. Исследования по дозиметрическому контролю и морфологическому изучению состояния склеры после транссклерального лазерного фотодинамического воздействия выполнены впервые. Представленные результаты подтверждают положение о том, что лазерное излучение с длиной волны 662 нм способно проникать через склеральную оболочку глазного яблока без повреждения ее структуры.

Результаты клинического наблюдения пациента с меланомой цилиохориоидальной локализации, продемонстрированного нами, свидетельствуют, что после проведения гибридной ФДТ в увеальной меланоме формируются очаги некроза и кровоизлияния в непосредственной близости от склеры (в 0,3 мм и 0,5 мм соответственно). В данном аспекте отдельного внимания заслуживают первые экспериментально-клинические работы, посвященные обоснованию применения метода транссклеральной гипертермии внутриглазных новообразований, в ходе которых морфологически была установлена деструкция опухолевой ткани на глубину до 4 мм без появления признаков механического повреждения склеральной ткани. Полученные авторами результаты демонстрируют безопасность и эффективность транссклеральной лазерной терапии в офтальмоонкологии [11, 17, 18].

При проведении морфологического исследования удаленного глазного яблока с УМ на-

блюдалось также и развитие тромбов в сосудах опухолевой ткани на глубине не менее 6,0 мм при максимальной толщине опухоли — 17 мм. Данный факт позволяет судить об эффективности данного метода лечения УМ, а также о потенциальной возможности его применения в качестве превентивной меры в отношении гематогенного метастазирования. Исследования ряда других авторов также свидетельствуют об избирательном повреждении эндотелия микроциркуляторного русла в ранние сроки после ФДТ [14].

В ходе ранее проводимого исследования, посвященного изучению морфологических изменений меланомы сосудистой оболочки после транспупиллярной ФДТ, было установлено, что значительное повреждение опухоли отмечалось со стороны ее верхушки, нежели основания, со стороны склеры сохранялись неповрежденные клетки и сосуды [4]. Полученные авторами результаты определяют необходимость применения двустороннего (гибридного) лазерного воздействия, которое позволит повысить эффективность лечения, в т. ч. при УМ больших размеров, приводя к нарушению кровоснабжения и структуры опухоли, как в ее основании, так и на вершине.

## Выводы

Перспективы применения транссклеральных подходов в гибридной ФДТ определяются проведенными экспериментально-морфологическими исследованиями, в результате которых установлена возможность безопасного прохождения лазерного фотодинамического излучения через склеральную оболочку глазного яблока, а также развития некротических изменений и тромбов во внутриопухолевых сосудах меланомы цилиохориоидальной зоны после проведения гибридной ФДТ с ФС хлоринового ряда.

Дозиметрический контроль и детальное изучение морфологических изменений в опухоли необходимы для более глубокого понимания механизмов ФДТ и разработки новых, более эффективных стратегий и режимов воздействия. Полученные данные могут являться обоснованием для использования транссклерального и гибридного подходов в ФДТ как самостоятельных методов органосохранного лечения увеальной меланомы.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

### *Финансирование*

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>.

### Funding

The research was supported by a grant from the Russian Scientific Foundation № 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>.

### Соблюдение правил биоэтики

Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 4/24 от 24.10.2024).

### Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the FSBSI Institute of Experimental Medicine (Protocol No. 4/24 of 24.10.2024).

### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Самкович Е.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Бойко Э.В. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных;

Панова И.Е. — идея публикации, разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, анализ и интерпретация данных;

Воробьев С.Л. — оценка результатов гистологического исследования, написание текста статьи;

Быховский А.А. — сбор материала исследования, написание текста статьи;

Масиан Е.А. — сбор материала исследования, техническое редактирование, оформление библиографии.

### Authors' contributions

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.

Samkovich E.V. suggested the idea for publication, developed the research design, processed the material, assessed the research results, drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Boiko E.V. suggested the idea for publication, developed the research design, assessed the research results analyzed and interpreted the data;

Panova I.E. suggested the idea for publication, developed the research design, assessed the research results, analyzed and interpreted the data;

Vorobiev S.L. evaluated the results of histological examination, drafted the text of the article;

Bikhovsky A.A. collected the research material, drafted the text of the article;

Masian E.A. collected the research material, did the technical editing, and prepared the reference list.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Damato B., Eleuteri A., Taktak A.F., Coupland S.E. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research*. 2011; 30(5): 285-95.-DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003.
- Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемдзян Э.Г. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. Альманах клинической медицины. 2017; 45(4): 321-325.-DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325. [Grishina E.E., Lerner M.Y., Gemdzyan E.G. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017; 45(4): 321-325.-DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325. (In Rus)].
- Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М.: Медицина. 2002; 424 (илл). [Brovkina A.F. Ophthalmic oncology. M.: Medicine. 2002; 424(ill). (In Rus)].
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., et al. Морфологическое изучение фотодинамических эффектов с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека. *Вестник ОГУ*. 2007; 78: 19-22.-URL: <http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/4123/lang/0>. [Beliy Yu.A., Tereshchenko A.V., Volodin P.L., et al. Morphological study of photodynamic effects with photosensitizer "Photoditazine" on the structure of melanoma of the human ocular vasculature. *Vestnik OGU*. 2007; 78: 19-22.-URL: <http://vestnik.osu.ru/doc/1033/article/4123/lang/0>. (In Rus)].
- Науменко Л.В. Пятилетние результаты комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров. *Здравоохранение*. 2021; (8): 68-76. [Naumenko L.V. Five-year results of combined treatment of patients with melanoma of the ocular vasculature of large sizes. *Zdravookhranenie*. 2021; (8): 68-76. (In Rus)].
- Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия. Современное состояние проблемы. *Лазерная медицина*. 2021; 25(3S): 36. [Stranadko E.F. Photodynamic therapy. Current state of the problem. *Laser Medicine*. 2021; 25(3S): 36. (In Rus)].
- Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В., Свистунова Е.М. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении меланомы хориоидеи. *Вопросы онкологии*. Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2023». 2023; 69(3S): 505-507.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/issue/view/62/31>. [Samkovich E.V., Panova I.E., Boyko E.V., Svistunova E.M. Photodynamic therapy in the combined treatment of choroidal melanoma. Issues of oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. Proceedings of the IX St. Petersburg International Cancer Forum "White Nights 2023". 2023; 69(3S): 505-507. -URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/issue/view/62/31>. (In Rus)].
- Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии. Под ред. проф. Х.П. Тахчиди. Калуга: МНТК «Микрохирургия глаза». 2008; 288(илл). [Tereshchenko A.V., Beliy Yu.A., Volodin P.L., Kaplan M.A. Photodynamic therapy with photosensitizer "Photoditazine" in ophthalmology. Ed. by Prof. H.P. Takhchidi. Kaluga: ISTC "Eye Microsurgery". 2008; 288(ill). (In Rus)].
- Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Изд. Саратовского университета. 1998: 384.-DOI: 10.23682/103652. [Tuchin V.V. Lasers and fiber optics in biomedical research. Ed. of Saratov University. 1998: 384.-DOI: 10.23682/103652. (In Rus)].
- Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E., et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology*. 1994; 101(1): 89-99.
- Бойко Э.В., Шишкин М.М., Сухотерина Е.Г., Куликов А.Н. Возможности диодлазерной транссклеральной ретинопексии (в сравнении с криопексией) в витреоретинальной хирургии. *Офтальмохирургия и терапия*. 2001; 1(1): 47-52. [Boiko E.V., Shishkin M.M., Sukhoterina E.G., Kulikov A.N. Possibilities of diode laser transscleral

- retinopexy (in comparison with cryopexy) in vitreoretinal surgery. *Ophthalmosurgery & Therapeutics*. 2001; 1(1): 47-52. (In Rus)].
12. Бойко Э.В., Панова И.Е., Самкович Е.В. Способ органосохраняющего лечения меланомы хориоидеи на основе применения гибридной фотодинамической терапии. Патент РФ на изобретение No. 2785609/ 09.12.2022. Bulletin No. 34.-URL: [https://fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet](https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet) (01.06.2023). [Boiko E.V., Panova I.E., Samkovich E.V. Sposob organosohranyayushchego lecheniya melanomy horioidei na osnove primeneniya gibridnoj fotodinamicheskoy terapii. Patent RUS № 2785609/ 09.12.2022. Byul. № 34.-URL: [https://fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet](https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet) (01.06.2023) (In Rus)].
  13. Лихванцева В.Г., Аюпян В.С., Султанова Э.О. Способ органосохраняющего лечения внутриглазных опухолей. Патент РФ на изобретение № 2452444 / 10.06.2012. Бюл. № 16. [Likhvantseva V.G., Nakobyan V.S., Sultanova E.O. Method of organ preserving treatment of intraocular tumors. Russian Federation patent for invention № 2452444 / 10.06.2012. Bulletin No. 16. (In Rus)].
  14. Castellani A., Pace G.P., Concioli M.J. Photodynamic effect of hematoporphyrin on blood circulation. *J Path Bact.* 1963; 86: 99-102.
  15. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Уvealная меланома». 2020.-URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec> [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Uveal melanoma”. 2020.-URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec> (In Rus)].
  16. Berezin Yu.D., Eremenko S.A., Boiko E.V. Monte Carlo method in the mathematical simulation of the laser-induced transscleral hyperthermia of intraocular neoplasms. *J Opt Technol.* 2000; 67: 247.
  17. Berezin Y.D., Eremenko S.A., Malinin B.G., et al. (1999). Experimental study of endoscleral and transscleral actions of IR radiation of diode, neodymium, and holmium lasers on the retina of the eye. *J Opt Technol.* 1999; 66(12): 1040.
- Поступила в редакцию / Received / 25.10.2024  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 28.11.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

**Сведения об авторах / Author Information / ORCID**

Елена Владиславовна Самкович / Elena V. Samkovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>, SPIN: 3776-0789.

Эрнест Витальевич Бойко / Ernest V. Boiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>, SPIN: 7589-2512.

Ирина Евгеньевна Панова / Irina E. Panova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>, SPIN: 1215-4238.

Сергей Леонидович Воробьев / Sergey L. Vorobiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>, SPIN: 5920-0603.

Арсений Андреевич Быховский / Arseny A. Bikhovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1559-2793>, SPIN: 9995-6968.

Елизавета Антоновна Масиан / Elizaveta A. Masian / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7495-1181>, SPIN: 1745-5082.

