

© *Е.В. Самкович¹, И.Е. Панова^{1,2,3}, Э.В. Бойко^{1,2,3}, С.Л. Воробьев⁴,
 Е.С. Калашникова⁴, Л.А. Инсаркина^{1,2}, С.Б. Шевченко^{5,6}*

Ультразвуковые характеристики увеальной меланомы в корреляции с морфологическими данными при проведении фотодинамической терапии с хлорином еб

¹Федеральное 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

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

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

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

⁵Ассоциация «Российский дом международного научно-технического сотрудничества», Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© *Elena V. Samkovich¹, Irina E. Panova^{1,2,3}, Ernest V. Boiko^{1,2,3}, Sergey L. Vorobiev⁴, Elizaveta S. Kalashnikova⁴, Lyubov A. Insarkina^{1,2}, Sergey B. Shevchenko^{5,6}*

Ultrasonographic Characteristics of Uveal Melanoma Correlated with Histopathological Findings Following Photodynamic Therapy with Chlorin e6

¹S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, the Russian Federation

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

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵The Russian House of International Scientific and Technical Cooperation, Moscow, the Russian Federation

⁶Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, the Russian Federation

Цель. Провести анализ ультразвуковых характеристик увеальной меланомы в сопоставлении с данными морфологического исследования после фотодинамической терапии с хлорином еб.

Материалы и методы. В исследование включены 19 пациентов с увеальной меланомой. Больным, которым исходно была показана энуклеация ввиду больших размеров новообразования, из-за отказа от нее в качестве альтернативы первым этапом комбинированного лечения выполнена фотодинамическая терапия (ФДТ) (транссклеральная — одному, гибридная — пяти, транспупиллярная — 13). При отсутствии положительной динамики или при изменении решения пациента вторичная энуклеация выполнена в сроки от 0,25 до 1,5 (0,85 ± 0,49) мес. Для оценки эффективности лечения проводилось комплексное ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и эходенситометрией. Патоморфологическое исследование меланомы включало оценку морфологического варианта, степени некроза, выявление признаков расстройства кровообращения (тромбов), инвазии в склеру, митотической активности, степени васкуляризации опухоли.

Результаты. По данным гистологического анализа, у 14 пациентов опухоль имела веретенчатое строение,

Aim. To correlate ultrasonographic features of uveal melanoma with histopathological findings following photodynamic therapy (PDT) with chlorin e6.

Materials and Methods. The study included 19 patients with uveal melanoma. For patients who were initially recommended for enucleation due to the large size of the neoplasm but refused, PDT was performed as the first stage of combined treatment (transscleral in 1 patient, hybrid in 5, transpupillary in 13). In the absence of positive dynamics or upon the patient's change of decision, secondary enucleation was performed within 0.25 to 1.5 (0.85 ± 0.49) months. To assess treatment efficacy, a comprehensive ultrasound examination with color Doppler imaging (CDI) and acoustic densitometry was performed. Histopathological examination of the melanoma included assessment of the morphological type, degree of necrosis, identification of signs of circulatory disturbance (thrombi), scleral invasion, mitotic activity, and degree of tumor vascularization.

Results. Histology revealed spindle cell (n = 14), epithelioid (n = 2), and mixed (n = 3) cell types. Ultrasound and histopathological measurements showed excellent correla-

у двух — эпителиоидноклеточное, у трех — смешанный вариант. Выявлена высокая сопоставимость метрических параметров по данным УЗИ и морфологического исследования ($r_s = 0,89$ для высоты, $r_s = 0,91$ для диаметра; $p < 0,001$). Во всех случаях обнаружены некрозы опухолевой ткани, в 17 (89,5 %) — фибрино-эритроцитарные тромбы. Установлены статистически значимые корреляции: между исходной акустической плотностью и степенью некроза ($r_s = -0,59$, $p = 0,02$); между гиперваскулярным типом опухоли по данным ЦДК и наличием выраженной сосудистой сети при морфологическом исследовании ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$); между снижением акустической плотности в динамике (с $30,53 \pm 1,26$ до $25,97 \pm 0,83$ дБ, $\Delta -6,56 \pm 1,12$ дБ) и степенью некроза ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$). При транссклеральном и гибридном воздействии зоны некроза локализовались вплотную к склере (0,3–0,5 мм), тромбы — на расстоянии до 6,0 мм от склеры.

Выводы. Сопоставление ультразвуковых и морфологических данных показывает, что динамическое снижение акустической плотности и исходный гиперваскулярный характер кровотока являются значимыми предикторами некротических изменений и тромбоза внутриопухолевых сосудов после ФДТ. Полученные результаты обосновывают возможность использования эходенситометрии и доплерографии в качестве объективных критериев ранней оценки ответа на ФДТ.

Ключевые слова: увеальная меланома; меланома хориоидеи; фотодинамическая терапия; ультразвуковая диагностика; офтальмоонкология; морфологическая диагностика

Для цитирования: Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В., Воробьев С.Л., Калашникова Е.С., Инсаркина Л.А., Шевченко С.Б. Ультразвуковые характеристики увеальной меланомы в корреляции с морфологическими данными при проведении фотодинамической терапии с хлорином е6. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(4): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2660>

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

Введение

Увеальная меланома (УМ) — наиболее частое первичное злокачественное внутриглазное новообразование с риском метастазирования до 50 % в отдаленные сроки. Из-за скрытой локализации в 2/3 случаев УМ диагностируется на поздних стадиях, что затрудняет органосохраняющее лечение опухолей больших размеров [1, 2]. Несмотря на широкий арсенал существующих методов, поиск альтернативных подходов для локального контроля опухолей различной локализации остается актуальным.

В последние годы возрастает интерес к фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизаторами (ФС) хлоринового ряда [3–6]. Механизм действия ФДТ основан на селективном накоплении ФС в опухолевых клетках и эндотелии новообразованных сосудов с последующей активацией лазерным излучением, что приводит к генерации синглетного кислорода и свободных радикалов, вызывающих три основных противоопухолевых эффекта: прямое цитотоксическое повреждение клеток, тромбоз сосудов микроциркуляторного русла и активацию иммунного

ответа ($r_s = 0,89$ for tumor height, and $r_s = 0,91$ and diameter, $p < 0,001$). Necrosis was present in all cases; fibrin-erythrocyte thrombi were found in 17 eyes (89.5 %). Significant correlations were identified between: baseline acoustic density and degree of necrosis ($r_s = -0,59$, $p = 0,02$); hypervascular pattern on CDI and a pronounced vascular network on histology ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$); and the magnitude of decrease in acoustic density post-PDT (from $30,53 \pm 1,26$ dB to $25,97 \pm 0,83$ dB; $\Delta = -6,56 \pm 1,12$ dB) and the degree of necrosis ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$). In transscleral and hybrid PDT, necrotic zones were adjacent to the sclera (0.3–0.5 mm), while thrombi were located up to 6.0 mm from the sclera.

Conclusion. The comparison of ultrasound and morphological data shows that a dynamic decrease in acoustic density and the initial hypervascular nature of blood flow are significant predictors of necrotic changes and intratumoral vessel thrombosis after PDT. The obtained results justify the possibility of using acoustic densitometry and Doppler ultrasound as objective criteria for the early assessment of the response to PDT.

Keywords: uveal melanoma; choroidal melanoma; photodynamic therapy; ultrasound diagnostics; ocular oncology; morphological diagnostics

For Citation: Elena V. Samkovich, Irina E. Panova, Ernest V. Boiko, Sergey L. Vorobiev, Elizaveta S. Kalashnikova, Lyubov A. Insarkina, Sergey B. Shevchenko. Ultrasonographic characteristics of uveal melanoma correlated with histopathological findings following photodynamic therapy with chlorin e6. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(4): 00-00.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2660>

ответа [4, 5]. Однако даже при использовании всех доступных органосохраняющих методов в ряде случаев возникает необходимость во второй энуклеации, которая выполняется у 4,3–26,0 % пациентов [7–10].

Учитывая, что основные механизмы ФДТ направлены как на опухолевый субстрат, так и на сосудистое русло, комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) (серошкальное сканирование, цветное доплеровское картирование (ЦДК), эходенситометрия) является одним из ключевых методов оценки эффективности данного метода лечения [3, 4]. Изучение результатов УЗИ в параллели с морфологией необходимо для выявления предикторов ответа и разработки неинвазивных критериев эффективности [6, 10]. В доступной литературе имеются единичные публикации, основанные на клинических наблюдениях, посвященные патоморфологическим изменениям в глазах с УМ после ФДТ и лучевого лечения [6, 11, 12]. Однако в них не применялось сопоставление морфологического анализа с комплексным УЗИ, включающим эходенситометрию и ЦДК. *Цель* — провести анализ ультразвуковых характеристик УМ в сопоставлении с

данными морфологического исследования после ФДТ с хлорином е6.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 19 пациентов (19 глаз) с диагнозом УМ (меланома хориоидеи — 16 человек, меланома цилиарного тела — три), получавших лечение в Санкт-Петербургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» с 2018 по 2025 г. Распределение пациентов по стадиям TNM (8-е издание AJCC): T2aN₀M₀ — один, T2bN₀M₀ — один, T3aN₀M₀ — 11, T3bN₀M₀ — два, T4aN₀M₀ — три, T4bN₀M₀ — один. Средний возраст — 61,7 ± 13,8 года (от 38 до 78 лет), женщин — 12 (63,2 %), мужчин — семь (36,8 %). За период наблюдения признаков метастатического поражения не выявлено.

Всем пациентам исходно по клиническим рекомендациям была показана энуклеация глазного яблока ввиду больших размеров новообразования. Пациенты, отказавшиеся от энуклеации, подписали информированное согласие на органосохраняющее лечение, включающее ФДТ в качестве первого этапа с последующим планированием брахитерапии Ru-106/Rh-106. Всем им выполнена ФДТ (транспупиллярная (ТПФДТ) — 13, гибридная (ГБФДТ) — пяти, транссклеральная (ТСФДТ) — одному). Из-за отсутствия динамики, осложнений или изменения решения пациента брахитерапию не проводили. Выполнена вторичная энуклеация глазного яблока. Срок от ФДТ до энуклеации составил от 0,25 до 1,5 мес (0,85 ± 0,49 мес).

ФДТ проводили на лазерной установке «АЛОД-01» («Алком Медика», Россия), длина волны — 662 нм. За 3 ч до лазерного облучения внутривенно капельно вводили ФС-хлорин е6 «Фотолон»/«Фоторан» в дозе 1,0 мг/кг массы тела. Параметры воздействия: плотность мощности — 0,300–0,400 Вт/см², плотность энергии — 200–250 Дж/см². При транссклеральном доступе использовали зонды-наконечники,

параметры воздействия корректировали с учетом коэффициента пропускания склеры (энергия увеличивалась вдвое). ГБФДТ включала последовательное (сначала транспупиллярное, затем — транссклеральное) облучение в ходе одной лечебной сессии.

Пациентам до лечения и в динамике перед энуклеацией выполняли УЗИ на сканере Philips Affinity 50 (Philips Ultrasound, США) линейным датчиком L15-7iо (частота — 7–15 МГц). Оценивали метрические параметры в серошкальном режиме, характер внутриопухолевого кровотока в режиме ЦДК: гиперваскулярный (множественные цветовые сигналы), гиповаскулярный (единичные сигналы), аваскулярный (отсутствие сигналов), а также акустическую плотность (дБ) в стандартизованных условиях.

Энуклеированные глаза фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине. Изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование включало определение гистологического варианта, измерение высоты и диаметра опухоли, оценку степени некроза (в процентах от площади среза), наличие фибрино-эритроцитарных тромбов в просветах внутриопухолевых сосудов, инвазию в склеру, прорыв мембраны Бруха, вовлечение зрительного нерва, митотическую активность, а также выраженность сосудистой сети (оценивалась полуколичественно: слабая, умеренная, выраженная. Степень некроза (0–3): 0 — отсутствие, 1 — < 10 %, 2 — 10–50 %, 3 — >50 %. При наличии точных цифр использовали соответствующие значения. Также оценивали степень лечебного тканевого патоморфоза (по А. Mandard и соавт., 1994) и степень клеточного патоморфоза (по К. Becker и соавт., 2003) [13, 14].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета SPSS 26.0 (IBM Corp., США). Количественные данные представлены как M ± SD (при нормальном распределении) или Me (Q1; Q3). Для сравнения парных количественных показателей использовали t-критерий

Таблица 1. Сравнение метрических характеристик опухоли по данным УЗИ и морфологического анализа (n = 19)

Параметр	УЗИ (до лечения)	Гистологические размеры	p (t-тест)	r _s (Спирмен)	p (корреляция)
Высота, мм	9,82 ± 2,61	10,11 ± 3,38	0,37	0,89	< 0,001
Базальный диаметр, мм	14,37 ± 4,88	15,21 ± 4,35	0,28	0,91	< 0,001

Table 1. Comparison of ultrasound and histopathological tumor dimensions (n = 19)

Parameter	Ultrasound measurement (pre-treatment)	Histological measurement	p-value (paired t-test)	Spearman's ρ (r _s)	p-value (correlation)
Height, mm	9.82 ± 2.61	10.11 ± 3.38	0.37	0.89	< 0.001
Basal diameter, mm	14.37 ± 4.88	15.21 ± 4.35	0.28	0.91	< 0.001

Стьюдента для связанных выборок. Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проведено сопоставление метрических параметров опухоли по данным УЗИ и морфологического анализа энуклеированных глаз после ФДТ.

Средняя высота опухоли по УЗИ до лечения составила $9,82 \pm 2,61$ мм, по результатам морфологического исследования энуклеированных глаз — $10,11 \pm 3,38$ мм ($p = 0,37$). Базальный диаметр по УЗИ — $14,37 \pm 4,88$ мм, по гистологии — $15,21 \pm 4,35$ мм ($p = 0,28$). Коэффициенты корреляции Спирмена между инструментальными и морфологическими измерениями оказались высокими: для высоты $r_s = 0,89$ ($p < 0,001$), для диаметра $r_s = 0,91$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой сопоставимости метрических параметров (табл. 1).

Далее оценивали динамику УЗ-параметров (эходенситометрии и доплерографии) после ФДТ (табл. 2).

Как свидетельствуют результаты, представленные в табл. 2, исходная акустическая плотность опухолевой ткани в среднем составляла $30,53 \pm 1,26$ дБ (данные получены для 17 пациентов, у которых проводилась эходенситометрия перед ФДТ). В динамике перед энуклеацией отмечено статистически значимое снижение акустической плотности до $25,97 \pm 0,83$ дБ ($\Delta = -6,56 \pm 1,12$ дБ, $p < 0,01$ по парному t-тесту, $n = 12$ с доступными парными измерениями).

До лечения все опухоли имели гиперваскулярный тип кровотока; после ФДТ аваскуляризация отмечена в 78,9 % случаев, гиповаскулярный тип — в 15,8 %, гиперваскулярный сохранился у 5,3 % (табл. 2).

На следующем этапе исследования был проведен детальный анализ морфологических изменений в опухолевой ткани после ФДТ (табл. 3).

Согласно результатам гистологического исследования (табл. 3), у 14 пациентов (73,7 %) опухоль имела веретенноклеточное строение, у двух (10,5 %) — эпителиоидноклеточное, у трех (15,8 %) — смешанный вариант. Митотическая активность варьировала от одного до девяти митозов на 1 мм^2 (в среднем, $3,6 \pm 2,1$). Инвазия в склеру отмечена в 17 случаях (89,5 %), прорыв мембраны Бруха — в 16 (84,2 %). Признаки периневральной инвазии выявлены у пяти пациентов (26,3 %), вовлечение зрительного нерва — у 4 (21,1 %). Во всех глазах, независимо от морфологического варианта, после ФДТ наблюдались некрозы и тромбозы, в ряде случаев — фиброз и лимфогистиоцитарная инфильтрация.

При сопоставлении ультразвуковых и гистологических данных установлены статистически значимые корреляции. Так, исходная акустическая плотность отрицательно коррелировала со степенью некроза ($r_s = -0,59$; $p = 0,02$; $n = 17$). Степень снижения акустической плотности (Δ дБ) также показала отрицательную связь со степенью некроза ($r_s = -0,52$; $p = 0,04$; $n = 12$). Гиперваскулярный тип по ЦДК положительно коррелировал с наличием выраженной сосудистой сети при морфологическом исследовании ($r_s = 0,56$; $p = 0,03$). У 15 пациентов с аваскуляризацией после ФДТ тромбы обнаружены морфологически в 14 случаях (93,3 %). При этом

Таблица 2. Динамика ультразвуковых параметров после ФДТ

Параметр	До ФДТ	После ФДТ	Δ	p
Акустическая плотность, дБ	$30,53 \pm 1,26$	$25,97 \pm 0,83$	$-6,56 \pm 1,12$	$< 0,01$
Тип кровотока по ЦДК, n (%)				
Гиперваскулярный	19 (100 %)	1 (5,3 %)	–	$< 0,001$
Гиповаскулярный	0	3 (15,8 %)	–	
Аваскулярный	0	15 (78,9 %)	–	

Table 2. Changes in ultrasonographic parameters following PDT

Parameter	Pre-PDT	Post-PDT	Δ change	p-value
Acoustic density, dB	30.53 ± 1.26	25.97 ± 0.83	-6.56 ± 1.12	<0.01
Tumor vascularity pattern according to CDI, n (%)				
Hypervascular	19 (100 %)	1 (5.3 %)	–	<0.001
Hypovascular	0	3 (15.8 %)	–	
Avascular	0	15 (78.9 %)	–	

Таблица 3. Морфологические изменения в опухолевой ткани энуклеированных глаз после ФДТ

Морфологический признак	Значение
Наличие некрозов, n (%)	19 (100 %)
Степень некроза	От мелкоочаговых (< 10 %) до обширных (более 50 %)
Фибрино-эритроцитарные тромбы, n (%)	17 (89,5 %)
Гистологический вариант: веретенноклеточный/эпителиоидноклеточный/смешанный, n	14 / 2 / 3
Митотическая активность, митозов/мм ² (M ± SD)	3,6 ± 2,1
Инвазия в склеру, n (%)	17 (89,5 %)
Прорыв мембраны Бруха, n (%)	16 (84,2 %)
Периневральная инвазия, n (%)	5 (26,3 %)
Вовлечение зрительного нерва, n (%)	4 (21,1 %)

Table 3. Histopathological characteristics of enucleated eyes following PDT

Morphological feature	Finding
Presence of necrosis, n (%)	19 (100 %)
Extent of necrosis	Small focal (< 10%) to extensive (> 50%)
Fibrin-erythrocyte thrombi, n (%)	17 (89.5 %)
Histological type: spindle cell/epithelioid cell/mixed, n	14 / 2 / 3
Mitotic activity, mitoses/mm ² (M ± SD)	3.6 ± 2.1
Scleral invasion, n (%)	17 (89.5 %)
Bruch's membrane rupture, n (%)	16 (84.2 %)
Perineural invasion, n (%)	5 (26.3 %)
Optic nerve involvement, n (%)	4 (21.1 %)

корреляция между степенью редукции кровотока и наличием тромбов составила $r_s = 0,43$ ($p = 0,06$), что позволяет рассуждать о выраженной тенденции, однако не достигает уровня статистической значимости, вероятно, в связи с небольшим числом наблюдений, в которых сохранялся кровоток после ФДТ ($n = 4$).

При анализе различных доступов к патологическому очагу установлено, что при изолированной ТСФДТ (один пациент) и ГБФДТ (пять пациентов) зоны некроза располагались в непосредственной близости к склере (минимальное расстояние — 0,3–0,5 мм), а тромбы выявлялись в сосудах на расстоянии до 6,0 мм от склеры (в среднем, $4,2 \pm 1,8$ мм). В одном случае после ГБФДТ отмечены некрозы как со стороны основания, так и в центральных и апикальных отделах опухоли. При изолированной ТПФДТ (13 пациентов) некротические изменения чаще преобладали на вершине опухоли, тогда как в базальных отделах, прилежащих к склере, нередко сохранялись жизнеспособные клетки и внутриопухолевые сосуды.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует полученные закономерности.

Пациент П., 78 лет. УЗИ левого глаза — объемное новообразование 9 x 18 мм, гипervasкулярный тип. Акустическая плотность — 33,97 дБ (рис. 1).

Диагноз: меланома цилиохориоидальной зоны $T_{3b}N_0M_0$ ПВ-стадии. На основании решения консилиума, учитывая большие размеры опухоли, пациенту была показана энуклеация, от которой он отказался. В качестве попытки органосохраняющего лечения выполнена ГБФДТ с последующим планированием брахитерапии. Получено информированное согласие на лечение.

На следующий день после ФДТ по УЗИ наблюдались признаки частичного тромбоза внутриопухолевых сосудов. Акустическая плотность опухолевой ткани снизилась до 25,54 дБ. При контрольном обследовании через 1 мес. выявлено увеличение вторичной отслойки сетчатки и развитие гемофтальма (рис. 2). В связи с развившимися геморрагическими осложнениями, а также с учетом желания пациента выполнена энуклеация левого глаза.

Патоморфологическое исследование энуклеированного глаза: пигментная меланома хориоидеи, эпителиоидноклеточный вариант, с вовлечением цилиарного тела, базальный диаметр — 17,0 мм, высота — 8,0 мм, митотическая активность — четыре митоза на 1 мм². Очаговая инвазия — в склеру без экстраокулярного распространения, инвазия — в мембрану Бруха, очаговые некрозы (до 15 % площади опухоли), фибринозно-эритроцитарные тромбы в просветах сосудов на расстоянии 1,2 и 2,0 мм от

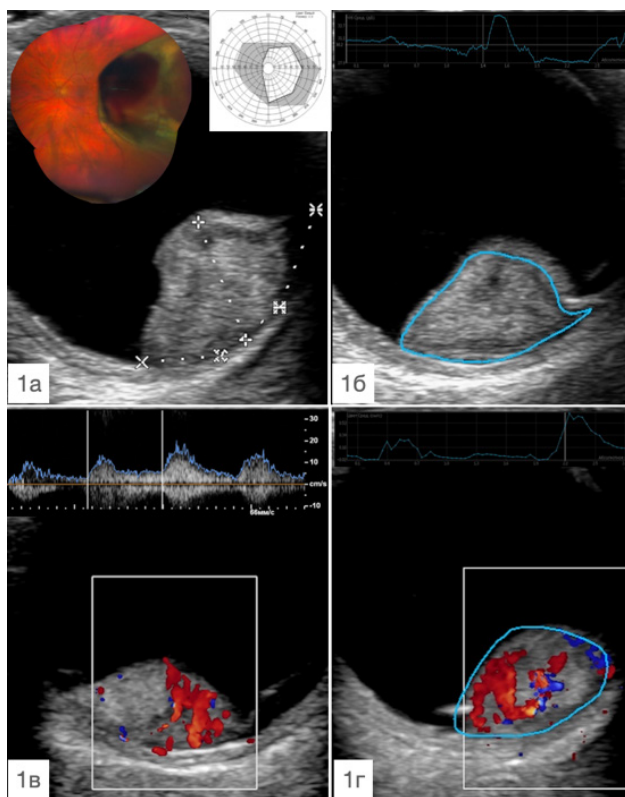


Рис. 1. Ультразвуковая и офтальмокопическая картина левого глаза пациента П. до лечения: 1а — офтальмокопическая картина, поле зрения, УЗИ в режиме серошкального сканирования (размеры опухоли — 9 × 18 мм); 1б — ультразвуковая гистография (акустическая плотность — 33,97 дБ); 1в — УЗИ в режиме ЦДК (множественные ЦП); 1г — ультразвуковая гистография в режиме ЦДК (33,97 дБ)

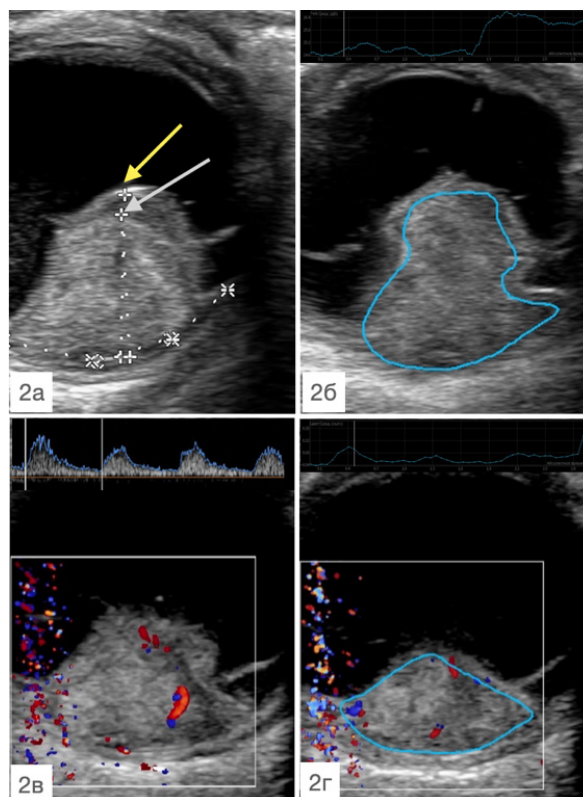


Рис. 2. Ультразвуковая картина левого глаза пациента П. после лечения: 2а — УЗИ в режиме серошкального сканирования размер (размеры опухоли — 8,3 × 18 мм, серая стрелка — вершина опухоли, желтая стрелка — субретинальное кровоизлияние); 2б — ультразвуковая гистография (акустическая плотность — 25,54 дБ); 2в — УЗИ в режиме ЦДК (единичные ЦП); 2г — ультразвуковая гистография в режиме ЦДК (25,54 дБ)

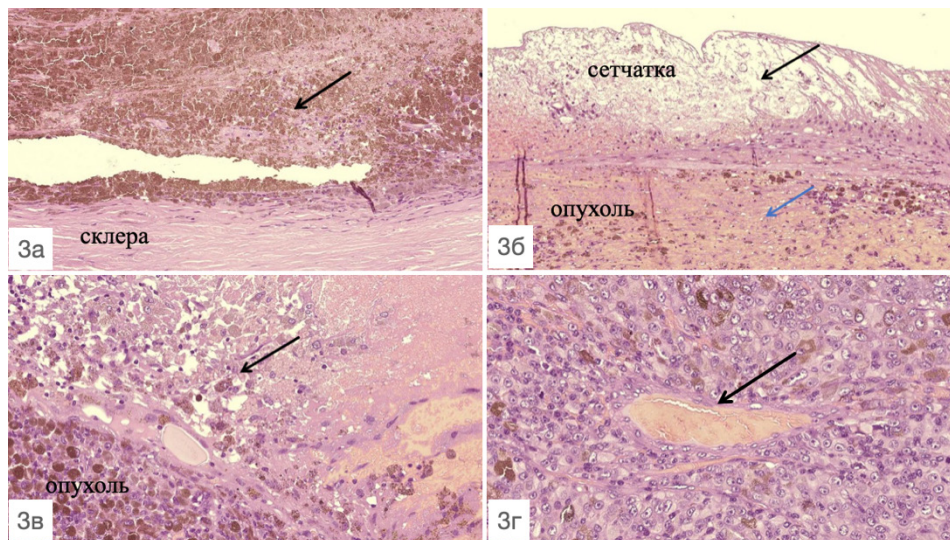


Рис. 3. Микрофотографии опухоли, окраска — гематоксилин-эозин: 3а — некроз опухолевой ткани (стрелка) вплотную к склере, ×200; 3б — некроз опухоли (синяя стрелка) и пигментного эпителия сетчатки (черная стрелка), ×200; 3в — некроз опухолевой ткани (стрелка) вплотную к сетчатке, ×400; 3г — эритроцитарный тромб (стрелка) в просвете сосуда (на расстоянии 2,0 мм от склеры), ×400

Fig. 3. Photomicrographs of the tumor, hematoxylin-eosin staining: 3a: necrosis of tumor tissue (arrow) adjacent to the sclera, ×200; 3б: necrosis of the tumor (blue arrow) and retinal pigment epithelium (black arrow), ×200; 3в: necrosis of tumor tissue (arrow) adjacent to the retina, ×400; 3г: erythrocyte thrombus (arrow) in the vessel lumen (at a distance of 2.0 mm from the sclera), ×400

склеры. Некроз опухолевой ткани определялся вплотную к склере и к сетчатке (рис. 3). Степень регресса опухоли после ФДТ соответствует TRG4 по Mandard и 3-й степени по рекомендациям CAP/NCCN 2025 г.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведено сопоставление ультразвуковых и морфологических параметров у пациентов с УМ после различных вариантов ФДТ с хлорином е6. Полученные результаты позволяют оценить как механизмы действия ФДТ, так и возможности неинвазивной оценки ответа опухоли на лечение.

Известно, что ФДТ реализует противоопухолевое действие через три взаимосвязанных механизма: прямое цитотоксическое повреждение клеток, тромбоз сосудов микроциркуляторного русла и активацию иммунного ответа [4–6]. В рамках данной работы полученные морфологические результаты подтверждают первые два из них. Обнаружение во всех 19 глазах крупноочаговых некрозов, дифференцированных от возможных спонтанных по признаку паравазальной привязанности к сосудистому руслу, свидетельствует о цитотоксическом эффекте. Выявление фибрино-эритроцитарных тромбов в 89,5% случаев подтверждает васкулоокклюзивное действие; тромбоз был ранним и сохранялся до энуклеации. Полученные данные согласуются с литературой, где после ФДТ описаны спазм сосудов, тромбообразование, повреждение эндотелия, стаз крови, агрегация эритроцитов и ишемический некроз [15,16].

В мировой литературе представлены работы, посвященные патоморфологическим изменениям в глазах с УМ после различных видов лучевого и комбинированного лечения, в том числе сопоставляющие МРТ с гистологическими характеристиками УМ [10–12]. Вместе с тем, в офтальмоонкологии УЗИ является более широкодоступным, неинвазивным и высокоинформативным методом, которое можно по праву назвать золотым стандартом диагностики внутриглазных новообразований.

Серошкальное ультразвуковое сканирование показало высокую точность в определении размеров опухоли. Сопоставимость метрических параметров по УЗИ и гистологии ($r_s = 0,89–0,91$) позволяет использовать данный метод для мониторинга динамики регресса опухоли в процессе динамического послеоперационного наблюдения.

Эходенситометрия выявила статистически значимое снижение акустической плотности опухолевой ткани после ФДТ ($\Delta -6,56 \pm 1,12$ дБ, $p < 0,01$), которое отрицательно коррелирова-

ло со степенью некроза ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$). Механизм этого феномена, вероятно, связан с появлением зон некроза и кровоизлияний, которые создают акустически неоднородные участки с пониженной эхогенностью [17–19]. Снижение акустической плотности наблюдалось уже в ранние сроки, что может быть применимо для ранней оценки ответа на терапию и отражать структурные особенности опухоли [17–19].

Доплерография позволяет в реальном времени оценить гемодинамику опухоли [17, 20]. Так, ЦДК продемонстрировало раннюю аваскуляризацию у большинства пациентов: до лечения во всех наблюдениях определялся гиперваскулярный тип кровотока, после ФДТ у 78,9 % — полная аваскуляризация, у 15,8 % — гиповаскулярный тип. При патоморфологическом исследовании фибрино-эритроцитарные тромбы выявлены в 89,5 % случаев. Гиперваскулярный характер по ЦДК положительно коррелировал с наличием выраженной сосудистой сети при морфологическом анализе ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$). Полученные гемодинамические изменения согласуются и с данными литературы, свидетельствующими о том, что подобная динамика является благоприятным предиктором регресса опухоли [18–20].

Важным аспектом явилось сравнение различных доступов к опухоли. Традиционно ФДТ при УМ применяют транспупиллярно, однако при локализации опухоли в цилиарном теле или в периферических отделах данный подход ограничен [3, 4]. Ю.А. Белый с соавт. (2007) на одном клиническом наблюдении показали, что после ТПФДТ некротические изменения локализуются в вершине, а в основании сохраняются жизнеспособные клетки; также выявлялись тромбы и патоморфоз клеток [11]. Полученные нами данные полностью согласуются с этим исследованием: при изолированной ТПФДТ некрозы чаще были выражены в апикальных отделах.

Способность склеры пропускать излучение красного спектра и преодолевать пигментный барьер была подтверждена в экспериментальных работах, что послужило основой для разработки транссклеральной и гибридной методик ФДТ [6, 21, 22]. Морфологически это подтверждается локализацией некрозов вплотную к склере и наличием тромбов в сосудах, расположенных на значительном удалении от внутренней поверхности склеры. ГБФДТ, сочетающая оба доступа, потенциально обеспечивает более равномерное повреждение опухоли на всю глубину, что важно при больших размерах новообразования [6].

Иммуноопосредованное повреждение — третий компонент действия ФДТ — не было предметом прямого анализа, однако в ряде препаратов наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация,

указывающая на возможную активацию клеточного иммунитета. Согласно литературе, ФДТ с хлорином еб индуцирует противоопухолевый иммунитет через высвобождение антигенов и активацию дендритных клеток [23]; экспериментально доказано привлечение CD8+ Т-лимфоцитов и формирование системного иммунитета [23, 24], а также усиление эффекта ФДТ при деплеции регуляторных Т-клеток (Treg) [25, 26]. В клинических условиях системная ФДТ увеличивает число NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов [27]. Наличие лимфоцитарной инфильтрации в зонах некроза в нашем исследовании позволяет предположить вклад иммунных механизмов в регрессию, что требует подтверждения иммуногистохимическим анализом субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, FoxP3+).

Ограничение исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, сроки от ФДТ до энуклеации варьировали от 0,25 до 1,5 мес., что могло повлиять на степень выраженности морфологических изменений. Во-вторых, отсутствие иммуногистохимического анализа не позволяет судить о вкладе иммунного ответа. В-третьих, все пациенты исходно имели большие размеры УМ и нуждались в энуклеации, поэтому результаты не могут быть экстраполированы на опухоли небольших размеров, где возможно изолированное органосохраняющее лечение. Тем не менее, полученные данные являются важным этапом в понимании механизмов ФДТ при УМ и открывают перспективы для дальнейших исследований.

Заключение

Серошкальное ультразвуковое сканирование обеспечивает высокую сопоставимость метрических параметров с гистологическими данными ($r_s = 0,89$ для высоты и $r_s = 0,91$ для диаметра, $p < 0,001$), что подтверждает его информативность для оценки размеров опухоли.

Эходенситометрия выявляет статистически значимое снижение акустической плотности опухолевой ткани после ФДТ ($\Delta -6,56 \pm 1,12$ дБ, $p < 0,01$), которое коррелирует со степенью некроза ($r_s = -0,52$, $p = 0,04$), что позволяет рассматривать данный метод как неинвазивный маркер цитотоксического эффекта.

ЦДК демонстрирует раннюю аваскуляризацию опухоли после ФДТ, коррелирующую с наличием выраженной сосудистой сети при гистологическом анализе ($r_s = 0,56$, $p = 0,03$) и тромбозом сосудов (89,5 % случаев), что подтверждает информативность метода для оценки васкулоокклюзивного эффекта.

Полученные результаты обосновывают использование комплексного УЗИ в качестве объ-

ективных неинвазивных критериев ранней оценки ответа на ФДТ при увеальной меланоме.

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

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (RSF), project number 24-75-00047, <https://rscf.ru/project/24-75-00047/>.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», протокол № 4/24 от 24.10.2024. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the 2013 version of the Declaration of Helsinki. The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (Protocol No. 4/24, dated October 24, 2024). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В., Шевченко С.Б. — идея публикации, разработка дизайна исследования, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации; Воробьев С.Л., Калашникова Е.С. — оценка результатов гистологического исследования, написание текста статьи; Инсаркина Л.А. — сбор материала исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions adhere to the ICMJE authorship criteria.

Samkovich E.V., Panova I.E., Boiko E.V., Shevchenko S.B.: Study conception and design, data acquisition, analysis, and interpretation, manuscript drafting, and final approval of the submitted version. Vorobiev S.L., Kalashnikova E.S.: Histopathological analysis and manuscript drafting. Insarkina L.A.: Participant recruitment and data collection, manuscript drafting, technical editing, and preparation of the reference list.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all

aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бровкина А.Ф. Локальное лечение меланом хориоидеи: возможности и ограничения. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(4): 52-60.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404152>. [Brovkina A.F. Local treatment of choroidal melanoma: possibilities and limitations. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018; 134(4): 52-60. -DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404152> (In Rus)].
2. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., et al. American joint committee on cancer classification of uveal melanoma (anatomic stage) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2015; 122(6): 1180-1186.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.026>.
3. Панова И.Е., Бойко Э.В., Самкович Е.В., Гвазава В.Г. Изолированная транспупиллярная фотодинамическая терапия в локальном лечении меланомы хориоидеи. *Офтальмология*. 2025; 22(1): 159-168.-DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-159-168>. [Panova I.E., Boiko E.V., Samkovich E.V., Gvazava V.G. Isolated transpupillary photodynamic therapy in local treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology in Russia*. 2025; 22(1): 159-168.-DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-159-168> (In Rus)].
4. 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(ил.). [Tereshchenko A.V., Belyi 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)].
5. Kessel D. Photodynamic therapy: critical PDT theory. *Photochem Photobiol.* 2023; 99(2): 199-203.-DOI: <https://doi.org/10.1111/php.13616>.
6. Самкович Е.В., Бойко Э.В., Панова И.Е., et al. Экспериментально-морфологическое обоснование подходов к гибридной фотодинамической терапии увеальной меланомы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 325-333.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333>. [Samkovich E.V., Boiko E.V., Panova I.E., et al. Experimental and morphological justification of approaches to hybrid photodynamic therapy of uveal melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 325-333.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-325-333> (In Rus)].
7. Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В., et al. Причины энуклеации после брахитерапии увеальных меланом. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9(4): 46-51.-DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51>. [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Valskiy V.V., Mironova I.S., Tsygankov A.Yu. Indications for enucleation after uveal melanoma brachytherapy. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016; 9(4): 46-51.-DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51> (In Rus)].
8. Pham C.M., Custer P.L., Couch S.M. Comparison of primary and secondary enucleation for uveal melanoma. *Orbit*. 2017; 36(6): 422-427.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1337183>.
9. Fabian I.D., Tomkins-Netzer O., Stoker I., et al. Secondary enucleation for uveal melanoma: a 7-year retrospective analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160(6): 1104-1110.e1.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.08.034>.
10. Панова И.Е., Свистунова Е.М., Самкович Е.В., et al. Оценка постлучевого патоморфоза меланомы хориоидеи в клинической практике. *Архив патологии*. 2025; 87(3): 33-39.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20258703133>. [Panova I.E., Svistunova E.M., Samkovich E.V., et al. Post-radiation choroidal melanoma pathomorphosis assessment in clinical practice. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2025; 87(3): 33-39.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20258703133> (In Rus)].
11. 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/2007_12/38.pdf. [Belyi 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/2007_12/38.pdf (In Rus)].
12. Ferreira T.A., Jaarsma-Coes M.G., Marinkovic M., et al. MR imaging characteristics of uveal melanoma with histopathological validation. *Neuroradiology*. 2022; 64(1): 171-184.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02825-5>.
13. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C., et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994; 73(11): 2680-2686.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c).
14. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003; 98(7): 1521-1530.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>.
15. Ростовцев Н.М., Пастернак А.Е., Котляров Н.А. Морфологические изменения в экспериментальной опухоли при фотодинамической терапии. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015; 5: 46-49.-EDN: VDOYVL.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_25114267_94308755.pdf. [Rostovtsev N.M., Pasternak A.E., Kotliarov N.A. Morphological changes in experimental tumors in photodynamic therapy. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2015; 5: 46-49.-EDN: VDOYVL.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_25114267_94308755.pdf (In Rus)].
16. Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А., Шахова Н.М. Патоморфологические изменения тканей после проведения ФДТ (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2017; 3(30): 64-68.-EDN: YMPRYP.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_32323612_75254342.pdf. [Korchagina K.S., Gamayunov S.V., Voropaeva L.A., Shakhova N.M. Pathomorphological changes in tissues after PDT (Literature review). *Oncology Bulletin of the Volga region*. 2017; 3(30): 64-68.-EDN: YMPRYP.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_32323612_75254342.pdf (In Rus)].
17. Панова И.Е., Самкович Е.В., Нечипоренко П.А. Ультразвуковая доплерография в оценке кровоснабжения меланомы хориоидеи: параллели с контрастной ангиографией и гистографией. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139(1): 27-34.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901127>. [Panova I.E., Samkovich E.V., Nepochiporenko P.A. Doppler ultrasound in the assessment of blood supply to choroidal melanoma: parallels with contrast angiography and histography. *Russian Annals of Ophthalmol-*

- ogy. 2023; 139(1): 27-34.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901127> (In Rus)].
18. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Кружкова Г.В. Ультразвуковой денситометрический анализ структуры увеальной меланомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 2: 45–48.-EDN: QCLKTV.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_19121658_57354867.pdf. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryan A.G., Kruzhkova G.V. Ultrasonographic densitometry analysis of the structure of uveal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012; 2: 45–48.-EDN: QCLKTV.-URL: www.elibrary.ru/download/elibrary_19121658_57354867.pdf (In Rus)].
 19. Харлап С.И., Лихванцева В.Г., Ручко Т.А. Дифференциальная диагностика опухолей хориоидеи на основе пространственного ультразвукового анализа их ангиоархитектоники. *Вестник офтальмологии*. 2007; 123(2): 3–9.-EDN: UIZNУX. [Kharlap S.I., Likhvantseva V.G., Ruchko T.A. Differential diagnosis of choroidal tumors on the basis of spatial ultrasound analysis of their angioarchitectonics. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2007; 123(2): 3–9.-EDN: UIZNУX (In Rus)].
 20. Амирян А.Г., Бровкина А.Ф., Лелюк В.Г. Ангиоархитектоника увеальных меланом. *Офтальмология*. 2005; 2(1): 37-40. [Amiryan A.G., Brovkina A.F., Lelyuk V.G. Angioarchitectonics of uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2005; 2(1): 37-40 (In Rus)].
 21. Boiko E.V., Samkovich E.V., Panova I.E., et al. Transscleral photodynamic therapy with a chlorin e6 photosensitizer in a rabbit experimental model of an intraocular mass lesion. *J Lasers Med Sci*. 2025; 16: e26.-DOI: <https://doi.org/10.34172/jlms.2025.26>.
 22. Boiko E.V., Samkovich E.V., Panova I.E., et al. Transscleral photodynamic therapy with a chlorin e6: An experimental study of exposure parameters and therapeutic window. *PLoS One*. 2026; 21(1): e0341058.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0341058>.
 23. Mroz P., Hashmi J.T., Huang Y.Y., Lange N., Hamblin M.R. Stimulation of anti-tumor immunity by photodynamic therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7(1): 75-91.-DOI: <https://doi.org/10.1586/eci.10.81>.
 24. Kabingu E., Vaughan L., Owczarczak B., et al. CD8+ T cell-mediated control of distant tumours following local photodynamic therapy is independent of CD4+ T cells and dependent on natural killer cells. *Br J Cancer*. 2007; 96(12): 1839-1848.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603792>.
 25. Hendrzak-Henion J.A., Knisely T.L., Cincotta L., et al. Role of the immune system in mediating the antitumor effect of benzophenothiazine photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*. 1999; 69(5): 575-581.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1999.tb03330.x>.
 26. Oh D.S., Kim H.G., Oh J.E., et al. Intratumoral depletion of regulatory T cells using anti-CD25-conjugated chlorin e6 and photodynamic therapy. *Oncotarget*. 2017; 8(46): 80465-80478.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17663>.
 27. Николаева Е.Ю., Капинус В.Н., Гривцова Л.Ю., et al. Ключевые иммунологические факторы, опосредующие эффекты внутривенной системной ФДТ у онкологических больных. *Лазерная медицина*. 2024; 28(3): 40.-EDN: TEQZOQ. [Nikolaeva E.Yu., Kapinus V.N., Grivtsova L.Yu., et al. Key immunological factors mediating the effects of intravenous systemic PDT in cancer patients. *Laser Medicine*. 2024; 28(3): 40.-EDN: TEQZOQ (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2026
 Прошла рецензирование / Reviewed / 01.05.2026
 Принята к печати / Accepted for publication /

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елена Владиславовна Самкович / Elena V. Samkovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>; eLibrary SPIN: 3776-0789; Author ID (Scopus): 57204853395.

Ирина Евгеньевна Панова / Irina E. Panova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>; eLibrary SPIN: 1215-4238; Author ID (Scopus): 7005852856.

Эрнест Витальевич Бойко / Ernest V. Boiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>; eLibrary SPIN: 7589-2512; Author ID (Scopus): 34067475000.

Сергей Леонидович Воробьев / Sergey L. Vorobiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>; eLibrary SPIN: 5920-0603; Author ID (Scopus): 57218619063

Елизавета Сергеевна Калашникова / Elizaveta S. Kalashnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-7560>.

Любовь Алексеевна Инсаркина / Lyubov A. Insarkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6008-9389>; eLibrary SPIN-код: 9976-2999.

Сергей Борисович Шевченко / Sergey B. Shevchenko / ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1397-3915>; eLibrary SPIN-код: 6714-7400.

