

«Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

На правах рукописи



АЛЕКСЕЕВА ПОЛИНА МИХАЙЛОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ТКАНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ

Специальность 1.3.19 – лазерная физика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Национальном исследовательском ядерном университете «МИФИ»

**Научный
руководитель**

Лощёнов Виктор Борисович

д.ф.-м.н., профессор, заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии Центра естественно – научных исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук;

Официальные оппоненты:

Генина Элина Алексеевна

д.ф.-м.н., доцент

профессор кафедры оптики и биофотоники Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского;

Рогаткин Дмитрий Алексеевич

д.т.н., доцент

заведующий лабораторией медико-физических исследований Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского;

Францев Дмитрий Юрьевич

к.м.н.

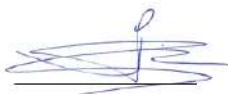
врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 01 июня 2023 г. в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета «*МИФИ.1.01*» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (115409, г. Москва, Каширское шоссе, 31).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИЯУ МИФИ и на сайте <https://ds.mephi.ru/> федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



к.ф.-м.н.,
Степаненко А. А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы

В настоящее время, несмотря на широкое применение фотодинамической терапии в клинической практике, отсутствуют персонализированные методы оценки достаточности воздействия в зависимости от изменяющихся в процессе лазерного облучения оптических свойств и концентрации фотосенсибилизатора в опухолевых тканях, что может приводить к различным по эффективности результатам лечения. Основной проблемой при оценке достаточности воздействия на ткани является неравномерное фотообесцвечивание фотосенсибилизатора по глубине, которое зависит от энергетических параметров и диаметра пятна лазерного излучения, типа и размера опухоли, ее оптических свойств и концентрации фотосенсибилизатора в тканях. Контроль фотообесцвечивания фотосенсибилизатора по изменению интенсивности флуоресценции в процессе облучения ткани является потенциальным дозиметрическим методом, позволяющим определять оптимальные энергетические параметры лазерного излучения, необходимые для обеспечения достаточного терапевтического эффекта. Для достижения оптимального значения фотообесцвечивания фотосенсибилизатора по глубине необходимо проведение комплексного исследования влияния различных энергетических параметров и диаметра пятна лазерного излучения на фотообесцвечивание фотосенсибилизатора. Наличие остаточных очагов накопления фотосенсибилизатора, обусловленное недостаточной глубиной фотодинамического воздействия, является основной причиной рецидивов после лечения, а избыточная доза излучения может приводить к поверхностным термическим повреждениям ткани, поэтому задача определения оптимальных энергетических параметров и диаметра пятна лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия на биологические ткани является актуальной и может быть решена использованием методов флуоресцентной навигации и численного моделирования на модельных системах.

Целью исследования является разработка метода определения оптимальных энергетических параметров лазерно-индуцированного воздействия с изменяемой плотностью энергии и диаметром пятна излучения на биологические ткани, содержащие фотосенсибилизатор хлоринового ря-

да, который позволит повысить эффективность фотодинамического воздействия за счет обеспечения терапевтического эффекта по всей глубине инвазии опухолевой ткани без поверхностных термических повреждений.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Проведение численного моделирования распространения лазерного излучения в биологических тканях и исследование влияния диаметра пятна на относительную плотность потока излучения.

2. Разработка экспериментальной установки для исследования глубины фотодинамического воздействия в биологических тканях. Сравнение полученных результатов моделирования с экспериментальными.

3. Разработка метода спектрально-флуоресцентного исследования в процессе фотодинамического воздействия на биологические ткани и модифицирование экспериментальной установки.

4. Разработка метода определения границ новообразований шейки матки, включающего проведение спектрально- и видео-флуоресцентного исследования биологических тканей с лазерным возбуждением флуоресценции фотосенсибилизатора.

5. Апробация установленных энергетических параметров фотодинамического воздействия на новообразования шейки матки.

Научная новизна

1. Разработана численная модель распространения лазерного излучения в биологической ткани с оптическими параметрами: коэффициентом поглощения $\mu_a = 2,2 \text{ см}^{-1}$, коэффициентом рассеяния $\mu'_s = 7,8 \text{ см}^{-1}$ и фактором анизотропии рассеяния $g = 0,8$, соответствующими опухолевой ткани шейки матки, и выявлен эффект увеличения плотности потока лазерного излучения в приповерхностном слое ткани относительно плотности потока падающего излучения при увеличении диаметра пятна в пределах от 0,2 до 15 мм, что позволяет прогнозировать процесс фотодинамического воздействия без возникновения поверхностных термических повреждений тканей.

2. Разработана экспериментальная установка для исследования глубины фотодинамического воздействия в биологических тканях с оптическими параметрами: коэффициентом поглощения μ_a в интервале от 0,4 до 2,2 см^{-1} , коэффициентом рассеяния μ'_s — от 7,8 до 17 см^{-1} и фактором

анизотропии рассеяния g — от 0,8 до 0,9, характерными для слизистой оболочки различных органов, с применением лазерного излучения с длиной волны 660 ± 5 нм при одинаковой плотности мощности с изменением плотности энергии от 100 до 300 Дж/см², времени воздействия от 10 до 30 минут, диаметра пятна в интервале от 5 до 15 мм, которая позволяет с достаточной точностью определять параметры лазерного излучения для облучения опухолевой ткани по всей глубине инвазии.

3. Разработан новый метод спектрально-флуоресцентного исследования в процессе фотодинамического воздействия с использованием одного и того же лазера с длиной волны 660 ± 5 нм для диагностики и терапии и модифицирована экспериментальная установка, которая позволяет в режиме реального времени определять плотность энергии излучения, необходимую для обеспечения достаточного терапевтического эффекта, достигаемого при фотообесцвечивании фотосенсибилизатора в интервале от 50 до 70% от первоначального значения (получен патент на изобретение).

4. Разработан новый метод определения границ новообразований шейки матки, включающий проведение видео-флуоресцентного исследования для визуализации очагов поражения шейки матки и спектрально-флуоресцентного исследования для уточнения их границ, с возбуждением флуоресценции фотосенсибилизатора лазерным излучением с длиной волны 635 ± 5 нм (полупроводниковый лазер) и 632,8 нм (гелий-неоновый лазер), соответственно, который позволяет контролировать процесс фотодинамического воздействия на биологические ткани (получен патент на изобретение).

5. Предложены энергетические параметры лазерного излучения и методы контроля при полипозиционном фотодинамическом воздействии на новообразования шейки матки, которые обеспечили достаточную дозу облучения всех участков ткани, позволили снизить вероятность поверхностных термических повреждений и повысить прогнозируемость лечения и безопасность воздействия.

Практическая значимость

Разработанные в рамках диссертации методы лазерно-индуцированной флуоресцентной навигации при фотодинамическом воздействии на биологические ткани повысили клиническую эффективность фотодинамической терапии новообразований шейки матки за счет обеспечения терапевтического эффекта по всей глубине инвазии опухолевой ткани без поверхностных термических повреждений и, тем самым, позволили предотвратить рецидивы заболевания. У 107 пациентов с дисплазией и раком шейки матки, пролеченных данными методами, в дальнейшем не возникло рецидивов заболевания и ранее выявленных онкогенных типов вируса папилломы человека, являющихся основной причиной развития рака шейки матки. Данные методы успешно применяются в клинической практике Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Лечебно-реабилитационного центра Министерства Здравоохранения РФ, Центральной клинической больницы с поликлиникой Управделами Президента РФ и Городской клинической больницы №40 г. Москвы. На базе разработанных методов созданы объекты интеллектуальной собственности, защищенные патентами РФ, в количестве 2 шт.

Основные научные положения, выносимые на защиту

1. Выявленный в результате численного моделирования эффект увеличения плотности потока лазерного излучения в приповерхностном слое биологической ткани с оптическими параметрами: коэффициентом поглощения $\mu_a = 2,2 \text{ см}^{-1}$, коэффициентом рассеяния $\mu'_s = 7,8 \text{ см}^{-1}$ и фактором анизотропии рассеяния $g = 0,8$, соответствующими опухолевой ткани шейки матки, относительно плотности потока падающего излучения при увеличении диаметра пятна в пределах от 0,2 до 15 мм, позволяет прогнозировать процесс фотодинамического воздействия без возникновения поверхностных термических повреждений биологических тканей.

2. Разработанная экспериментальная установка для исследования глубины фотодинамического воздействия в биологических тканях с оптическими параметрами: коэффициентом поглощения μ_a в интервале от 0,4 до 2,2 см^{-1} , коэффициентом рассеяния μ'_s — от 7,8 до 17 см^{-1} и фак-

тором анизотропии рассеяния g — от 0,8 до 0,9, характерными для слизистой оболочки различных органов, с применением лазерного излучения с длиной волны 660 ± 5 нм при одинаковой плотности мощности с изменением плотности энергии от 100 до 300 Дж/см², времени воздействия от 10 до 30 минут, диаметра пятна в интервале от 5 до 15 мм, позволяет с достаточной точностью определять параметры лазерного излучения для облучения опухолевой ткани по всей глубине инвазии.

3. Разработанный метод спектрально-флуоресцентного исследования в процессе фотодинамического воздействия с использованием одного и того же лазера с длиной волны 660 ± 5 нм для диагностики и терапии и модифицированная экспериментальная установка позволяют в режиме реального времени определять плотность энергии излучения, необходимую для обеспечения достаточного терапевтического эффекта, достигаемого при фотообесцвечивании фотосенсибилизатора в интервале от 50 до 70% от первоначального значения.

4. Разработанный метод определения границ новообразований шейки матки, включающий проведение видео-флуоресцентного исследования для визуализации очагов поражения шейки матки и спектрально-флуоресцентного исследования для уточнения их границ, с возбуждением флуоресценции фотосенсибилизатора лазерным излучением с длиной волны 635 ± 5 нм (полупроводниковый лазер) и 632,8 нм (гелий-неоновый лазер), соответственно, позволяют контролировать процесс фотодинамического воздействия на ткани.

5. Установленные энергетические параметры полипозиционного фотодинамического воздействия на новообразования шейки матки в зависимости от глубины инвазии опухолевой ткани обеспечивают достаточную дозу облучения всех участков ткани, позволяют снизить вероятность поверхностных термических повреждений и повысить прогнозируемость лечения и безопасность воздействия.

Апробация работы

Результаты диссертации представлены в докладах на конференциях:

1. VII Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика» (2019 г.).
2. IV Международный симпозиум и молодежные школы «Инженерно-

физические технологии биомедицины» (2019 г).

3. 19 Международная конференция «Лазерная оптика» (2020 г).

4. V Международный симпозиум и молодежные школы «Инженерно-физические технологии биомедицины» (2020 г).

5. Школа-конференция молодых учёных «Прохоровские чтения» (2020 г).

6. Международная зимняя школа «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия» (2021 г).

7. II Научно-практическая Конференция с международным участием «Междисциплинарные аспекты гинекологии: от зарождения жизни до профилактики заболеваний» (2021 г).

8. X Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика» (2021 г).

9. XXV Саратовская осенняя конференция (2021 г);

10. VI Международный симпозиум и молодежные школы «Инженерно-физические технологии биомедицины» (2021 г).

11. VII Международный симпозиум и молодежные школы «Инженерно-физические технологии биомедицины» (2022 г).

Научные публикации

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы:

- 11 статей в изданиях, включенных в перечень ВАК РФ и/или индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus,
- 11 — в трудах международных и всероссийских конференций.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 132 наименования. Общий объем диссертации 124 страницы, включая 51 рисунок и 4 таблицы.

Содержание работы

Первая глава посвящена анализу предметной области. В данной главе рассмотрены основы взаимодействия лазерного излучения с многослойными, многокомпонентными и оптически неоднородными биологическими тканями, а также принципы лазерно-индуцированной флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ). В §1.1 описаны процессы, влияющие на распространение света в биологической

ткани, приведены оптические свойства нормальной и опухолевой ткани шейки матки человека. В §1.2 представлены способы математического описания поглощения и рассеяния в биологических тканях, расчет плотности потока излучения в тканях при использовании их измеренных оптических свойств, рассмотрена модель влияния диаметра пятна лазерного излучения на относительную плотность потока излучения в модели ткани молочной железы, описаны эффекты, влияющие на глубину проникновения света в биологической ткани. В §1.3 рассмотрены основные механизмы ФД и ФДТ опухолевой ткани, фотосенсибилизаторы (ФС) и источники излучения.

Во второй главе описываются материалы, методы и оборудование для исследований. В §2.1 представлено описание метода видео-флуоресцентной диагностики (ВФД), в §2.2 представлено описание методов видео-флуоресцентной диагностики (ВФД), спектрально-флуоресцентной диагностики (СФД) и ФДТ биологических тканей. В §2.3 — описание методов спектрально-флуоресцентной диагностики (СФД) и ФДТ биологических тканей. В §2.4 рассмотрены статистические методы обработки данных.

Третья глава посвящена численному моделированию и экспериментальному исследованию лазерно-индуцированного воздействия на биологические ткани. Описана постановка задачи. В §3.1 продемонстрированы результаты численного моделирования распространения лазерного излучения в биологической ткани и влияния диаметра пятна на относительную плотность потока излучения, полученные методом Монте-Карло (рисунок 1).

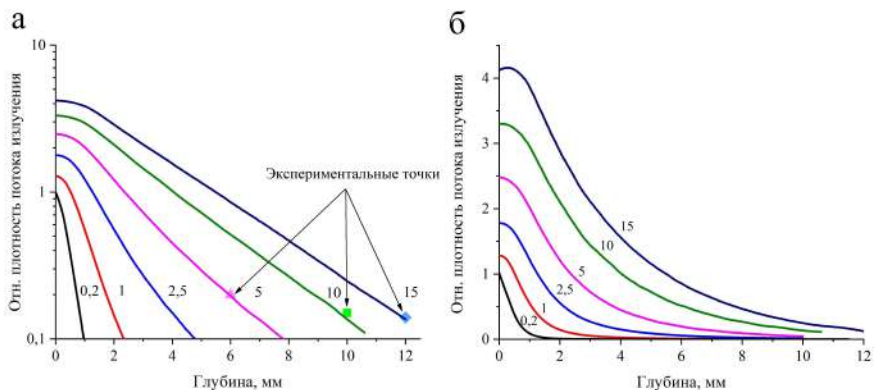


Рисунок 1 – Относительная плотность потока излучения в зависимости от глубины проникновения в модели ткани шейки матки при различном диаметре пятна (указан цифрой рядом с кривой, мм) (а) – логарифмическая шкала; (б) – линейная шкала

Увеличение диаметра пятна лазерного излучения при одинаковой плотности потока падающего излучения приводит, во-первых, к увеличению глубины проникновения излучения в ткани, во-вторых, к увеличению плотности потока излучения в приповерхностном слое биологической ткани относительно плотности потока падающего излучения, что обусловлено высоким коэффициентом рассеяния ткани, который является причиной распространения значительной доли излучения в обратном направлении и диффузного отражения от границы биоткань-воздух обратно в ткань. На рисунке 2 показаны полученные в результате моделирования профили распределения поглощенных фотонов при воздействии лазерного излучения с различным диаметром пятна на ткань шейки матки.

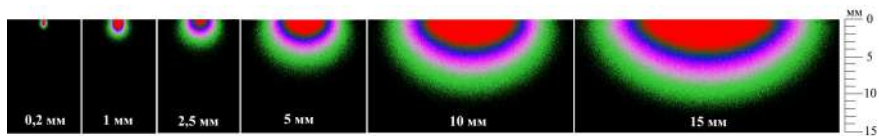


Рисунок 2 – Профили распределения поглощенных фотонов при воздействии лазерного излучения с различным диаметром пятна на ткань шейки матки

Результаты, представленные на рисунке 2 подтверждают результаты, показанные на рисунке 1, при увеличении диаметра пятна увеличивает глубину проникновения излучения в ткани шейки матки. В §3.2 описан способ создания моделей биологических тканей. §3.3 посвящен разработке экспериментальной установки для исследования глубины лазерно-

индуцированного фотодинамического воздействия на биологические ткани. В §3.4 представлены зависимости индекса флуоресценции фотосенсибилизатора и степени оксигенации гемоглобина от глубины лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия с различным диаметром пятна и плотностью энергии излучения на ткани шейки матки. Коэффициент корреляции Пирсона между результатами измерения индексов флуоресценции ФС и степени оксигенации гемоглобина в тканях составил 0,92. Также была получена зависимость фотообесцвечивания Себ на различной глубине в биологических тканях от плотности энергии и времени воздействия лазерного излучения (рисунок 3).

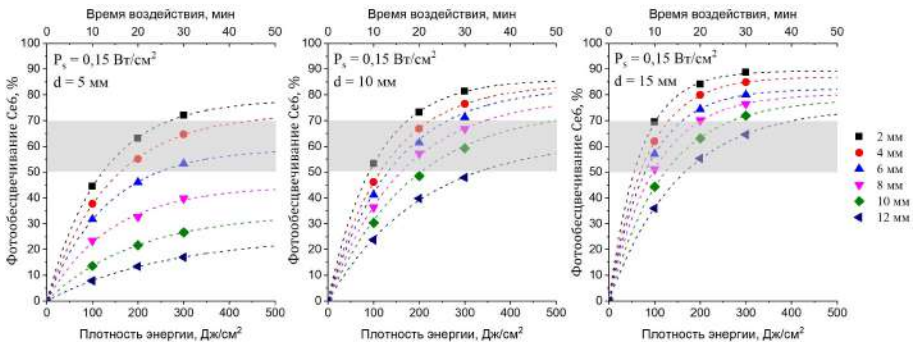


Рисунок 3 – Зависимость фотообесцвечивания Себ на различной глубине в биологических тканях от плотности энергии и времени воздействия лазерного излучения

При увеличении диаметра пятна лазерного излучения увеличивает глубина фотодинамического воздействия. Для достижения фотообесцвечивания Себ в пределах 50–70% при диаметре пятна лазерного излучения 15 мм к поверхности образца достаточно доставить излучение с плотностью энергии 55–100 Дж/см⁻¹ (время воздействия 5–10 мин), при диаметре пятна излучения 10 мм — 90–180 Дж/см⁻¹ (время воздействия 4–8 мин), при диаметре пятна излучения 5 мм — 125–270 Дж/см⁻¹ (время воздействия 12–26 мин). Отклонение результатов экспериментального исследования от результатов численного моделирования составило 2% (рисунок 1). В §3.5 представлены результаты разработки метода спектрально-флуоресцентного исследования в процессе лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия на биологические ткани. На рисунке 4(а) показана зависимость индекса флуоресценции ФС от

времени воздействия лазерного излучения с различным диаметром пятна на модель ткани шейки матки.

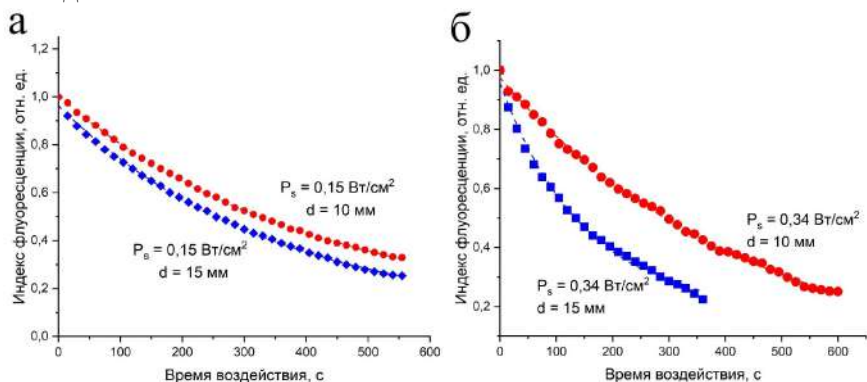


Рисунок 4 – Зависимость индекса флуоресценции ФС от времени воздействия лазерного излучения с различным диаметром пятна (а) – на модель ткани шейки матки; (б) – на ткань шейки матки

Данный метод позволяет определить оптимальную плотность энергии, необходимую для обеспечения достаточного терапевтического эффекта, достигаемого при фотообесцвечивании фотосенсибилизатора в интервале 50-70%.

В четвёртой главе приведены результаты анализа методов ВФД и СФД для визуализации и уточнения границ новообразований шейки матки при фотодинамическом воздействии на ткани шейки матки и апробации энергетических параметров и диаметра лазерного излучения, установленных в ходе экспериментального исследования, для фотодинамического воздействия. В §4.1 описано применение методов ВФД и СФД до и после ФДТ шейки матки на 107 пациентках. В §4.2 приведены результаты оценки лазерно-индуцированных изображений тканей шейки матки пациента с дисплазией легкой и тяжелой степени, полученных с помощью двухканальной флуоресцентной видеосистемы. На рисунке 5(а) показаны изображения тканей шейки матки пациента с дисплазией до и после полипозиционной ФДТ ($d = 10$ мм, $P_s = 0,30$ Вт/см², $E_s = 200$ Дж/см²) с указанием индексов флуоресценции ФС по зонам.

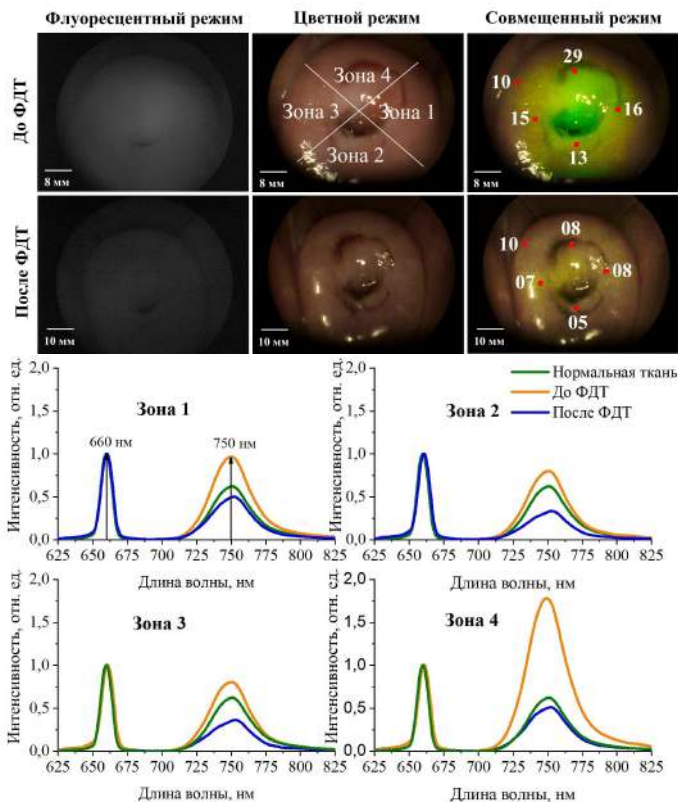


Рисунок 5 – Результаты видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики тканей шейки матки пациента с дисплазией легкой степени

В зонах патологии видна интенсивная флуоресценция ФС, которая указывает на наличие очагов высокой степени поражения, при которых повышается способность ткани накапливать ФС в больших концентрациях. После ФДТ в результате фотообесцвечивания интенсивность флуоресценции ФС в зонах патологии снизилась до значений нормальной ткани. В §4.3 приведены результаты исследования спектральных свойств тканей шейки матки пациента с дисплазией легкой и тяжелой степени и оценка степени фотообесцвечивания Себ (рисунок 5(б)). Во всех зонах шейки матки после введения Себ интенсивность флуоресценции увеличилась в среднем в 1,70 раз относительно нормальной ткани, после ФДТ - снизилась в среднем в 2,60 раза относительно значений интенсивности до ФДТ.

В §4.4 продемонстрирована модифицированная экспериментальная установка и результаты апробации метода спектрально-флуоресцентного исследования в процессе лазерно-индуцированного фотодинамического воздействия на ткани шейки матки. На рисунке 4(б) показана зависимость индекса флуоресценции фотосенсибилизатора от времени фотодинамического воздействия на ткань шейки матки пациентов с дисплазией тяжелой степени. При увеличении диаметра пятна от 10 до 15 мм скорость фотообесцвечивания фотосенсибилизатора увеличивается в 1,5 раза. В §4.5 приведен сравнительный анализ результатов ВФД и СФД. Коэффициент корреляции Пирсона между концентрациями Себ в тканях шейки матки пациента с дисплазией при ВФД и концентрациями Себ при СФД в среднем составляет 0,95.

Основные выводы работы

Основные результаты работы можно сформулировать следующим образом:

1. Проведено численное моделирование распространения лазерного излучения в биологической ткани и установлена зависимость влияния диаметра пятна излучения на относительную плотность потока. Результаты показали, что плотность потока лазерного излучения в приповерхностной слое ткани с оптическими параметрами: коэффициентом поглощения $\mu_a = 2,2 \text{ см}^{-1}$, коэффициентом рассеяния $\mu'_s = 7,8 \text{ см}^{-1}$ и фактором анизотропии рассеяния $g = 0,8$, соответствующими опухолевой ткани шейки матки, увеличивалась относительно плотности потока падающего излучения с увеличением диаметра пятна в пределах от 0,2 до 15 мм.

2. Разработана экспериментальная установка для исследования глубины фотодинамического воздействия в биологических тканях с оптическими параметрами: коэффициентом поглощения μ_a в интервале от 0,4 до $2,2 \text{ см}^{-1}$, коэффициентом рассеяния μ'_s — от 7,8 до 17 см^{-1} и фактором анизотропии рассеяния g — от 0,8 до 0,9, характерными для слизистой оболочки различных органов, с применением лазерного излучения с длиной волны $660 \pm 5 \text{ нм}$ при одинаковой плотности мощности с изменением плотности энергии от 100 до 300 Дж/см^2 , времени воздействия от 10 до 30 минут, диаметра пятна в интервале от 5 до 15 мм. Получены распределения интенсивностей флуоресценции фотосенсибилизатора,

нормированные на интенсивности обратно рассеянного лазерного излучения, а также распределения степени оксигенации гемоглобина по глубине. Установлена зависимость фотообесцвечивания фотосенсибилизатора от диаметра пятна и плотности энергии излучения. Отклонение результатов экспериментального исследования от результатов численного моделирования 2%.

3. Модифицирована экспериментальная установка и разработан метод спектрально-флуоресцентного исследования в процессе фотодинамического воздействия на биологические ткани с использованием одного и того же лазера с длиной волны 660 ± 5 нм для диагностики и терапии. Исследование показало, что достаточность воздействия на ткани можно с хорошей степенью достоверности определить по динамике изменения интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора.

4. Проведенный анализ двух различных методов, видеофлуоресцентного исследования для визуализации очагов поражения шейки матки и спектрально-флуоресцентного исследования для уточнения их границ, с возбуждением флуоресценции фотосенсибилизатора лазерным излучением с длиной волны 635 ± 5 нм (полупроводниковый лазер) и 632,8 нм (гелий-неоновый лазер), соответственно, показал высокую корреляцию между определяемыми диагностическими характеристиками, что позволяет использовать исследуемые методы независимо друг от друга.

5. Апробированы установленные энергетические параметры полипозиционного фотодинамического воздействия на новообразования шейки матки 107 пациенток с внутривенным введением фотосенсибилизатора. В результате были определены параметры лазерного облучения опухолевой ткани в зависимости от глубины ее инвазии, которые обеспечили достаточную дозу облучения всех участков ткани, позволили снизить вероятность поверхностных термических повреждений и повысить прогнозируемость лечения и безопасность воздействия.

Статьи в журналах, включённые в перечень ВАК РФ и/или индексируемых в базах данных WOS и SCOPUS

1. K.T. Efendiev, **P.M. Alekseeva**, A.A. Shiryaev, A.S. Skobeltsin, I.L. Solonina, A.S. Fatyanova, I.V. Reshetov, V.B. Loschenov / Preliminary low-dose photodynamic exposure to the skin cancer with chlorin e6 photosensitizer // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2022. – V. 38. – P. 102894 (**Scopus Q1, Web of Science Q3**). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102894>
2. A.V. Gilyadova, A.A. Ishchenko, A.A. Shiryaev, **P.M. Alekseeva**, K.T. Efendiev, R.V. Karpova, M.V. Loshchenov, V.B. Loschenov, I.V. Reshetov / Phototheranostics of Cervical Neoplasms with Chlorin e6 Photosensitizer // Cancers. – 2022. – V. 14. – N. 1. – P. 211 (**Scopus Q1, Web of Science Q1**). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14010211>
3. A.V. Gilyadova, A.A. Ishchenko, A.I. Ishenko, S.I. Samoiloa, A.A. Shiryaev, A.E. Kiseleva, N.V. Petukhova, K.T. Efendiev, **P.M. Alekseeva**, E.F. Stranadko, V.B. Loschenov, I.V. Reshetov / Analysis of the results of severe intraepithelial squamous cell lesions and preinvasive cervical cancer phototheranostics in women of reproductive age // Biomedicines. – 2022. – V. 10. – N. 10. – P. 2521 (**Scopus Q1, Web of Science Q2**). DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102521>
4. А.В. Гилядова, Ю.С.Романко, А.А.Ищенко, С.В. Самойлова, А.А. Ширияев, **П.М. Алексеева**, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов / Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки (обзор литературы) // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 10. – №. 4. – С. 59-67 (**Scopus Q3**). DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-59-67>
5. А.В. Гилядова, А.А. Ищенко, И.А. Аполихина, А.С. Саидова, А.А Ширияев., С.И. Самойлова, **П.М. Алексеева**, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов / Возможности применения фотодинамической терапии в лечении предраковых заболеваний и рака шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2022. – Т. 5. – С. 35-42 (**Scopus Q4**). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.35-42>
6. И.В. Решетов, А.В. Гилядова, А.А. Ищенко, А.И. Ищенко, А.А. Ширияев, С.И. Самойлова, Р.А. Дуванский, **П.М. Алексеева**, К.Т. Эфендиев, М.В. Лощенов, В.Б. Лощенов / Фотодинамическая терапия предрака и рака шейки матки с лазерным возбуждением флуоресценции с эффектом фотобликинга // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, – №. 4. – С. 40-52 (**Scopus Q2**). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-40-52

7. **P.M. Alekseeva**, K.T. Efendiev, A.A. Shiryaev, M.A. Rusakov, M.S. Simonova, S.I. Samoylova, A.S. Fatyanova, I.V. Reshetov, V.B. Loschenov / Sublingual administration of 5-aminolevulinic acid for laser-induced photodiagnosics and photodynamic therapy of oral cavity and larynx cancers // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2021. – V. 34. – P. 102289 (**Scopus Q1, Web of Science Q3**). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102289>

8. K.T. Efendiev, **P.M. Alekseeva**, I.R. Bikmukhametova, L.S. Piterskova, K.F. Orudzhova, U.D. Agabekova, E.K. Slovokhodov, V.B. Loschenov / Comparative investigation of 5-aminolevulinic acid and hexyl aminolevulinate-mediated photodynamic diagnostics and therapy of cervical dysplasia and vulvar leukoplakia // Laser Physics Letters. – 2021. – V. 18. – N. 6. – P. 065601 (**Scopus Q2, Web of Science Q3**). DOI: [10.1088/1612-202X/abf5cf](https://doi.org/10.1088/1612-202X/abf5cf)

9. **P.M. Alekseeva**, K.T. Efendiev, M.V. Loshchenov, A.A. Shiryaev, A.A. Ishchenko, A.V. Gilyadova, R.V. Karpova, I.V. Reshetov, V.B. Loschenov / Combined spectral-and video-fluorescent diagnostics of cervical neoplasms for photodynamic therapy // Laser Physics Letters. – 2020. – V. 17. – N. 10. – P. 105602 (**Scopus Q2, Web of Science Q3**). DOI: [10.1088/1612-202X/abae6a](https://doi.org/10.1088/1612-202X/abae6a)

10. A.A. Shiryaev, **P.M. Alekseeva**, K.T. Efendiev, D.V. Yakovlev, A.S. Moskalev, E.I. Kozlikina, P.S. Kharnas, I.V. Reshetov, V.V. Levkin, V.B. Loshchenov / Investigated spectral-fluorescent properties of endogenous porphyrins of the wild boar hepatobiliary system optimize the diagnostics and treatment of cholangiocarcinoma with FD and PDT // Optical Engineering. – 2020. – V. 59. – N. 6. – P. 061615 (**Scopus Q2, Web of Science Q3**). DOI: <https://doi.org/10.1117/1.OE.59.6.061615>

11. A.A. Shiryaev, G.Kh. Levkin, I.V. Reshetov, M.V. Loshchenov, **P.M. Alekseeva**, V.V. Volkov, K.G. Linkov, V.I. Makarov, I.O. Shchekoturov, A.V. Borodkin, V.B. Loschenov / Combined treatment of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice // Photodiagnosis and photodynamic therapy. – 2019. – V. 26. – P. 218-223 (**Scopus Q1, Web of Science Q3**). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.006>

Публикации в трудах конференций

1. **P.M. Alekseeva**, K.T. Efendiev, A.A. Shiryaev, M.A. Rusakov, S.I. Samoilova, I.V. Reshetov, V.B. Loschenov / Photodynamic therapy of precancerous diseases of the oral cavity and larynx // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 6th International Symposium and 28 International School for Young Scientists. Moscow. – 2021. – P. 101.

2. К.Т. Efendiev, **П.М. Alekseeva**, A.A. Shiryaev, K.F. Orudzhova, U.D. Agabekova, E.K. Slovokhodov, V.B. Loschenov / Fluorescence study of the accumulation and photobleaching of 5-ala and hexyl aminolevulinatе – induced protoporphyrin ix in neoplasm tissues // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 6th International Symposium and International School for Young Scientists. Moscow. – 2021. – P. 131.

3. **П.М. Алексеева**, К.Т. Эфендиев, А.А. Ширияев, М.А. Русаков, С.И. Самойлова, И.В. Решетов, В.Б. Лощенов / Лазерно-индуцированная ФД и ФДТ предраковых заболеваний полости рта и гортани при сублингвальном введении 5-АЛК // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10. – №. 4s. – С. 5-46 (**Scopus Q3**). DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4s-5-46>

4. К.Т. Эфендиев, **П.М. Алексеева**, К.Ф. Оруджова, У.Д. Агабекова, Е.К. Словоходов, В.Б. Лощенов / Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия дисплазии шейки матки и лейкоплакии вульвы с применением 5-АЛК и ее гексильного эфира // Biomedical Photonics. – 2021. –Т. 10. – №. 4s. – С. 5-46 (**Scopus Q3**). DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4s-5-46>

5. **П.М. Alekseeva**, К.Т. Efendiev, A.A. Shiryaev, L.M. Amirkhanova, K.G. Linkov, V.B. Loschenov / Laser-induced fluorescent diagnostics and photodynamic therapy of cervical neoplasms // International Conference Laser Optics (ICLO). – 2020. – P. 9285518. DOI: <https://doi.org/10.1109/ICLO48556.2020.9285518>

6. К. Т. Efendiev, **П.М. Alekseeva**, A.A. Shiryaev, K.G. Linkov, V.B. Loschonov / Laser spectroscopic method for assessing the effectiveness of photodynamic therapy (controlled PDT) // International Conference Laser Optics (ICLO). – 2020. – P. 9285577. DOI: <https://doi.org/10.1109/ICLO48556.2020.9285577>

7. L.S. Piterskova, **П.М. Alekseeva**, К.Т. Efendiev, A.A. Shiryaev, A.A. Ishchenko, A.V. Gilyadova, V.B. Loschenov / Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy of cervical neoplasms // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 5th International Symposium and International School for Young Scientists. Moscow. – 2020. – P. 172.

8. Л.С. Питерскова, **П.М. Алексеева**, К.Т. Эфендиев / Флуоресцентная диагностика фотодинамическая терапия новообразований шейки матки // Школа-конференция молодых учёных "Прохоровские чтения". Москва. – 2020.

9. **П.М. Alekseeva**, К.Т. Efendiev, D.V. Yakovlev, A.A. Shiryaev, A.A. Ishchenko, A.V. Gilyadova, S.I. Samoiloa, L.M. Amirkhanova, V.B. Loschenov / Precise fluorescent diagnostics of cervical neoplasms for photodynamic therapy // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. The 4th International Symposium and International School for Young Scientists. Moscow. – 2019. – P. 236.

10. **П.М. Alekseeva**, К.Т. Efendiev, D.V. Yakovlev, A.A. Shiryaev, A.A. Ishchenko, A.V. Gilyadova, S.I. Samoiloa, L.M. Amirkhanova, V.B. Loschenov / Combined video- and spectral-fluorescent diagnostics of cervical neoplasms with PDT // Biomedical Photonics. – 2019. – V. 8. – N. 4s. – P. 13 (**Scopus Q3**).

11. К.Т. Эфендиев, **П.М. Алексеева**, D.V. Yakovlev, A.A. Shilaeva, A.A. Shiryaev, I.V. Reshetov, V.B. Loschenov / Method and apparatus for assessing the

effectiveness of PDT directly during PDT // Biomedical Photonics. – 2019. – V. 8. – N. 4s.
– P. 18 (**Scopus Q3**).

Патенты

1. RU 2777486 C1. Устройство для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора.

2. RU 2782643 C1. Способ фотодинамической терапии новообразований шейки матки и вульвы под контролем совместной видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда.