

УДК 116.423

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-84-91

ПАПАЯН Г. В.^{1, 2}, АКОПОВ А. Л.^{1, 3}, АНТОНЯН П. А.³,
ИЛЬИН А. А.¹, ПЕТРИЩЕВ Н. Н.^{1, 2}

Инфракрасная флуоресцентная лимфография в экспериментальных и клинических условиях

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47
e-mail: akopovand@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.02.18; принята к печати 15.03.18

Резюме

Введение. Флуоресцентная диагностика в ближней инфракрасной области (БИК) перспективна благодаря более глубокому проникновению этого излучения в биологические ткани.

Материал и методы. В экспериментах на кроликах и в клинических условиях изучены возможности исследования лимфатической системы с помощью приборного комплекса FLUM-808.

Результаты. Для визуализации лимфатических сосудов кожи оптимальным является интрадермальное введение индоцианина зеленого (ИЦЗ), растворенного в 20 %-м альбумине в концентрации порядка 0,02 мг/мл. Перитуморальное введение ИЦЗ позволяет с помощью системы FLUM-808 интраоперационно визуализировать сторожевые лимфоузлы у больных раком легкого.

Выводы. Разработанная система БИК-флуоресцентной диагностики FLUM-808 позволяет визуализировать в реальном времени и с высоким разрешением лимфатические сосуды и лимфатические узлы.

Ключевые слова: лимфография, интраоперационная, флуоресцентная диагностика, ближняя инфракрасная область, индоцианин зеленый

Для цитирования: Папаян Г. В., Акопов А. Л., Антонян П. А., Ильин А. А., Петрищев Н. Н. Инфракрасная флуоресцентная лимфография в экспериментальных и клинических условиях. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(2):86–93. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-84-91

UDC 116.423

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-84-91

PAPAYAN G. V.^{1, 2}, AKOPOV A. L.^{1, 3}, ANTONYAN P. A.³,
ILIN A. A.¹, PETRISHCHEV N. N.^{1, 2}

Infrared fluorescence lymphography in experimental and clinical practice

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» St. Petersburg, Russia

197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8

² Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation

197341, Russia, Saint Petersburg, Akkuratova street, 2

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov», St. Petersburg, Russia

195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevskii street, 47

e-mail: akopovand@mail.ru

Received 25.02.18; accepted 15.03.18.

Summary

Introduction. Near infrared (NIR) fluorescent diagnostics is promising due to a deeper penetration into biological tissues.

Material and methods. In experiments on rabbits and in clinical studies evaluation the lymphatic system with the use of the instrument complex FLUM-808 was analysed.

Results. For visualization of the lymphatic vessels of the skin, the intradermal administration of ICG, dissolved in 20 % albumin in the order of 0.02 mg/ml, is optimal. Peritumoral injection of ICG allows visualizing sentinel lymph nodes in patients with lung cancer.

Conclusions. The developed NIR fluorescence diagnostic system FLUM-808 allows to real time visualization of lymphatic vessels and lymph nodes.

Keywords: lymphography, intraoperative, fluorescent imaging, near-infrared, indocyanine green

For citation: Papayan G. V., Akopov A. L., Antonyan P. A., Ilin A. A., Petrishchev N. N. Infrared fluorescence lymphography in experimental and clinical practice. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(2):86–93. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-84-91

Введение

Лимфатическая система представляет собой сложную сеть из лимфатических сосудов, протоков и лимфатических узлов. Визуализация особенностей ее строения и функционирования вызывает значительный интерес как при проведении научных исследований, так и в клинической практике. Для этих целей применяются различные методы, в том числе отличающиеся физическим принципом, используемой аппаратурой и контрастирующими агентами: лимфосцинтиграфия, магнитно-резонансная лимфография, ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография 18F-фтордезоксиглюкозой в сочетании с компьютерной томографией и т. д. В последние годы все большее внимание привлекают оптические методы, основанные на флуоресценции. Они не требуют дорогостоящего и громоздкого оборудования, обладают высоким пространственным и временным разрешением, позволяющим проводить исследование *in vivo* в режиме реального времени, и абсолютно безвредны для пациентов и персонала [8, 12]. Относительным их недостатком является низкая проникающая способность света по сравнению с ионизирующими излучениями или УЗИ. В методе флуоресцентной микролимфангиографии (FML), которая проводится в видимой области спектра, в качестве флуоресцентного красителя используется флуоресцеин изотиоцианат-декстран (FITC-dextran) [8]. Этот метод отличается наиболее высоким пространственным разрешением (около 50 мкм), позволяющим визуализировать лимфатические капилляры на глубине, впрочем, не превышающей 100–150 мкм. Этот недостаток преодолевается переходом к визуализации в ближнюю инфракрасную (БИК) область спектра (>750 нм), где глубина проникновения в биологическую ткань существенно увеличивается благодаря меньшему поглощению гемоглобином и меланином и ослаблению потерь, обусловленных рассеянием света внутри ткани. При этом в качестве флуоресцирующего красителя используется разрешенный для клинического использования препарат – индоцианин зеленый (ИЦЗ). Флуоресценция ИЦЗ возбуждается при 750–800 нм, а эмиссия регистрируется на длинах волн выше 800 нм [7]. Кроме большей глубины, которая может достигать до 3–4 см [12], переход в БИК-область дает еще два важных для практики преимущества: более высокий контраст в связи с отсутствием в этой области автофлуоресценции, а также слабое влияние окружающего света, что особенно ценно при выполнении

открытых операций. Успешному решению аппаратных проблем регистрации БИК-флуоресценции способствует наличие в этой области спектра ярких источников и чувствительных приемников излучения.

Для визуализации флуоресценции в БИК-области требуется специальная аппаратура. Компания *Perkin Elmer* (США) выпускает мультиспектральную флуоресцентную систему IVIS ImagingSystem, предназначенную для работы с мелкими животными. Спектральная селекция в ней осуществляется набором переключаемых полосовых светофильтров, среди которых имеется фильтр и для работы с ИЦЗ. Относительно небольшая яркость используемой в этом приборе галогенной лампы приводит к необходимости длительных экспозиций при фотографировании, что неприемлемо для клиники. Условиям клинического использования отвечает ряд систем. Наиболее распространенной для мониторинга открытых операций является система SPY (*Novadaq Tech*, Канада), которая монтируется на мобильном штативе, позволяющем устанавливать головку прибора непосредственно над исследуемым участком операционного поля. Возбуждение в ней производится матрицей лазерных диодов (806 нм). Для приема изображения используется черно-белая камера (480×750 пикс), с помощью которой во время операции записываются видеоролики длительностью от 0,5 до 4,5 мин, которые хирург периодически просматривает для принятия оперативного решения. Также для наружных исследований компанией *Hamamatsu Photonics* (Япония) выпускается компактный ручной прибор *Photodynamic Eye* (PDE) со встроенным осветителем на светодиодах. Для эндовидеохирургических операций фирма *KARL STORZ* (Германия) производит систему, в которой возбуждение БИК-флуоресценции осуществляется ксеноновым осветителем (D-LIGHT), оснащенным переключаемым БИК-фильтром, позволяющим последовательно визуализировать объект либо обычным образом в белом свете, либо в свете БИК-флуоресценции. Для улучшения прозрачности в БИК-области спектра вместо оптоволоконного кабеля используется жидкостный световод. Изображение формируется специализированным лапароскопом со встроенным эмиссионным фильтром для БИК-области. Комбинация из стандартного ксенонового осветителя и цветной ТВ-камеры с переключаемыми БИК-фильтрами используется также в специализированных операционных микроскопах *Leica FL800* и *ZEISS OPMI PENTERO 800*, предназначенных для проведения ИЦЗ-флуоресцентной ангиографии в нейрохирургии.

Указанные приборы позволяют видеть флуоресцентные и обычные изображения только порознь, что затрудняет определение местонахождения флуоресцирующей структуры. Этому недостатка лишена разработанная в Центре лазерной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с участием Российского научного центра в Сеуле (Республика Корея) и компании «ВОЛО» (Санкт-Петербург, Россия) система для мультиспектральной флуоресцентной визуализации FLUM-808, которая предназначена для решения широкого круга биомедицинских задач, в том числе методами флуоресцентной диагностики в БИК-области. С ее помощью можно проводить исследования как на животных моделях, так и в клинике при выполнении открытых и эндоскопических операций [3].

Целью статьи является описание методических особенностей ИЦЗ-флуоресцентной лимфографии и ее возможностей в экспериментальной и клинической практике.

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнялись на кроликах-самцах породы Шиншилла (питомник Рапполово) весом $3 \pm 0,1$ кг. Работа с животными была одобрена Этическим комитетом ПСПбГМУ и проводилась в соответствии с [11]. Эксперименты проводились под общей анестезией (тиопентал натрия, 40 мг/кг внутривенно). Перед исследованием подкожных лимфатических сосудов в зоне интереса проводили эпиляцию.

Клинические исследования проводились в отделе торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ с одобрения Этического комитета ПСПбГМУ. Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие.

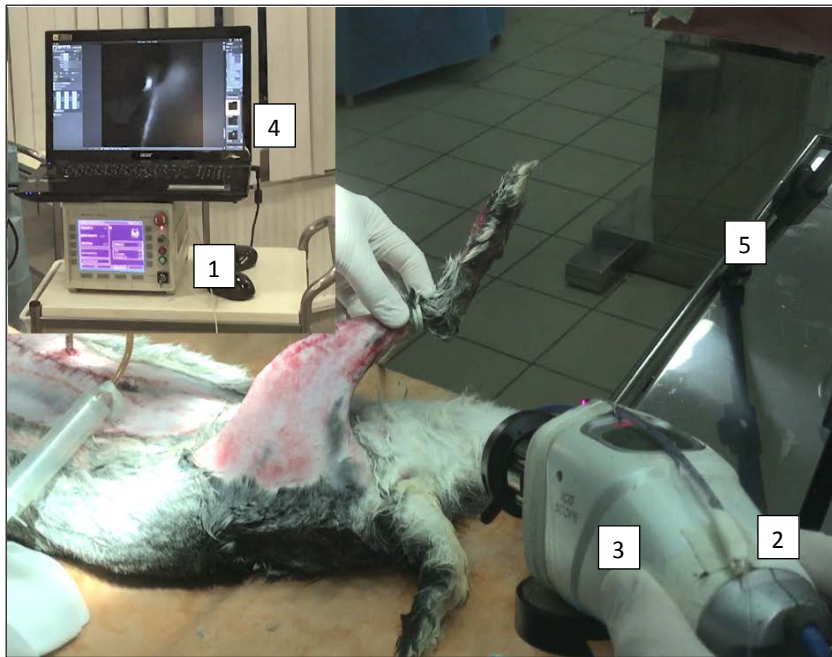


Рис 1. Система FLUM-808 при проведении лимфографических исследований в эксперименте на кролике: 1 – лазерный аппарат «Лахта-Милон 808/9»; 2 – световод; 3 – ТВ-камера ICG-Skope; 4 – ноутбук; 5 – штатив
Fig. 1. System FLUM-808 for carrying out lymphographic studies in a rabbit experiment: 1 – laser «Lahta-Milon 808/9»; 2 – light guide; 3 – TV camera ICG-Skope; 4 – laptop; 5 – tripod

В работе использовали лиофилизат индоцианина зеленого (Pulsion medical systems, AG, Германия). Препарат растворяли в дистиллированной воде и смешивали с 20 %-м альбумином человека (АЧ) в пропорции, обеспечивавшей соотношение масс АЧ/ИЦЗ не менее 90, что по соотношению числа молекул соответствует 1:1 [5].

Исследования компонентов лимфатической системы проводили с помощью система FLUM-808 как в клинических условиях, так и в эксперименте (рис. 1) [3]. В качестве источника возбуждения БИК- флуоресценции использовался медицинский диодный лазер «ЛАХТА-МИЛОН» (1); длина волны – 808 нм, максимальная выходная мощность – 9 Вт. Доставка излучения производится через кварцевое моноволокно (2). По сравнению с ламповыми и светодиодными осветителями, применение лазерного источника позволяет увеличить плотность мощности возбуждения, облегчает задачу подавления возбуждающего излучения в системе регистрации изображения и способствует созданию систем различного целевого назначения, в том числе для открытых операций. К преимуществам FLUM-808 также относится возможность количественной оценки яркости флуоресценции объекта и возможность одновременной работы с несколькими флуоресцентными красителями БИК и видимого диапазонов. Задача регистрации решается с помощью телевизионно-компьютерной системы, включающей мультиспектральную ТВ-камеру ICG-Skope (960×960 пикс) (3) и ноутбук ACER V3-772G (4). Камера оснащена объективом ($f=24$ мм), обеспечивающим поле зрения размером от 28×28 до 46×46 мм, при вариации дистанции до объекта от 225 до 350 мм. В зависимости от особенности

исследования камерная головка либо устанавливалась на штативе (5), либо как показано на рис. 1, находилась в руках оператора. Наблюдение флуоресцентных и обычных белых картин в реальном масштабе времени проводили для удобства на экране двух мониторов разных размеров – ноутбука ($17,3''$) и подключенного к нему телевизора SAMSUNG UEJ6390 ($40''$). Параллельно производилась видео- и фотосъемка. Кадры БИК и белый могут отображаться либо рядом, либо накладываться друг на друга. Пример получаемых изображений показан на рис. 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Оптимизация концентрации растворов ИЦЗ для лимфографии. В представленных ниже экспериментах *in vitro* устанавливалась зависимость интенсивности флуоресценции ИЦЗ от концентрации в различных белковых средах. Измерения выполнялись путем добавления фиксированного количества ИЦЗ (от 0,001 до 0,6 мг)

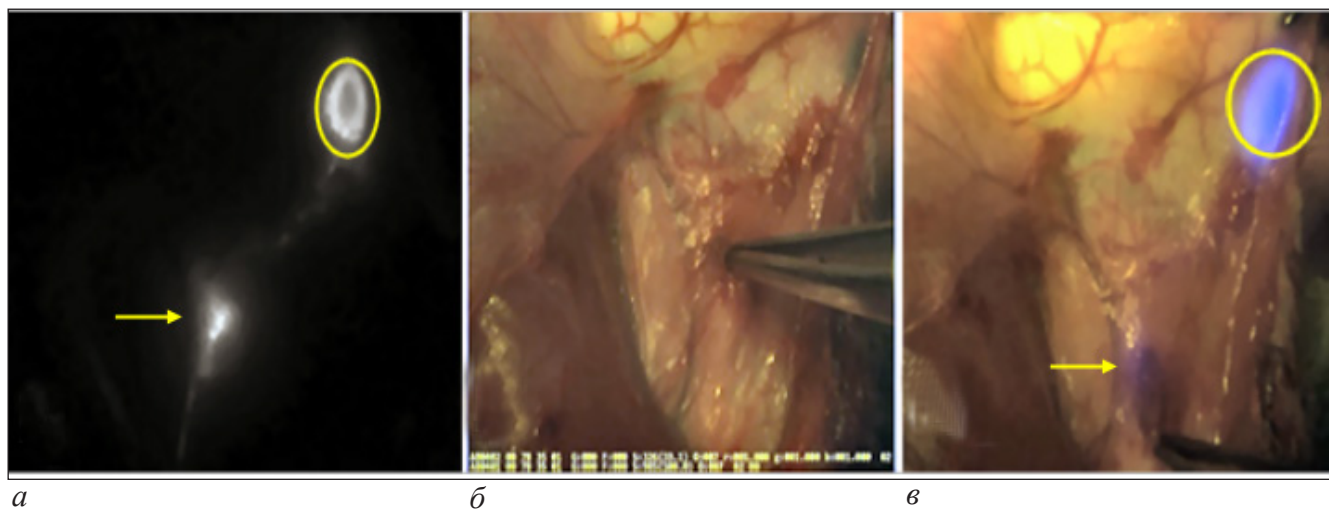


Рис. 2. Изображение одного и того же участка с лимфоузлом, сформированное системой FLUM-808: *а* – БИК-флуоресценция; *б* – белый свет; *в* – совмещенное (комбинированное) изображение.

Стрелкой показано место вкола препарата ИЦЗ, кружком – место расположения лимфоузла
 Fig. 2. The image of the same site with the lymph node formed by the FLUM-808 system: *a* – near infrared fluorescence; *b* – white light; *v* – combined image. The arrow shows the injection site of the ICZ preparation, the circle – the location of the lymph node

в 0,5 мл 20 %-го раствора альбумин или в плазму крови. Из показанных на рис. 3 графиков видно, что интенсивность флуоресценции ИЦЗ в указанных средах при увеличении концентрации сначала растет и, достигнув максимума в районе 0,01–0,02 мг/мл, при дальнейшем увеличении концентрации падает (при 0,5 мг/мл примерно в 3 раза). Объясняется это перекрытием спектров поглощения и флуоресцентной эмиссии ИЦЗ, в результате чего происходит самопоглощение флуоресцентного излучения. При сравнении двух кривых между собой обращает на себя внимание почти вдвое более высокая интенсивность флуоресценции в плазме по сравнению с раствором альбумина. Это обстоятельство указывает на то, что другие белки плазмы, несмотря на их относительно небольшое количество, способны заметно увеличить суммарную интенсивность флуоресценции ИЦЗ. Какому из этих компонентов принадлежит лидирующая роль в усилении свечения, пока не ясно.

Из представленных данных о влиянии концентрации ИЦЗ на флуоресценцию следует, что при интерстициальном введении использование препарата в тех же высоких концентрациях, что и при системном вводе, не только бесполезно, но и нежелательно, поскольку способно ухудшить визуализацию структур лимфатической системы. Оптимальной концентрацией ИЦЗ, обеспечивающей наибольший контраст при наблюдении этих структур при местном введении, является величина около 0,01–0,02 мг/мл.

На рис. 4 показаны спектры поглощения и флуоресценции, измеренные

при концентрации 0,012 мг/мл, при которой минимально влияние самопоглощения.

Визуализация лимфатических сосудов кожи уха кролика. Флуоресцентная лимфография проводилась путем пошагового с временным интервалом 0,5–23 мин введения альбуминового раствора ИЦЗ (0,01–0,02 мл, 0,025 мг/мл) в эпидермальный слой кожи в верхней трети уха. Во время инъекции препарата с помощью системы FLUM-808 проводилась фото- и видео-съемка. Одна из фотографий, получен-

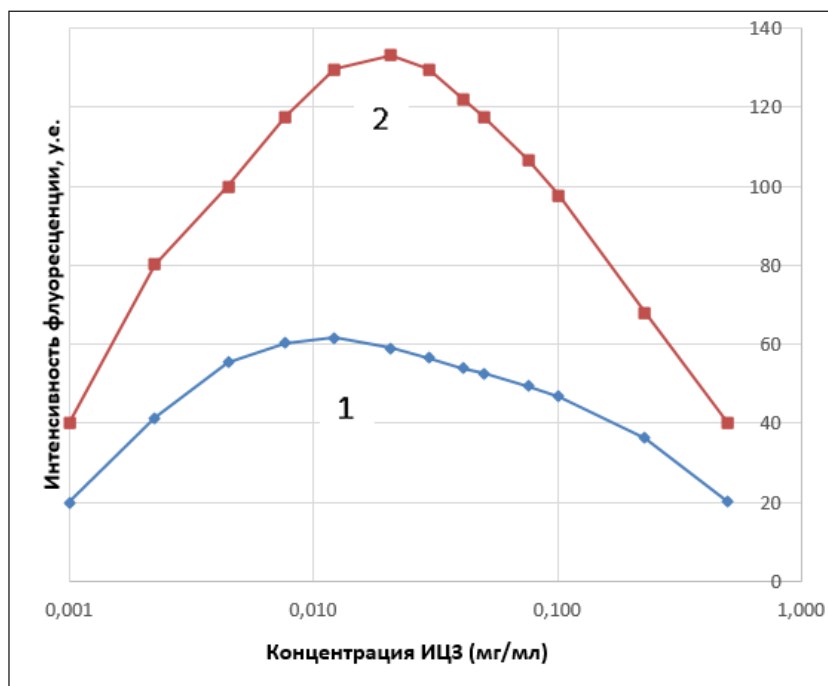
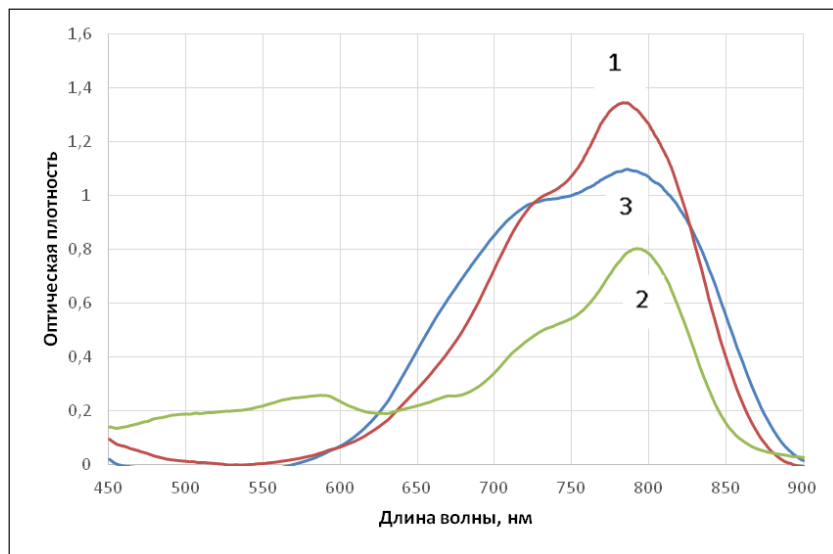
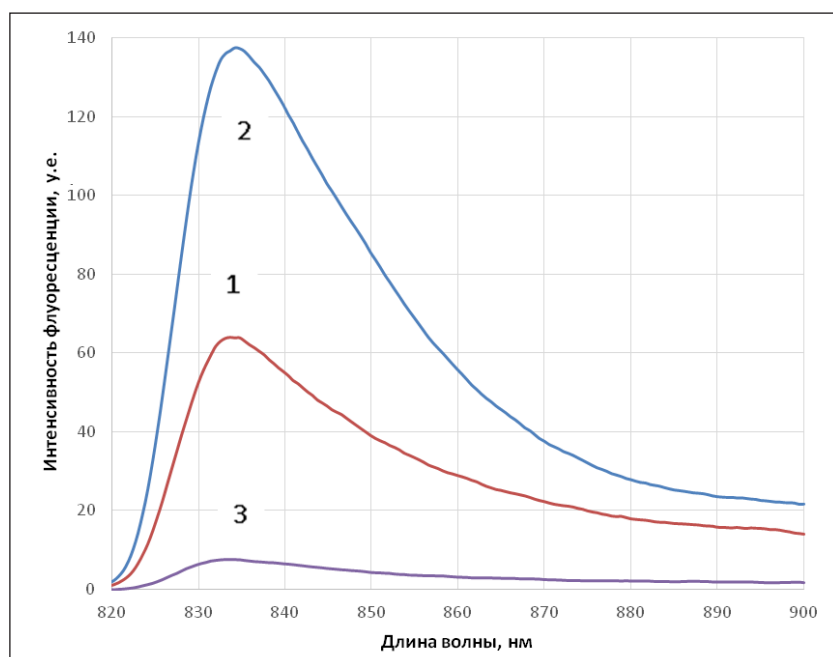


Рис. 3. Зависимость интенсивности флуоресценции раствора ИЦЗ от его концентрации в растворе альбумина (1) и в плазме крови (2), измерено с помощью прибора FLUM-808

Fig. 3. Dependence of the fluorescence intensity of the ICG solution on its concentration in the albumin solution (1) and in the blood plasma (2), measured with the FLUM-808 instrument



а



б

Рис. 4. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) растворов ИЦЗ с концентраций 0,012 мг/мл в альбумине (1), плазме крови (2), воде (3).

Спектры измерены в кювете толщиной 5,5 мм с помощью многоволнового спектрометра «FOS-M» [4]

Fig. 4. Absorption spectrum (a) and fluorescence (б) of ICG solutions at concentrations of 0.012 mg/ml in albumin (1), blood plasma (2), water (3).

The spectrum were measured in a 5.5 mm thick cuvette using a multi-wavelength spectrometer «FOS-M» [4]

ная через 55 мин после начала серии микроуколов, показана на рис. 5.

После введения препарата в точку № 1 за счет абсорбции ИЦЗ в течение нескольких секунд визуализировались лимфатические сосуды диаметром 0,3–1,0 мм (преколлекторы и коллектор) в виде четко оконтуренных светящихся дорожек и выявлялось направление тока лимфы (стрелка). После следующих инъекций стала доступной для наблюдения сеть преколлекторов. Таким образом, лимфатическая система в конце процесса визуализации стала напоминать рисунок листа дерева. За динамикой этого процесса

можно наблюдать с помощью прилагаемого видео (видеоролик см. по адресу: <http://www.microcirculation.ru/content/view/94/9/lang,russian/>), полученного путем объединения фрагментов видеороликов, снятых при каждой инъекции.

Интраоперационное исследование лимфатической системы в легком человека. Визуализация лимфатических узлов, в том числе в легких, наиболее актуальна в онкологии, для идентификации так называемых «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ). Они являются первыми на пути оттока лимфы от злокачественных опухолей и эффективным фильтром для опухолевых клеток.

У больных сразу после торакотомии или торакокопии, выполняемых стандартным образом, раствор ИЦЗ с 20 %-м АЧ в количестве 2 мл и концентрации 0,1 мг/мл вводился перитуморально в 3–4 точках. Затем в реальном времени оценивалась ИЦЗ-флуоресценция поверхности корня легкого и средостения с помощью FLUM-808.

Регистрация флуоресцентных изображений проводилась каждые 5 мин после введения ИЦЗ до появления признаков распространения ИЦЗ и визуализации первых лимфатических узлов. Выделение элементов корня легкого, пересечение путей лимфооттока в средостение, начиналось через 5 мин после инъекции ИЦЗ, затем проводилась стандартная резекция легкого в необходимом объеме и полная прикорневая и медиастинальная ипсилатеральная лимфодиссекция (рис. 6). После удаления препарата, перед ушиванием раны проводилась заключительная съемка флуоресцентного изображения в плевральной полости и средостении. Удаленные лимфатические узлы, как флуоресцирующие, так и нет, маркировались и подвергались плановому патоморфологическому исследованию. В операционной,

сразу же после удаления препарата, проводилась тщательная оценка флуоресценции зоны первичной опухоли, легочной паренхимы, всех удаленных лимфатических узлов и жировой клетчатки. Все лимфатические узлы, которые флуоресцировали, расценивались как «сторожевые». С помощью флуоресцентного метода СЛУ были обнаружены у 46 из 50 пациентов (92 %), при этом в 45 % из 137 таких лимфоузлов гистологически подтверждено наличие метастазов. При этом метастатическое поражение других лимфатических узлов ни разу не выявлено при отсутствии метастазов в СЛУ. Таким

образом, точность определения значимости СЛУ в оценке лимфогенного метастазирования составила 100 %.

Оптические свойства растворов ИЦЗ существенно зависят от среды, концентрации, длительности и условий хранения. Рекомендуется применять свежеприготовленные препараты. Главным фактором нестабильности является склонность ИЦЗ к агрегации, которая приводит к почти полному тушению флуоресценции в водном растворе. Благодаря своему амфифильному характеру, ИЦЗ может взаимодействовать как с липофильными, так и гидрофильными молекулами. В плазме крови ИЦЗ практически полностью (98 %) связывается с белками [9]. Спектр поглощения представляет собой комбинацию двух перекрывающихся полос, соответствующих димерам и мономерам. Максимум поглощения мономерной формы, обладающей наибольшей флуоресценцией, находится в области 780–790 нм. Максимум флуоресцентной эмиссии изменяется во времени – в первый момент он находится на 835 нм, а затем в течение часа постепенно снижается до 826 нм [9]. Эта динамика объясняется процессом связывания ИЦЗ с белками плазмы, что требует определенного времени.

Концентрация раствора ИЦЗ при внутривенном введении препарата для флуоресцентной ангиографии составляет 5 мг/мл [6]. Вопрос об оптимальной концентрации при лимфографических исследованиях, производимых при интерстициальном вводе, остается открытым [10].

Клиническое применение флуоресцентной лимфографии востребовано при различной патологии лимфатической системы. В этом аспекте применение БИК-флуоресцентной технологии открывает новые перспективы. Расширение возможностей этой технологии связано с совершенствованием регистрирующей аппаратуры и выбором оптимальных форм и способов введения ИЦЗ.

По данным М. А. Soto-Miranda et al. [13], внутрикожное введение водного раствора ИЦЗ (0,5 мг/мл) обеспечивает визуализацию лимфатических сосудов и узлов, регистрируемых с помощью прибора PDE (Япония). Исходя из наших данных, полученных *in vitro*, мы вводили ИЦЗ в 20 %-м растворе альбумина в значительно меньшей концентрации. При проведении регистрации с помощью разработанной нами высокочувствительной системы с лазерным источником возбуждения, можно было мониторировать в реальном масштабе времени распространение ИЦЗ по лимфатическому сосуду и дифференцировать отдельные лимфатические сосуды диаметром начиная от 0,3 мм и выше (рис. 5).

Такой методический подход был применен и в клинических условиях. ИЦЗ в 20 %-м альбумине вводился в ткань легкого по периферии опухоли, и с помощью FLUM-808 удавалось зарегистрировать как лимфатические сосуды, так и сторожевые лимфоузлы, что имеет большое практическое значение. Теоретически, если в СЛУ метастазов нет, то их не должно быть и в других, более удаленных от первичной опухоли, лимфатических узлах. В этом случае можно обойтись без тотального удаления регионарного лимфатического аппарата.

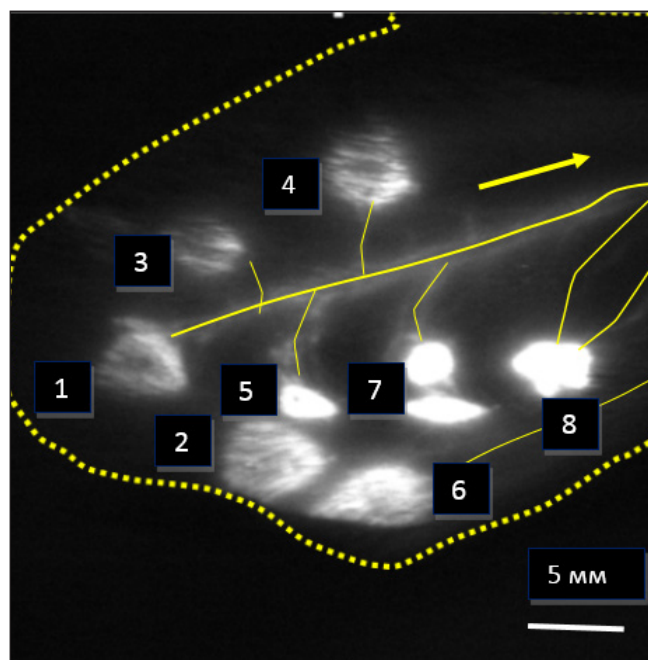


Рис. 5. Картина в свете ИЦЗ-флуоресценции, полученная на ухе кролика в результате ввода микродоз препарата. Цифрами обозначены место и последовательность вколов. Пунктирная линия – край уха; сплошные линии – лимфатические сосуды; стрелкой показано направление тока лимфы
Fig 5. A picture in the light of the NIR fluorescence obtained on the rabbit ear as a result of injecting microdoses of the preparation. Numbers indicate the place and sequence of the injections. Dotted line – edge of ear; solid lines – lymphatic vessels; arrow shows direction of lymph current



Рис. 6. Интраоперационное флуоресцентное картирование СЛУ после перитуморальной инъекции ИЦЗ у больного раком легкого

Fig. 6. Intraoperative fluorescence mapping of sentinel lymph node after peritumoral injection of indocyanin green in a patient with lung cancer

Методика ИК-флуоресцентного выявления СЛУ позволила также установить некоторые закономерности тока лимфы в зависимости от локализации первичной опухоли. Например, при локализации первичной опухоли в верхней доле правого легкого в качестве СЛУ наиболее часто идентифицированы

трахеобронхиальные лимфоузлы (у 87 % больных), затем прикорневые и бифуркационные лимфоузлы (75 %). При локализации опухоли в верхней доле левого легкого в качестве СЛУ наиболее часто определялись прикорневые лимфоузлы (75 %) и бифуркационные (50 %). Никаким другим методом прижизненно определить направление тока лимфы от легких во внутригрудные лимфатические узлы не представляется возможным. Обнаружение интраоперационным путем с помощью ИЦЗ флуоресценции СЛУ может быть полезно для предупреждения неоправданной лимфодиссекции у больных раком легкого [1, 2].

Выводы

Разработанная система БИК-флуоресцентной диагностики FLUM-808 позволяет визуализировать в реальном времени и с высоким разрешением лимфатические сосуды и лимфатические узлы, что должно стимулировать экспериментальное и клиническое исследование лимфатической системы с помощью инфракрасной флуоресценции. Для визуализации лимфатических сосудов кожи оптимальным является интрадермальное введение ИЦЗ, растворенного в 20 %-м альбумине в концентрации порядка 0,02 мг/мл. Перитуморальное введение ИЦЗ позволяет с помощью системы FLUM-808 интраоперационно визуализировать сторожевые лимфоузлы у больных раком легкого.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Акопов А. Л., Папаян Г. В., Чистяков И. В. и др. Интраоперационное определение сигнальных лимфатических узлов при помощи системы инфракрасной визуализации при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*. – 2015. – № 4. – С. 13–17. Doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-4-13-17 [Akopov A., Papayan G., Chistiakov I. et al. Intraoperacionnoe opredelenie signalnokh lymphaticheskix uzlov pri pomoschi sistemi infrakrasnoi fluorecencii pri mestnorasprostranennom nemelkokletochnom rake legkogo. *Vestnik khirurgii im Grekova*. 2015;4:13-17. (In Russ)].
2. Акопов А. Л., Папаян Г. В., Чистяков И. В. Интраоперационное определение «сторожевых» лимфатических узлов при раке легкого // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*. – 2015. – № 1. – С. 96–102. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-1-96-102. [Akopov A, Papayan G, Chistiakov I. Intraoperacionnoe opredelenie storozevikh lymphaticheskix uzlov pri rake legkogo. *Vestnik khirurgii im Grekova*. 2015;1:96-102. (In Russ)].
3. Папаян Г. В., Акопов А. Л. Флуоресцентная диагностика в ближнем инфракрасном диапазоне; аппаратура, применение // *Опт. журн.* – 2016. – Т. 63. – № 9. – С. 33–42. doi.org/10.1364/JOT.83.000536. [Papayan G. V., Akopov A. L. Fluorescence diagnostics in the near-IR: apparatus, application. *Journal of Optical Technology*. 2016;83(9):536-542. (In Russ)].
4. Папаян Г. В., Журба В. М., Кишалов А. А., Галагудза М. М. Волоконный флуоресцентно-отражательный спектрометр с многоволновым возбуждением // *Опт.*

журн. – 2014. – № 81 (1). – P. 45–50. doi.org/10.1364/JOT.81.000334. [Papayan GV, Zhurba VM, Kishalov AA, Galagudza MM. Optical-fiber spectrometer system for carrying out intraoperation studies. *J. Opt. Technol.* 2014;81(6):334-337. (In Russ)].

5. Папаян Г. В., Чефу С. Г., Петрищев Н. Н. др. Возможность использования конъюгата индоцианина зеленого с альбумином для инфракрасной флуоресцентной диагностики патологических процессов в эксперименте // *Вопр. онкол.* – 2016. – № 6. – P. 839–844. [Papayan GV, Chifu SG, Petrishchev NN et al. Vozmozhnost ispolzovaniya konyugata indocianina zelenogo s albuminom dlya infrakrasnoi fluorscentnoi diagnostiki patologicheskikh processov v eksperimente. *Voprosi onkologii*. 2016;6:839-844. (In Russ)].

6. Пасечникова Н. В., Гут Ю., Гут И. Основные принципы и клиническое использование индоцианин зеленой ангиографии в диагностике патологии глазного дна // *Офтальмолог. журн.* – 2008. – № 2. – С. 63–67. [Pasechnikova NV, Gut Yu, Gut I. Osnovnie principii ispolzovaniya indocianina zelenogo v diagnostike patologii glaznogo dna. *Oftalmologicheskyy zhurnal*. 2008.2:63-67 (In Russ)].

7. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A et al. Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. *Inter. J. Biomed. Imaging*. 2012;940585. doi: 10.1155/2012/940585.

8. Bollinger A, Amann-Vesti BR. Fluorescence microlymphography: diagnostic potential in lymphedema and basis for the measurement of lymphatic pressure and flow velocity. *Lymphology*. 2007;40(2):52-62.

9. Desmettre T, Devoisselle JM, Morton S. Fluorescence Properties and Metabolic Features of Indocyanine Green (ICG) as Related to Angiography. *Survey of ophthalmology*. 2000 45(1):15-27 doi: 10.1016/S0039-6257(00)00123-5.

10. Marshall MV, Rasmussen JC, Tan IC et al. Near-Infrared Fluorescence Imaging in Humans with Indocyanine Green: A Review and Update. *Open Surg. Oncol. J.* 2012. 2(2):12-235. doi: 10.2174/1876504101002010012.

11. National Research Council. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th Edition. Washington, DC: National Academies Press; 2011.

12. Sevick-Muraca E.M., Swoon, J.C. Rasmussen. Emerging lymphatic imaging technologies for mouse and man. *J. Clin. Invest.* 2014;124(3):905–914. doi:10.1172/JCI71612.

13. Soto-Miranda MA, Suami H, Chang DW. Mapping superficial lymphatic territories in the rabbit. *Anat. Rec.* 2013;296(6):965-970. doi: 10.1002/ar.22699.

Информация об авторах

Папаян Гарри Вазгенович – кандидат технических наук, старший научный сотрудник центра лазерной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, старший научный сотрудник НИЛ микроциркуляции ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: pgarry@mail.ru.

Акопов Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: Akopovand@mail.ru.

Антонян Паруйр Арменович – аспирант кафедры пластической хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: paruyrant@gmail.com.

Ильин Андрей Андреевич – аспирант кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. М. Г. Привеса ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: Andrewilyin@icloud.com.

Петришев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Author information

Parayan Garry V. – PhD, Pavlov First State Medical University, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: pgarry@mail.ru.

Акопов Андрей Л. – MD, professor, Head of the Department of thoracic surgery, Research Institute for Surgery and Emergency

Medicine Pavlov First State Medical University, e-mail: Akopovand@mail.ru.

Antonyan Paruyr A. – postgraduate at the Department of plastic and reconstructive surgery Mechnikov North-Western State Medical University, e-mail: paruyrant@gmail.com.

Ilin Andrey A. – postgraduate at the Department of clinical anatomy and operative surgery named after M. Prives Pavlov First State Medical University, e-mail: Andrewilyin@icloud.com.

Petrishchev Nikolay N. – MD, professor Pavlov First State Medical University, e-mail: lasmed@yandex.ru.