

# Морфологические эффекты фотодинамической терапии атеросклеротических поражений сосудистой стенки

(пилотное *ex vivo* исследование)

Атеросклероз – одна из ведущих причин острых сердечно-сосудистых событий и смертности [1]. Несмотря на достижения медикаментозной терапии и хирургических методов лечения, возможности селективного воздействия на морфологическую структуру атеросклеротической бляшки остаются ограниченными. В последние годы повышается интерес к ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов, в частности производных хлорина еб (относится ко второму поколению указанных соединений), которые обладают способностью избирательно накапливаться в клеточных и внеклеточных компонентах бляшки.

**Николай Добровольский,**  
врач-кардиохирург МНПЦ  
хирургии, трансплантологии  
и гематологии

**Иван Пикирени,**  
врач-хирург МНПЦ хирургии,  
трансплантологии и гематологии,  
кандидат медицинских наук,  
доцент; [77pik@gmail.com](mailto:77pik@gmail.com)

**Виктория Ермоченко,**  
заместитель начальника  
Городского клинического  
патологоанатомического бюро  
по медицинской части

**Кирилл Рубахов,**  
заведующий кардиохирургическим  
отделением №1 МНПЦ хирургии,  
трансплантологии и гематологии,  
кандидат медицинских наук,  
доцент

**Олег Руммо,**  
директор МНПЦ хирургии,  
трансплантологии и гематологии,  
академик

**Аннотация.** Представлены результаты пилотного исследования *ex vivo* по оценке морфологических эффектов применения фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизатора Фотолон (хлорин еб) для воздействия на атеросклеротические поражения аорты человека. ФДТ рассматривается как перспективный метод модификации атеросклеротических бляшек за счет селективного фотоокислительного повреждения их структурных компонентов при сохранении интактных участков сосудистой стенки. Морфологические изменения, возникающие в ответ на указанную терапию, связаны с риском разрыва бляшки и развитием тромбоза, поэтому их характеристика позволяет оптимизировать параметры воздействия и повысить безопасность метода. Показано, что ФДТ с использованием хлорина еб в условиях *ex vivo* приводит к выраженной деструкции органических компонентов атеросклеротической бляшки, при этом ее макроскопические размеры не изменяются, что отражает ограниченность эффекта на уровне каркасных (фиброзных и кальцинированных) структур. Полученные результаты подтверждают селективность фотодинамического воздействия и указывают на необходимость дальнейших *in vivo* исследований для оценки динамики ремоделирования бляшки и возможного отсроченного уменьшения ее объема.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, атеросклероз, Фотолон, хлорин еб, морфологические изменения, световая микроскопия.

**Для цитирования:** Добровольский Н., Пикирени И., Ермоченко В., Рубахов К., Руммо О. Морфологические эффекты фотодинамической терапии атеросклеротических поражений сосудистой стенки (пилотное *ex vivo* исследование) // Наука и инновации. 2026. №1. С. 79–83.

<https://doi.org/10.29235/1818-9857-2026-01-79-83>

**Х**лорин еб обеспечивает более выраженный терапевтический ответ при минимальном воздействии на интактные ткани и имеет более благоприятный профиль фоточувствительности по сравнению с препаратами первого поколения [2]. В то же время фотодинамическое воздействие с его применением ограничено глубиной проникновения (2–3 мм) длины волны (660–670 нм) лазерного излучения, активизирующего этот фотосенсибилизатор, что определяет преимущественно поверхностный характер деструкции и требует учета при интерпретации морфологических эффектов.

По некоторым данным, хлорин еб способен накапливаться в макрофагах, что дает возможность воздействовать преимущественно на воспалительный компонент атеросклеротической бляшки и ведет к усилению эффективности ФДТ [3]. Применение наночастиц и магниточувствительных модификаций хлорина еб, хотя и сопряжено с высокой стоимостью их производства, способствует увеличению глубины проникновения фотосенсибилизатора в толщу бляшки, а также снижает выраженность воспалительных процессов, что в условиях *in vivo* сопровождается уменьшением объема этого образования [4, 5].

Систематические обзоры подтверждают, что ФДТ способна вызывать ремоделирование внеклеточного матрикса, апоптоз пенстых клеток, однако выраженность макроскопических изменений зависит от состава бляшки (плотный фиброзный и/или кальцифицированный каркас) и длительности наблюдения [6, 7].

В то же время даже без значимого уменьшения размеров бляшки ФДТ с воздействием хлорина еб может способствовать стабилизации бляшки за счет стимуляции аутофагии и снижения активности воспалительных клеток (макрофаги, моноциты, нейтрофилы, тучные клетки) [8].

Таким образом, ФДТ на основе хлорина еб представляет собой перспективный подход к модификации структуры атеросклеротической бляшки. Однако соотношение микро- и макроуровневых эффектов терапии остается недостаточно изученным и требует дальнейшей экспериментальной оценки.

Цель исследования – оценить морфологические эффекты ФДТ атеросклеротических поражений сосудистой стенки человека *ex vivo* с использованием фотосенсибилизатора на основе хлорина еб на микро- и макроуровнях.

## Материалы и методы

В данной работе применен морфологический подход, направленный на объективную оценку структурных изменений атеросклеротических бляшек после проведения ФДТ в условиях *ex vivo*.

В исследование включены 35 фрагментов (размером 3×3 см) грудной аорты человека с морфологически подтвержденными признаками атеросклероза (фиброз, фиброкальциноз). Забор материала проводился во время аутопсии в течение первых 12 ч после смерти. Образцы случайным образом были распределены на опытную ( $n=30$ ) (с воздействием ФДТ) и контрольную ( $n=5$ )

(без ФДТ) группы. Такой дизайн обеспечил сопоставимость образцов и позволил оценить влияние ФДТ на морфологические характеристики тканей на макро- и микроуровне.

На первом этапе осуществлялись макроскопический осмотр и фотодокументация атеросклеротических бляшек до и после ФДТ. В качестве фотосенсибилизатора применялся препарат на основе хлорина еб Фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). После его аппликации образцы инкубировались в темных условиях для равномерного распределения фотосенсибилизатора. Далее выполнялось световое воздействие лазерным излучением в красном спектре с длиной волны 665 нм (Устройство полупроводниковое лазерное УПЛ-ФДТ, УП «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО) с типичными параметрами плотности энергии (50–150 Дж/см<sup>2</sup>).

Температура образцов на протяжении эксперимента контролировалась бесконтактным термометром.

После указанного воздействия на сосудистую стенку фрагмент аорты фиксировали в 10%-ном буферном растворе нейтрального формалина. В дальнейшем каждый опытный образец проводили через спирты восходящей концентрации и заливали в парафиновые блоки с последующей микротомией и окраской гематоксилином/эозином. Микроскопическое исследование осуществлялось с использованием микроскопа Axio Imager A2 (Carl Zeiss) с цифровой камерой при увеличении окуляров х10, объективов х2, х4, х5, х10, х20, х40. Этот этап был направлен на выявление изменений клеточного состава, строения внеклеточного матрикса и структуры покрышки бляшки.

## Результаты и обсуждение

### Макроскопическая оценка.

Изменений размера и формы атеросклеротической бляшки после ФДТ не выявлено, однако они отмечены на ее поверхности: она стала более гладкой, с выраженным блестящим оттенком и уменьшением визуальной слоистости. Цвет и морфологическая структура липидно-фиброзного ядра приобрели более однородный характер с уменьшением четких границ между его компонентами (рис. 1).

### Микроскопическая оценка.

Гистологическое исследование продемонстрировало выраженные структурные изменения в составе атеросклеротических бляшек опытной группы, включающие: деструкцию липидного ядра и элементов фиброзного компонента; частичное повреждение кальцинированных участков; сохранность структуры интактных участков сосудистой стенки в большинстве образцов, что коррелирует с визуальными изменениями их поверхности.

Полученные изображения (рис. 2, 3) свидетельствуют о селективности воздействия ФДТ на патологически измененные

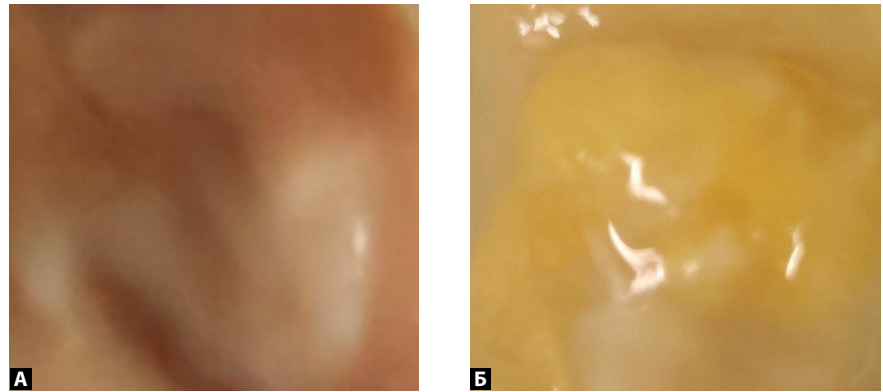


Рис. 1. Макроскопические изменения атеросклеротической бляшки до (А) и после (Б) фотодинамической терапии – отмечается сглаживание поверхности и повышение визуальной однородности липидно-фиброзного ядра при сохранении общего объема бляшки

структуры бляшки при ограниченном влиянии на неизмененные слои сосудистой стенки. Повреждение интактных тканей наблюдалось только при повышении показателей плотности энергии выше терапевтических значений.

Приведенные результаты согласуются с опубликованными данными о морфологических эффектах фотодинамической терапии при атеросклеротических поражениях сосудов с применением фотосенсибилизаторов второго поколения, в том числе производных хлорина еб: селективная деструкция органических компонентов атеросклеротиче-

ской бляшки на микроуровне при сохранении структурной целостности интактных слоев сосудистой стенки [4]. Гистологический анализ выявил выраженные изменения структуры бляшки после ФДТ, тогда как макроскопические размеры поражения оставались практически неизменными.

С морфологической точки зрения особое значение имеют характеристики так называемых нестабильных атеросклеротических бляшек, относящихся к типу фиброатером с некротическим ядром, характеризующихся тонкой фиброзной покрывкой и крупным липидно-некротическим ядром. Именно контакт или разрыв

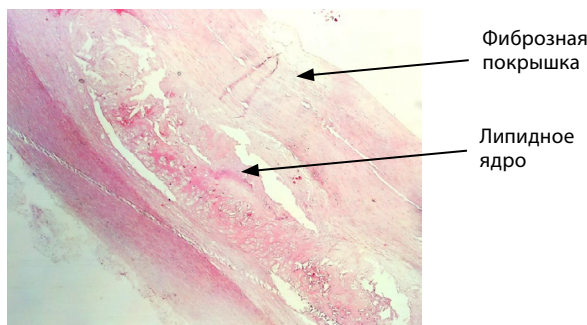


Рис. 2. Атеросклеротическая бляшка (без ФДТ), расположенная во внутренней (интима) и средней (мышечной) оболочке, состоящая из аморфных липидных масс, кристаллов холестерина, отложений солей кальция, воспалительных элементов (макрофагов, лимфоцитов)

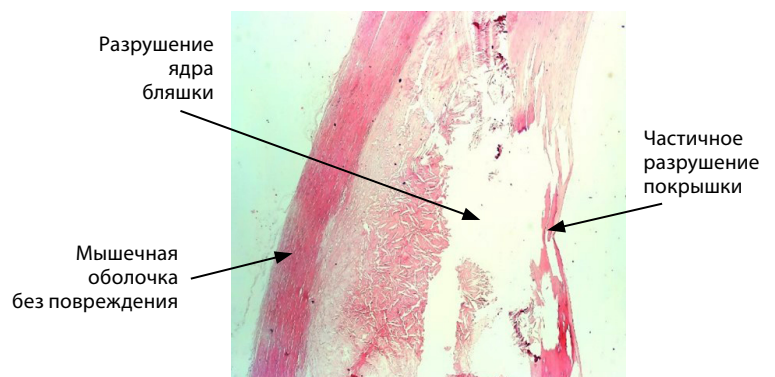


Рис. 3. Атеросклеротическая бляшка после ФДТ. Частичное разрушение покрывки и центральной части бляшки, мышечная оболочка без повреждения

покрышки с выходом содержимого ядра в просвет сосуда инициирует тромбоз и лежит в основе большинства острых коронарных событий [7, 10]. Фотодинамическое воздействие позволяет избирательно повреждать липидно-некротическое ядро, при этом сохраняя целостность фиброзной покрышки, что снижает воспаление и механическую уязвимость бляшки, ее тромбогенный потенциал и, следовательно, уменьшает вероятность проведения стентирования и интенсивной антитромботической терапии. Поскольку деструкция происходит внутри замкнутого каркасного контура бляшки, без формирования и выхода крупных фрагментов в просвет сосуда, это снижает риск дистальной эмболии, которая может привести к острому инфаркту миокарда или острой ишемии конечностей.

Как уже было отмечено, гистологическое исследование показало, что при выбранных параметрах фотодинамического воздействия происходит выраженная деструкция структурных компонентов атеросклеротической бляшки – липидного ядра, фиброзного компонента и

частично кальцинированных участков. При этом макроскопические размеры бляшки остаются неизменными, что, вероятно, связано с сохранением ее коллагеново-эластинового, а при наличии – кальцифицированного каркаса, сохраняющего общую геометрию структуры. Данный эффект потенциально снижает атерогенность бляшки и способствует ее трансформации в более стабильное «безопасное» состояние, что *in vivo* может уменьшить вероятность развития острых клинических состояний, таких как острый инфаркт миокарда или острая ишемия нижних конечностей.

Ограничения представленного пилотного исследования связаны с использованием *ex vivo* модели, что исключает возможность оценки длительных физиологических и клинических эффектов, так как в таких условиях отсутствуют иммунно-ремоделирующие механизмы (макрофагальная резорбция, ферментативный распад матрикса, влияние внутрисосудистой гемодинамики), необходимые для удаления разрушенных тканей, что должно повлечь последующее уменьшение объема бляшки.

Полученные нами результаты согласуются с данными других работ, указывающих на ограниченность фотодинамического воздействия при непосредственной оценке после процедуры. Для проявления выраженных макроскопических изменений требуется более длительный период наблюдения – от нескольких дней до нескольких недель, что связано с постепенным развитием резорбтивно-ремоделирующих процессов в ткани бляшки [6, 7]. Анализ литературных сведений и представленных результатов позволил свести проблемы и морфологические предпосылки отсутствия макроскопической регрессии бляшки после ФДТ и представить в виде таблицы.

Таким образом, наше пилотное исследование подтвердило селективность и относительную безопасность для сосудистой стенки ФДТ при воздействии на атеросклеротические бляшки.

По мнению авторов, направлением дальнейших изысканий должен стать подбор оптимальных параметров ФТД (концентрация раствора фотосенсибилизатора, его экспозиция, мощность лазерного излучения и время

Проблема	Суть процесса	Морфологическое объяснение	Итоговый эффект
ФДТ разрушила ядро, но не несущий каркас	Повреждены липидное ядро и клеточные элементы	Коллаген I/III, эластин и при наличии гидроксиапатит формируют жесткий структурный каркас бляшки [11]. ФДТ вызывает гибель клеток, но не приводит к немедленному распаду волокнистой основы	Внутренние слои изменены, но геометрия бляшки сохраняется, так как каркас продолжает «держаться» форму
В модели <i>ex vivo</i> отсутствует ремоделирование и выведение детрита	Разрушенные структуры остаются на месте	В отсутствие кровотока нет макрофагов, управляемого лизиса, репарации эндотелия и гемодинамического фактора. Без этих процессов поврежденный материал не удаляется, а остается на месте и заполняет прежний объем	Объем бляшки не уменьшается, так как нет механизма «уборки» и «усадки» ткани
Синергизм двух факторов	Каркас удерживает форму; отсутствие резорбции сохраняет массу	Даже если бляшка повреждена внутри, ее внешний объем не меняется, потому что «каркас» остается целым, а разрушенные части не удаляются	Наблюдаем микроэффект без макроэффекта
Что вероятно будет <i>in vivo</i> ?	При включении биологических механизмов возможна отсроченная регрессия	Макрофаги, металлопротеиназы, гемодинамический фактор способны постепенно удалять детрит и перестраивать матрикс [7, 12]. Усиление эффекта возможно при комбинированном воздействии, направленном на разрушение коллагено-кальциевого каркаса (например, ультразвук низкой частоты)	Постепенное уменьшение объема бляшки <i>in vivo</i> , особенно при комбинированной терапии

Таблица. Морфологические механизмы отсутствия макроскопической регрессии атеросклеротической бляшки после фотодинамической терапии (*ex vivo*)

воздействия), а также изучение временной динамики морфологических изменений *in vivo* и разработка комбинированных протоколов, включающих ФДТ и дополнительные физические методы. В данном контексте перспективным может быть использование низкочастотного ультразвука субразрушающей интенсивности, способного повышать проницаемость фиброзно-эластинового каркаса бляшки и вызывать мелкодисперсную дезагрегацию ее внутреннего содержимого без нарушения целостности эндотелия и без отрыва крупных фрагментов. Такое воздействие может способствовать ослаблению структуры и улучшению диффузии фотосенсибилизатора в глубинные слои бляшки, усиливая эффект последующей ФДТ. Необходимо определить оптимальные параметры комбинированного подхода для повышения его эффективности и безопасности. В целом это позволит улучшить результативность деструкции устойчивых компонентов бляшки и снизить риск тромбоэмболических осложнений.

\*\*\*

Результаты проведенных *ex vivo* экспериментов свидетельствуют о том, что фотосенсибилизатор Фотолон обладает способностью избирательно накапливаться в структурах атеросклеротической бляшки и при активации лазерным излучением вызывает микродеструкцию ее элементов, в первую очередь органических компонентов, таких как липидное ядро.

Целесообразно продолжить выполнение доклинических исследований, включая эксперименты *in vivo* на лабораторных животных с воспроизведенной моделью атеросклероза. Особое внимание следует уделить оценке

■ **Summary.** Photodynamic therapy (PDT) is considered a promising method for modifying atherosclerotic plaques through selective photo-oxidative damage to their structural components while preserving intact areas of the vascular wall. The morphological changes induced by PDT have direct clinical relevance, as they are associated with plaque stability and the risk of thrombosis; therefore, their characterization is essential for optimizing treatment parameters and improving the safety of the method. The aim of this study was to evaluate the morphological effects of PDT on human aortic atherosclerotic lesions *ex vivo* using the chlorin e6-based photosensitizer Photolon. It was shown, that photodynamic therapy with chlorin e6 *ex vivo* induces selective destruction of the organic components of atherosclerotic plaques while preserving the structural integrity of intact vascular wall layers. The absence of macroscopic reduction in plaque size after a single treatment reflects the resistance of the collagenous and calcified framework. These findings confirm the selective action of PDT and indicate the need for further *in vivo* studies to evaluate the temporal dynamics of plaque remodeling and potential delayed volume reduction.

■ **Keywords:** photodynamic therapy, atherosclerosis, Photolon, chlorin e6, morphological changes, light microscopy.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2026-01-79-83>

временной динамики эффекта ФДТ, включая последовательный анализ изменений размеров и морфологической структуры атеросклеротической бляшки в различные сроки после воздействия – от нескольких дней до нескольких недель.

Эффективность ФДТ ограничивается глубиной ее проникновения (2–3 мм), а также высокой устойчивостью коллаген-эластинового матрикса атеросклеротической бляшки, что обуславливает необходимость поиска и разработки дополнительных методов, направленных на повышение эффективности воздействия на глубокорасположенные и кальцинированные компоненты бляшки в том числе за счет использования дополнительных физических факторов. ■

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.] // *Circulation*. 2021. Vol. 143. P. e254–e743.
2. Development of Biotechnological Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Cancer Research and Treatment-From Benchtop to Clinical Practice / M. Aires-Fernandes, R. B. Costa, S.R. Amaral [et al.] // *Molecules*. 2022. Vol. 27, №20. Art. 6848.
3. Multimodal Imaging-Assisted Intravascular Theranostic Photoactivation on Atherosclerotic

- Plaque / J.H. Kim, J.W. Song, Y.H. Kim [et al.] // *Circulation Research*. 2024. Vol. 135, №5. P. e114–e132.
4. Photoactive liposomal formulation of PVP-conjugated chlorin e6 for photodynamic reduction of atherosclerotic plaque / W. Kałas, E. Wysokińska, M. Przybyło [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, №16. Art. 3852.
5. Advances in imaging and treatment of atherosclerosis based on organic nanoparticles / S. Tu, W. He, J. Han [et al.] // *APL Bioengineering*. 2022. Vol. 6, №4. Art. 041501.
6. PhotoPoint photodynamic therapy promotes stabilization of atherosclerotic plaques and inhibits plaque progression / R. Waksman, P.E. McEwan, T.I. Moore [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 52, №12. P. 1024–1032.
7. Photodynamic Therapy for Atherosclerosis / W. Mytych, D. Bartusik-Aebisher, A. Łoś [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, №4. Art. 1958.
8. Xu Y. Nano-therapeutics targeting the macrophage-based microenvironment in the treatment of atherosclerosis / Y. Xu, Y. Zhang, W. Yu // *Journal of Translational Medicine*. 2025. Vol. 23, №1. Art. 1171.
9. Schroeder A.P. Vulnerable and dangerous coronary plaques / A.P. Schroeder, E. Falk // *Atherosclerosis*. 1995. Vol. 118, Suppl. P. S141–S149.
10. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000. Vol. 20, №5. P. 1262–1275.
11. Evaluation of collagen in atherosclerotic plaques: the use of two coherent laser-based imaging methods / S.K. Nadkarni, B.E. Bouma, J. de Boer [et al.] // *Lasers in Medical Science*. 2009. Vol. 24, №3. P. 439–445.
12. Macrophage-Based Therapies for Atherosclerosis Management / R. Peng, H. Ji, L. Jin [et al.] // *Journal of Immunology Research*. 2020. Vol. 2020. Art. 8131754.

Статья поступила в редакцию  
02.12.2025 г.