

# ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КРАСИТЕЛЯ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО В ТЕРАНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор литературы)

А. З. ГУСЕЙНОВ<sup>1</sup>, Т. Р. АСКАРОВ<sup>2</sup>, Т. А. ГУСЕЙНОВ<sup>1,2</sup>, С. Е. СЕДОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

<sup>2</sup> Тульский областной клинический онкологический диспансер, г. Тула

*В современной медицине применяется флуоресцентный краситель индоцианин зеленый (ICG) в диагностике и лечении многих заболеваний, включая злокачественные новообразования.*

*Применение ICG обусловлено, прежде всего, такими положительными свойствами препарата, как химическая устойчивость и фотостабильность, уникальная трассирующая способность и высокая лимфотропность.*

*Препарат ICG, как флуоресцентное контрастное вещество, используется в диагностике многих заболеваний, в частности для определения фракции сердечного выброса, функции кровотока паренхиматозных органов (печень, селезенка) и в офтальмологии, для оценки кровоснабжения кишечных анастомозов и в ангиографии.*

*ICG используется в онкологии при хирургическом лечении опухолей. Флуоресцентное изображение под контролем инфракрасного излучения позволяет выявить структуры, подлежащие удалению (опухолевую ткань, лимфатические узлы).*

*Высока роль флуоресцентного красителя ICG в картировании сигнальных лимфатических узлов в онкологии. Методика высокоинформативна в выявлении вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов, для определения стадии опухоли, прогнозирования и выбора противоопухолевой терапии.*

*Кроме того, ICG применяется при фотодинамической и фототермической терапии опухолей. Благодаря фотосенсибилизирующим свойствам, ICG используют для генерации форм кислорода или тепла с целью уничтожения опухолевых клеток.*

**Ключевые слова:** *индоцианин зеленый, флуоресцентная лимфография, флуоресцентное изображение опухолей, картирование сигнальных лимфатических узлов, фотодинамическая терапия, фототермическая терапия.*

## Актуальность проблемы

В настоящее время в медицине широко используется индоцианин зеленый (indocyanine green — ICG) как в диагностике, так и в лечении ряда заболеваний, включая злокачественные новообразования [12].

Современный интерес к применению флуоресцентного метода с применением ICG возник с открытием эффекта флуоресценции препарата в ближнем инфракрасном спектре (Near-infrared — NIR), передающемся с помощью специального устройства [7].

## Свойства индоцианина зеленого

ICG — амфифильный трикарбоцианиновый краситель, представляет собой анионную, рас-

творимую в воде и флуоресцирующую молекулу с молекулярной массой 751 Да, которая демонстрирует поглощение и флуоресцентное излучение в области длин волн NIR. Эти свойства обеспечивают глубокое проникновение сигнала и минимизируют помехи автофлуоресценции тканей, что делает его пригодным для использования в биовизуализации [21].

Препарат ICG обладает химической устойчивостью и фотостабильностью, уникальной трассирующей способностью и высокими лимфотропными качествами. Особые химические свойства заключаются как в гидрофильности, так и в гидрофобности препарата. Этими свойствами объясняется способность вещества попа-

дать в сосудистое русло. Из точки введения ICG абсорбируется в лимфатические и кровеносные сосуды, где связывается с белками плазмы крови и лимфы [9].

При связывании ICG с органическими тканями его пик поглощения смещается в длинноволновую область. Доказано, что максимум поглощения ICG приходится на 805 нм [5].

Важным фактором является также низкая токсичность и быстрое выведение красителя из организма [3].

В литературе описаны редкие случаи аллергических или побочных действий препарата ICG [7].

Однако, несмотря на положительные свойства, применение ICG ограничено из-за его зависящей от концентрации агрегации, быстрой деградаци и плохой фотостабильности. Кроме того, его неспецифическое связывание с белками плазмы определяет относительно короткий период полураспада, а его неспецифическое нацеливание остается ограниченным [19].

#### **Применение ICG, как флуоресцентного контрастного вещества NIR, в диагностике заболеваний**

После введения стандартной клинической дозы (0,1–0,5 мг/кг) ICG немедленно взаимодействует с белками плазмы, действуя как сосудистый агент для оценки, как перфузии крови, так и лимфодренажа. После возбуждения на длине волны 820 нм ICG излучает флуоресцентный сигнал, обнаруживаемый специальными прицелами и камерами, что позволяет идентифицировать анатомические структуры, в которых локализуется краситель [3, 12].

В клинической практике ICG используется для определения фракции сердечного выброса, функции кровотока паренхиматозных органов (печень, селезенка) и в офтальмологии [5].

В последнее время лимфотропный препарат ICG активно используется для оценки кровоснабжения кишечных анастомозов и в ангиографии [8].

ICG используется в интраоперационной ангиографии для оценки поверхностных сосудов глаза и при оценке аортокоронарного шунтирования, заболеваний периферических сосудов и трансплантации солидных органов [6].

Поскольку после внутривенного введения ICG выводится исключительно через печень, его используют также для оценки функции печени, при проведении хирургических вмешательств на печени и желчевыводящих путях [11].

Появилась возможность применения ICG в эндоскопической хирургии. Благодаря камере эндоскопического комплекса со специальной

функцией NIR при освещении 806 нм, изображение трансформируется в видеоизображение в видимом спектре света [18].

#### **Применение ICG в диагностике онкологических заболеваний**

В онкологии ICG используется при хирургическом лечении опухолей. Флуоресцентное изображение под контролем инфракрасного излучения позволяет выявить структуры, которые необходимо удалить (например, опухолевую ткань, лимфатические узлы), особенно при обосновании и выборе органосохраняющих вмешательств [2, 20].

Флуоресцентная визуализация ICG-NIR применяется для интраоперационного выявления опухоли для обеспечения радикальности хирургического вмешательства. Действительно, использование печеночного клиренса ICG и эффекта повышенной проницаемости и удержания, позволяет объективно идентифицировать опухоли печени [19].

Картирование сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) флуоресцентным методом широко применяется в онкологии для выявления пораженных опухолью лимфатических узлов, определения стадии опухоли, прогнозирования и выбора тактики противоопухолевой терапии. Методика заключается в том, что ICG вводится вблизи опухоли и поступает через лимфоток в лимфатические узлы, отображая их при освещении возбуждающим светом [22].

Флуоресцентная визуализация с помощью ICG-NIR может обеспечить идентификацию краев опухоли и пораженных лимфатических узлов в режиме реального времени при раке молочной железы и кожи [8], опухолях щитовидной железы [4], раке легкого [1], колоректальном раке [2] и других опухолях.

Применение ICG-NIR является новой технологией для картирования СЛУ при онкогенезе заболеваний и доступно для роботизированных платформ Da Vinci, лапароскопических и лапаротомических доступов вмешательства [9, 10].

Хотя на сегодняшний день применение ICG в качестве агента для флуоресцентной визуализации в онкологии показало высокую информативность, у данной методики также отмечаются ограничения. Помимо проблем, связанных с некоторыми его физико-химическими свойствами, ICG является нецелевым или малоточным индикатором, что в значительной степени резко ограничивает или исключает его применение для специфической визуализации рака [1, 22].

Необходимы дальнейшие исследования флуоресцентной визуализации опухолей, одним из путей которого является улучшение физико-химических свойств красителя ICG, другим — улучшение возможностей и механизмов накопления препарата в опухоли.

### Использование ICG при фотодинамической и фототермической терапии

По данным ряда авторов, в силу фотосенсибилизирующих свойств, ICG можно использовать для генерации форм кислорода или тепла с целью уничтожения опухолевых клеток при фотодинамической терапии (ФДТ) и фототермической терапии (ФТТ) [11, 13].

Действительно, накопление ICG в опухолевых клетках и их воздействие на свет определяют локальное повышение температуры, которое вызывает повреждение клеток путем апоптоза и некроза, что приводит к некрозу опухоли. В то же время, в присутствии кислорода, активируемый светом, ICG также генерирует активные формы кислорода (АФК), что приводит к гибели клеток и некрозу опухолевых тканей [18].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод лечения опухолей, основанный на фотохимической реакции, катализатором которой являются АФК, активированные фотосенсибилизатором и воздействием лазерного излучения, что приводит к развитию фотохимической реакции и разрушению опухолевых клеток [10, 15].

Хотя этот вариант ФДТ с использованием ICG кажется перспективным в онкологии, селективная доставка фотосенсибилизаторов в клетки-мишени или ткани остается недостаточно решенной задачей для клинического применения [16].

Разрабатываются новые методики усиления противоопухолевого эффекта ФДТ с использованием ICG [17].

По данным проведенных исследований, поскольку ФДТ может генерировать противоопухолевый иммунный ответ, липосомы, нагруженные ICG, в сочетании с инфракрасным облучением, демонстрируют подавление роста опухоли головного мозга [6, 21].

Другие авторы подчеркивают роль суперкарбонатного апатита, который улучшает поглощение ICG в опухолевых клетках и его противоопухолевый эффект в модели колоректального ксенотрансплантата [20].

Кроме того, исследователи отмечают, что ICG-NPS гидроксиэтилкрахмал-олеиновой кислоты демонстрирует высокую стабильность и эффек-

тивную генерацию АФК, а также повышенное поглощение клетками и накопление их опухолью по сравнению со свободным ICG [13].

Фототермическая терапия (ФТТ) — метод лечения различных заболеваний, включая опухоли, основанный на способности тканей нагреваться при облучении светом определенной длины волн [14].

Этот подход является продолжением ФДТ и, в отличие от ФДТ, при ФТТ не требуется кислород для взаимодействия с клетками-мишенями или тканями [16].

В дополнение к ФДТ, при ФТТ используется инфракрасное излучение для генерации тепла и достижения некроза опухоли. Основная проблема ФТТ заключается в том, что высокая температура может также повредить здоровые окружающие ткани и не всегда обеспечивать некроз опухолевых клеток [4].

По данным ряда авторов, мицеллы, конъюгированные с ICG в лечении рака молочной железы и легких, увеличивают время циркуляции, точное нацеливание на опухоль и ФТТ по сравнению со свободным ICG [15].

В другой работе отмечается, что при проведении ФТТ комплекс рН-чувствительных полимерных наномикомплексов оксида графена и ICG оказывает выраженный эффект в обеспечении селективной чувствительности к опухолевой среде и регрессии опухоли [14].

Возможность использования ICG наночастиц (ICG-NPs) в качестве лекарств для непосредственного лечения опухолей представляет собой дополнительное преимущество. Используя способность ICG генерировать как тепло, так и АФК в ответ на NIR, ICG-NPs можно использовать для ФТТ, ФДТ или обоих для достижения противоопухолевого эффекта [17].

### Заключение

Таким образом, флуоресцентный краситель индоцианин зеленый — ICG является современным препаратом тераностики многих заболеваний, включая злокачественные новообразования.

Флуоресцентная лимфография с использованием ICG высокоинформативна в диагностике многих заболеваний, а в онкологии — визуализации опухолей и картировании сигнальных лимфатических узлов.

Кроме того, при использовании ICG могут быть достигнуты эффекты как ФДТ, так и ФТТ, что делает их перспективными в лечении злокачественных новообразований.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:**

1. Акопов, А.Л. и др. Прижизненное изучение направления оттока лимфы при раке легкого с помощью индоцианина зеленого / А.Л. Акопов, Г. В. Папаян и А. А. Ильин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2020. — Т. 19, № 3. — С. 19–24.
2. Алексеев, М. В. и др. Флуоресцентная визуализация с индоцианином зеленым в лечении колоректального рака / М. В. Алексеев, Е. Г. Рыбаков и Ю. А. Шельгин // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. — 2021. — С. 33–37.
3. Байтингер, В.Ф. и др. Новая технология для профилактики постмастэктомической лимфедемы верхних конечностей / В. Ф. Байтингер, О. С. Курочкина, Е. Г. Звонарёв [и др.] // Вопросы реконстр. и пласт. хирургии. — 2019. — Т. 22, № 3. — С. 5–15.
4. Белошицкий, М.Е. и др. Первый опыт использования индоцианина зеленого при эндовидеоскопических операциях на щитовидной железе / М. Е. Белошицкий, Т. А. Бритвин и Д. Ю. Семенов // Таврический медико-биолог. вестник. — 2020. — Т. 23, № 2. — С. 20–24.
5. Бесчастнов, В.В. и др. Современные методы оценки кислородного статуса и состояния микроциркуляции биотканей: оптическая диффузионная спектроскопия (обзор) / В. В. Бесчастнов, М. Г. Рябков, И. В. Павленко [и др.] // Совр. технологии в медицине. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 183–195.
6. Дмитриев, А.Ю. и др. Флуоресцеин натрия и индоцианин зеленый в нейроонкологии и хирургии артериовенозных мальформаций головного мозга. Обзор литературы / А.Ю. Дмитриев и В. Г. Дашьян // Вест. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2021. — № 8. — С. 614–627.
7. Захаренко, А.А. и др. Интраоперационная оценка жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы) / А.А. Захаренко, М. А. Беляев, А.А. Трушин [и др.] // Вест. хирургии им. И. И. Грекова. — 2020. — Т. 179, № 1. — С. 82–88.
8. Зикиряходжаев, А.Д. и др. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый / А. Д. Зикиряходжаев, Э. К. Сарибекян, Д. В. Багдасарова [и др.] // Biomedical Photonics. — 2020. — Т. 8, № 4. — С. 4–10.
9. Кереева, Н.М. и др. Флуоресцентный метод ICG для обнаружения чувствительных лимфатических узлов при раке молочной железы / Н.М. Кереева, М. А. Айтмагамбетова, Г. А. Смагулова [и др.] // Астана медициналык журналы. — 2020. — Т. 106, № 4. — С. 67–71.
10. Мкртчян, Г. Б. Оценка эффективности детекции сигнальных лимфатических узлов методом флуоресценции у больных раком шейки матки. — дисс... канд. мед. наук: 14.01.12 / Гайк Баградович Мкртчян. — СПб, 2019. — 115 с.
11. Шилов, И.П. и др. Тераностика кожных новообразований на основе люминесцентной диагностики в сочетании с фотодинамической терапией в полосе поглощения порфирина / И.П. Шилов, А. С. Горшко-ва, А. В. Иванов [и др.] // Квантовая электроника. — 2022. — Т. 52, № 1. — С. 56–62.
12. Egloff-Juras, C. et al. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green / C. Egloff-Juras, L. Bezdetnaya, G. Dolivet and H.-P. Lassalle // Int. J. Nanomed. — 2019. — № 14. — P. 7823–7838. doi: 10.2147/IJN.S207486
13. Hu, H. et al. Potentiating photodynamic therapy of ICG-loaded nanoparticles by depleting GSH with PEITC / H. Hu, J. Chen, H. Yang [et al.] // Nanoscale. — 2019. — № 11. — P. 6384–6393. doi: 10.1039/C9NR01306G.
14. Li, Z. et al. Ultra-pH-sensitive indocyanine green-conjugated nanoprobe for fluorescence imaging-guided photothermal cancer therapy / Z. Li, Q. Yin, B. Chen [et al.] // Nanomedicine. — 2019. — № 17. — P. 287–296. doi: 10.1016/j.nano.2019.02.001
15. Liu, P. et al. Concurrent photothermal therapy and photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma by gold nanoclusters under a single NIR laser irradiation / P. Liu, W. Yang, L. Shi [et al.] // J. Mater. Chem. — 2019a. — № B 7. — P. 6924–6933. doi: 10.1039/C9TB01573F.
16. Liu, X. et al. Water-responsive hybrid nanoparticles codelivering ICG and DOX effectively treat breast cancer via hyperthermia-aided DOX functionality and drug penetration / X. Liu, C. Wang, H. Ma [et al.] // Adv. Healthcare Mater. — 2019b. — № 8. — P. 1801486. doi: 10.1002/adhm.201801486
17. Liu, Y. et al. Folate-targeted and oxygen/indocyanine green-loaded lipid nanoparticles for dual-mode imaging and photo-sonodynamic/photothermal therapy of ovarian cancer in vitro and in vivo / Y. Liu, S. Chen, J. Sun [et al.] // Mol. Pharmaceutics. — 2019c. — № 16. — P. 4104–4120. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00339
18. Pinto, A. et al. Photodynamic therapy and photothermal therapy for the treatment of peritoneal metastasis: a systematic review / A. Pinto, M. Pocard // Pleura and Peritoneum. — 2018. — № 3. — P. 2018–0124. doi: 10.1515/pp-2018–0124.
19. Rossi, G. et al. Fluorescence guided surgery in liver tumors: applications and advantages / G. Rossi, A. Tarasconi, G. Baiocchi [et al.] // Acta Biomed. — 2018. — № 89. — P. 135–140. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7974.
20. Tamai, K. et al. Photodynamic therapy using indocyanine green loaded on super carbonate apatite as minimally invasive cancer treatment / K. Tamai, T. Mizushima, X. Wu [et al.] // Mol. Cancer Ther. — 2018. — № 17. — P. 1613–1622. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0788.
21. Valente, S. A. et al. Near infrared fluorescent lymph node mapping with indocyanine green in breast cancer patients: a prospective trial / S. A. Valente, Z. Al-Hilli, D. M. Radford [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2019. — № 228. — P. 672–678. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.001
22. Wang, H. et al. Indocyanine green-incorporating nanoparticles for cancer theranostics / H. Wang, X. Li, B.W.-C. Tse [et al.] // Theranostics. — 2018. — № 8. — P. 1227–1242. doi: 10.7150/thno.22872.

---

---

## THE USE OF THE FLUORESCENT DYE INDOCYANINE GREEN IN THE THERANOSTICS OF ONCOLOGICAL DISEASES (literature review)

A. Z. GUSEYNOV, T. R. ASKAROV, T. A. HUSEYNOV, S. E. SEDOV

*In modern medicine, the fluorescent dye indocyanine green (ICG) is used in the diagnosis and treatment of many diseases, including malignant neoplasms.*

*The use of ICG is primarily due to such positive properties of the drug as chemical resistance and photostability, unique traceability and high lymphotropy.*

*The ICG preparation, as a fluorescent contrast agent, is used in the diagnosis of many diseases, in particular to determine the fraction of cardiac output, the function of blood flow of parenchymal organs (liver, spleen) and in ophthalmology, to assess the blood supply of intestinal anastomoses and in angiography.*

*ICG is used in oncology in the surgical treatment of tumors. The fluorescent image under the control of infrared radiation makes it possible to identify the structures to be removed (tumor tissue, lymph nodes).*

*The role of the fluorescent dye ICG in the mapping of signaling lymph nodes in oncology is high. The technique is highly informative in identifying lymph nodes involved in the tumor process, to determine the stage of the tumor, prediction and selection of antitumor therapy.*

*In addition, ICG is used in photodynamic and photothermal therapy of tumors. Due to its photosensitizing properties, ICG is used to generate forms of oxygen or heat in order to destroy tumor cells.*

**Keywords:** *indocyanin green, fluorescent lymphography, fluorescent imaging of tumors, mapping of signaling lymph nodes, photodynamic therapy, photothermal therapy.*