

**ОЛИМПИАДА ШКОЛЬНИКОВ «ШАГ В БУДУЩЕЕ»**

**НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ СОРЕВНОВАНИЕ  
«ШАГ В БУДУЩЕЕ, МОСКВА»**

<b>297</b>
------------

*регистрационный номер*

**БИОМЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА**

**БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ**

**ДОЗИМЕТРИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА  
С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА РАДАХЛОРИН В  
ПРИСУТСТВИИ КОЛЛОИДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

**Автор:**

**Поздеева Лидия Евгеньевна**

**МБОУ «Лицей №2», г. Чебоксары, 11 класс**

**Научный руководитель:**

**Змиевской Григорий Николаевич**

**МГТУ им.Н.Э.Баумана**

**к.ф.-м.н., доцент, каф. БМТ1**

---

*подпись научного руководителя*

**Москва - 2019**

# **Дозиметрия фотодинамического эффекта с применением фотосенсибилизатора Радахлорин в присутствии коллоидных металлов**

## **Аннотация**

С каждым годом в мире наблюдается тенденция роста количества людей, подверженных злокачественным новообразованиям. Помимо традиционных методик широкое распространение приобретает сравнительно новый метод лечения, развивающийся с конца XX века — фотодинамическая терапия (ФДТ).

Отличительной особенностью данного метода является возможность проведения органосохраняющего лечения, при котором излучение лазера или светодиодного излучателя направляется непосредственно на пораженный участок с избирательно накопленным фотосенсибилизатором. При облучении фотосенсибилизированной ткани происходит возбуждение связанного триплетного кислорода в синглетное состояние, в результате чего происходит разрушение клеточных мембран и гибель патологических клеток.

Одним из ключевых аспектов применения ФДТ является проблема снижения удельной энергии деструкции, т.е. дозы облучения на единицу объема облучаемых тканей. Дело в том, что при избыточных дозах могут испытать повреждения и здоровые клетки. Поэтому цель данной исследовательской работы — определение факторов влияния на снижение дозы с сохранением фотодинамического эффекта при ФДТ.

В рамках данной работы будут проведены исследования влияния коллоидных растворов благородных металлов как катализаторов на фотодинамический эффект. Будет определено оптимальное соотношение концентраций сенсибилизатора и коллоидного металла при сохранении эффективности деструкции модельной клеточной среды, одновременно снижая дозу облучения. А также будет предложена методика контроля дозы облучения посредством изучения оптических характеристик модельной среды в процессе воздействия и использования полученных зависимостей для управления самим воздействием. Предполагается совершенствование имеющихся спектрофотометрических устройств и возможная разработка новых.

## Содержание

Введение.....	4
1. Теоретическая часть.....	6
1.1. Фотодинамическая терапия и области ее применения .....	6
1.2. Роль коллоидных растворов благородных металлов при ФДТ.....	7
1.3. Теоретическое обоснование возможности снижения дозировки фотодинамического воздействия.....	9
2.1. Исследовательская часть .....	11
2.2. Материалы и методы .....	11
2.2 Результаты и их обсуждение.....	15
2.3. Предложения по совершенствованию спектрофотометрических устройств .....	18
Заключение .....	22
Список использованных источников .....	23

## Введение

В настоящее время интенсивно развивается методика лечения онкологических заболеваний, стоящих на втором месте после сердечно-сосудистых по причине смертности в современном мире. Несмотря на распространённость применения традиционных методов и их совершенствование, становится очевидным эффективность использования современных методик разрушения злокачественных опухолей.

Рассматриваемый в данной научно-исследовательской работе метод — фотодинамическая терапия (далее — ФДТ) — начал использоваться при лечении раковых заболеваний относительно недавно — в конце XX века.

Отличительной особенностью данного метода стала возможность проведения лазерного облучения непосредственно пораженных тканей с одновременной минимизацией деструктивного воздействия на здоровые ткани.

Однако, несмотря на успешность разработки и внедрение новых фотосенсибилизаторов, остается актуальной проблема снижения побочных воздействий при одновременном уменьшении дозы облучения, приходящей на единицу массы уничтоженных патологических тканей [1].

Цель данной исследовательской работы — определение факторов влияния на снижение дозы с сохранением фотодинамического эффекта при ФДТ.

В соответствии с поставленной целью в задачи исследования входили:

- изучить теоретические и методологические аспекты фотодинамического воздействия при использовании таких ускоряющих факторов, как коллоидные раствор благородных металлов;
- определить оптимальное соотношение концентраций сенсибилизатора и коллоидного металла при сохранении эффективности деструкции модельной клеточной среды;

- определить методику контроля дозы облучения посредством изучения оптических характеристик модельной среды в процессе воздействия и использования полученных зависимостей для управления самим воздействием.

## **1. Теоретическая часть**

### **1.1. Фотодинамическая терапия и области ее применения**

**Фотодинамическая терапия** – это неинвазивный двухкомпонентный метод лечения рака и предраковых состояний, одним элементом которого является фотосенсибилизатор, а другим – лазерное излучение [2].

**Фотосенсибилизатор** – вещество, способное избирательно накапливаться в раковых клетках и других патологических тканях с повышенным интенсивным обменом веществ и повышать чувствительность этих тканей к воздействию света.

Метод ФДТ основан на разрушении злокачественного новообразования в результате возникновения ряда фотохимических реакций при взаимодействии лазерного излучения определенной длины волны и фотосенсибилизатора (в том числе красителя), предварительно введенного в организм пациента внутривенно или аппликационно. ФДТ приводит к разрушению питания и гибели опухоли за счет повреждения ее микрососудов.

В механизме цитотоксического действия важную роль играет окисление и повреждение жизненно важных клеточных структур в результате избыточного образования синглетного кислорода. Кроме того, фотосенсибилизаторы, накапливаясь в опухоли, при облучении светом определенной длины волны обладают свойствами флюоресценции, что позволяет более точно выявлять локализацию опухоли, а также определять степень местной распространенности [3].

Метод ФДТ эффективен для диагностики новообразований кожи, но прежде всего для лечения следующих заболеваний:

- различных форм рака и предраковых состояний;
- витилиго, псориаз, системная красная волчанка и иные дерматологические заболевания;
- заболевания органов зрения;

- лечение трофических язв и иных ран, которые длительное время не регенерируют.

Среди преимуществ данного метода можно отметить возможность его применения как при труднодоступной локализации патологических тканей, а также и на открытых участках, где необходимо достичь косметологического эффекта. ФДТ позволяет также избежать системного (общего) неблагоприятного воздействия на организм (которое, например, наблюдается при химиотерапии), локализуя действие света на пораженных участках. При проведении терапии, как правило, достаточно однократного фотодинамического воздействия на заданную область.

К преимуществам ФДТ также можно отнести не только малую по сравнению с хирургическим лечением инвазивность, но и низкую системную токсичность и возможность многократного повторения курсов терапии.

## **1.2. Роль коллоидных растворов благородных металлов при ФДТ**

**Коллоидные дисперсные системы** – микрогетерогенные образования, в которых одно мелкораздробленное вещество – дисперсная фаза – равномерно распределено (диспергировано) в другой фазе – дисперсионной среде. В коллоидных системах размер частиц дисперсной фазы составляет  $10^{-9} - 10^{-7}$  м, т.е. лежит в интервале от нанометров до долей микрометров. Эта область превосходит размер типичной малой молекулы, но меньше размера объекта, видимого в обычном оптическом микроскопе.

Состав всех внутренних органов человеческого организма – это коллоидные растворы. А это значит, что взаимодействие двух идентичных по химическим свойствам веществ происходит значительно быстрее и практически без потерь. То есть биологически активные ингредиенты лекарственного препарата на 98% сразу проникают в ткани и органы человека именно благодаря структурному сходству составов.

Показано, что различные концентрации коллоидных металлов увеличивают или уменьшают дозу начала фотодинамического эффекта (рисунок 1).

Возможным механизмом, способствующим усилению фотодинамического эффекта в присутствии коллоидных металлов, является комплексообразование сенсibilизирующих препаратов с коллоидными растворами наночастиц золота и серебра, имеющих максимум поглощения в видимой и ближней инфракрасной области, и дальнейшем термическом воздействии на поражаемые клетки. Однако эффективность наночастиц обуславливается не только термической активностью, но и возможностью образования пузырьков пара, которые способны вызвать кавитационное повреждение клеток при облучении видимым или ближним ИК-светом [4, 5]. Следует отметить, что данный механизм находится на начальных стадиях изучения.

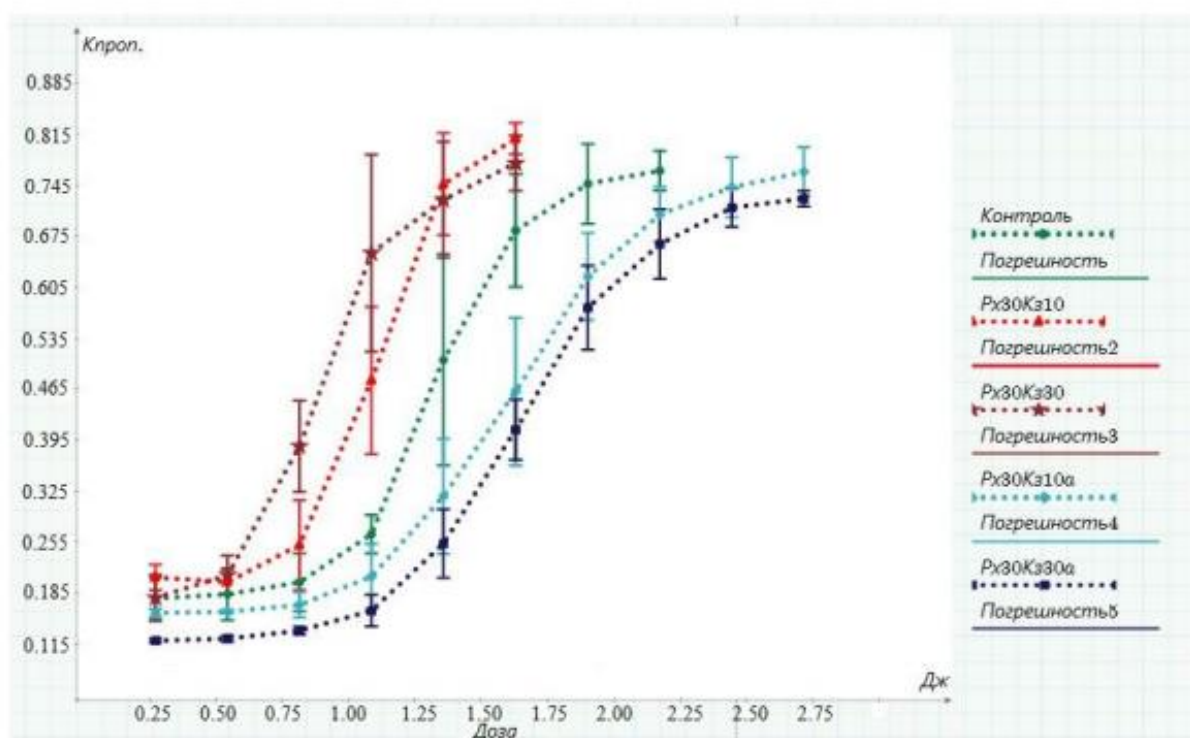


Рисунок 1 - Зависимость коэффициентов пропускания от дозы облучения (концентрации коллоидного золота 0,5% и 0,25%)

Наночастицы золота и серебра аналогично фотосенсибилизатору проникают в клетки за счет пиноцитоза и эндоцитоза в зависимости от типа клетки. В процессе пиноцитоза на поверхности клеток формируются длинные выросты-складки, которые затем смыкаются, захватывая все, что попадает внутрь. В результате чего они накапливаются в патологических клетках.

Наночастицы отличаются своей нетоксичностью, химической стабильностью, биосовместимостью, наличием уникальных оптических свойств и возможностью использования в качестве эффективных катализаторов при фотодинамическом воздействии.

### **1.3. Теоретическое обоснование возможности снижения дозировки фотодинамического воздействия**

Несмотря на доказанную в ходе исследований эффективность ФДТ, существует ряд проблем, сдерживающих ее широкое применение в медицинской практике. Во-первых, уменьшение периода накопления фотосенсибилизатора в целевой группе клеток, поскольку все ныне используемые реагенты в той или иной степени токсичны для организма. Во-вторых, актуальной является снижения побочных воздействий при одновременном уменьшении дозы облучения, приходящихся на целевые клетки.

В настоящее время экспозиционные дозы (падающие на поверхность облучаемого объекта величины энергии) до сих пор определяются эмпирически [6]. Это позволяет сделать вывод о том, что даже более детальное изучение механизмов фотодинамического воздействия не способно дать ответ об априорном определении необходимой экспозиционной дозы.

Вследствие того, что при воздействии на ткань возникает закономерная ответная реакция – совокупность изменений биообъекта, из поглощённой дозы необходимо выделить ту часть, которая отвечает за определенный биологический эффект, так называемую дозу биологическую. Количественным выражением ответной реакции можно считать совокупность параметров,

поддающихся измерению доступными средствами. Таким образом, задавая соотносимые параметры, можно предположить биологический эффект воздействия облучения на биообъект.

В сочетании с использованием коллоидных растворов благородных металлов при заданных совокупных параметрах возникает реальная возможность значительного снижения дозировки фотодинамического воздействия при сохранении эффективности разрушения новообразований и снижения негативного воздействия на здоровые ткани биообъекта [7].

## 2.1. Исследовательская часть

## 2.2. Материалы и методы

Фотосенсибилизатор, выбранный для проведения данного исследования, должен обладать следующими свойствами:

- высокая избирательность накопления в тканях злокачественных новообразований и быстрое выведение из кожи и эпителиальной ткани;
- сильное поглощение в спектральном диапазоне, где биологические ткани имеют наибольшее пропускание;
- высокий квантовый выход синглетного кислорода;
- хорошая растворимость в воде или разрешенных для внутривенного введения жидкостей и кровозаменителях и т.д.

В качестве фотосенсибилизатора использован препарат «Радахлорин», представляющий собой модифицированную природную смесь хлоринов из микроводоросли *Spirulina*, около 70-90% которых составляет хлорин еб. Препарат (3,5 мг/мл), разработанный компанией ООО «Рада-Фарма» (Россия), предназначен для внутривенного введения. «Радахлорин» выгодно отличается от таких традиционных для российской медицинской практики препаратов, как «Фотогем» или «Фотосенс», значительно большей скоростью выведения из организма: до шести месяцев у традиционных фотосенсибилизаторов и до двух дней у водорастворимых форм «Радахлорина»

Первоначальный препарат был разбавлен в 0,9% растворе натрия-хлорида (физрастворе), затем полученный раствор разводился в 400 раз в смеси крови и физраствора.

Перед проведением исследования в образец крови также был добавлен гепарин натрия в целях стабилизации свойств взвеси эритроцитов в течение проводимой серии экспериментов, предполагая, что продукты фотодинамического воздействия (синглетный кислород и свободные радикалы) могут влиять на геометрию и гемолиз эритроцитов.

Кровь можно рассматривать как суспензию (взвесь) эритроцитов в практически прозрачной среде. Изменение спектра пропускания суспензии напрямую зависит от изменения формы эритроцита. Суммарная экстинкция оказывается минимальной при полной сферуляции эритроцитов. В свою очередь, полная гемолизация крови приводит к резкому падению оптической плотности. В основу рассматриваемой методики взято то, что в результате фотодинамического воздействия кровь из классической мутной среды превращается в раствор, близкий по свойствам к коллоидному.

### ***Методика проведения эксперимента***

Используемая в качестве исследуемого биологического материала взвесь эритроцитов была разбавлена физиологическим раствором до 30% светопропускания. Затем добавлялся фотосенсибилизатор и приготавливались два типа образцов: контрольный (содержащий только сенсибилизатор) и исследуемые (содержащие добавку коллоидных растворов серебра).

Коллоидное серебро для работы было получено гальваническим способом: от серебряного анода в водной среде под действием тока отделялись коллоидные частицы. Таким способом был получен раствор нужной концентрации.

Каждая кювета с образцом помещалась в фотоколориметр, где измерялось исходное значение коэффициента пропускания. Затем она подвергалась облучению матричным облучателем, так, что каждые 60 секунд повторялось измерение коэффициента пропускания. Пик поглощения Радахлорина соответствовал максимуму спектральной плотности облучателя (рис.2). Облучение проводилось до тех пор, пока показания фотоколориметра не выходили на плато, что свидетельствовало о полном гемолизе эритроцитов в образце. В качестве соотносимых параметров отклика биообъекта на облучение рассматривались характерное время выхода на плато и значение максимального коэффициента пропускания.

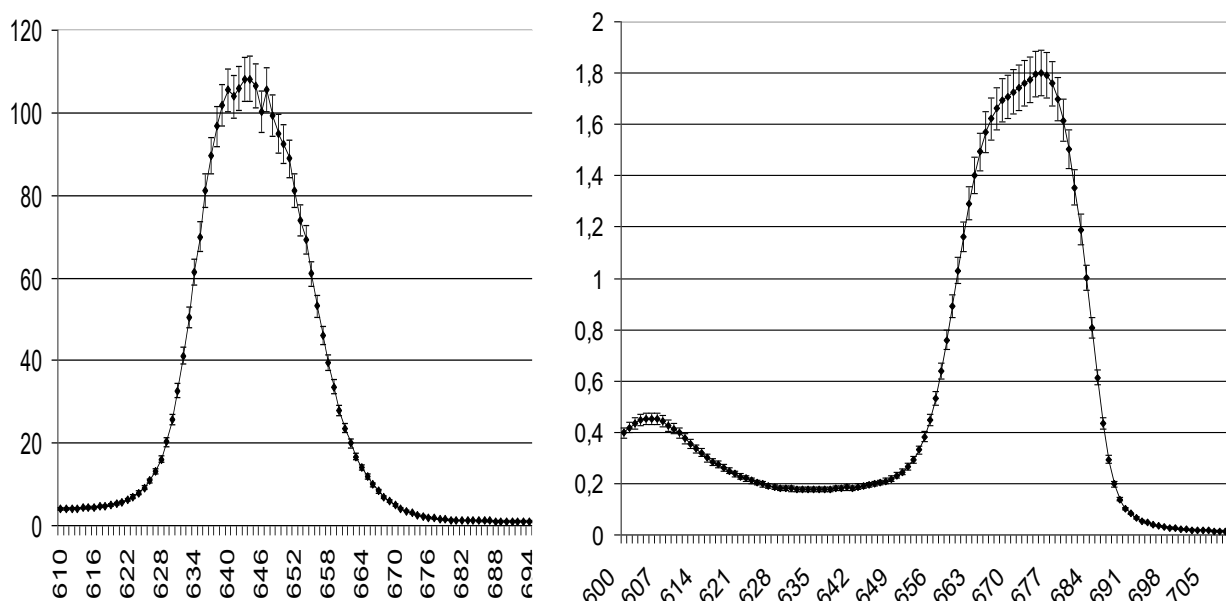


Рисунок 2 - Характерные спектры поглощения водных растворов препаратов Радахлорин (слева) и Фотосенс (справа). Для препарата Фотосенс по оси ординат в относительных единицах выбран логарифмический масштаб. По оси абсцисс отложена длина волны в нанометрах

### Оборудование

Для колориметрических измерений использовался фотоколориметр КФК-2, работающий на семи фиксированных длинах волн от 315 до 980 нм, выделяемых из сплошного спектра специальной лампы накаливания с помощью интерференционных фильтров (ширина каждой спектральной линии при выделении 40 нм). Внешний вид прибора и кюветной камеры приведен на рисунке 3, оптическая схема фотоколориметра - на рисунке 4.



а)

б)

Рисунок 3 - Фотоколориметр КФК-2:  
а) внешний вид; б) кюветная камера

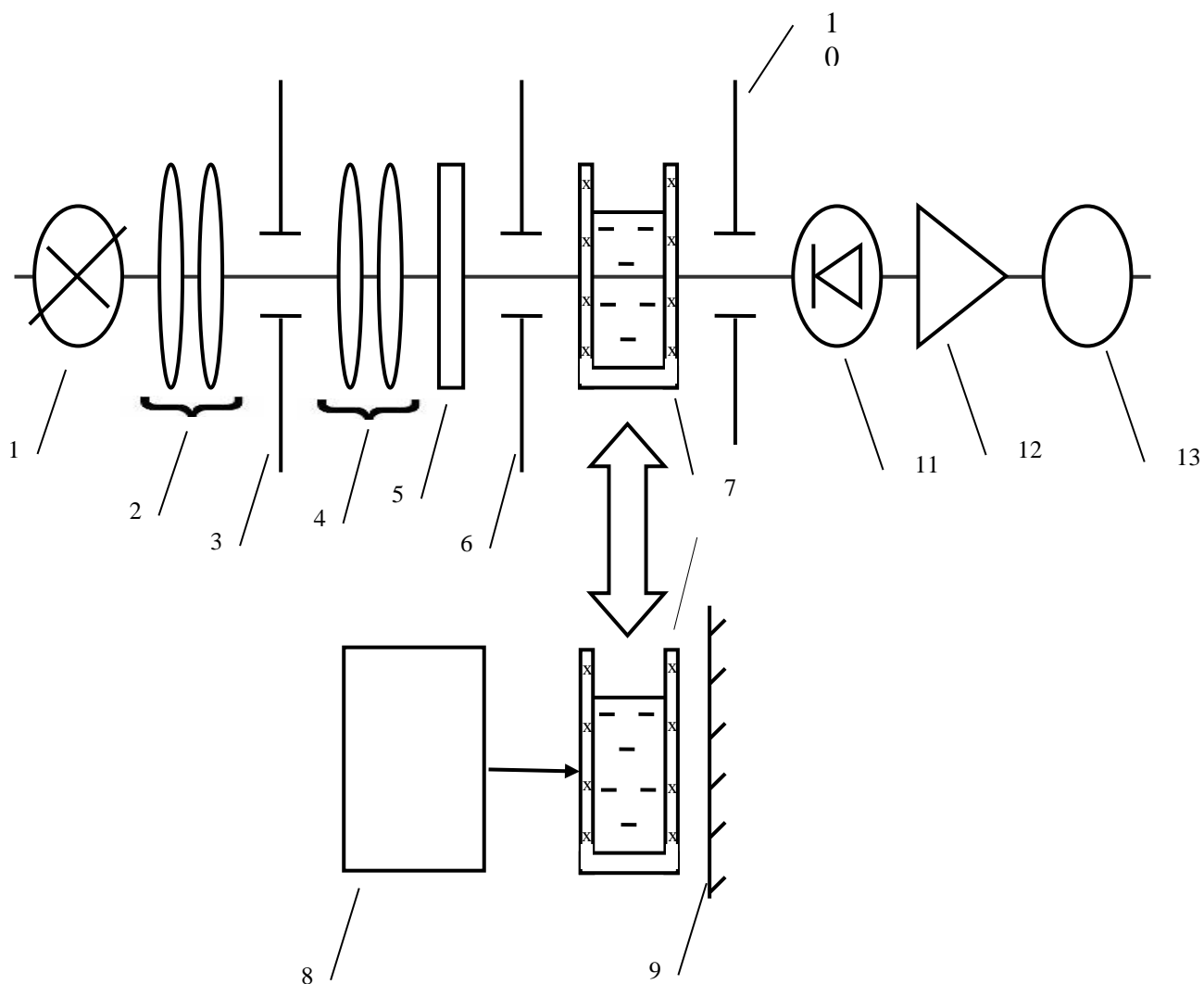


Рисунок 4 - Оптическая схема фотоколориметра КФК-2 при наблюдении фотодинамического эффекта на взвеси эритроцитов:

1 — источник света (лампа накаливания); 2 — конденсор; 3,6,10 — диафрагмы; 4 — коллиматор; 5 — интерференционный фильтр; 7 — кювета с исследуемым жидким образцом (сенсibilизированная взвесь эритроцитов); 8 — источник света для получения ФДЭ (фотоматричный облучатель); 9 — зеркало; 11 — фотоприемное устройство; 12 — усилитель постоянного тока; 13 — измерительный прибор.

Облучение проводилось с помощью макета фотоматричного облучателя, состоящего из 200 светодиодов марки Ligitek LUR3333/S46, расположенных на сегменте вогнутой сферы с радиусом кривизны 18 см. Максимум спектральной плотности излучения находится на длине волны  $640 \pm 10$  нм (рис.5), площадь фокального пятна  $60 \pm 6$  см<sup>2</sup>, интегральная мощность потока излучения составляет  $16 \pm 3$  мВт.

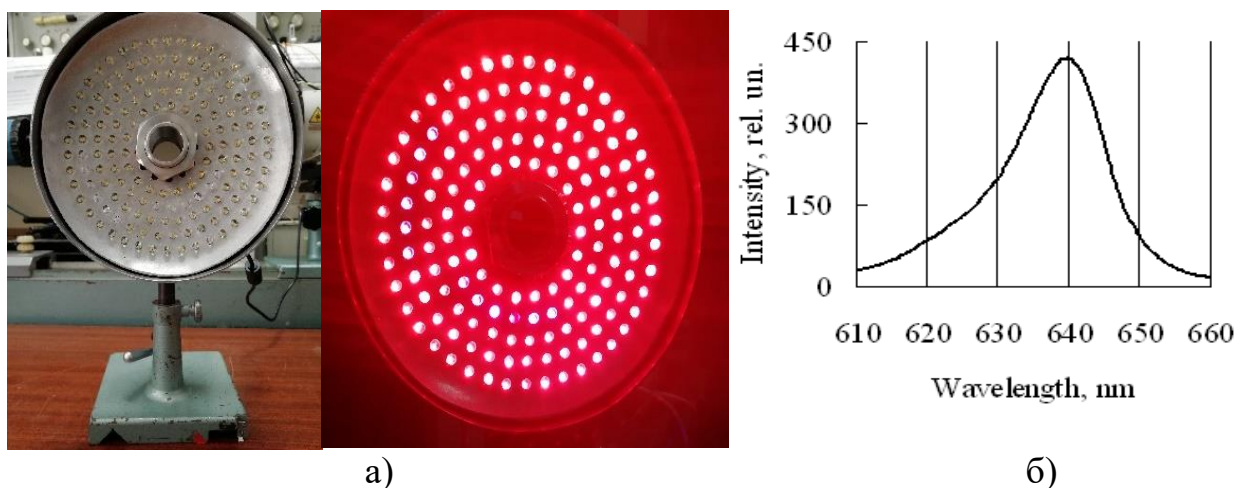


Рисунок 5 - Светодиодная матрица

а) внешний вид; б) спектр испускания светодиодной матрицы

## 2.2 Результаты и их обсуждение

Пропускание образцов крови, содержащих Радахлорин, контролировалось непосредственно после приготовления образцов. Контрольный образец содержал в себе взвесь эритроцитов с добавлением фотосенсибилизатора в концентрации 1:10. В исследуемые образцы дополнительно был добавлен раствор коллоидного серебра с концентрацией 1:1, 1:2, 1:5, 1:10, 1:15, 1:20, считая 40 мг/л исходной концентрацией. Как было показано ранее в исследованиях, при сочетанном действии Радохлорина и коллоидных растворов металлов происходит уменьшение пороговой дозы начала фотодинамического эффекта. В целях подтверждения данных результатов был исследован контрольный образец и растворы, содержащие добавку коллоидных растворов серебра. Результаты были получены аналогичные.

На рисунке 6 показана зависимость снижения дозы начала фотодинамического эффекта от наличия коллоидных растворов серебра в образцах с фотосенсибилизатором по сравнению с контрольным образцом.

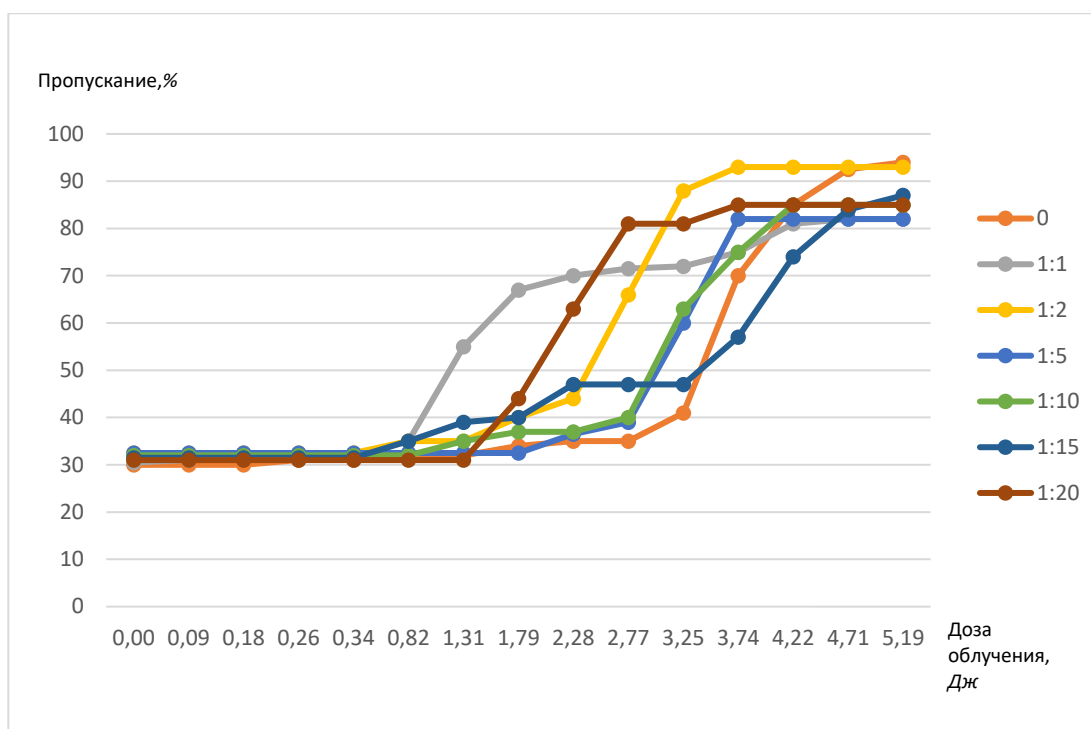


Рисунок 6 - График зависимости пропускания от дозы облучения при различных концентрациях коллоидного серебра

В ходе исследования было выявлено, что уменьшение концентрации коллоидного серебра приводит к уменьшению дозы начала фотодинамического эффекта, при этом после уменьшения концентрации менее чем 1:15 происходит повторное увеличение дозы облучения.

Также были сделаны выводы, что оптимальная доза облучения, при которой происходит полная гибель эритроцитов составляет 1:2. При последующем уменьшении концентрации наблюдается повторное увеличение дозы облучения.

На рисунке 7 показана зависимость снижения времени фотодинамического эффекта от наличия коллоидных растворов серебра в образцах с фотосенсибилизатором по сравнению с контрольным образцом

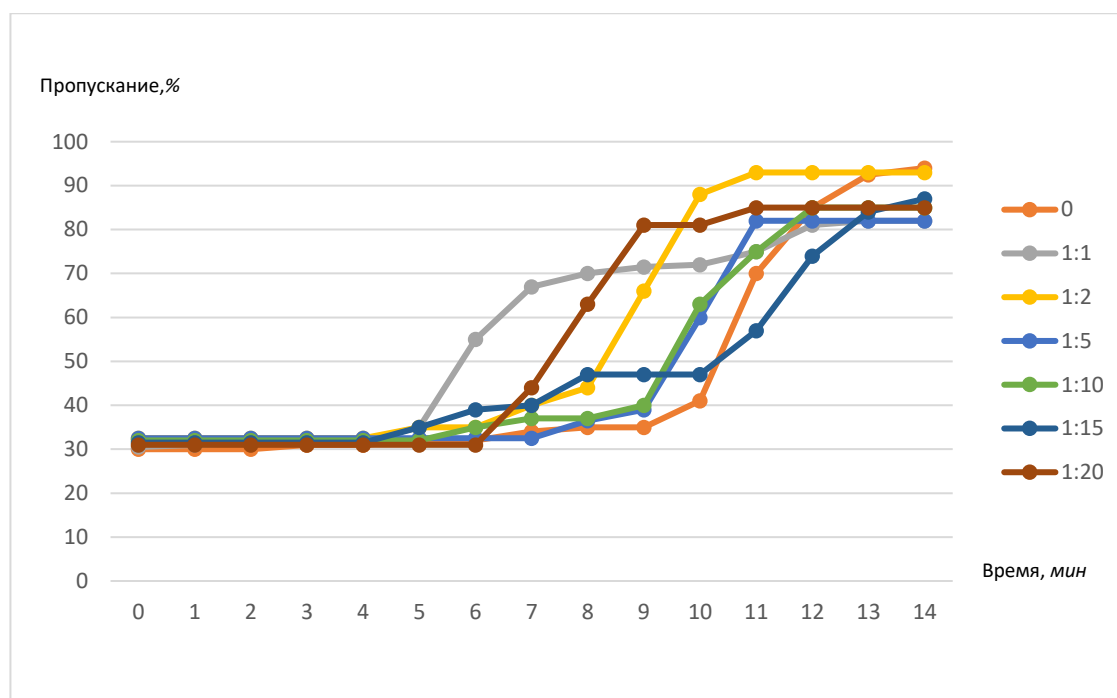


Рисунок 7 - График зависимости пропускания от времени при различных концентрациях коллоидного серебра

В ходе исследования было выявлено, что уменьшение концентрации приводит к уменьшению времени начала фотодинамического эффекта, при этом после уменьшения концентрации менее чем 1:15 происходит повторное увеличение времени облучения.

Также были сделаны выводы, что оптимальное время облучения, при которой происходит полная гибель эритроцитов составляет 10 минут при концентрации коллоидного раствора серебра 1:2. При последующем уменьшении концентрации наблюдается повторное увеличение времени облучения.

На рисунке 8 показана зависимость времени полной гибели эритроцитов от концентрации коллоидного серебра

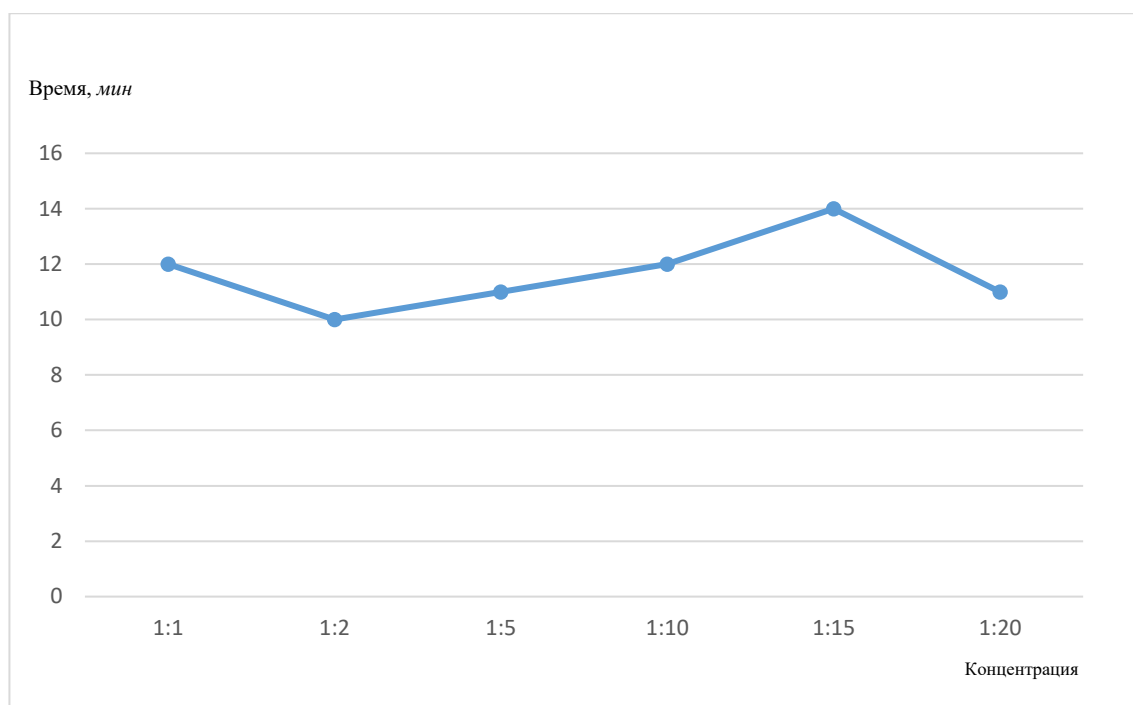


Рисунок 8 - График зависимости времени выхода на плато от концентрации коллоидного серебра

Согласно полученной зависимости при уменьшении концентрации серебра в 2 и 20 раз значительно уменьшается время выхода на плато (полная гибель эритроцитов), в связи с чем можно предположить, что в ходе дальнейших исследований существует возможность как снизить дозу коллоидного серебра, так и уменьшить дозу облучения, приходящуюся на единицу объема облучаемых тканей. Это позволит не подвергать здоровые клетки воздействию с сохранением фотодинамического эффекта.

### 2.3. Предложения по совершенствованию спектрофотометрических устройств

В рамках проведения данной работы мной была поставлена задача не только рассмотреть аспекты дозиметрии фотодинамического эффекта эмпирически, но и модернизировать разработанную схему цифрового вывода полученных результатов на ЭВМ.

Данная схема передачи данных со спектрофотометрического устройства на ЭВМ выполняет следующие задачи:

1. Оцифровка выходного сигнала колориметра, представляющего собой постоянный уровень напряжения от 0 до 4.8 В.
2. Передача значения сигнала колориметра на ЭВМ через последовательный интерфейс USB.

В настоящее время электрическая принципиальная схема устройства выглядит следующим образом (рисунок 9):

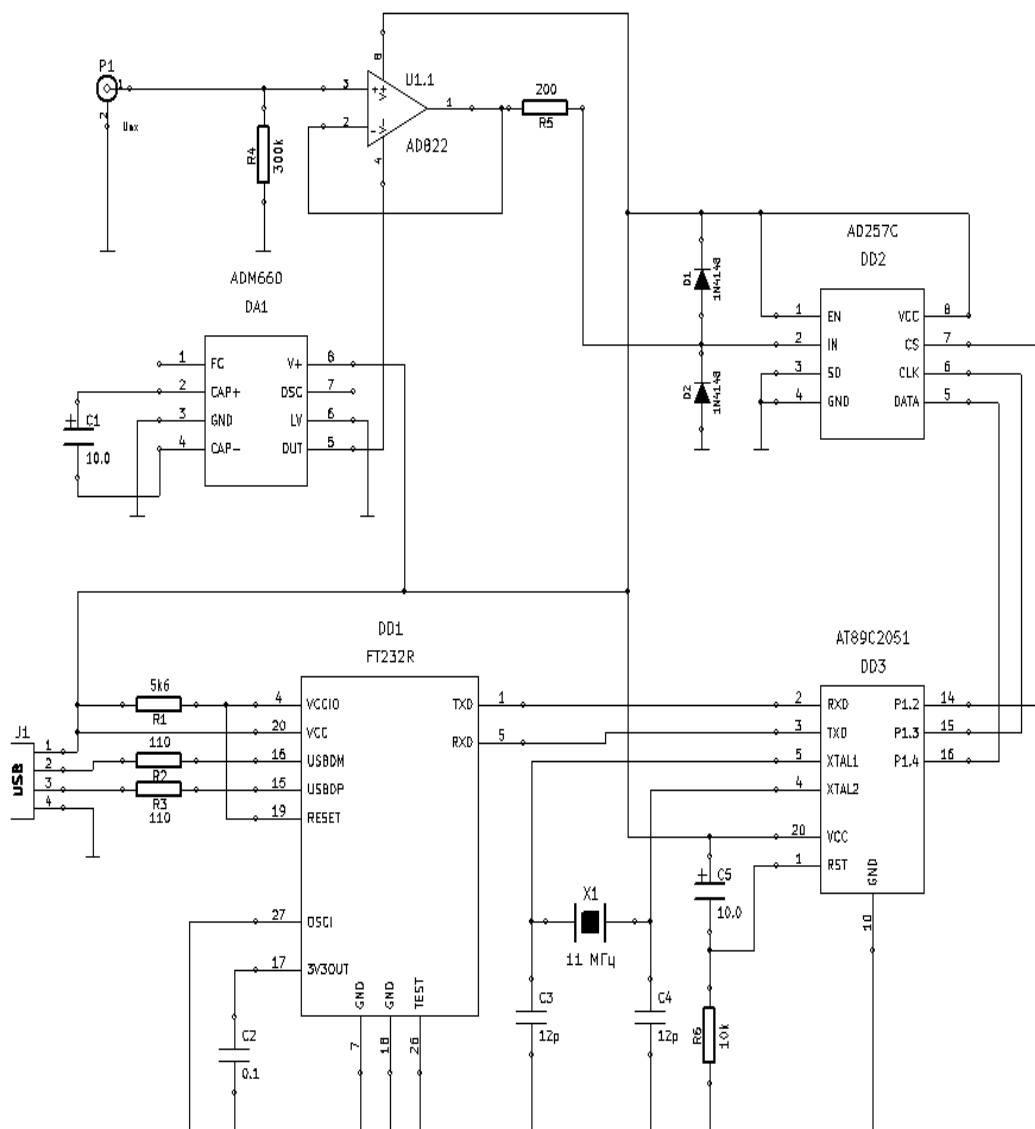


Рисунок 9 - Электрическая принципиальная схема устройства передачи показаний колориметра на ЭВМ

Но данная схема имеет ряд существенных недостатков, при которых возникает необходимость ее усовершенствования:

1. используемый микроконтроллер устарел и снят с производства;

2. низкая интеграция устройства – необходимость подключения аналого-цифрового преобразователя (далее - АЦП), а также микросхемы, выполняющей буферизацию данных и передачу их на ЭВМ по шине USB (далее - шина USB);

3. устаревшая архитектура микроконтроллера MSC51 (разработка 1993г.);

4. низкая производительность: 8-битное ядро.

Я предлагаю модернизировать разработанную схему, путем замены устаревшего микроконтроллера на более современный серии STM32F0. Отличительными характеристиками данного микроконтроллера STM32F042K6T являются:

1. актуальный срок работы 7-10 лет – данная модель выпущена недавно, следовательно, еще продолжительное время будет поддерживаться производителем;
2. высокая интеграция - в нее уже включены АЦП и вывод на шину USB;
3. имеет удобную платформу (средство разработки), на которой можно базово запрограммировать микроконтроллер в короткие сроки;
4. программа, написанная для данного микроконтроллера будет поддерживаться будущими усовершенствованными аналогами;
5. универсальное 32-битное ядро CORTEX-M0 - поддерживается многими фирмами;
6. оптимальное соотношение цена-качество (относительно низкая стоимость - порядка 200 рублей).

В результате проведенных усовершенствований схема устройства в первом приближении будет выглядеть следующим образом (рисунок 10).

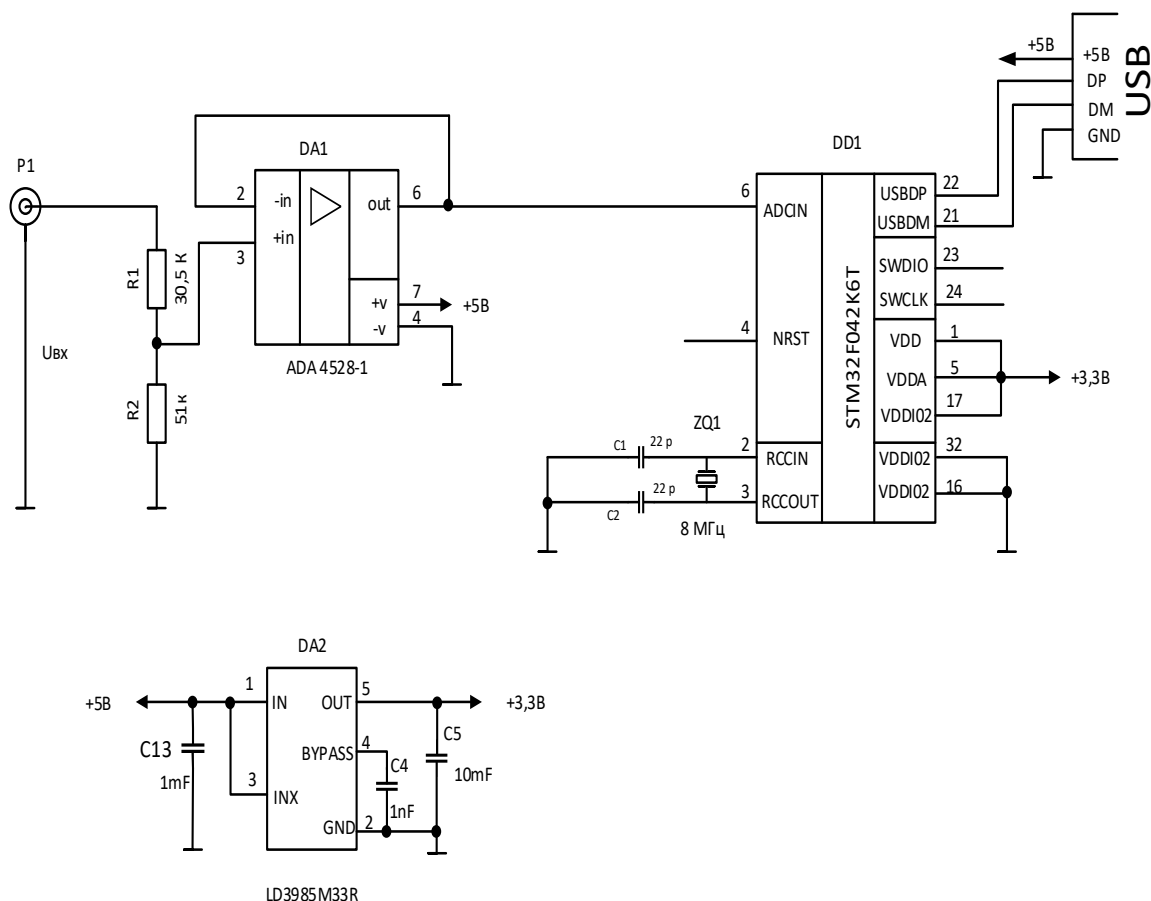


Рисунок 10 - Усовершенствованная схема устройства передачи показаний колориметра на ЭВМ

Устройство включает следующие компоненты:

1. Входной буферный каскад, представляющий собой малошумящий операционный усилитель ADA 4528, работающий в режиме повторителя
2. Микроконтроллер STM32F042K6T, включающий в себя:
  - а) АЦП, формирующий код, пропорциональный входному напряжению
  - б) шину USB, выполняющую буферизацию данных и передачу их на ЭВМ
3. Стабилизатор напряжения LD3985M33R с низким уровнем шума на 3,3 В для питания микроконтроллера

## Заключение

Фотодинамический эффект является современным эффективным методом лечения опухолей, различных инфекционных заболеваний. Определение оптимальной дозы является ключевой проблемой фототерапии на сегодняшний день.

В ходе проведенных в рамках работы исследований доказано, что фотосенсибилизатор в сочетании с коллоидными растворами благородных металлов (в данном случае серебра) приводит к уменьшению пороговой дозы начала фотодинамического эффекта.

Согласно полученным зависимостям можно предположить, что минимальное количество серебра, при котором еще происходит уменьшение как дозы, так и времени облучения, а также увеличения коэффициента пропускания, находится в диапазоне [1:2; 1:15]

В результате проведенных исследований была обнаружена зависимость времени выхода на плато от концентрации коллоидного серебра, что позволяет снизить дозу облучения с сохранением фотодинамического эффекта. Наиболее оптимальная концентрация, при которой наблюдается снижение времени (11 мин) и дозы облучения (3,74 Дж) с сохранением фотодинамического является 1:2 (20 мг/л).

Вследствие проведенного анализа возможностей усовершенствования схема передачи данных со спектрофотометрического устройства на ЭВМ разработан проект современной схемы, отличающейся высокой производительностью, универсальностью и упрощенной разработкой в короткие сроки.

Таким образом, выявленные при выполнении работы зависимости являются актуальным заданием для проведения дальнейших исследований в рамках как дозиметрии ФДТ, так и цифровой интерпретации полученных результатов.

## Список использованных источников

1. Жорина Л.В., Змиевской Г.Н., Семчук И.П. и др. Дозиметрические аспекты фотодинамической терапии при наличии ускоряющих и замедляющих факторов // Мир измерений. 2013. №7. С. 27-33.
2. Castano A.P., Demidova T.N. and Hamblin M.R. Mechanisms in Photodynamic therapy: part one photosensitizers, photochemistry and cellular localization. // Photodiag. Photodynam. Ther. 2004. Vol.1. P. 5-28.
3. Сайт компании ООО «РАДА-ФАРМА<sup>©</sup>». Режим доступа: <http://www.radapharma.ru/> (дата обращения 14.01.2019).
4. Дыкман Л.А., Хлебцов Н.Г. Золотые наночастицы в биологии и медицине: достижения последних лет и перспективы // Acta nature. 2011. №2 (9). С. 36-59.
5. Шишко Е.Д., Н.Ф. Гамалея. Применение коллоидного золота в онкологических исследованиях // Наноструктурное материаловедение. 2010. №1. С.69-79.
6. Москвин С.В., Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия: Сборник / Под ред. В.А. Буйлина. – М.: Фирма «Техника», 2000.
7. Жорина Л.В., Залевская Л.И., Залевская О.И., Змиевской Г.Н., Семчук И.П., Филатов В.В. Дозовые характеристики препарата «Радахлорин» при моделировании фотодинамического эффекта на клеточном уровне // Измерительная техника. 2011. №12. С.48-53.