

На правах рукописи



Потапов Арсений Леонидович

**Морфологические варианты и возможности оптических методов в
диагностике склероатрофического лишена вульвы**

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Нижний Новгород – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Раденска-Лоповок Стефка Господинова

Официальные оппоненты:

Мальков Павел Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», университетская клиника медицинского научно-образовательного института, отдел клинической патологии, заведующий отделом

Барина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научноисследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», патологоанатомическое отделение, руководитель отделения

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» мая 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.31 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Блинова Екатерина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Склероатрофический лишай вульвы (СЛВ) – иммуноопосредованный дерматоз, связанный с лихеноидной Т-клеточной воспалительной реакцией, повреждением базальной мембраны эпидермиса и сосудов, избыточным синтезом коллагена в дерме. Заболевание имеет хроническое, рецидивирующее течение, сопровождается изнуряющими и стойкими симптомами, которые значительно снижают качество жизни женщин (Lawton S. and Littlewood S., 2013). СЛВ является основной причиной структурных нарушений тканей вульвы, которые приводят к анатомической, сексуальной, мочевой дисфункции, а также увеличивает риск развития плоскоклеточной карциномы вульвы в 16 раз по сравнению со здоровыми женщинами (Vaandrup L. et al., 2024).

Заболевание может поражать женщин всех возрастных групп, однако чаще поражает девочек в препубертатном периоде (средний возраст 7,6 лет) и женщин в пери- и постменопаузу (средний возраст 52,6 лет) (De Luca D. et al., 2023), что связано с дефицитом эстрогена (Kirtschig G. et al., 2017). Был зафиксирован значительный рост уровня заболеваемости с начала 2000 годов в Нидерландах (Bleeker M. et al., 2016), Финляндии (Halonen P. et al., 2020), Дании (Vaandrup L. et al., 2024) и США (Melnick L. et al., 2020), что, вероятно, связано с увеличивающейся продолжительностью жизни женщин. Данные о заболеваемости СЛВ в России недоступны, однако существует единичное сообщение о росте заболеваемости среди девочек (Честнова Т.Е. и соавт., 2016).

Золотым стандартом диагностики дерматозов является биопсия с последующим гистологическим исследованием материала. Биопсия вульвы показана при клинически неясном диагнозе или подозрении на дисплазию/карциному, а также при неэффективности лечения СЛВ препаратами первой линии. Несмотря на то, что врачи достаточно часто прибегают к проведению диагностической биопсии - около 60% всех случаев (McCarthy S. et al., 2019), в настоящее время СЛВ считается несвоевременно диагностируемым заболеванием, особенно у женщин репродуктивного возраста (Melnick L. et al., 2020). Задержка в диагностике может составлять от 3 до 5 лет (Crofts V. et al., 2025; Kirtschig G., 2016). Это, вероятно, связано с высоким количеством (около трети) неинформативных результатов биопсий (Crofts V. et al., 2025), а также с отсутствием неинвазивных методов диагностики СЛВ. Важным ограничением при гистологическом исследовании остается недостаточное описание критериев раннего СЛВ, когда отсутствует патогномоничная зона склероза в дерме (Day T. et al., 2023).

Решение проблемы своевременной диагностики СЛВ возможно путем применения неинвазивных оптических методов, так называемых методов «оптической биопсии». Наиболее перспективным из них является оптическая когерентная томография (ОКТ) кожи. ОКТ обеспечивает формирование трехмерных изображений микроструктуры ткани путем измерения

обратно рассеянного и обратно отраженного инфракрасного света способом, аналогичным ультразвуку (Fujimoto J. et al., 2000). ОКТ-приборы, используемые в клинике, имеют разрешающую способность от 3 до 10 мкм, что недостаточно для визуализации отдельных клеток, но достаточно для визуализации групп клеток и тканей. Глубина исследования кожи составляет порядка 1,2 мм, что обеспечивает надежную визуализацию эпидермиса и верхнего слоя дермы (Ткаczyk Е., 2017). Метод ОКТ позволяет проводить оценку структуры коллагеновых пучков, поэтому эффективен в диагностике системного склероза, локализованной склеродермии и при оценке различных видов рубцов (Babalola O. et al., 2014).

Степень разработанности темы исследования

Одной из главных проблем на пути ранней гистологической диагностики и внедрения оптической биопсии при СЛВ является отсутствие четких представлений о морфологических изменениях ткани в процессе развития СЛВ, систематизации полиморфизма данных изменений, а также общепринятых критериев постановки диагноза. Предложенные ранее классификации (Hewitt J., 1986; Regauer S. et al., 2005) СЛВ некорректно описывают изменения соединительной ткани и в настоящее время не используются. Попытку изменить подход к диагностике предприняло международное общество по изучению вульвагинальных заболеваний (ISSVD), которым было предложено использовать термин несклеротический СЛВ, в случае, когда имеются микроскопические признаки СЛВ без патогномичной зоны склероза (Day T. et al., 2023). Однако в таком случае для подтверждения диагноза СЛВ требуется согласованность с клиническими данными, что ограничивает диагностику и своевременность лечения.

Ранее были проведены пробные исследования неинвазивной диагностики СЛВ методом ОКТ, которые продемонстрировали возможность идентифицировать такие морфологические признаки СЛВ как гиперкератоз, атрофия эпидермиса с потерей эпидермальных сосочков, склероз дермы (Huisman B. et al., 2023; Xu L. et al., 2022). Однако эти исследования рассматривают только классический гистологический вариант СЛВ, исключая другие изменения дермы, характерные для СЛВ.

Многофотонная микроскопия, основанная на регистрации сигнала генерации второй гармоники (ГВГ-микроскопия), занимает особое место среди современных методов исследования соединительной ткани. В отличие от традиционных гистологических подходов, требующих окрашивания, ГВГ-микроскопия позволяет визуализировать коллагеновые волокна I типа непосредственно, без каких-либо дополнительных меток. Такая прямая регистрация структурного сигнала обеспечивает высокую специфичность и субмикронное разрешение, что существенно расширяет возможности анализа. ГВГ-микроскопия стала «золотым стандартом» для исследования архитектуры коллагена и широко применялась для исследования стромы рака, заболеваний соединительной ткани, атеросклероза, фиброза печени и почек (Chen J. et al., 2012).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить морфологические варианты и установить возможности оптических методов в диагностике склероатрофического лишена вульвы.

Задачи исследования:

1) Изучить морфологические изменения кожи вульвы при склероатрофическом лихене с использованием стандартных гистологических методов исследования и высокоразрешающей ГВГ-микроскопии, выделить варианты поражения соединительной ткани.

2) Установить взаимосвязь структурных изменений коллагеновых волокон, детектируемых с помощью ГВГ-микроскопии, с изменением состава коллагеновых волокон, детектируемых ИГХ исследованием, в зоне поражения дермы при СЛВ.

3) Установить возможность диагностики морфологических вариантов СЛВ с помощью ОКТ, установить диагностическую точность использования коэффициента затухания ОКТ сигнала.

4) Установить взаимосвязь коэффициента затухания ОКТ сигнала и морфологических изменений, наблюдаемых при вариантах СЛВ.

Научная новизна

Впервые описаны варианты поражения соединительной ткани кожи при СЛВ на основании ИГХ исследования содержания коллагена I, III, V типов и ГВГ-микроскопии.

Впервые продемонстрирована корреляция изменений формы и расположения коллагеновых волокон при ГВГ-микроскопии с изменением содержания коллагена I, III, V типов.

Впервые продемонстрировано, что цветокодированные карты коэффициента затухания ОКТ сигнала позволяют визуально идентифицировать каждый вариант поражения соединительной ткани при СЛВ.

Впервые определена диагностическая точность коэффициента затухания ОКТ сигнала для диагностики как раннего и классического СЛВ, так и описанных вариантов поражения дермы.

Впервые установлена взаимосвязь коэффициента затухания ОКТ сигнала и морфологических изменений, наблюдаемых при вариантах СЛВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование описывает полиморфизм изменений соединительной ткани дермы при СЛВ, включая структуру и состав коллагеновых волокон, что важно учитывать при исследовании биопсийного материала вульвы в клинической практике. Использование цветокодированных карт коэффициента затухания ОКТ сигнала и расчёт коэффициента затухания в дерме продемонстрировало высокую диагностическую значимость для неинвазивной диагностики СЛВ. Дальнейшее изучение взаимосвязи морфологических изменений кожи вульвы

при СЛВ с оптическими характеристиками потенциально создаёт основу для интеграции неинвазивного метода ОКТ в практику гинекологов и дерматовенерологов.

Основные результаты исследования и сформулированные практические рекомендации могут быть использованы при подготовке соответствующих разделов лекционных курсов и спецкурсов по патологической анатомии.

Методология и методы исследования

В рамках исследования использован комплекс методик: гистологические, гистохимические и иммуногистохимические методы, многофотонная микроскопия с субмикронным разрешением, а также неинвазивная прижизненная оптическая когерентная томография, позволяющая оценивать морфологические изменения кожи *in vivo*. Обработка и интерпретация данных осуществлялись с применением морфометрических методов и текстурного анализа изображений.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цели и задачи исследования. Все гистологические препараты оценены, отсканированы и сформирована база данных материалов диссертации, включающая гистологические сканы, трехмерные наборы ОКТ данных, гистологический диагноз, результаты многофотонной микроскопии.

Самостоятельно проведен гистологический анализ с описанием и количественной оценкой биопсийного и архивного материала кожи вульвы с окрашиванием гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, ШИК-реакцией. Проведен количественный и качественный анализ результатов многофотонной микроскопии. Сформулированы диагностические критерии рассматриваемой патологии.

Автором сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту диссертационного исследования.

Автор принимал непосредственное участие в исследованиях, написании манускриптов, оформлении рисунков и таблиц, формулировании выводов всех представленных публикаций.

Планирование исследований, обобщение полученных результатов осуществлялось с участием научного руководителя работы профессора С.Г. Раденской-Лоповок.

Положения, выносимые на защиту

1) Выделены три варианта поражения дермы при СЛВ: умеренный – выраженный – тяжелый, определены их качественные и количественные морфологические критерии.

2) Основное патогенетическое звено в формировании патогномичных морфологических признаков заключается в изменении структуры и состава коллагеновых волокон, что было установлено иммуногистохимическим методом и высокоразрешающей ГВГ-микроскопией.

3) Коэффициент затухания ОКТ сигнала позволяет неинвазивно, прижизненно идентифицировать умеренный – выраженный – тяжелый морфологические варианты СЛВ с диагностической точностью 56,6 – 97,5 – 100% соответственно. Метод ОКТ может быть предложен для клинического использования с целью уточнения диагноза СЛВ в условиях, когда выполнение биопсии затруднено или нежелательно.

4) Коэффициент затухания ОКТ сигнала имеет высокую корреляцию с составом ($\rho = 0,58-0,8$, $p < 0,0001$) и структурой ($\rho = 0,31-0,71$, $p < 0,0001$) коллагеновых волокон, изучаемых с помощью иммуногистохимического исследования и высокоразрешающей ГВГ-микроскопии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, по направлениям исследований: пункт 2 «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов»; пункт 4 «Исследование морфо- и танатогенеза заболеваний, роли различных органных, тканевых систем в становлении основного заболевания (полиорганность патологии) и его исходах»; пункт 5 «Совершенствование клинко-морфологических классификаций болезней с их симптомами и синдромами, определяемыми спецификой этиологических факторов. Разработка теории диагноза»; пункт 6 «Разработка и совершенствование теоретических, методических и организационных принципов прижизненного и посмертного патологоанатомических исследований с позиций запросов общественного здравоохранения и медицинской практики».

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы, представленные в исследовании, опираются на массив данных, достаточный для обеспечения статистической достоверности. Их обоснованность подтверждается фактическими результатами, визуализированными в виде рисунков и таблиц. Статистические методы для анализа были выбраны с учетом типа данных (количественные, качественные), распределения данных (нормальное, не нормальное), при множественной проверке гипотез была введена поправка Бонферрони.

Результаты диссертационного исследования представлены на 4 международных и 5 всероссийских конференциях; 3 доклада отмечены дипломами.

Результаты работы диссертационного исследования обсуждались в рамках Алмазовского молодежного медицинского форума на VII Петербургском медицинском инновационном форуме (Санкт-Петербург, 2024), научно-практической конференции «Абрикосовские чтения» (Москва, 2023 год), где доклады отмечены дипломом II степени; на Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Флуоресценция для биомедицины» (Нижний Новгород, 2024); на VIII Международном симпозиуме по оптике и

биофотонике “Saratov Fall Meeting” (Саратов, 2023); международных форумах “SPIE Photonics West” (онлайн-форум, Сан-Франциско, США, 2022, 2023); VII Съезде биофизиков России (г. Краснодар, 2023); 29й Международной конференции Advanced Laser Technologies (ALT’22) (г. Москва, 2022); на VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием “VolgaMedScience” (Нижний Новгород, 2020), где доклад отмечен дипломом II степени.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-исследовательскую работу научной лаборатории оптической когерентной томографии НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Диссертация была апробирована 15.04.2025 на заседании проблемной комиссии «Биомедицинские науки» ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 – иные публикации, 4 – публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Конкурсная поддержка работы

Проведенные исследования поддержаны грантом Российского научного фонда «Разработка неинвазивного прижизненного способа оценки тяжести дистрофических заболеваний вульвы и мониторинга эффективности лечения по состоянию микроструктуры ткани» (проект №18-75-10084, 2019–2024 гг.).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 141 странице, включает 9 таблиц и 32 рисунка. Список литературы содержит 192 источника, из них 180 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объекты исследования

Объектами исследования служили архивные биопсийные образцы кожи вульвы (n = 103) из 1-го патологанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (заведующий — д.м.н., Асатунова А.В.), а также биопсийные образцы пациенток, которым в рамках амбулаторного приёма выполнялось неинвазивное ОКТ-исследование вульвы (n = 113) во 2-м гинекологическом отделении ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А.Семашко (заведующий — д.м.н., доцент Кузнецова И.А.) и в отделении эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (заведующий — д.м.н., проф. Аполихина И.А.). Всего в работу включено 113 пациенток: 82 – с клинически и гистологически подтверждённым СЛВ и 31 – без признаков вульварных дерматозов, которая послужила контрольной группой.

Проведение исследования одобрено этическими комитетами ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 17 от 11.10.2019) и ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 08 от 21.09.2023).

Методы исследования

Методы исследования включали гистологический и иммуногистохимический (ИГХ) анализ, многофотонную микроскопию биоптатов и неинвазивное ОКТ-исследование кожи вульвы. Гистологическое исследование проводилось с использованием стандартных окрасок: гематоксилин-эозин для общей оценки структуры, пикрофуксин по Ван-Гизону для анализа коллагеновых пучков, орсеин для эластических волокон и ШИК-реакция для выявления изменений базальной мембраны и гликопротеиновых отложений. ИГХ-исследование проведено с использованием моноклональных антител к коллагену I, III, V типов (ab90395, ab23445 и ab112551 соответственно, Abcam, Великобритания) с разведением 1:500, моноклонального антитела к Подопланину (ab236529, Abcam, Великобритания) с разведением 1:2000. Применялась иммунопероксидазная методика с использованием диаминобензидина в качестве хромогена, выполнены положительные и отрицательные контроли. Оцифровка гистологических препаратов проводилась с использованием системы визуализации EVOS M7000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США) в проходящем свете.

Многофотонная микроскопия в режиме генерации второй гармоники (ГВГ) и двухфотонной аутофлуоресценции (ДВАФ) проводилась на депарафинированных неокрашенных срезах. ГВГ-микроскопия обеспечивает селективную визуализацию коллагеновых волокон, содержащих коллаген I типа, обладает высоким пространственным разрешением и позволяет с высокой точностью количественно оценивать содержание и архитектуру коллагена в ткани. ДВАФ-микроскопия, в свою очередь, обеспечивает

высокоразрешающую визуализацию эластических волокон. Использовался лазерный сканирующий микроскоп LSM 880 (Carl Zeiss, Германия) оснащенный титан-сапфировым фемтосекундным лазером Mai Tai HP (Spectra Physics, США) для работы в многофотонном режиме. Длина волны возбуждения составляла 820 нм, сигнал детектировался в диапазоне 370–420 нм ГВГ и 500–550 нм для ДВАФ. Количественный анализ включал расчёт средней интенсивности, асимметрии и когерентности ГВГ-сигнала. Эти параметры отражают соответственно общее содержание коллагеновых волокон, пространственное распределения и степень упорядоченности коллагеновых волокон.

Для ОКТ исследования использовалась спектральная система «ОКТ 1300-E» (ООО «Биомедтех», Нижний Новгород) с центральной длиной волны 1310 нм и латеральным разрешением 15 мкм, разработанная в Институте прикладной физики имени А. В. Гапонова-Грехова РАН (Нижний Новгород). ОКТ данные из точки сканирования состоят из 256 структурных изображений поперечного сечения ткани (В-сканов) размером $3,4 \times 2$ мм². Количественный анализ включал построение цветокодированных карт распределения коэффициента затухания ОКТ сигнала с разрешением по глубине и определение коэффициента затухания в поверхностной дерме на глубину 350 мкм от дермо-эпидермальной границы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологическое, иммуногистохимическое исследование и многофотонная микроскопия для диагностики морфологических вариантов склероатрофического лишена вульвы

Изучение патологических изменений эпидермиса

При СЛВ наблюдается широкий спектр неспецифических патологических изменений эпидермиса, которые по доминирующему процессу можно разделить на три группы: атрофию, гипертрофию и дистрофические изменения эпидермиса.

Атрофия эпидермиса выявлена в 117 из 185 образцов (63%) и характеризовалась полной утратой эпидермальных сосочков, уменьшением числа слоёв кератиноцитов и снижением толщины эпидермиса до 79 ± 38 мкм по сравнению с 162 ± 57 мкм в контрольной группе. Кератиноциты базального, шиповатого и гранулярного слоёв имели уплощённую форму и скудную цитоплазму. На поверхности определялся тонкий роговой слой. Гипертрофия эпидермиса отмечена в 11 из 185 образцов (6%) и проявлялась увеличением толщины эпидермиса до 450 ± 110 мкм, формированием толстого рогового слоя (150 ± 80 мкм), а также гипергранулёзом (утолщение гранулярного слоя до 5–7 клеток). В остальных 57 образцах (31%) толщина эпидермиса была в пределах нормального диапазона значений.

Дистрофические изменения эпидермиса могут наблюдаться как при незначительном изменении его толщины, так и при выраженной атрофии или гипертрофии. Среди таких

изменений отмечаются гидропическая дистрофия базальных кератиноцитов и подчёркивание межклеточных контактов за счёт спонгиоза.

Изучение патологических изменений дермы

Нормальная дерма вульвы имеет сосочковый слой толщиной от 180 до 250 мкм, ниже расположен ретикулярный слой. Толщина коллагеновых пучков увеличивается от сосочковой к ретикулярной дерме (Рисунок 1 Б). ШИК-реакция дермы отрицательна (Рисунок 1 В). ИГХ-исследование демонстрирует иммунопозитивность коллагеновых пучков дермы к коллагену I типа, но не к коллагену III и V типов (Рисунок 1 Г-Е).

В отличие от световой микроскопии, ГВГ-микроскопия позволяет визуализировать отдельные коллагеновые волокна внутри пучков, содержащих коллаген I типа. Это обеспечивает более точную характеристику структурных изменений соединительной ткани. По данным ГВГ-микроскопии, сосочковый слой дермы нормальной кожи вульвы представлен тонкими 2,2 [1,9; 2,4] мкм и короткими 24 [21; 27] мкм коллагеновыми волокнами, толщина которых постепенно увеличивается в нижележащих слоях дермы.

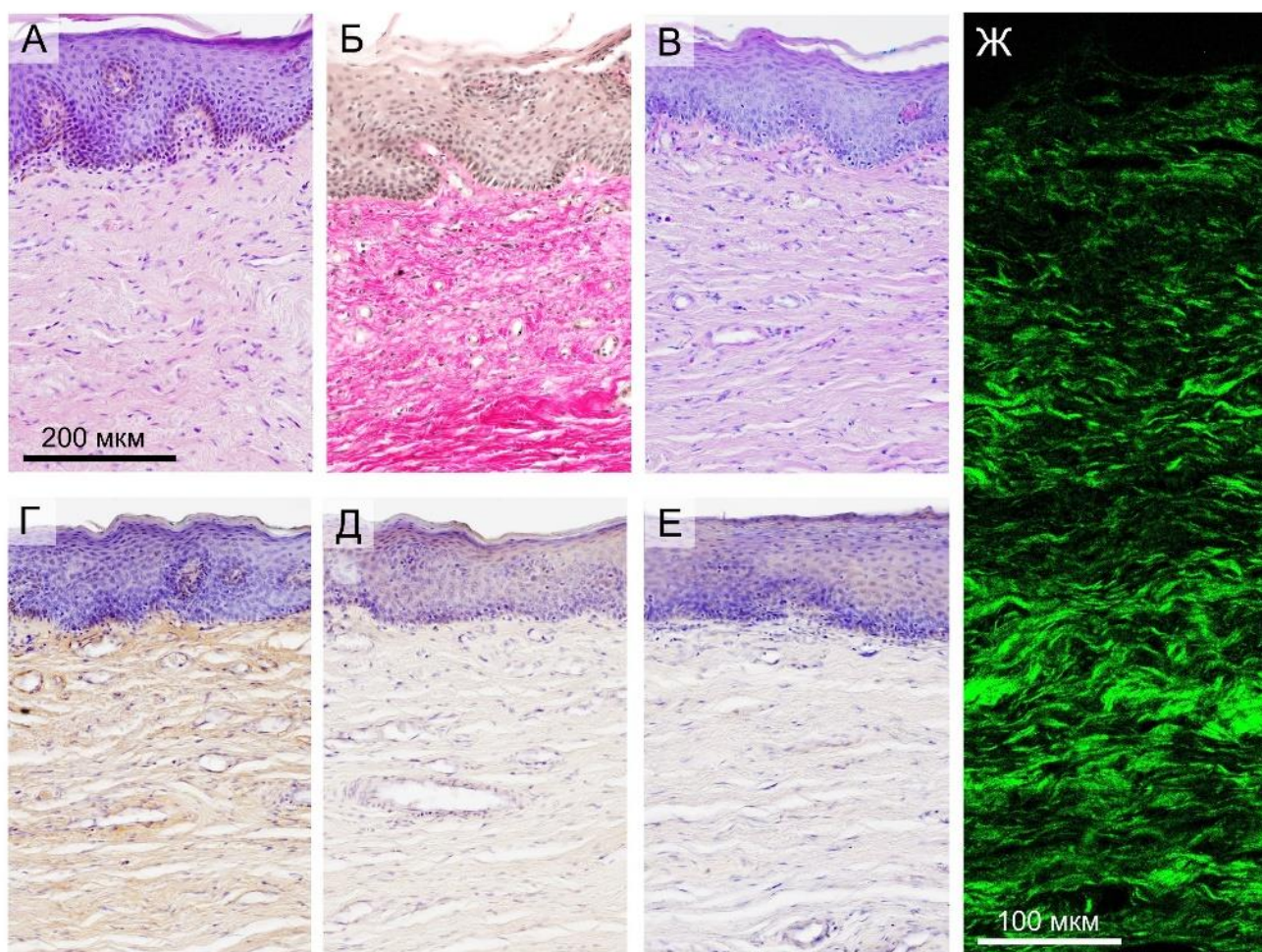


Рисунок 1 – Кожа вульвы без патологических изменений. А – гематоксилин и эозин; Б – пикрофуксин по Ван-Гизону; В – ШИК-реакция. ИГХ-исследование: Г – коллаген I, Д – коллаген III, Е – коллаген V, ×400. Ж – ГВГ-микроскопия участка дермы, ×600

В рамках морфологического исследования коллагеновых волокон и пучков при СЛВ обнаружено, что пораженные участки кожи имеют различные патологические изменения. В зависимости от характера деградации соединительной ткани по мере прогрессирования изменений были выделены 3 варианта повреждения: 1) Умеренный; 2) Выраженный; 3) Тяжелый.

Умеренный вариант поражения дермы характеризуется формированием однородной зоны, представленной гомогенными коллагеновыми пучками, а также утолщением базальной мембраны. Поражённый участок располагается непосредственно под эпидермисом, в области сосочковой дермы, на глубину 324 ± 53 мкм, и не дифференцируется от окружающих не пораженных тканей при окрашивании гематоксилином и эозином (Рисунок 2 А). При окрашивании пикрофуксином волокнистая структура дермы визуализируется недостаточно чётко (Рисунок 2 Б). ШИК-реакция выявляет широкую зону отложения гликопротеинов под эпидермисом (Рисунок 2 В). ИГХ-реакция демонстрирует выраженное диффузное окрашивание коллагена I и III типов в зоне поражения ткани (Рисунок 2 Г, Д), тогда как коллаген V типа определяется в виде узкой полосы непосредственно под базальной мембраной (Рисунок 2 Е).

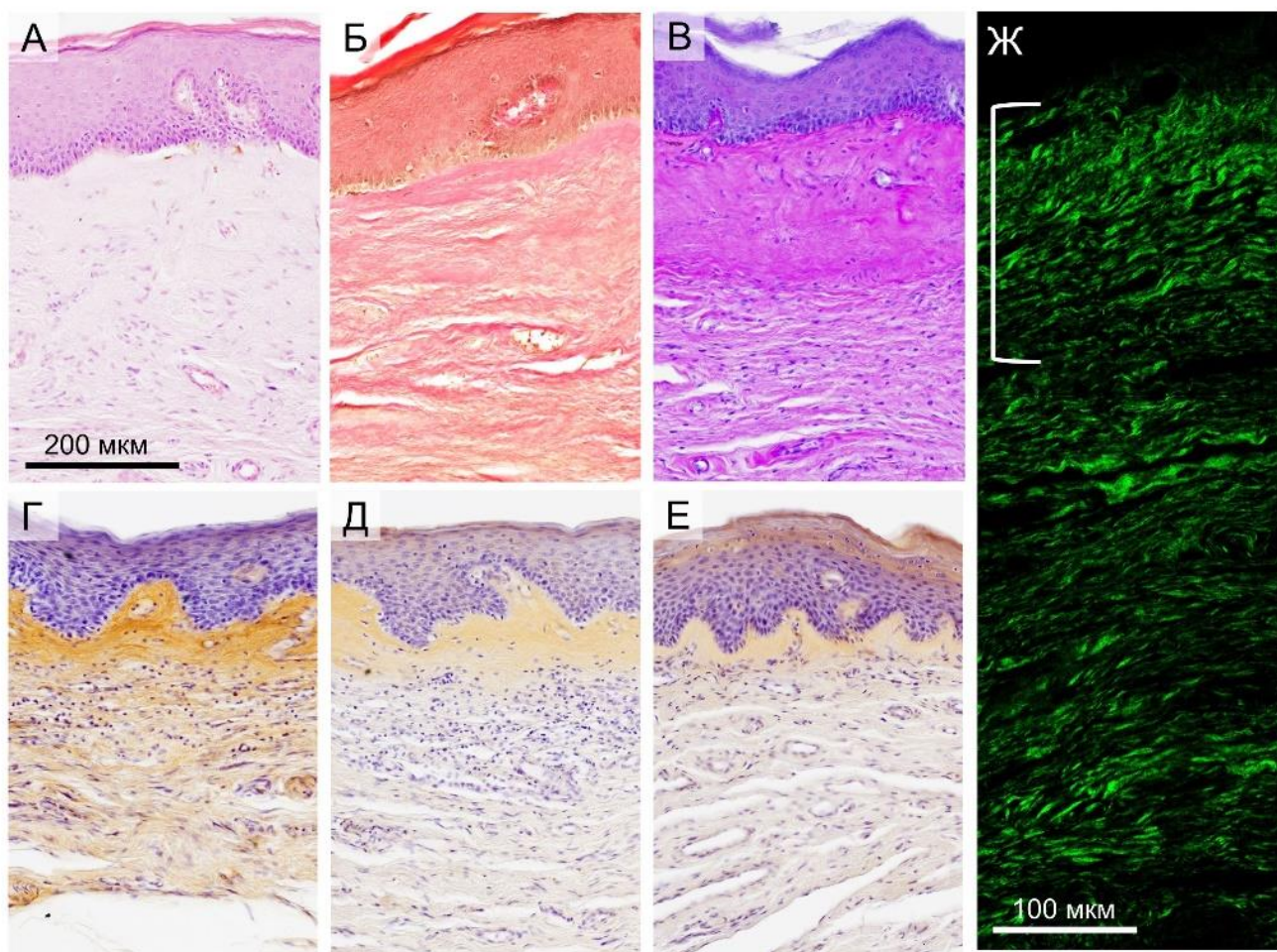


Рисунок 2 – Умеренный вариант поражения кожи вульвы. А – гематоксилин и эозин; Б – пикрофуксин по Ван-Гизону; В – ШИК-реакция. ИГХ-исследование: Г – коллаген I, Д – коллаген III, Е – коллаген V, $\times 400$. Ж – ГВГ-микроскопия, белая скобка – участок изменения коллагеновых волокон, $\times 600$

ГВГ-микроскопия при умеренном варианте поражения демонстрирует короткие 28 [22; 37] мкм, фрагментированные и плотно расположенные коллагеновые волокна толщиной 4 [3,4; 4,3] мкм (Рисунок 4 Ж).

Выраженный вариант поражения дермы характеризуется образованием фокусов склероза или тонкой полосы склероза, которые располагаются непосредственно под эпидермисом. Данные структуры плохо дифференцируются от окружающих тканей при окраске гематоксилином и эозином (Рисунок 3 А), однако принимают розовый оттенок при окрашивании пикрофуксином, что указывает на сохранность коллагеновых волокон, несмотря на визуальную «гомогенную» структуру дермы (Рисунок 3 Б). Возникающий отек может раздвигать группы коллагеновых волокон или очаги склеротических масс с образованием полостей. Глубина склероза в исследованном материале составляла 370 ± 78 мкм. ШИК-реакция окрашивает позитивно всю область гомогенной ткани (Рисунок 3 В). ИГХ-исследование демонстрирует выраженное окрашивание коллагена I, III и V типов в зоне поражения дермы (Рисунок 3 Г-Е).

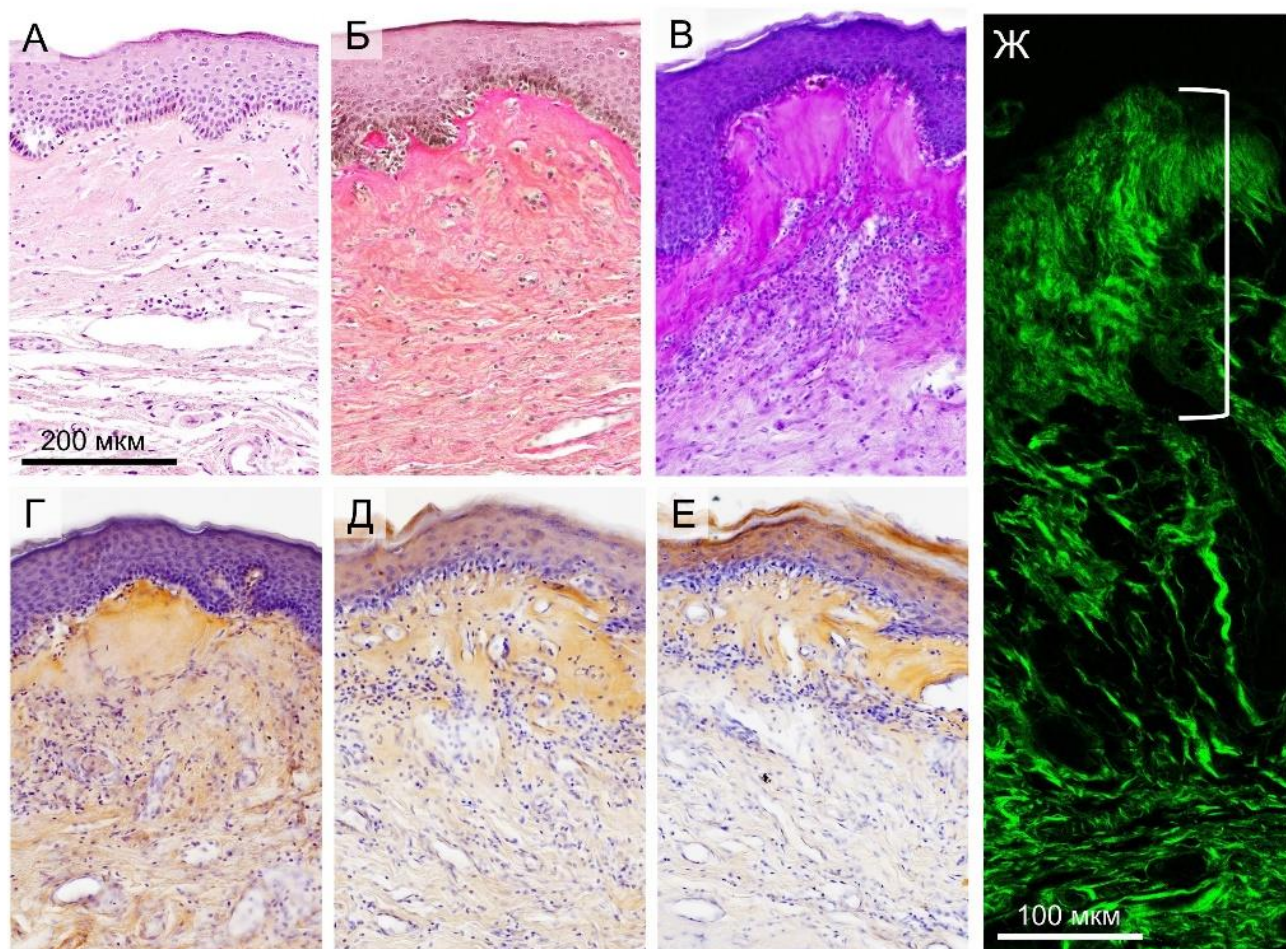


Рисунок 3 – Выраженный вариант поражения кожи вульвы. А – гематоксилин и эозин; Б – пикрофуксин по Ван-Гизону; В – ШИК-реакция. ИГХ-исследование: Г – коллаген I, Д – коллаген III, Е – коллаген V, $\times 400$. Ж – ГВГ-микроскопия, белая скобка – участок изменения коллагеновых волокон, $\times 600$

Согласно данным ГВГ-микроскопии, зона склероза состоит из плотно расположенных очень тонких 0,8 [0,6; 0,9] мкм и коротких 23 [16; 28] мкм коллагеновых волокон (Рисунок 3 Ж). Из-за их плотного расположения эта область не демонстрирует характерной волокнистой структуры при окрашивании пикрофуксином. Глубже зоны склероза лежат разрозненные, более толстые (5-7 мкм) коллагеновые волокна.

Тяжелый вариант поражения дермы характеризуется наиболее распространенными и деструктивными изменениями, захватывающими как сосочковый, так и ретикулярный слои на глубину 800 ± 300 мкм. Его отличительная особенность состоит в формировании обширной зоны склероза, внутри которой наблюдаются зоны отека разной выраженности. Склеротическая зона выглядит гомогенной, но при окрашивании пикрофуксином приобретает ярко-розовый оттенок, что свидетельствует о наличии коллагеновых волокон, хотя их волокнистая структура в этой зоне не различима (Рисунок 4 Б). ШИК-реакция в зоне склероза отрицательная, однако наблюдается окрашивание базальной мембраны эпидермиса и сосудов (Рисунок 4 В).

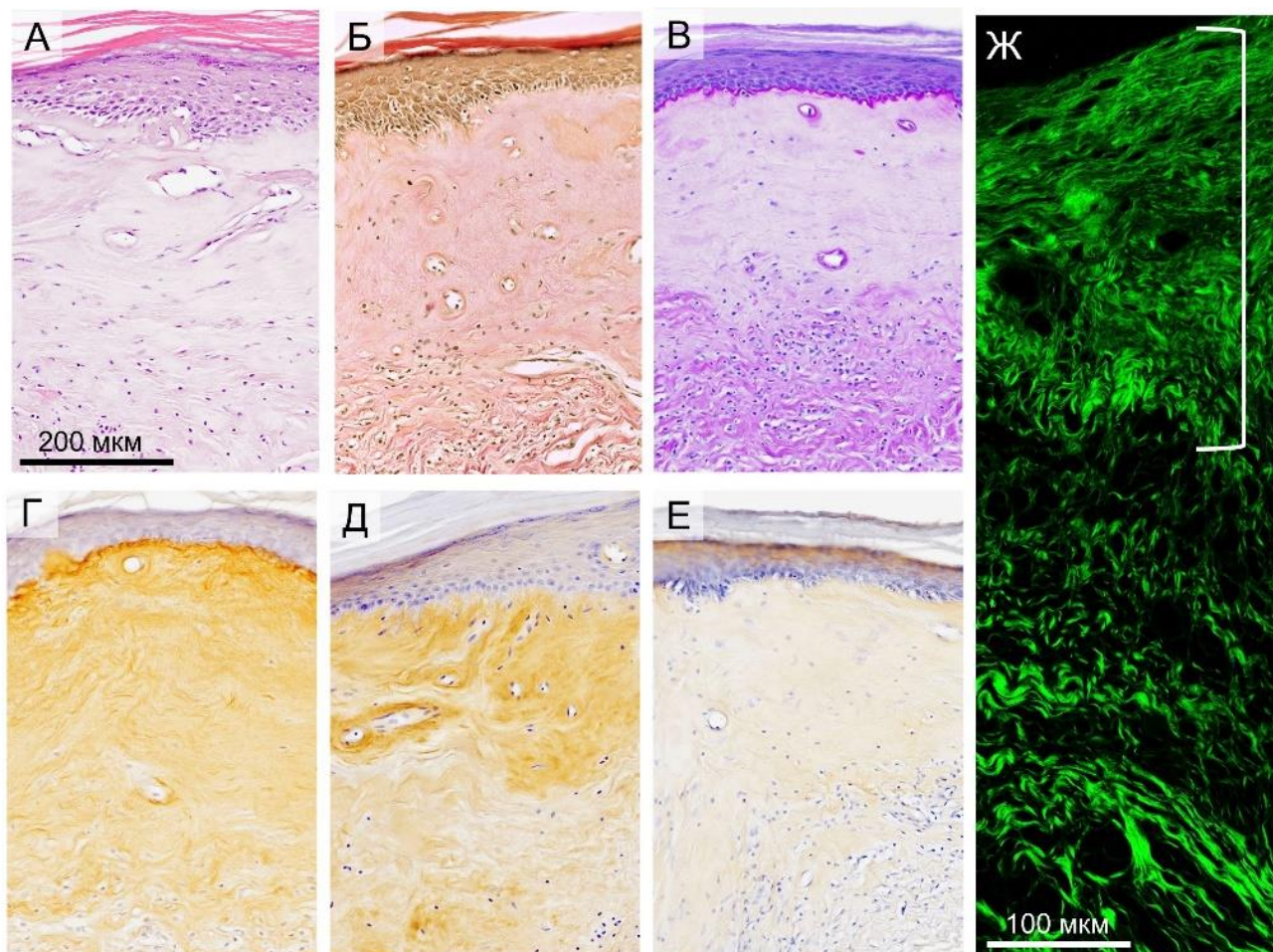


Рисунок 4 – Тяжелый вариант поражения кожи вульвы. А – гематоксилин и эозин; Б – пикрофуксин по Ван-Гизону; В – ШИК-реакция. ИГХ-исследование: Г – коллаген I, Д – коллаген III, Е – коллаген V, $\times 400$. Ж – ГВГ-микроскопия, белая скобка – участок изменения коллагеновых волокон, $\times 600$

ИГХ-исследование демонстрирует выраженное окрашивание коллагена I, III и V типов в склеротической зоне (Рисунок 4 Г-Е). Наиболее интенсивное ИГХ-окрашивание коллагена III типа наблюдается вокруг кровеносных сосудов и под базальной мембраной эпидермиса.

ГВГ-микроскопия выявляет крайне тонкие 0,54 [0,45; 0,6] мкм и короткие 12 [10; 14] мкм коллагеновые волокна под эпидермисом, которые образуют однородную ткань различной плотности (Рисунок 4 Ж).

Для вариантов поражения рассчитаны толщина эпидермиса, глубина зоны склероза и количество кровеносных и лимфатических сосудов. Толщина эпидермиса не демонстрировала статистически значимых различий между нормальной кожей и вариантами СЛВ. Глубина склеротической зоны, напротив, достоверно различалась между нормой, выраженным и тяжёлым поражением (Рисунок 5 А). По данным ИГХ-исследования на подопланин количество лимфатических сосудов значительно снижалось уже при умеренном и практически исчезало при тяжёлом варианте, тогда как число кровеносных сосудов оставалось стабильно сниженным относительно нормы во всех группах поражения (Рисунок 5 Б).

Количественный анализ ГВГ-микроскопии по параметрам средней интенсивности, асимметрии и когерентности сигнала выявил достоверные различия для каждого варианта поражения. Результаты представлены на рисунке 5 В–Д.

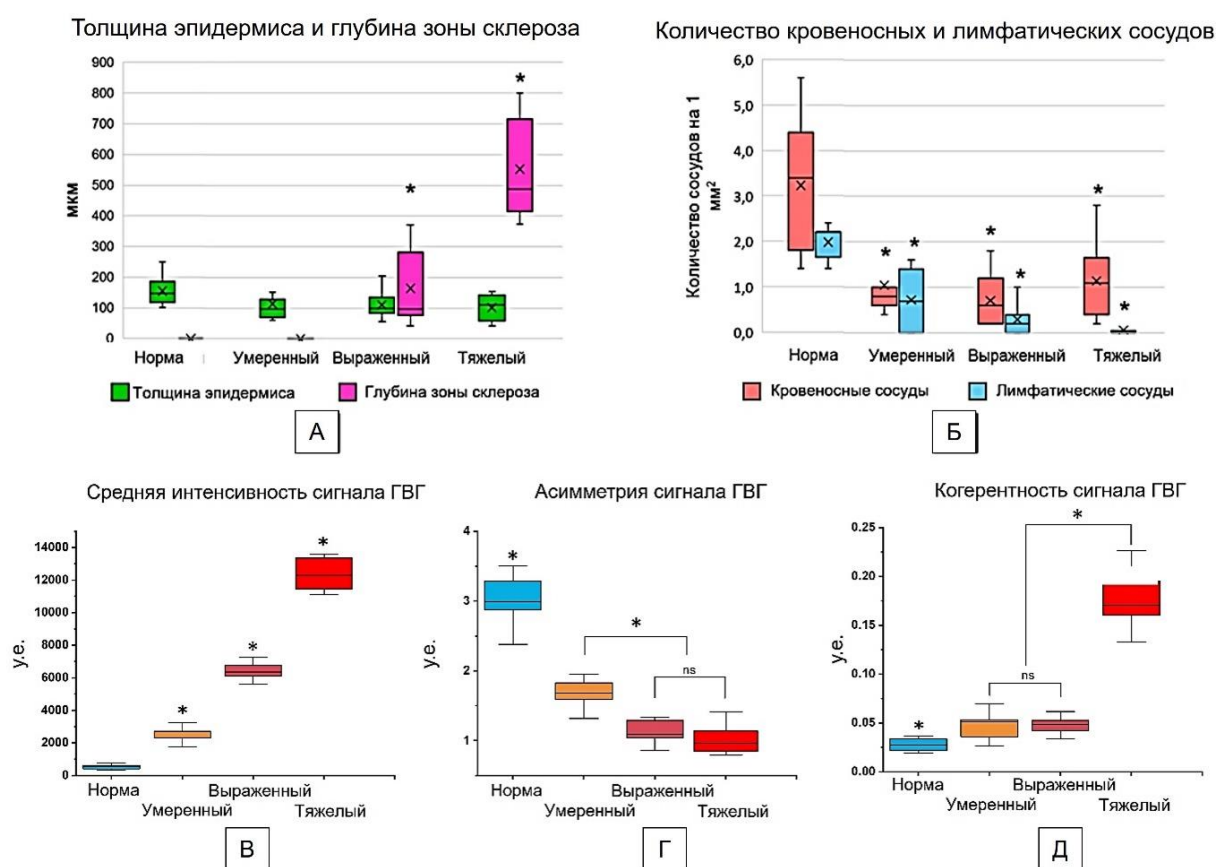


Рисунок 5 – Количественная оценка толщины эпидермиса, глубины склероза дермы, количества кровеносных сосудов и параметров ГВГ сигнала относительно вариантов поражения. * - статистически значимые отличия, $p < 0,05$; ns - незначимо

Эластические волокна оценивали с использованием ДВАФ-микроскопии и окрашивания орсеином, и оба метода надёжно выявляли их в коже вульвы. При СЛВ эластический компонент дермы претерпевает разнонаправленные изменения. В зоне склероза при выраженном и тяжёлом поражении преобладает эластолиз. В подлежащей дерме, вне основного очага, изменения более variabelны: встречаются тотальный эластолиз (36% образцов), эластоз с формированием тонких, деформированных и извилистых волокон (18%), а также разрастание эластических волокон с сохранной структурой (15%).

Оптическая когерентная томография для неинвазивной диагностики морфологических вариантов склероатрофического лишена вульвы

В работе выполнено сравнение структурных ОКТ-изображений с цветокодированными картами коэффициента затухания сигнала, показавшее, что именно карты наиболее полно отражают характер гистологических изменений. Структурные изображения в ряде случаев не позволяли надёжно визуализировать дермо-эпидермальную границу и зону поражения дермы, что ограничивало их информативность. В связи с этим дальнейший анализ основан на цветокодированных картах коэффициента затухания сигнала.

Использование сигнала оптической когерентной томографии для оценки эпидермиса

Эпидермис нормальной кожи вульвы визуализируется как полоса с низкими значениями коэффициента затухания (Рисунок 6 А). На поверхности эпидермиса может наблюдаться тонкий слой с высокими значениями, который соответствует роговому слою. Граница между эпидермисом и дермой контрастная, однако отдельные сосочки не различимы из-за сходных оптических свойств сосочковой дермы, базальной мембраны и базальных/супрабазальных кератиноцитов. Атрофия эпидермиса, проявляется уменьшением его толщины на картах коэффициента затухания, при этом показатели затухания в эпидермисе остаются низкими (Рисунок 6 Б).

Дистрофические изменения эпидермиса, развивающиеся при тяжёлом СЛВ, кардинально меняют ОКТ картину: в верхней части эпидермиса появляется толстый слой с высокими значениями коэффициента затухания, который соответствует совокупности рыхлого рогового, гранулярного и верхних 2/3 шиповатого слоя клеток (Рисунок 6 Д, большая двойная стрелка), при этом нижняя 1/3 шиповатого слоя и базальный слой клеток сохраняют низкие значения коэффициента затухания (Рисунок 6 Д, малая двойная стрелка). Значительное повышение коэффициента затухания в верхних слоях эпидермиса связано с формированием рыхлого рогового слоя и накоплением гранул кератогиалина, что приводит к увеличению рассеяния за счет появления многочисленных переходов между объектами с разным коэффициентом преломления. Таким образом, в отличие от нормальной кожи, где контрастная граница на ОКТ

соответствует дермо-эпидермальному соединению, при тяжёлом СЛВ она формируется внутри шиповатого слоя эпидермиса.

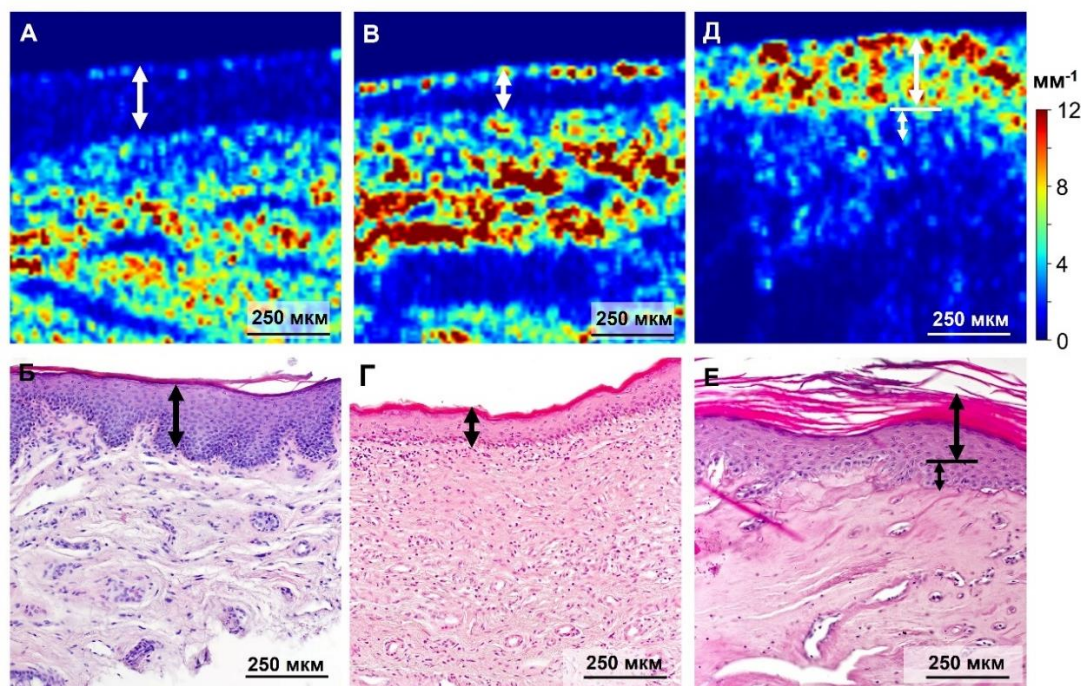


Рисунок 6 – Эпидермис нормальной кожи вульвы (А, Б), атрофические изменения эпидермиса при СЛВ (В, Г) и дистрофические изменения эпидермиса при тяжелом варианте СЛВ (Д, Е). А, В, Д – карты коэффициента затухания ОКТ сигнала; Б, Г, Е - гистологическое исследование соответствующих участков кожи вульвы, окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$. Двойные стрелки обозначают соответствующие по масштабу и локализации участки эпидермиса

Использование сигнала оптической когерентной томографии для оценки дермы

Нормальная дерма вульвы на цветокодированных картах коэффициента затухания демонстрирует характерное для гистологической структуры разделение на папиллярный и ретикулярный слои (Рисунок 7 А, Б). Папиллярная дерма представлена преимущественно синими и зелёными цветовыми значениями, тогда как ретикулярная дерма характеризуется преобладанием зелёных и красных оттенков и содержит включения лимфатических сосудов. Лимфатические сосуды визуализируются как щелевидные структуры с низкими значениями коэффициента затухания, поскольку заполнены лимфой, прозрачной для ОКТ-сигнала (Рисунок 7 Б, жёлтые стрелки). Кровеносные сосуды, напротив, остаются неконтрастными на фоне коллагеновых пучков на картах коэффициента затухания, так эритроциты интенсивно рассеивают ОКТ-сигнал, что ограничивает их количественный анализ. Значение коэффициента затухания сигнала в дерме составило $7,89 [7,05; 9,25] \text{ мм}^{-1}$.

При *умеренном варианте поражения* на картах коэффициента затухания граница между папиллярной и ретикулярной дермой отсутствует, мелкие лимфатические сосуды наблюдаются только в глубоких слоях дермы (Рисунок 8 Г, Е). Значение коэффициента затухания составило $6,62 [6,24; 7,86] \text{ мм}^{-1}$.

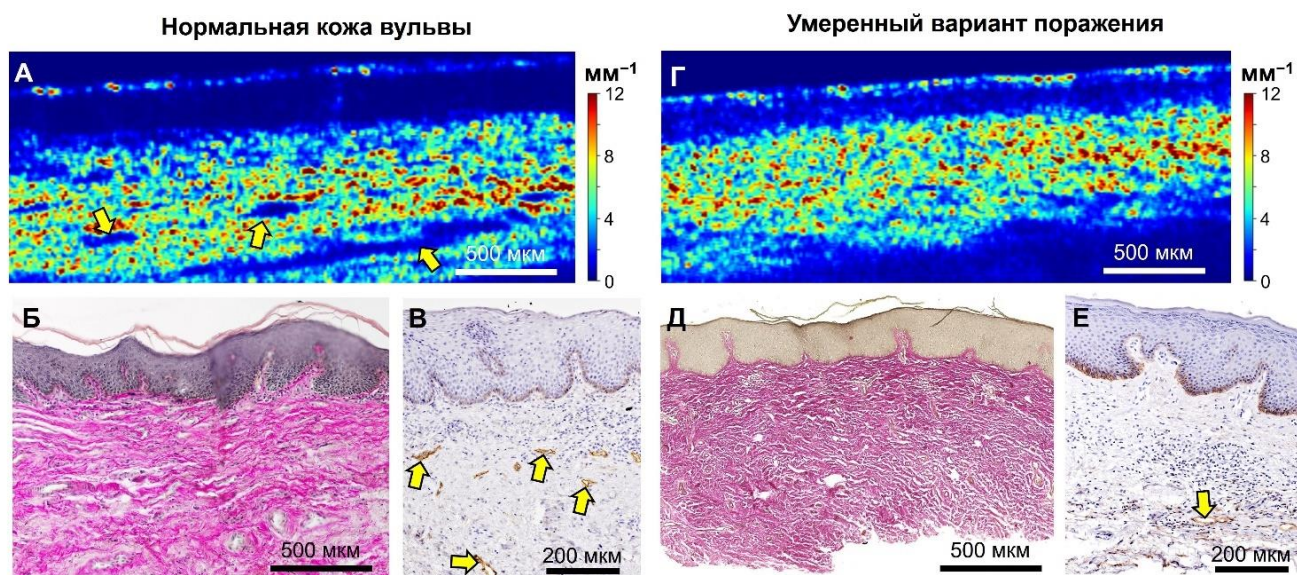


Рисунок 7 – Нормальная кожа вульвы (А–В) и кожа вульвы с умеренным вариантом поражения СЛВ (Г–Е). А, Г – карты коэффициента затухания ОКТ-сигнала; Б, Д – гистологические изображения, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону; В, Е – ИГХ-исследование на Подоплатин, лимфатические сосуды – желтые стрелки, $\times 400$

Выраженный вариант поражения вульвы характеризуется формированием зоны склероза в сосочковой дерме. На цветокодированных картах коэффициента затухания отмечается снижение контрастности дермо-эпидермальной границы, при этом хорошо визуализируется переход между склеротической зоной и подлежащей интактной дермой (Рисунок 8 А). Значения коэффициента затухания в пораженной части дермы составили $4,47 [3,75; 4,89] \text{ мм}^{-1}$. В пределах склеротической зоны лимфатические сосуды не определяются, что подтверждается данными ИГХ-исследования (Рисунок 8 В).

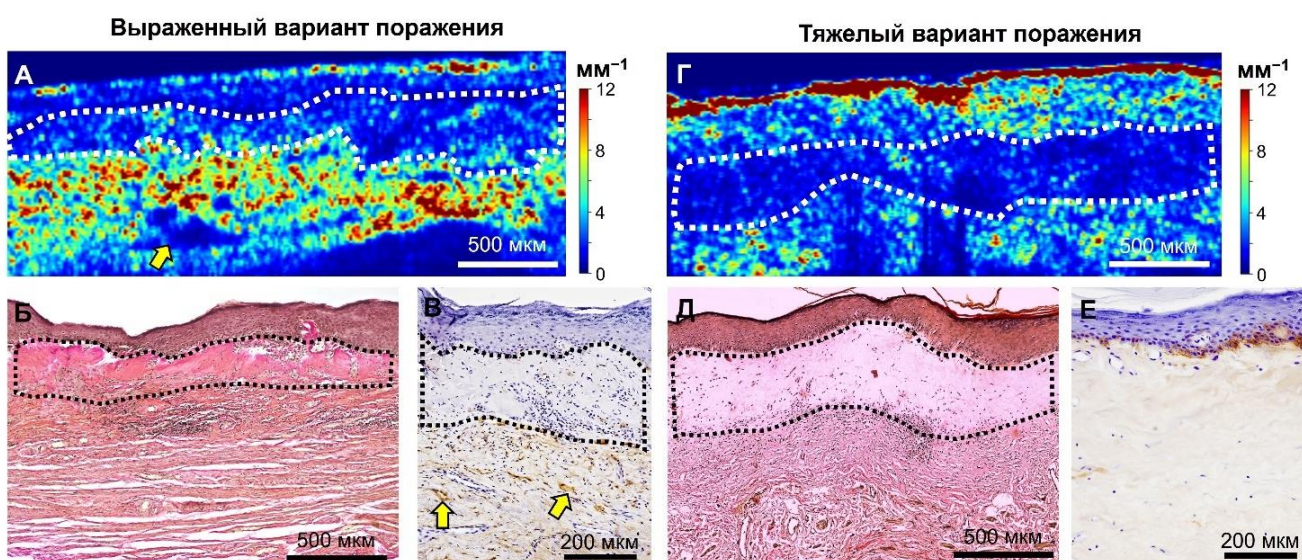


Рисунок 8 – Выраженный (А–В) и тяжелый варианты поражения кожи вульвы (Г–Е). А, Г – карты коэффициента затухания ОКТ-сигнала; Б, Д – пикрофуксин по Ван-Гизону, область поражения дермы выделена пунктиром; В, Е – ИГХ-исследование на Подоплатин, лимфатические сосуды – желтые стрелки, $\times 400$

Тяжёлый вариант поражения вульвы характеризуется формированием обширной склеротической зоны, охватывающей как сосочковую, так и ретикулярную дерму (Рисунок 8 Д). Это сопровождается выраженным снижением коэффициента затухания ОКТ-сигнала до $2,0 [0,8; 2,6] \text{ мм}^{-1}$, на цветокодированных картах зона отображается сине-голубыми оттенками (Рисунок 8 Г, пунктирная линия). Лимфатические сосуды в пределах склеротической ткани на картах коэффициента затухания не визуализируются, ИГХ-исследование подтверждает их отсутствие (Рисунок 8 Г, Е).

Корреляция коэффициента затухания ОКТ-сигнала дермы с данными морфологического анализа при СЛВ

Количественная оценка коэффициента затухания сигнала в дерме (Рисунок 9) продемонстрировала статистически значимые отличия умеренного, выраженного и тяжелого вариантов поражения дермы при СЛВ от нормальной кожи вульвы ($p < 0,001$), однако умеренный вариант достоверно не отличался от нормальной кожи вульвы ($p = 0,07$).

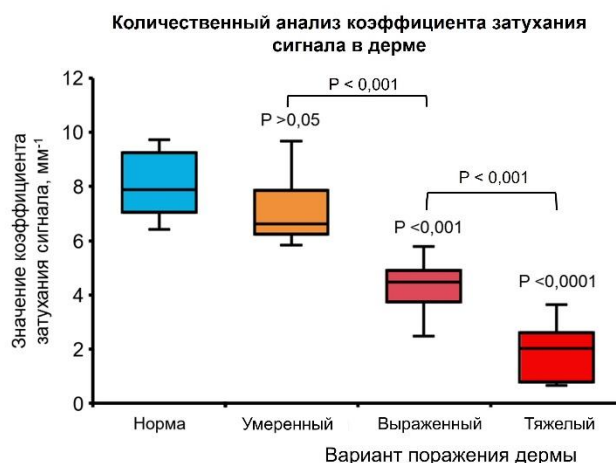


Рисунок 9 – Количественная оценка коэффициента затухания ОКТ-сигнала по вариантам СЛВ

Наиболее высокая корреляция интенсивности ИГХ-окрашивания коллагена и значений коэффициента затухания ОКТ-сигнала отмечена для коллагена V типа ($\rho = 0,8$), тогда как для коллагена I и III типов она была умеренной ($\rho = 0,58$ и $\rho = 0,55$, соответственно). Выраженная корреляция коэффициента затухания с экспрессией коллагена V типа, вероятно, обусловлена его регуляторной ролью в фибрилlogenезе: увеличение содержания этого типа коллагена уменьшает диаметр гетеротипических волокон (Wenstrup et al., 2004), что морфологически проявляется их визуальной «гомогенизацией» в дерме.

Расчёт коэффициента корреляции Спирмена показал, что коэффициент затухания ОКТ-сигнала наиболее тесно связан со средней интенсивностью ГВГ-сигнала ($\rho = -0,71$) и асимметрией ($\rho = 0,74$). Так увеличение интенсивности ГВГ, отражающей количество коллагеновых волокон, сопровождается снижением затухания, тогда как уменьшение асимметрии при гомогенизации дермы — её повышением; длина и толщина волокон

демонстрируют умеренную положительную корреляцию, а когерентность (выровненность волокон) — слабую отрицательную (Таблица 1).

Таблица 1 – Значения коэффициента корреляции Спирмена для количественной оценки параметров ГВГ-сигнала и коэффициента затухания ОКТ сигнала

		Параметры ГВГ-сигнала				
		Длина	Толщина	Средняя интенсивность	Асимметрия	Когерентность
Коэффициент затухания ОКТ сигнала	Коэффициент Корреляции Спирмена (ρ)	0,51	0,57	-0,71	0,74	-0,31
	P-уровень	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,032

Диагностическая точность использования коэффициента затухания ОКТ-сигнала для разграничения нормальной кожи и морфологических вариантов СЛВ

ROC-анализ был проведён для разграничения нормальной кожи и морфологических вариантов СЛВ с определением пороговых значений и диагностических характеристик (Рисунок 10). Для умеренного варианта порог $8,063 \text{ мм}^{-1}$ обеспечивал низкие показатели чувствительности и специфичности. В то же время пороговые значения $6,096 \text{ мм}^{-1}$ для выраженного и $3,858 \text{ мм}^{-1}$ для тяжёлого вариантов демонстрировали высокие показатели чувствительности и специфичности, которые достигали 97–100%. Такие высокие значения теста при выраженном и тяжёлом поражении отражают тотальные изменения соединительной ткани с склерозом и отёком дермы, приводящие к резкому снижению коэффициента затухания сигнала. Умеренный вариант остаётся наиболее трудным для неинвазивной диагностики из-за сочетания утолщения коллагеновых пучков и межфибрилярного отёка, оказывающих противоположное влияние на значение коэффициента затухания ОКТ сигнала.

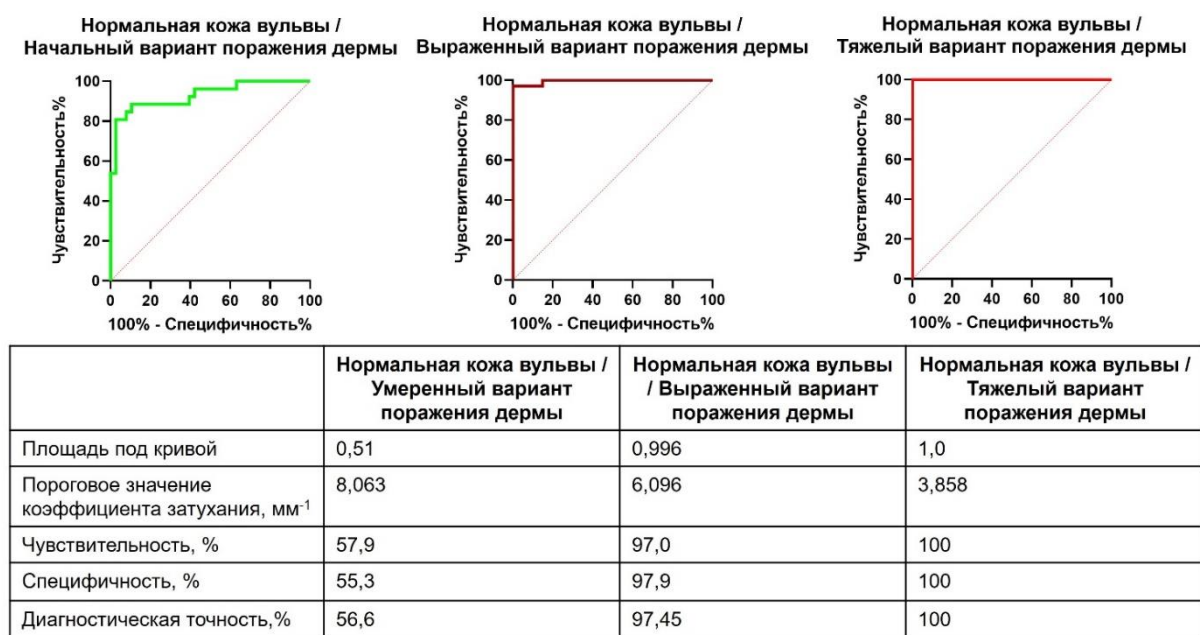


Рисунок 10 – ROC-анализ применения коэффициента затухания для разграничения вариантов поражения дермы (умеренный – выраженный – тяжелый) СЛВ и нормальной кожи вульвы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе применены рутинные гистологические методы, а также оптические методы диагностики, включая высокоразрешающую многофотонную микроскопию (ГВГ и ДВАФ) для выявления морфологических вариантов СЛВ и неинвазивную ОКТ с расчётом коэффициента затухания сигнала для оценки возможности неинвазивной диагностики. Впервые были выделены три морфологических варианта СЛВ на основании степени изменения дермы, при исследовании структуры и состава коллагеновых волокон, подтверждена возможность их неинвазивной диагностики.

Морфологические варианты были выделены на основании наиболее специфичных изменений для СЛВ: деструкции базальной мембраны, ремоделирования коллагеновых волокон дермы и отложения ГП. ГВГ-микроскопия выявила гетерогенные изменения коллагена: при умеренном варианте — фрагментацию и укорочение волокон, при выраженном и тяжёлом — формирование крайне тонких, плотно упакованных волокон в склеротической зоне, которую визуально можно охарактеризовать как «гомогенизация» дермы. Показано, что коллагеновые волокна в этой зоне сохраняются, но не визуализируются рутинными методами из-за их фрагментации и отложения ГП (умеренный вариант) либо из-за образования крайне тонких, волокон, сливающихся в единую массу (выраженный и тяжёлый варианты).

Для неинвазивной диагностики морфологических вариантов СЛВ впервые был применен расчёт коэффициента затухания ОКТ сигнала с последующим построением цветочкокодированных карт для изучения изменений кожи при СЛВ. Для каждого морфологического варианта СЛВ определены пороговые значения коэффициента затухания и диагностические параметры: тяжёлый и выраженный варианты характеризовались максимальной чувствительностью и специфичностью (100%, 100% и 97%, 97,9% соответственно), тогда как умеренный вариант демонстрировал низкие показатели чувствительности и специфичности (57,9%, 55,3% соответственно).

Корреляционный анализ между составом коллагеновых волокон, структурными параметрами ГВГ и коэффициентом затухания сигнала выявил наиболее высокие связи с экспрессией коллагена V типа ($\rho = 0,8$), средней интенсивностью ГВГ-сигнала ($\rho = -0,71$) и асимметрией ($\rho = 0,74$), что отражает ключевую роль ремоделирования коллагеновых волокон в формировании оптических свойств дермы при СЛВ.

ВЫВОДЫ

1. Выделены три варианта поражения дермы при склероатрофическом лихене вульвы: умеренный – выраженный – тяжёлый, на основании выраженности изменений структуры и состава коллагеновых волокон дермы при рутинном гистологическом исследовании,

иммуногистохимическом исследовании на коллагены I, III, V типов, а также высокоразрешающей микроскопии генерации второй гармоники.

2. В формировании характерных изменений дермы при умеренном варианте склероатрофического лишена вульвы участвует изменение структуры и ориентации коллагеновых волокон, без значительного изменения их состава, а так же повреждения базальной мембраны и отложения гликопротеинов; при выраженном и тяжелом варианте склероатрофического лишена вульвы отмечается образование крайне тонких коллагеновых волокон, не визуализируемых рутинными патоморфологическими методами, что коррелирует с увеличением отложения коллагена V типа, участвующего в регуляции толщины фибрилл.

3. Построение цветокодированных карт коэффициента затухания ОКТ позволяет визуально идентифицировать варианты склероатрофического лишена от нормальной кожи вульвы, за счет характерных изменений эпидермиса и дермы.

4. Коэффициент затухания сигнала в дерме достоверно снижается при выраженном и тяжелом, но не при умеренном варианте склероатрофического лишена вульвы. Диагностическая точность идентификации умеренного – выраженного – тяжелого варианта склероатрофического лишена вульвы от нормы составила 57% – 98% – 100% соответственно.

5. Коэффициент затухания ОКТ сигнала в дерме при склероатрофическом лихене вульвы имеет наибольшие значения корреляции с экспрессией коллагена V типа ($\rho = 0,8$), а также средней интенсивностью ($\rho = -0,71$) и асимметрией ($\rho = 0,74$) сигнала генерации второй гармоники, что свидетельствует о непосредственной зависимости коэффициента затухания сигнала от состава, пространственной организации и структуры коллагеновых волокон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При исследовании биопсийного материала вульвы следует учитывать полиморфизм изменений соединительной ткани при склероатрофическом лихене, которые не ограничиваются «классической» картиной гомогенизации субэпидермальной дермы, особенно при «ранних» вариантах поражения дермы.

2. В случае отсутствия патогномичной «классической» картины поражения дермы при склероатрофическом лихене вульвы следует рассмотреть использование метода окрашивания соединительной ткани (например, пикрофуксин по Ван-Гизону), так как тонкие изменения коллагеновых волокон не всегда хорошо визуализируются при рутинном окрашивании гематоксилином и эозином.

3. Для уточнения диагноза при недостаточно выраженных изменениях дермы следует рассмотреть использование ШИК реакции для визуализации таких морфологических признаков как утолщение эпителиальной базальной мембраны и отложение гликопротеинов в сосочковом слое дермы. Иммуногистохимическое исследование на коллаген I, III, V типов не имеет

преимущества для диагностики «ранних» изменений в дерме при склероатрофическом лихене вульвы.

4. Для неинвазивной диагностики, уточнения диагноза склероатрофического лихена вульвы или выбора оптимального места биопсии возможно применение ОКТ с построением цветокодированных карт коэффициента затухания сигнала, при этом высокая точность диагностики достигается для выраженного и тяжелого варианта поражения дермы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мультимодальная оптическая когерентная томография: возможности визуализации кровеносных и лимфатических сосудов вульвы / М. А. Сироткина, **А. Л. Потапов**, Н. Н. Вагапова, И. К. Сафонов, Д. А. Караштин, Л. А. Матвеев, С. Г. Раденска-Лоповок, А. А. Тимакова, С. С. Кузнецов, Е. В. Загайнова, И. А. Кузнецова, Н. Д. Гладкова // **Современные технологии в медицине**. – 2019. – Т. 11. – №. 4. – С. 26-33. [Scopus]

2. Новый метод мультимодальной оптической когерентной томографии для диагностики склеротического лихена вульвы / **А. Л. Потапов**, Е. А. Коновалова, М. А. Сироткина, Н. Н. Вагапова, И. К. Сафонов, А. А. Тимакова, С. Г. Раденска-Лоповок, С. С. Кузнецов, Е. В. Загайнова, И. А. Кузнецова, Н. Д. Гладкова // **Акушерство и гинекология**. – 2020. – № 12. – С. 169-176.

3. Lymph vessels visualization from optical coherence tomography data using depth-resolved attenuation coefficient calculation / A. A. Moiseev, M. A. Sirotkina, **A. L. Potapov**, L. A. Matveev, N. N. Vagapova, I. A. Kuznetsova, N. D. Gladkova // **Journal of Biophotonics**. – 2021. – Vol. 14. – No. 9. – P. e202100055. [Scopus]

4. Multiphoton microscopy assessment of the structure and variability changes of dermal connective tissue in vulvar lichen sclerosus: A pilot study / **A. L. Potapov**, M. A. Sirotkina, L. A. Matveev, V. V. Dudenkova, V. V. Elagin, S. S. Kuznetsov, M. M. Karabut, A. D. Komarova, N. N. Vagapova, I. K. Safonov, I. A. Kuznetsova, S. G. Radenska-Lopovok, E. V. Zagaynova, N. D. Gladkova // **Journal of Biophotonics**. – 2022. – Vol. 15. – No. 9. – P. e202200036. [Scopus]

5. Non-invasive diagnosis of early and advanced vulvar lichen sclerosus by multimodal optical coherence tomography / A. L. Potapov, M. Sirotkina, S. Radenska-Lopovok, N. Gladkova // 51st Annual European Society for Dermatological Research Meeting : Abstract Supplement / Journal of Investigative Dermatology. – Amsterdam: Elsevier, 2022. – P. S181.

6. Кросс-поляризационная оптическая когерентная томография для клинической оценки степени поражения дермы при склеротическом лихене вульвы / **А. Л. Потапов**, М. М. Логинова, А. А. Моисеев, С. Г. Раденска-Лоповок, С. С. Кузнецов, И. А. Кузнецова, Н. Н. Мустафина, И. К. Сафонов, Н. Д. Гладкова, М. А. Сироткина // **Современные технологии в медицине**. – 2023. – Т. 15. – № 1. – С. 53-62. [Scopus]

7. Возможности мультифотонной микроскопии для диагностики склеротического лишена вульвы / С. Г. Раденска-Лоповок, **А. Л. Потапов**, М. М. Логинова, В. В. Елагин, А. Е. Бычкова, М. М. Карабут, С. С. Кузнецов, А. В. Асатунова, И. А. Кузнецова, И. А. Аполихина, Н. Д. Гладкова, М. А. Сироткина // **Архив патологии**. – 2023. – Т. 85. – № 3. – С. 29-39.

8. Multimodal OCT Control for Early Histological Signs of Vulvar Lichen Sclerosus Recurrence after Systemic PDT: Pilot Study / **A. Potapov**, L. Matveev, A. Moiseev, E. Sedova, M. Loginova, M. Karabut, I. Kuznetsova, V. Levchenko, E. Grebenkina, S. Gamayunov, S. Radenska-Lopovok, M. Sirotkina, N. Gladkova // **International Journal of Molecular Sciences**. – 2023. – Vol. 24. – No. 18. – P. 13967. [Scopus]

9. Мультифотонная микроскопия в изучении морфологических особенностей раннего и позднего склеротического лишена вульвы / **А. Л. Потапов**, М. М. Логинова, В. В. Елагин, А. Е. Бычкова, М. М. Карабут, С. С. Кузнецов, А. В. Асатунова, И. А. Кузнецова, И. А. Аполихина, Н. Д. Гладкова, М. А. Сироткина, Раденска-Лоповок С.Г // **Абрикосовские чтения : Материалы научно-практической конференции / Москва: ООО "Практическая медицина", 2023. – С. 99-101.**

10. Оценка восстановления кожи после лечения склерозирующего лишена вульвы фракционным СО₂-лазером с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии / М. А. Сироткина, **А. Л. Потапов**, М. М. Логинова, А. Е. Бычкова, А. А. Моисеев, М. В. Кочуева, А. Ю. Богомоллова, Е. Б. Киселева, А. В. Асатунова, А. В. Масленникова, С. Г. Раденска-Лоповок, И. А. Аполихина, Н. Д. Гладкова // **Современные технологии в медицине**. – 2024. – Т. 16. – № 4. – С. 15-28. [Scopus]

11. Неинвазивная диагностика склеротического лишена вульвы на основе морфологических критериев с помощью мультимодальной оптической когерентной томографии / **А. Л. Потапов**, М. М. Логинова, И. А. Кузнецова, М. А. Сироткина // **Алмазовский молодежный медицинский форум : тезисы / Трансляционная медицина. – Санкт-Петербург: «ФОНД АЛМАЗОВА», 2024. – С. 237-238.**

12. Мультимодальная оптическая когерентная томография для неинвазивной диагностики морфологических вариантов склеротического лишена вульвы / **А. Л. Потапов**, М. М. Логинова, И. А. Кузнецова, Н. Д. Гладкова, М. А. Сироткина, С. Г. Раденска-Лоповок // **Абрикосовские чтения : Материалы научно-практической конференции / Москва: ООО "Практическая медицина", 2024. – С. 114-116.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СЛВ – склероатрофический лишай вульвы

ОКТ – оптическая когерентная томография

ISSVD - international society for the study of vulvovaginal disease, международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний.

ГВГ – генерации второй гармоники

ДВАФ – двухфотонно возбуждаемая аутофлуоресценция

ИГХ – иммуногистохимия

ШИК-реакция – реакция Шифф-йодной кислотой

ГП – гликопротеины

ROC-анализ – Receiver Operating Characteristic, анализ рабочей характеристики приемника