

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОСАРКОМЫ ПЛИССА И АЛЬВЕОЛЯРНОГО РАКА ПЕЧЕНИ PC1 С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОЛОН» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Д.А. Церковский, Д.И. Козловский, Ф.Ф. Боричевский

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,
аг. Лесной, Беларусь

STUDY OF THE ANTITUMOR EFFICACY OF RADIODYNAMIC THERAPY FOR PLISS LYMPHOSARCOMA AND ALVEOLAR LIVER CANCER PC1 WITH THE PHOTOSENSITIZER “PHOTOLON” IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

D.A. Tserkovsky, D.I. Kozlovsky, F.F. Borichevsky (Lesnoy, Belarus)

Актуальность. Одним из самых актуальных направлений научных исследований является радиодинамическая терапия (РДТ) – новый метод терапии в экспериментальной и клинической онкологии, основанный на применении фотосенсибилизаторов (ФС) и лучевой терапии (ЛТ) [Yamada K., et al., 2019; Yang D. M., et al., 2022; Suzuki K., et al., 2023]. В основе реализации противоопухолевого ответа указанной комбинации лежат радиомодифицирующие свойства различных ФС. В последние годы опубликованы результаты ряда *in vitro/in vivo* исследований, в которых была доказана высокая противоопухолевая эффективность РДТ [Yamamoto J., et al., 2015; Matsuyama Y., et al., 2022; Yang D. M., et al., 2023].

Цель исследования. Изучить противоопухолевую эффективность метода РДТ с хлориновым ФС в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 30 белых нелинейных крысах с подкожными моделями лимфосаркомы Плисса (ЛСП) и альвеолярного рака печени PC1 (PC1). Все манипуляции на крысах выполняли в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010 г.). Крыс перед началом терапевтических воздействий вводили в наркоз (нейролептаналгезия: 0,005 % раствор фентанила + 0,25 % раствор дроперидола, в соотношении 2:1, по 0,2 мл на 100 г. массы тела, внутримышечно). ФС «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился внутривенно однократно в дозе 2,5 мг/кг массы тела. Сеанс РДТ проводили через 2,5–3 часа (для модели ЛСП) и через 3,5–4 часа (для модели PC1) после окончания его инфузии на аппарате для контактной лучевой терапии «microSelectron-HDR V3 Digital» («Elekta», Швеция) с использованием γ -излучения (^{192}Ir) в разовой очаговой дозе (РОД) 5 Гр. Все крысы

были разделены на 6 группы по 5 особей в каждой. В качестве контроля выступала группа крыс-опухоленосителей, которым не вводился ФС, не осуществлялись облучение перевивных опухолей (интактный контроль, ИК). Основными группами были следующие: ЛТ и ФС + ЛТ. В 1-й серии эксперименты осуществлялись на крысах с ЛСП, во 2-й – на крысах с PC1. Критерии оценки противоопухолевой эффективности: средний объем опухолей (V_{cp} , см³), коэффициент торможения роста опухолей (ТРО, %) и частота полных опухолевых регрессий (ПР, %). Сравнительный анализ данных проводился с помощью непараметрического Mann – Whitney U-test. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Серия 1 (ЛСП): на 18-е сутки эксперимента V_{cp} в группах составил $26,3 \pm 5,8$ см³ (ИК); $22,5 \pm 5,9$ см³ (ЛТ) ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,65$ vs. ИК) и $10,7 \pm 5,2$ см³ (ФС + ЛТ) ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,06$ vs. ИК). Предварительное введение ФС с последующим ионизирующим воздействием на перевивные опухоли позволяло уменьшить их V_{cp} в группе в 2,1 раза ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,13$). Коэффициент ТРО в группах составил 14,7 % (ЛТ) и 59,1 % (ФС+ЛТ). Частота ПР опухолей на 60-е сутки эксперимента составила 0 % (ИК), 20 % (ЛТ) и 60 % (ФС+ЛТ). Серия 2 (PC1): на 17-е сутки эксперимента V_{cp} в группах составил $4,5 \pm 1,0$ см³ (ИК); $0,8 \pm 0,2$ см³ (ЛТ) ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,004$ vs. ИК) и $0,2 \pm 0,07$ см³ (ФС + ЛТ) ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,001$ vs. ИК). Предварительное введение ФС с последующим ионизирующим воздействием на перевивные опухоли позволяло уменьшить их V_{cp} в группе в 4 раза ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,02$). Коэффициент ТРО в группах составил 82,1 % (ЛТ) и 95,8 % (ФС + ЛТ). Частота ПР опухолей на 60-е сутки эксперимента составила 0 % (ИК), 0 % (ЛТ) и 20 % (ФС + ЛТ).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что ФС «Фотолон» обладает

радиомодифицирующими свойствами, и его комбинированное применение с ЛТ демонстрирует высокую противоопухолевую эффективность, подтвержденную более выраженным торможением роста перевивных опухолей (ЛСП и РС1) и увеличением частоты ПР опухолей по сравнению с группой ИК и группой

крыс-опухоленосителей, получавших лечение с помощью ЛТ в монорежиме.

Экспериментальное исследование было выполнено при финансовой поддержке НАН Беларуси (Грант № 2021-61-284).

Ключевые слова: крысы, перевивные опухоли, фотосенсибилизатор, радиодинамическая терапия

Контакты: Церковский Д.А., tzerkovsky@mail.ru, тел.: +375-17-389-95-36

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ И РАДИОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЙ ЛИМФОСАРКОМЫ ПЛИССА И АЛЬВЕОЛЯРНОГО РАКА ПЕЧЕНИ РС1С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОЛОН» В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Д.А. Церковский, Д.И. Козловский, Ф.Ф. Боричевский

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, аг. Лесной, Беларусь

STUDY OF THE ANTITUMOR EFFICACY OF COMBINED SONODYNAMIC AND RADIODYNAMIC THERAPIES FOR PLISS LYMPHOSARCOMA AND ALVEOLAR LIVER CANCER PC1 WITH THE PHOTOSENSITIZER “PHOTOLON” IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

D.A. Tserkovsky, D.I. Kozlovsky, F.F. Borichevsky (Lesnoy, Belarus)

Актуальность. В последние годы значительный интерес ученых обращен в сторону изучения возможностей активации фотосенсибилизирующих агентов (ФС) различными физическими факторами (ультразвук, лучевая терапия, магнитные поля, гипертермия) [Yang M., et al., 2019; Hu H., et al., 2021]. Весьма актуальным является комбинированное использование ультразвукового и ионизирующего излучений с целью повышения противоопухолевой активности различных классов ФС.

Цель исследования. Изучить противоопухолевую эффективность метода комбинированной сонодинамической терапии (СДТ) и радиодинамической терапии (РДТ) с хлориновым ФС в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 64 белых нелинейных крысах с подкожными моделями лимфосаркомы Плисса (ЛСП) и альвеолярного рака печени РС1 (РС1). Все манипуляции на крысах выполняли в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010 г.). Крыс перед началом терапевтических воздействий вводили в наркоз (нейролептаналгезия: 0,005 % раствор фентанила + 0,25 % раствор дроперидола, в соотношении 2:1,

по 0,2 мл на 100 г массы тела, внутримышечно). ФС «Фотолон» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился внутривенно однократно в дозе 2,5 мг/кг массы тела. Ультразвуковое воздействие (УЗ) осуществляли через 2,5–3 часа (для модели ЛСП) и через 3,5–4 часа (для модели РС1) после окончания инфузии ФС после нанесения на перевивные опухоли специального геля в непрерывном режиме с частотой 1,04 МГц и интенсивностью 2 Вт/см² в течение 10 мин. («Phyaction U», «Gymna Uniphy», Бельгия).

Воздействие ионизирующим излучением проводили непосредственно после УЗ на аппарате для контактной лучевой терапии «microSelectron-HDR V3 Digital» («Elekta», Швеция) с использованием γ -излучения (¹⁹²Ir) в разовой очаговой дозе (РОД) 5 Гр. Все крысы были разделены на 8 групп по 8 особей в каждой. В качестве контроля выступала группа крыс-опухоленосителей, которым не вводился ФС, не осуществлялись облучение перевивных опухолей (интактный контроль, ИК). Основными группами были следующими: ФС + ЛТ; ФС + УЗ и ФС + УЗ + ЛТ. В 1-й серии эксперименты осуществлялись на крысах с ЛСП, во 2-й – на крысах с РС1. Критерии оценки противоопухолевой эффективности: средний объем опухолей ($V_{cp.}$, см³), коэффициент торможения роста опухолей (ТРО, %) и частота