

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/см<sup>2</sup> 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  $\gamma$ -излучения (<sup>192</sup>Ir) 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 ( $V_{cp.}$ , см<sup>3</sup>), 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 16-е сутки эксперимента  $V_{cp.}$  в группах составил  $43,2 \pm 7,8 \text{ см}^3$  (ИК);  $24,3 \pm 4,6 \text{ см}^3$  (ФС + ЛТ) ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,05$  vs. ИК);  $17,8 \pm 3,6 \text{ см}^3$  (ФС + УЗ) ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,009$  vs. ИК) и  $11,6 \pm 1,7 \text{ см}^3$  (ФС + УЗ + ЛТ) ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,001$  vs. ИК). Предварительное введение ФС с последующим ультразвуковым и ионизирующим воздействиями на перевивные опухоли позволяло уменьшить их  $V_{cp.}$  в группе в 2,1 раза по сравнению с «ФС + ЛТ» ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,02$ ) и в 1,52 раза по сравнению с «ФС + УЗ» ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,13$ ). Коэффициент ТРО в группах составил 43,7 % (ФС + ЛТ); 58,7 % (ФС + УЗ) и 75,9 % (ФС + УЗ + ЛТ). Частота ПР опухолей на 60-е сутки эксперимента составила 0 % (ИК), 12,5 % (ФС + ЛТ), 12,5 % (ФС + УЗ) и 25 % (ФС + УЗ + ЛТ). Серия 2 (РС1): на 18-е сутки эксперимента  $V_{cp.}$  в группах составил  $8,2 \pm 2,1 \text{ см}^3$  (ИК);  $2,9 \pm 0,7 \text{ см}^3$  (ФС + ЛТ) ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,03$  vs. ИК);  $1,6 \pm 0,4 \text{ см}^3$  (ФС + УЗ)

( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,007$  vs. ИК) и  $0,4 \pm 0,1 \text{ см}^3$  (ФС + УЗ + ЛТ) ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,002$  vs. ИК). Предварительное введение ФС с последующим ультразвуковым и ионизирующим воздействиями на перевивные опухоли позволяло уменьшить их  $V_{cp.}$  в группе в 7,3 раза по сравнению с «ФС + ЛТ» ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,002$ ) и в 4 раза по сравнению с «ФС + УЗ» ( $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,01$ ). Коэффициент ТРО в группах составил 64,7 % (ФС + ЛТ), 79,9 % (ФС + УЗ) и 94,5 % (ФС + УЗ + ЛТ). Частота ПР опухолей на 60-е сутки эксперимента составила 0 % (ИК), 25 % (ФС + ЛТ), 0 % (ФС + УЗ) и 75 % (ФС + УЗ + ЛТ).

**Выводы.** Разработанные методы комбинированной терапии, включающие системное (внутривенное) введение ФС «Фотолон» с последующим ультразвуковым и ионизирующими воздействиями, 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 каждым из компонентов метода в монорежиме.

Экспериментальное исследование было выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (Грант № M19 M-137).

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

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

## СОНОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГЛИОМЫ C6 С ХЛОРИНОВЫМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ 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

## SONODYNAMIC THERAPY OF C6 GLIOMA WITH A CHLORIN PHOTSENSITIZER IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

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

**Актуальность.** Сонодинамическая терапия (СДТ) представляет собой метод лечения злокачественных новообразований головного мозга, основанный на комбинированном использовании фотосенсибилизаторов (ФС) и ультразвукового излучения с определенными параметрами [Suehiro S., et al., 2018; Bilmin K., et al., 2019]. В ряде экспериментальных *in vitro/in vivo* исследований доказана высокая противоопухолевая эффективность метода с применением различных классов ФС [D'Ammando A., et al., 2021; Bunevicius A., et al., 2022; Mehta N. H., et al., 2023].

В рамках пилотных проектов предпринимаются активные попытки апробации СДТ в клинике у пациентов со злокачественными глиомами, в которых продемонстрирована хорошая переносимость

и эффективность метода [Sanai N., et al., 2022; Zha B., et al., 2023].

**Цель исследования** – изучение противоопухолевой эффективности метода СДТ с хлориновым ФС в эксперименте *in vivo*.

**Методы исследования.** Экспериментальное исследование выполнено в 2 сериях экспериментов: 1) 35 белых нелинейных крыс с подкожной моделью глиомы c6; 2) 32 белых нелинейных крысы с ортотопической моделью глиомы c6. 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 хирургических и терапевтических