

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

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 однократно внутривенно в дозе 2,5 мг/кг. Ультразвуковое воздействие (УЗ) на подкожно перевитые опухоли осуществляли с помощью аппарата «УЗТ 1.04-О» («Эмма», Россия) через 2,5–3 часа после окончания инфузии ФС с частотой 0,88 МГц, интенсивностями 0,4; 0,7 и 1 Вт/см² и продолжительностью 10 минут. УЗ на интракраниально перевитые опухоли осуществляли с помощью аппарата «BTL Sono-5710» («BTL Ind. Limited», Великобритания) через 0,5 часа после резекции опухоли (РО) и окончания инфузии ФС с частотой 0,88 МГц, интенсивностью 0,7 Вт/см² и продолжительностью 10 минут. Группами исследования в серии 1 (подкожная модель) были: интактный контроль (ИК, не вводился ФС, не осуществлялось облучение опухолей); УЗ 0,4 Вт/см²; УЗ 0,7 Вт/см²; УЗ 1 Вт/см²; ФС + УЗ 0,4 Вт/см²; ФС + УЗ 0,7 Вт/см²; ФС + УЗ 1 Вт/см². В каждой группе было по 5 крыс. Группами исследования в серии 2 (ортотопическая модель) были: ИК; РО; ФС + УЗ 0,7 Вт/см² и РО + ФС + УЗ 0,7 Вт/см². В каждой группе было по 8 крыс.

Критерием оценки противоопухолевой эффективности у крыс с подкожной моделью глиомы с6 была площадь некрозов в перевивных опухолях, оцениваемая через 24 часа после терапевтических воздействий путем прижизненного окрашивания кровеносного русла 0,6 % раствором синьки Эванса. Критерием оценки противоопухолевой эффективности у крыс с ортотопической моделью глиомы с6 были средняя продолжительность жизни крыс (СПЖ, сутки) и коэффициент увеличения средней продолжительности жизни крыс (УПЖ, %). Сравнительный анализ данных проводился с помощью непараметрических Mann – Whitney U-test и log-rank-теста.

Ключевые слова: крысы, глиома с6, фотосенсибилизатор, сонодинамическая терапия

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

Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Серия 1: площадь некрозов в группах крыс с подкожной моделью глиомы с6 составила $11,4 \pm 4,3\%$ (ИК); $44,6 \pm 10,2\%$ (УЗ 0,4 Вт/см²) (vs. ИК $p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,006$); $53,5 \pm 5,2\%$ (УЗ 0,7 Вт/см²) (vs. ИК $p_{\text{Mann – Whitney}} < 0,0001$); $66,3 \pm 4,8\%$ (УЗ 1 Вт/см²) (vs. ИК $p_{\text{Mann – Whitney}} < 0,0001$); $61,1 \pm 4,8\%$ (ФС + УЗ 0,4 Вт/см²) (vs. ИК $p_{\text{Mann – Whitney}} < 0,0001$); $82,7 \pm 2,4\%$ (УЗ 0,7 Вт/см²) (vs. ИК $p_{\text{Mann – Whitney}} < 0,0001$) и $79,7 \pm 4,7\%$ (УЗ 1 Вт/см²) (vs. ИК $p_{\text{Mann – Whitney}} < 0,0001$). Предварительное внутривенное введение ФС с последующим облучением перевивных опухолей с интенсивностями 0,4; 0,7 и 1 Вт/см² увеличивало площади некрозов на 16,5% ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,15$); на 29,2% ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,00003$) и на 13,4% ($p_{\text{Mann – Whitney}} = 0,05$) по сравнению с облучением с идентичными параметрами в монорежимах. Серия 2: СПЖ в группах крыс с ортотопической моделью глиомы с6 составила $13,4 \pm 2,7$ суток (ИК); $17,8 \pm 2,6$ суток ($p_{\text{log-rank}} = 0,25$ vs. ИК; УПЖ = 32,8%); $16,4 \pm 2,1$ суток ($p_{\text{log-rank}} = 0,39$ vs. ИК; УПЖ = 22,4%) и $25,2 \pm 3,7$ суток ($p_{\text{log-rank}} = 0,019$ vs. ИК; УПЖ = 88,1%) соответственно. По исследуемым критериям группа комбинированной терапии была статистически значимо более эффективной, чем группа крыс, которым осуществлялась СДТ без РО ($p_{\text{log-rank}} = 0,049$), и демонстрировала тенденцию к оптимизации показателей выживаемости по сравнению с группой крыс, которым производилась только РО ($p_{\text{log-rank}} = 0,12$).

Выводы. Метод СДТ с ФС «Фотолон» в лечении подкожной и ортотопической моделей глиомы с6 у крыс продемонстрировал высокую противоопухолевую эффективность, что было подтверждено статистически значимым увеличением площадей некрозов в перевивных опухолях ($p < 0,05$) и улучшением показателей выживаемости крыс по сравнению с группой ИК и другими контрольными группами ($p < 0,05$).