

РАЗРАБОТКА ФОТОДИНАМИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА Е6 С ЕВРОПИЕМ

О.В. Шевченко¹, Н.Г. Плехова¹, К.А. Паричук¹, И.Н. Черненко¹, Медков М.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия

² ФБГУН «Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук», Владивосток, Россия

DEVELOPMENT OF A PHOTODYNAMICALLY ACTIVE PHARMACOLOGICAL SUBSTANCE BASED ON CHLORIN E6 WITH EUROPIUM

O.V. Shevchenko, N.G. Plekhova, K.A. Parichuk, I.N. Chernenko, M.A. Medkov (Vladivostok, Russia)

Актуальность. Поиск фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений – одна из приоритетных задач Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации. В области работ по современной фотодинамической терапии (ФДТ) перспективным направлением является разработка методами направленного синтеза с заданными физико-химическими параметрами фотосенсибилизаторов (ФС), эффективно воздействующими на опухолевые клетки.

Цель исследования. Разработать способ синтеза, изучить биологическую безопасность и эффективность фотосенсибилизатора нового поколения на основе хлорина е6 с редкоземельным элементом европием, обладающего улучшенной фотостабильностью, фотофизическими и фотохимическими свойствами.

Методы исследования. Для моделирования процессов опухолеобразования использовали асцитную карциному Эрлиха (АКЭ). Асцитный процесс моделировали у половозрелых мышей (CD-1) путем инъекции в брюшную полость мыши суспензии клеток АКЭ. С применением оптических и флуоресцентных (Synergy H1, BioTek, США; MACSQuant® Analyzer 10 (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) параметров исследовали физико-химические свойства, цито- и фототоксичность (7-Аминоактиномицин Д, Abscam, США). Фотореактивность веществ регистрировали с помощью флуоресцентного зонда 2,7-дихлордигидрофлуоресцеина диацетата (DCFHDA, Sigma Aldrich, США).

Изображения образцов получали на электронном сканирующем микроскопе высокого разрешения (Hitachi S 5500, Япония) с EDS-спектрометром, необходимым для проведения рентгенофлуоресцентного анализа и картирования образцов. Инфракрасные (ИК) спектры регистрировались на вакуумном спектрометре (VERTEX 70V, Bruker, Германия). Облучение осуществляли красным светом полупроводникового лазера (ООО «Свет и жизнь», Россия) с длиной волны 645 нм. Степень повреждения ДНК оценивали на основании совокупности методов электрофореза

и флуоресцентной микроскопии (Axio Scope A1, Carl Zeiss, Германия). Полученные данные подвергали математической обработке на IBM совместимом компьютере с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010, Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Полученная методом биоквалентной конъюгации субстанция полиэтиленмин/хлорин е6/диэтилентриаминпентауксусная кислота/фолиевая кислота/европий (PEI/e6/DTPA/FA/Eu) представляет собой аморфное вещество, содержащее заданные в процессе синтеза элементы. Данные метода ИК-спектроскопии в сочетании УФ-спектроскопией (отмечены максимумы поглощения при $\lambda = 403$ и 662 нм) результатами энерго-дисперсионного спектра и данными о гидролитической устойчивости позволяют сделать вывод о том, что структура конъюгата соответствует составу PEI/e6/DTPA/FA/Eu. При изучении фотодинамического потенциала установлено, что максимальные значения флуоресценции молекулярного конъюгата и хлорина е6 (вещества сравнения) достигаются после 20 мин облучения: $196\,644,0 \pm 19\,664,4$ отн. ед. для PEI/e6/DTPA/FA/Eu и $136\,640,0 \pm 13\,664,4$ отн. ед. для хлорина е6. Результаты определения темновой цитотоксичности позволили определить рабочие концентрации субстанций: 0,78; 1,56; 3,13; 6,25; 12,5 мкг/мл. При изучении фототоксического эффекта показано, что через 4 сут. после однократного облучения в течение 20 мин $\lambda = 645$ нм, процент нежизнеспособных клеток достоверно повышался ($p < 0,05$), что указывает на более выраженное действие PEI/e6/DTPA/FA/Eu по сравнению с неконъюгированным хлорином е6. При максимальной концентрации хлорина е6 12,5 мкг/мл процент нежизнеспособных клеток составил $47,37 \pm 2,37\%$ и для молекулярного конъюгата – $81,49 \pm 4,07\%$. Через 4 сут. после воздействия источником красного света отмечено интенсивное повреждение ДНК опухолевых клеток: показатель повреждения ДНК был равен $42,08 \pm 4,21\%$ для 12,5 мкг/мл PEI/e6/DTPA/FA/Eu, что в $2,06 \pm 0,21$ раза превышало значения для клеток после контакта с хлорином е6.

Выводы. В рамках настоящего исследования синтезирована субстанция на основе фотосенсибилизатора порфиринового ряда – хлорина е6, допированного европием, демонстрирующая повышенный фотодинамический потенциал при облучении красным светом, а также демонстрирующая более выраженное фотоцитотоксическое и ДНК-повреждающее действие в отношении опухолевых клеток аденокарциномы

Эрлиха в сравнении со свободной молекулой хлорина е6. Указанные свойства определяют перспективу дальнейших исследований молекулярного конъюгата как потенциального кандидата-фотосенсибилизатора.

Исследование выполнено в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, хлорин е6, европий, красный свет, фотодинамическая терапия, аденокарцинома Эрлиха

Контакты: Шевченко О.В., shevchenko.ov@tgmu.ru, +7 (924) 428-17-91

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ НА БАЗЕ ГОМЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА

А.С. Яковенко, О.Н. Ганусевич, И. В. Федоркевич

Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

RESULTS OF USING PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SKIN TUMORS AT THE GOMEL REGIONAL CLINICAL ONCOLOGICAL DISPENSARY

A.S. Yakovenko, O.N. Ganusevich, I.V. Fedorkevich (Gomel, Belarus)

Актуальность темы. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод лечения, основанный на применении высокоинтенсивного лазерного излучения в отношении предварительно сенсибилизированной ткани. В основе метода лежат эффекты избирательной фотодеструкции и фотоблинка. Данный метод нашел свое применение в нейрохирургии, дерматологии, офтальмологии, однако наиболее часто используется в онкологии. ФДТ может быть методом выбора у пожилых пациентов, пациентов с выраженной сопутствующей патологией, в том числе и декомпенсированной. В условиях сложной локализации опухоли фотодинамическая терапия может иметь ведущее значение, в то время как хирургическое лечение может сопровождаться косметическими дефектами, более высоким риском раневых осложнений.

Цель. Проанализировать опыт лечения злокачественных новообразований кожи методом ФДТ на базе Гомельского клинического онкологического диспансера за период с 07.2020 по 12.2023 г.

Материал и методы исследования. Проанализированы 182 амбулаторные карты, а также медицинские карты стационарного пациента.

Результаты исследования и их обсуждение. Впервые метод ФДТ опухолей кожи применен в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в 2019 г., рутинно применяется с 2020 г. В качестве фотосенсибилизатора используется препарат «Фотолон» производства РУП «Белмедпрепараты». В качестве лазерной

установки применяется аппарат УПЛ-ФДТ, производство Республика Беларусь.

За период с 07.2020 по 12.2023 г. на базе ГОКОД были пролечены 182 пациента, из них 175 (96,1 %) радикально в режиме монотерапии и 7 (3,9 %) в составе комплексной терапии. 169 (92,9 %) пациентов пролечены по поводу базальноклеточного рака, 3 (1,6 %) – по поводу диссеминатов и внутрикожных метастазов меланомы, 9 (4,9 %) – по поводу плоскоклеточного рака и 1 (0,5 %) – по поводу саркомы Капоши. На коже головы и шеи опухоли локализовались в 36 случаев (19,8 %), на коже туловища – 107 (58,8 %), верхней конечности – 19 (10,4 %), нижней конечности – 20 (11,0 %). В 7 случаях (3,8 %) ФДТ проводилась интраоперационно (в сочетании с хирургическим удалением метастазов меланомы). Согласно литературным данным, данная малоизученная опция может увеличивать антибластику в процессе лечения, а также стимулировать местный противоопухолевый иммунитет.

В 16 случаях (8,7 %) для достижения необходимого результата потребовалось проведение нескольких сеансов ФДТ. В 1 случае ФДТ явилась единственным вариантом лечения местнораспространенной экзофитной изъязвленной опухоли более 10 см размером у пациентки 82 лет с поливалентной аллергией на все виды анестетиков и выраженной сопутствующей патологией, не позволяющей выполнить хирургическое удаление опухоли в условиях общей анестезии. Результат