

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ САРКОМЫ М-1 КРЫС С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ БОРИРОВАННЫМ ХЛОРИНОМ

Ю.С. Осипчук, М.А. Каплан, В.В. Дрожжина, В.А. Полякова
ФГБУ «МРНЦ» им. А.Ф. Цыба, Обнинск

Резюме

Представлены результаты изучения динамики накопления в опухоли и здоровых тканях и фотодинамической активности борированного хлорина у беспородных крыс с саркомой М-1. Показано, что индекс контрастности опухоль/здоровые ткани достигает своего максимального значения через 3,5 ч после внутривенного введения борированного хлорина в дозе 5 мг/кг. При проведении облучения (плотность энергии 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см²) через 3,5 ч после введения фотосенсибилизатора в дозах 1,25; 2,5 и 5 мг/кг к 48-му дню наблюдения у всех животных зарегистрирована полная регрессия опухоли, что свидетельствует о высокой фотодинамической активности борированного хлорина.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, борированный хлорин, саркома.

Введение

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) занимает одно из ведущих мест в лечении злокачественных и доброкачественных опухолей кожи и слизистых оболочек [1]. Преимуществами этого метода являются: высокая клиническая эффективность, направленность воздействия (за счет селективного накопления фотосенсибилизатора в опухоли), низкая системная токсичность, а также возможность применения его как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими видами лечения, например, химиотерапией и лучевой терапией [2–4]. Одна из задач, стоящая перед исследователями – разработка подходов для увеличения глубины терапевтического воздействия при проникновении света от источника облучения в ткань. Применение световодов, внедряемых в ткани, в ряде случаев сопровождается негативным воздействием, поэтому необходимы другие пути увеличения глубины воздействия на опухоль. Для этого необходимо разработать новые фотосенсибилизаторы (ФС) с улучшенными характеристиками.

В последние годы в России был разработан и синтезирован новый фотосенсибилизатор на основе борированного хлорина (патент № 2406726 от 20 декабря 2010 г.). Предварительные экспериментальные исследования показали, что препарат обладает высокой фотоактивностью.

Материал и методы

Исследования были проведены на беспородных крысах массой 150–200 г. Опухоли в виде кусочков перевивали подкожно в область бедра. Опыт проводили на 8–10-й день после перевивки, когда пальпируемая опухоль достигала в диаметре 0,7–1,5 см. На

бедре с привитой опухолью шерстный покров выстригали и депилировали. Для измерения накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях перед сеансом ФДТ применялся диагностический спектрометрический комплекс LESA-6 (ООО «Biospec», Россия). Комплекс имеет оптоволоконное устройство для проведения зондирующего излучения к объекту исследования и регистрации обратноотраженного, обратнорассеянного и флуоресцентного излучения. Датчики подводили к коже над опухолью в четырех точках под прямым углом к объекту. Накопление фотосенсибилизатора в здоровых тканях определяли на противоположном бедре. Перед измерением шерстный покров депилировали. Время флуоресцентного исследования составляло 1–2 с. Анализ полученных спектров проводили по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности флуоресценции, площадь отраженного от тканей лазерного излучения и их отношение. По отношению этих показателей оценивали уровень флуоресценции, что позволяло определить среднее значение накопления препарата в тканях на определенный срок после введения ФС. Индекс контрастности опухоль/здоровая ткань вычисляли по отношению величин накопления ФС в опухоли и здоровой ткани. В качестве ФС использовали борированный хлорин, синтезированный в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Исследования проводили в два этапа: на первом изучали динамику накопления борированного хлорина в дозе 5 мг/кг в опухолевой и здоровой тканях крыс и определяли оптимальный интервал времени от введения фотосенсибилизатора до проведения облу-

чения; на втором устанавливали зависимость эффективности лечения от дозы фотосенсибилизатора при фиксированном интервале времени до облучения.

Перед облучением животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения раствора тиопентала натрия. Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазерный аппарат «Латус» производства ЗАО «Полупроводниковые приборы» (Санкт-Петербург). Длина волны его излучения 662 нм, диаметр светового пятна для крыс 1,5–2 см, плотность энергии излучения 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см². После ФДТ животных сутки содержали в темноте. Наблюдение за животными проводили в течение 48 сут. Объем опухоли измеряли до проведения ФДТ и на 48-е сутки после проведенного лечения. Эффективность ФДТ оценивали по доле животных в группе с полной регрессией (ПР,%) опухоли. За полную регрессию опухоли принимали отсутствие пальпируемой опухоли.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования была изучена кинетика накопления фотосенсибилизатора в опухоли и здоровых тканях после его внутрибрюшинного введения. Результаты показали, что в течение 4,5 ч после введения ФС постепенно увеличивается накопление препарата как в опухолевой, так и в здоровых тканях (рис. 1). Индекс контрастности достигает своего максимального значения (1,06) через 3,5 ч после введения ФС. Это означает, что оптимальное время проведения лазерного облучения после введения ФС наступает через 3,5 ч. В это время накопление ФС в самой опухоли высокое и имеется достаточная разница между количеством препарата в опухоли и в окружающих

здоровых тканях. Таким образом, начиная лазерное облучение опухоли через 3,5 ч после введения ФС, можно добиться максимального эффекта ФДТ при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей.

На втором этапе исследования оценивали зависимость эффективности ФДТ от дозы фотосенсибилизатора. Борированный хлорин вводили за 3,5 ч до проведения облучения (плотность энергии 150 Дж/см² и плотность мощности 0,25 Вт/см²) в дозах 1,25; 2,5 и 5 мг/кг.

При введении ФС во всех трех исследованных дозах была достигнута полная регрессия опухоли у 100% животных в группе (рис. 2). К 25–48-м суткам у 100% животных язвы заживали, признаков опухоли визуально не обнаруживалось. При этом степень повреждения ткани в области облучения зависела от дозы ФС. При дозе фотосенсибилизатора 5 мг/кг язвы были более глубокими и заживали в среднем дольше (39 ± 2,3 сут), чем при дозах 2,5 мг/кг (37 ± 2,6 сут) и 1,25 мг/кг (35 ± 2 сут).

Заключение

Проведенные фармакокинетические исследования показали, что оптимальный интервал времени от внутрибрюшинного введения образца борированного хлорина крысам до проведения лазерного облучения составляет 3,5 ч. При проведении облучения (плотность энергии 150 Дж/см², плотность мощности 0,25 Вт/см²) через 3,5 ч после введения фотосенсибилизатора в дозах 1,25; 2,5 и 5 мг/кг к 48 му дню наблюдения у всех животных зарегистрирована полная регрессия опухоли.

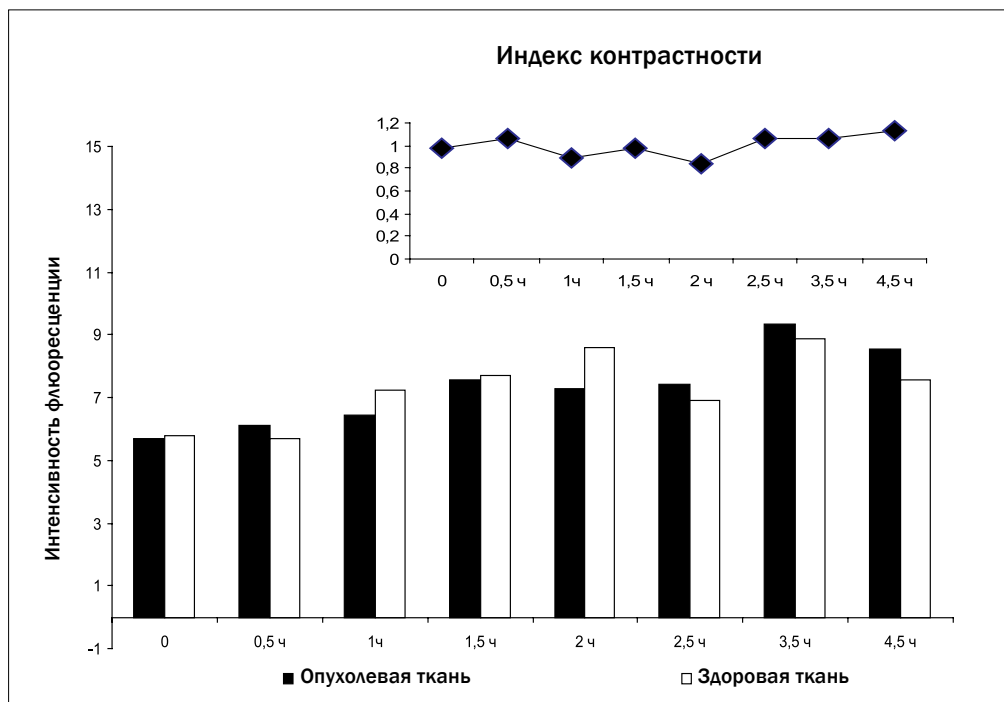


Рис. 1. Динамика накопления борированного хлорина в опухолевой и здоровой тканях крыс

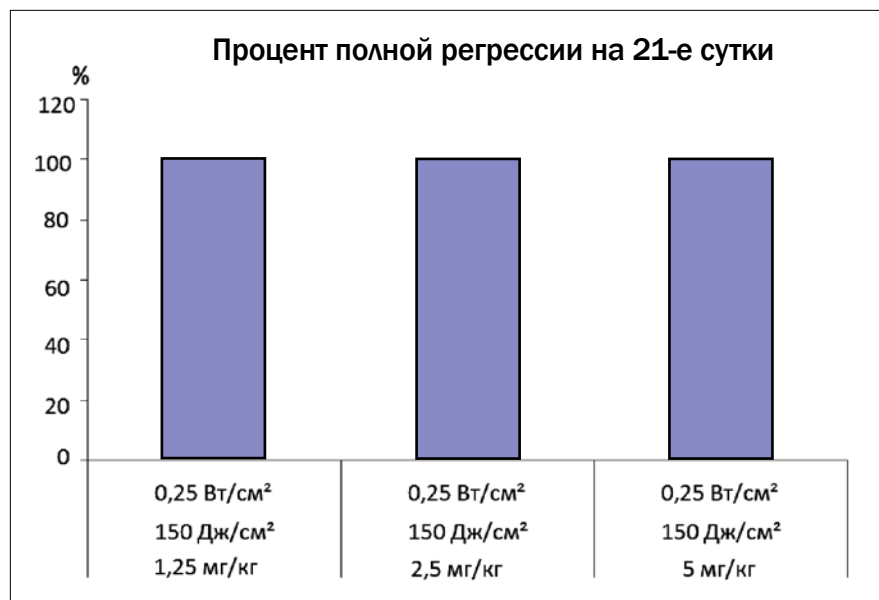


Рис. 2. Процент полной регрессии при разных дозах введения ФС

ЛИТЕРАТУРА

1. Цыб А.Ф., Каплан М.А. Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство Н.Ф. Бочкаревой. – 2010. – 254 с.
2. Спиченкова И.С. Каплан М.А., Сокол Н.И. Комбинированная лучевая и фотодинамическая терапия экспериментальной опухоли саркомы М-1 // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 31–34.
3. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 3–16.
4. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 4. – С. 19–23.

REFERENCES

1. Tsyb A.F., Kaplan M.A. Eksperimental'nye aspekty fotodinamicheskoi terapii (Experimental aspects of photodynamic therapy), Kaluga: Izdatel'stvo N.F. Bochkarevoi, 2010, pp. 1–254.
2. Spichenkova I.S. Kaplan M.A., Sokol N.I. Kombinirovannaya lucheвая i fotodinamicheskaya terapiya eksperimental'noi opukholy sarkomy M-1 (Combined radiotherapy and photodynamic treatment for experimental sarcoma M-1 tumor), Rossiiskii bio-terapevticheskii zhurnal, 2003, No. 4, pp. 31–34.
3. Lukyanets E.A. Poisk novykh fotosensibilizatorov dlya fotodinamicheskoi terapii (Search for photosensitizers in photodynamic therapy), Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika, 2013, No 3, pp. 3–16.
4. Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I. Obzor mekhanizmov selektivnogo nakopleniya fotosensibilizatorov razlichnoi khimicheskoi struktury v opukholevoi tkani (Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue), Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika, 2013, No 4, pp. 19–23.

PHOTODYNAMIC THERAPY OF EXPERIMENTAL RAT SARCOMA M-1 WITH PHOTOSENSITIZER BORATED CHLORINE

Osipchuk JS, Kaplan MA, Drozhzhina VV, Polyakova VA
 A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center», Obninsk

On model of experimental sarcoma M-1 the efficiency of photodynamic therapy (PDT) has been studied with using as photosensitizer boronated chlorine. The doses of the last was 5 mg/kg of mass of an animal. A laser irradiation was spent at densities of energy 150 J/cm² and power 0,25 V/cm². Effect PDT was estimated by percent of animals with full regress of the tumor, to quantity of relapses, and in situation of the tumor growth by dynamic of coefficient of absolute it increase. Experiences have been lead on 6 pubertal rats. As the control not treated animals with tumor served. Researches have shown, that efficiency of PDT depends on a dose boronated chlorine and conditions of a laser irradiation.

Keywords: photodynamic therapy, a photosensitizer, boronated chlorine, a sarcoma.

Контакты: Осипчук Ю.С., e-mail: 270886sokol@mail.ru