

# ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ХЛОРИНА $e_6$ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

М.А. Каплан, В.П. Зорин, А.И. Малыгина, И.В. Каширцева, Л.М. Архипова  
ФГБУ «Медицинский Радиологический научный центр» МЗ РФ, г. Обнинск

## Резюме

Приведены результаты изучения противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с диметиловым эфиром хлорина  $e_6$  при лечении беспородных крыс с саркомой М-1. Препарат вводили животным внутривенно и внутривенно и внутривенно в дозах 1,25 мг/кг (световая доза облучения 300 Дж/см<sup>2</sup>) или 2,5 мг/кг (доза облучения 150 Дж/см<sup>2</sup>). Результаты спектрометрии показали, что максимальное накопление препарата в опухоли было достигнуто через 2 ч после внутривенного и через 3 ч после внутривенного введения фотосенсибилизатора, поэтому облучение сенсibilизированных опухолей проводили через указанные промежутки времени. Наибольшая эффективность фотодинамической терапии с диметиловым эфиром хлорина  $e_6$  была достигнута в режиме с внутривенным введением препарата в дозе 1,25 мг/кг и дальнейшим сеансом облучения через 3 ч, плотность энергии облучения 300 Дж/см<sup>2</sup> (процент полного излечения животных 86%).

**Ключевые слова:** противоопухолевая эффективность, фотодинамическая терапия, фотодинамическое воздействие, диметиловый эфир хлорина  $e_6$ .

## Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод локального воздействия на опухоль, позволяющий минимизировать повреждение здоровых тканей. Реализация фотодинамического эффекта происходит за счет взаимодействия фотосенсибилизатора (ФС), избирательно накапливающегося в опухолевых тканях, и света с длиной волны, соответствующей максимуму на спектре поглощения ФС. Эффективность ФДТ определяется свойствами ФС (селективностью, фотохимической активностью); проникающей способностью, дозой и мощностью лазерного излучения, а также васкуляризацией и оксигенацией опухолевой ткани [1].

Одной из актуальных задач оптимального проведения ФДТ является поиск ФС, способного обеспечить эффективное практическое использование этого метода. По мере накопления экспериментального и клинического материала были сформулированы основные требования к оптимальному ФС, включающие биологические (токсические и фармакокинетические), фотофизические и химико-технологические критерии. Уровень и селективность накопления фотосенсибилизатора в опухоли, а также скорость его выведения из нормальной ткани являются важнейшими характеристиками для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики. Они влияют как на эффективность этих методов, так и на вероятность побочных эффектов, в частности вероятность повреждения при ФДТ нормальной ткани, прилегающей к патологическому очагу [2, 3].

## Материалы и методы

Диметиловый эфир хлорина  $e_6$  относится к препаратам хлоринового ряда, которые уже хорошо заре-

комендовали себя и получили широкое применение в клинической практике. Цель исследования – оценка противоопухолевой эффективности ФДТ с использованием диметилового эфира хлорина  $e_6$  на модели опухоли саркомы М-1.

Для достижения поставленной цели необходимо:

- 1) провести измерения накопленного фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях и установить динамику его накопления;
- 2) провести серию опытов с использованием исследуемого препарата при различных параметрах фотодинамического воздействия;
- 3) оценить эффективность фотодинамической терапии с использованием диметилового эфира хлорина  $e_6$  в качестве фотосенсибилизатора.

Исследования противоопухолевой эффективности ФДТ с тестируемым препаратом проведены на 71 самке беспородных крыс. Животные были получены из вивария ФГБУ МРНЦ Минздрава России и содержались в стандартных условиях. В качестве опухолевой модели была выбрана саркома М-1. Опухоль прививалась на внешнюю поверхность бедра животных. Шерстный покров крыс предварительно депилировали. Замеры диаметров опухоли выполняли перед введением препарата (исходные данные) и на 21-е сутки после лечения.

Для проведения процедуры всех животных наркотизировали 0,25%-ным раствором тиопентала натрия в дозе 0,1 мл на 100 г веса животного. Растворы диметилового эфира хлорина  $e_6$  вводили внутривенно и внутривенно (в дозах 2,5 мг/кг и 1,25 мг/кг массы животного). Источником излучения служил лазерный аппарат «Аткус-2». Световую дозу подводили перпендикулярно поверхности опухоли с помощью кварцевых моноволоконных торцевых световодов.

Облучение проводили через 2 и 3 ч после введения препарата. После лечения животные сутки содержались в темноте.

Перед сеансом ФДТ проводили оценку динамики накопления сенсibilизатора в опухолевой и здоровой тканях с помощью диагностического спектрометрического комплекса «Les-a-6» (ООО «БИОСПЕК», Москва). Для этого к коже над опухолью подводили датчики в трех точках под прямым углом к объекту. Накопление сенсibilизатора в здоровых тканях определяли на противоположном бедре. Перед измерением шерстный покров депилировали. Время экспозиции составляло 1–2 с. Индекс контрастности опухоль/здоровая ткань вычисляли по отношению величин накопления ФС в опухоли и здоровой ткани.

Эффективность проведенного фотодинамического воздействия с исследуемым препаратом оценивали:

1. По коэффициенту абсолютного прироста опухоли. Объемы опухолей вычисляли по формуле

$$V = \frac{1}{6} \pi d_1 d_2 d_3, \quad (1)$$

где  $d_1, d_2, d_3$  – три взаимно перпендикулярные диаметра опухоли, см;  $V$  – объем опухоли, см<sup>3</sup>.

Коэффициент абсолютного прироста опухоли  $K$  рассчитывали по формуле

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0}, \quad (2)$$

где  $V_0, V_t$  – объем опухоли до воздействия и в определенный срок наблюдения соответственно, см<sup>3</sup>.

2. По проценту полной регрессии.

Под полной регрессией (ПР) принимали отсутствие видимой и пальпируемой опухоли.

Исследования проведены на 4 опытных группах животных. В каждой группе был использован свой режим фотодинамического воздействия (таблица). После ФДТ проводили контроль воздействия.

## Результаты и обсуждение

На основании результатов исследования динамики накопления препарата в опухолевой и здоровой тканях были выбраны следующие значения временных интервалов между введением препарата и облучением сенсibilизированной опухоли:

– при внутрибрюшинном способе введения – 3 ч (рис. 1а), при внутривенном – 2 ч (рис. 1б).

Исходя из выбранных временных интервалов, были определены условия режима фотодинамического воздействия в опытных группах (таблица).

В группе № 1 с внутривенным введением фотосенсibilизатора в дозе 2,5 мг/кг и плотностью энергии облучения 150 Дж/см<sup>2</sup> (облучение через 2 ч) коэффициент абсолютного прироста достигал 42,84 (рис. 2), случаев полной регрессии на 21-е сутки наблюдения за животными не зафиксировано (рис. 3). При внутрибрюшинном введении препарата и проведении ФДТ через 3 ч в таком же режиме (группа № 2) коэффициент абсолютного прироста опухоли составлял 47,89 (рис. 2), а процент полной регрессии составил 25% (рис. 3).

В группе №3 при внутривенном введении препарата в концентрации 1,25 мг/кг и последующим через 2 ч сеансом облучения (плотность энергии облучения 300 Дж/см<sup>2</sup>), к концу срока наблюдения коэффициент абсолютного прироста опухоли достигал 21,7 (см. рис. 2), процент случаев полной регрессии опухолевого очага составил 55% (см. рис. 3), а при тех же параметрах фотодинамического воздействия с внутрибрюшинным введением препарата за 3 ч до облучения (группа № 4) коэффициент абсолютного прироста составил 5,9 (см. рис. 2), процент полного излечения животных – 86% (см. рис. 3).

Согласно полученным данным можно утверждать, что оптимальный терапевтический эффект был достигнут в группе № 4 (доза препарата 1,25 мг/кг, внутрибрюшинное введение, плотность облучения 300 Дж/см<sup>2</sup>, облучение через 3 ч).

## Заключение

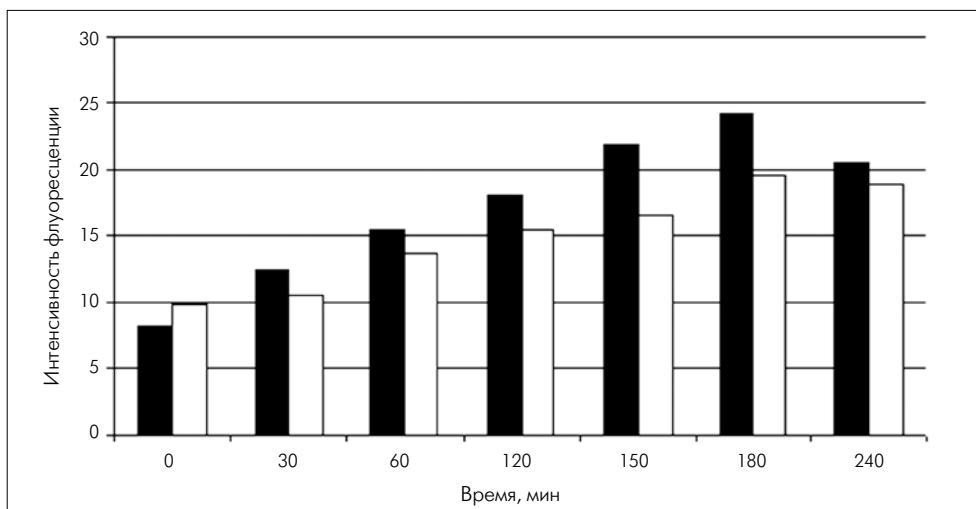
При изучении динамики накопления препарата установлено, что при внутривенном введении максимум накопления препарата в опухоли регистрируется через 2 ч, при внутрибрюшинном – через 3 ч.

Максимальная эффективность ФДТ с диметиловым эфиром хлорина e<sub>6</sub> у крыс с саркомой М-1 была достигнута при внутрибрюшинном введении препарата в дозе 1,25 мг/кг и сеансе облучения с плотностью энергии 300 Дж/см<sup>2</sup>, проводимом через 3 ч после введения фотосенсibilизатора (процент полного излечения животных – 86%).

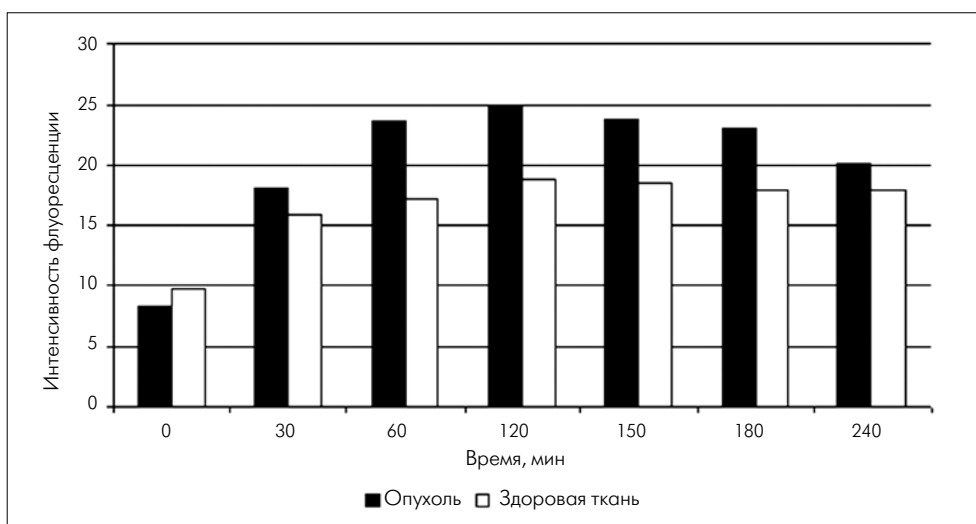
### Таблица

Исследуемые режимы фотодинамического воздействия с использованием диэтилового эфира хлорина e<sub>6</sub> в качестве фотосенсibilизатора

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Способ введения	Плотность энергии лазерного излучения, Дж/см <sup>2</sup>	Временной интервал облучения, ч
1	2,5	Внутривенно	150	2
2	2,5	Внутрибрюшинно	150	3
3	1,25	Внутривенно	300	2
4	1,25	Внутрибрюшинно	300	3

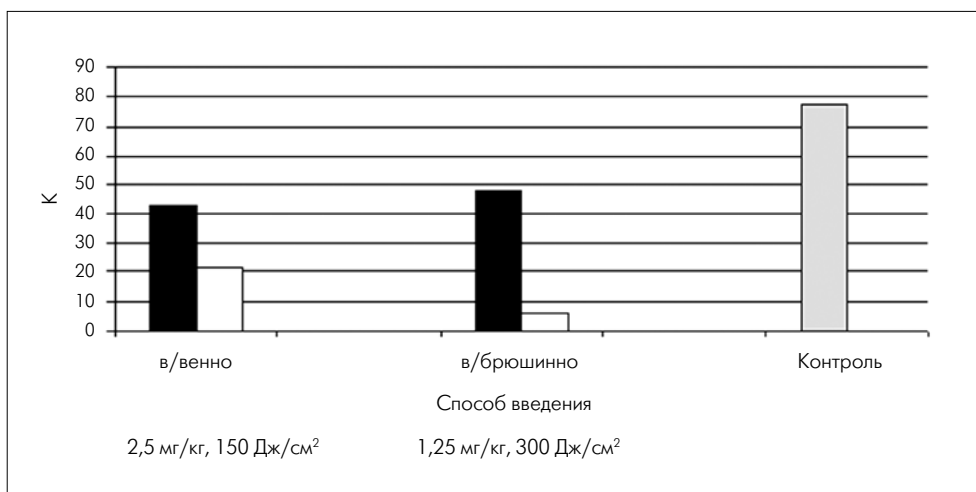


**а**



**б**

**Рис. 1.** Динамика накопления диметилового эфира хлора  $e_6$  при внутрибрюшинном (а) и внутривенном введении (б)



**Рис. 2.** Коэффициент абсолютного прироста опухоли К на 21-е сутки

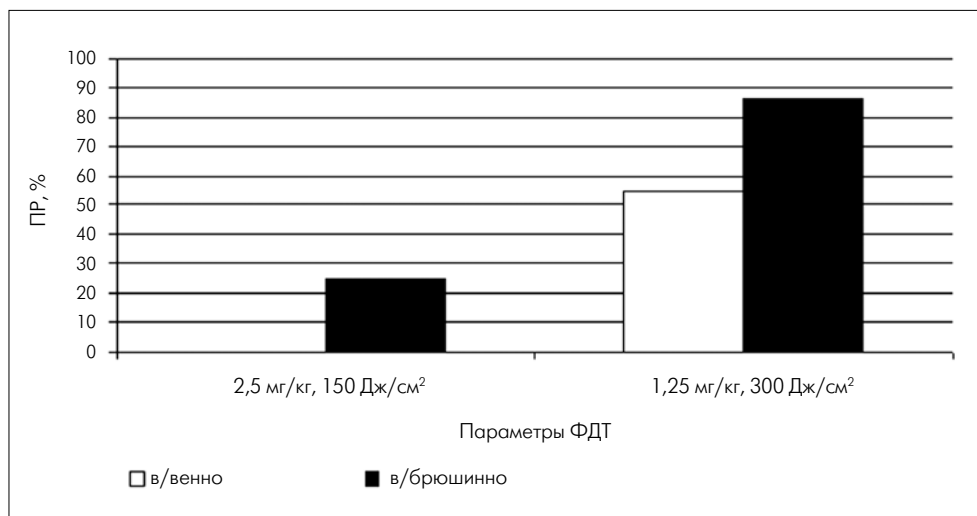


Рис. 3. Полная регрессия опухоли (ПР) на 21-е сутки

## ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Сороковский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.
3. Juzeniene A. and Moan J. The history of PDT in Norway/ Part one: Identification of basic mechanisms of general PDT // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2007. – Vol. 4. – P. 3–11.

## ASSESSMENT OF ANTICANCER EFFECT OF CHLORIN $e_6$ DIMETHYL ETHER FOR PHOTODYNAMIC THERAPY

Kaplan MA, Zorin VP, Malygina AI, Kashirtseva IV, Arkhipova LM  
Russian Medical Radiology Research Centre, Obninsk

Results of the study for anticancer efficacy of photodynamic therapy with chlorin  $e_6$  dimethyl ether for treatment of outbred rats with sarcoma M-1 are represented. The drug was given intravenously or intraperitoneally at a dose of 1.25 mg/kg body weight (light dose – 300 J/cm<sup>2</sup>) or 2.5 mg/kg body weight (light dose – 150 J/cm<sup>2</sup>). The spectrometry showed that maximal drug accumulation in tumor was in 2 h after intravenous injection or 3 h after intraperitoneal injection of photosensitizer, thus, sensitized tumors were irradiated according to these time intervals. Intraperitoneal injection of chlorin  $e_6$  dimethyl ether at a dose of 1.25 mg/kg body weight with treatment session in 3 h and light dose of 300 J/cm<sup>2</sup> was the most effective (the complete response in animals – 86%).

**Keywords:** anticancer effect, photodynamic therapy, photodynamic exposure, chlorin  $e_6$  dimethyl ether.

**Контакты:** М.А.Каплан, E-mail: Kaplan@mrrc.obninsk.ru