

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗ
ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ХЛОРИН Е6**

НА МОДЕЛИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ

Свечкова А.А.¹, Хамид А.Х.¹, Змитриченко Ю.Г.², Точильников Г.В.², Беляев
М.А.¹, Захаренко А.А.¹

*¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,
Российская Федерация*

*²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,
Российская Федерация*

Резюме.

Введение. Хлорин Е6 – фотосенсибилизатор (ФС) 3-го поколения, выпускаемый на территории РФ. Учитывая отсутствие данных об оптимальных дозах Хлорин Е6 в лечении аденокарцином и официальных данных о широком терапевтическом окне (1.0 мг/кг – 2.5 мг/кг) представляется перспективным проведение экспериментального исследования по оценке эффективности и безопасности Хлорин Е6 в лечении аденокарцином.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения терапевтических доз Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы.

Материалы и методы. 40 крыс стока Wistar распределены на 3 группы: группа с максимальной дозировкой (2.5 мг/кг) Хлорин Е6 N=13, с минимальной (1 мг/кг) N=13, группа контроля N=14. Животным подкожно перевивалась

опухолевая взвесь (недифференцированная аденокарцинома). Через 14 суток животным выполнено локальное облучение опухоли. На 1 и 3 сутки после облучения выведено по 3 животного, на 7 - по 2. Оставшиеся животные умирали естественной смертью. Первичная конечная точка— степень лечебного патоморфоза опухоли. Вторичные конечные точки: объем опухоли, объем некроза опухоли, коэффициент роста/регрессии, интенсивность флюоресценции, индекс контрастности, общая выживаемость, оценка токсичности различных доз Хлорин Е6.

Результаты. На 5-е сутки объем опухоли при минимальной дозе ФС был значительно меньше, чем при максимальной ($p=0,028$). Коэффициент роста опухоли на 3-й день ниже в группе минимальной дозы ($p=0,011$). Различия по флюоресценции значимы в целом ($p=0,001$), но отсутствуют между исследуемыми группами ($p=0,864$). Контрастность, объем некроза и патоморфологические показатели не различались ($p>0,05$). Степень патоморфоза различалась между всеми группами, но не между исследуемыми ($p=0,569$). Токсичность сопоставима.

Выводы. Минимальная терапевтическая доза Хлорин Е6 при фотодинамической терапии (ФДТ) обеспечивает более эффективный клинический ответ, сохраняя патоморфологический регресс и профиль токсичности на уровне максимальной дозы. Эти данные свидетельствуют о возможности использования минимальных терапевтических доз Хлорин Е6 при ФДТ аденокарциномы с целью повышения эффективности и безопасности лечения, снижения экономического затрат. Полученные данные трактуют необходимость проведения дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: фотосенсибилизатор; Хлорин Е6; фотодинамическая терапия; аденокарцинома

**EXPERIMENTAL STUDY TO ASSESS THE EFFICACY
AND SAFETY OF THERAPEUTIC DOSES OF THE PHOTSENSITIZER
CHLORIN E6 IN A MODEL OF UNDIFFERENTIATED
ADENOCARCINOMA**

Svechkova A.A.¹, Khamid A.Kh.¹, Zmitrichenko Yu.G.², Tochilnikov G.V.², Belyaev M.A.¹, Zakharenko A.A.¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

²Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract.

Introduction. Chlorin e6 is a third-generation photosensitizer produced in the Russian Federation. Given the lack of data on optimal doses of Chlorin e6 for the treatment of adenocarcinomas and the official information on its wide therapeutic window (1.0 mg/kg – 2.5 mg/kg), it is promising to conduct an experimental study to evaluate the efficacy and safety of Chlorin e6 in adenocarcinoma treatment.

Objective. To assess the efficacy and safety of therapeutic doses of Chlorin e6 in a model of undifferentiated adenocarcinoma.

Materials and Methods. Forty Wistar rats were divided into three groups: maximum dose group (2.5 mg/kg Chlorin e6, n=13), minimum dose group (1.0 mg/kg, n=13), and control group (n=14). Rats received subcutaneous transplantation of undifferentiated adenocarcinoma cell suspension. Fourteen days post-transplantation, local tumor irradiation was performed. Animals were euthanized on days 1 and 3 post-irradiation (3 animals per group) and day 7 (2 animals per group); the remaining animals were observed until natural death. The primary endpoint was the degree of tumor histopathological regression. Secondary endpoints included tumor volume, necrosis volume within the tumor, growth/regression coefficient, fluorescence

intensity, contrast index, overall survival, and toxicity assessment of different Chlorin e6 doses.

Results. On day 5, tumor volume in the minimum dose group was significantly lower than in the maximum dose group ($p=0.028$). Tumor growth coefficient on day 3 was also lower in the minimum dose group ($p=0.011$). Fluorescence differences were significant overall ($p=0.001$) but absent between experimental groups ($p=0.864$). Contrast index, necrosis volume, and histopathological parameters did not differ significantly ($p>0.05$). The degree of histopathological regression varied among all groups but not between experimental doses ($p=0.569$). Toxicity profiles were comparable.

Conclusions. The minimal therapeutic dose of Chlorin e6 during photodynamic therapy yields a more effective clinical response while maintaining histopathological regression and toxicity profiles comparable to the maximum dose. These findings support the use of minimal therapeutic doses of Chlorin e6 in photodynamic therapy for adenocarcinoma to enhance treatment efficacy and safety and reduce economic costs. Further clinical studies are warranted.

Keywords: photosensitizer; chlorin e6; photodynamic therapy; adenocarcinoma

Введение.

ФДТ в последние годы привлекает всё больше внимания в области онкологии благодаря своей высокой избирательности и минимальной инвазивности [1]. Основным механизмом ФДТ заключается в использовании ФС, которые после активации светом вызывают генерацию реактивных форм кислорода, приводящих к клеточной гибели и разрушению опухолевых тканей [2]. В клинических исследованиях подтверждается эффективность ФДТ в лечении таких видов опухолей, как карцинома ротовой полости, рака кожи, пищевода, желудка и других локализаций [3, 4]. Наличие мощного терапевтического потенциала и растущее число клинических данных

обуславливают актуальность дальнейших исследований и внедрения ФДТ как стандартного компонента онкологического лечения [5].

Одним из наиболее широко изученных и применяемых ФС является Хлорин Е6 — пигмент, обладающий высокой селективностью и эффективностью при фиксации в лечении различных опухолей, включая рак кожи, гортани и пищевода [6]. В частности, возможности Хлорин Е6 в ультраструктурных изменениях опухолевых клеток и его хорошая селективность обуславливают растущий интерес к его использованию для лечения базальноклеточных, плоскоклеточных карцином, железистых опухолей.

В настоящее время широкое распространение получило применение препарата Хлорин Е6 (Фоторан Е6) - одного из наиболее перспективных ФС 3-го поколения, выпускаемого на территории РФ. Субстанцией для производства большей части ФС является Хлорин Е6 натрия, получаемый методом химического синтеза из метилфеофорбида, который, экстрагируется из биомассы зелёной микроводоросли *Spirulina Platensis*, произрастающей в Японии и Калифорнии. В настоящее время остро встаёт вопрос о замене импортных интермедиатов на более доступные. В отличие от остальных препаратов, производимых на территории РФ, разработана и стандартизирована технология производства Хлорина Е6 («Фоторан Е6») из борщевика Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi*) [7]. Данный препарат рекомендован к применению для лечения рака кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный), меланомы, внутрикожных и подкожных метастазов меланомы, рака молочной железы и его внутрикожных метастазов, рака слизистых оболочек и полых органов.

Фоторан Е6 в настоящее время активно изучается в клинических и экспериментальных исследованиях. Так, например, в отечественной статье показано, что Фоторан Е6 обладает высокой противоопухолевой активностью *in vivo* для ФДТ карциномы Эрлиха. Эффективность ФДТ с Фотораном Е6

зависит от дозы ФС и параметров лазерного воздействия. Проведение ФДТ через 1 ч 30 мин – 1 ч 45 мин после введения ФС в дозе 5,0 мг/кг с параметрами лазерного воздействия $E=150$ Дж/см² и $P_s=0,48$ Вт/см² позволяет достичь полной регрессии опухолевых узлов и отсутствия их рецидивирования на протяжении трёх месяцев наблюдений [8]. Хлорин Е6 после его парентерального введения (внутрибрюшинное и внутривенное) показал максимальный противоопухолевый эффект (полная регрессия опухоли у 100% животных) до 21 суток после проведения ФДТ на моделях перевивных опухолей: саркома М–1 и альвеолярный рак печени РС–1 у крыс, меланомы В16 и карцинома Эрлиха у мышей [9]. Представлены результаты исследования эффективности ФДТ меланомы В-16 с внутрибрюшинным введением нового российского ФС «Фоторан Е6»: увеличение продолжительности жизни исследуемых мышей по сравнению с контрольной группой и доля излеченных животных на 90-й день [10]. В клиническом исследовании было показано, что Фоторан Е6 в дозе 1,1–1,6 мг/кг эффективен в терапии первичного и рецидивного базальноклеточного рака кожи [11].

Однако ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет исследования показывающих эффективность и безопасность применения российского Хлорин Е6 для железистых внутрипросветных опухолей, таких как рак прямой кишки, пищевода, желудка. Учитывая отсутствие данных об оптимальных дозах Хлорин Е6 в лечении аденокарцином и официальных данных о широком терапевтическом окне данного препарата (1.0 мг/кг – 2.5 мг/кг массы тела больного) представляется перспективным проведением экспериментального исследования по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз Хлорин Е6 в лечении железистого рака.

Материалы и методы.

Одноцентровое экспериментальное исследование выполнено на базе вивария ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с участием сотрудников отдела доклинических и клинических исследований

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в 2021 г. Протокол одобрен локальным этическим комитетом.

В исследование включено 40 самок крыс стока Wistar, весом 250+/-50 грамм. Все животные, введенные в эксперимент, были распределены на 3 группы: группа с максимальной дозировкой (2.5 мг/кг) Хлорин Е6 N=13, группа с минимальной дозировкой (1 мг/кг) N= 13, группа контроля (без введения ФС) N=14. Дизайн исследования представлен на рис 1. Интерпретация и статистический анализ результатов с целью оценки эффективности и безопасности применения максимальной и минимальной терапевтических доз ФС проводился путем сравнения клинических и патоморфологических характеристик опухоли.



Рисунок 1. Дизайн экспериментального исследования

Первичная конечная точка исследования – степень лечебного патоморфоза опухоли по критериям Mandard Tumor Regression Grade (TRG). Вторичные конечные точки: объем опухолевого узла в динамике, объем некроза в опухолевом узле, коэффициент роста/регрессии опухоли, интенсивность флюоресценции, индекс контрастности, общая выживаемость, оценка токсичности различных доз ФС (гепатотоксичность, кардиотоксичность, пневмотоксичность).

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха [IQR] или среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения независимых групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна–Уитни, для категориальных – точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методика перевивки опухолевой взвеси. Опухолевая взвесь гистологически представлена недифференцированной аденокарциномой. Перед перевивкой выполнено взвешивание животных. Животное помещалось в фиксирующее устройство на подогреваемой поверхности (солевая грелка), далее после 3-х кратной обработки области бедра раствором антисептика при помощи иглы диаметром 0,33 мм выполнено подкожное введение 10% опухолевой взвеси. Опухоль имплантировалась с внешней стороны бедра подкожно. Через 7 дней после перевивки опухоли выполнено взвешивание всех животных, замеры размеров опухолевых узлов (рисунок 2). Расчет объема опухолевого узла выполняли по формуле эллипсоида. На 5 сутки зарегистрирована смерть крысы из группы контроля, на 12 сутки – крысы из исследуемой группы с максимальной дозировкой ФС. На 14 сутки выполнено взвешивание крыс, замеры размеров опухолевых узлов. У 3 животных, по 1 из каждой группы, при контрольном осмотре перед процедурой опухоль не определяется – крысы из эксперимента исключены.

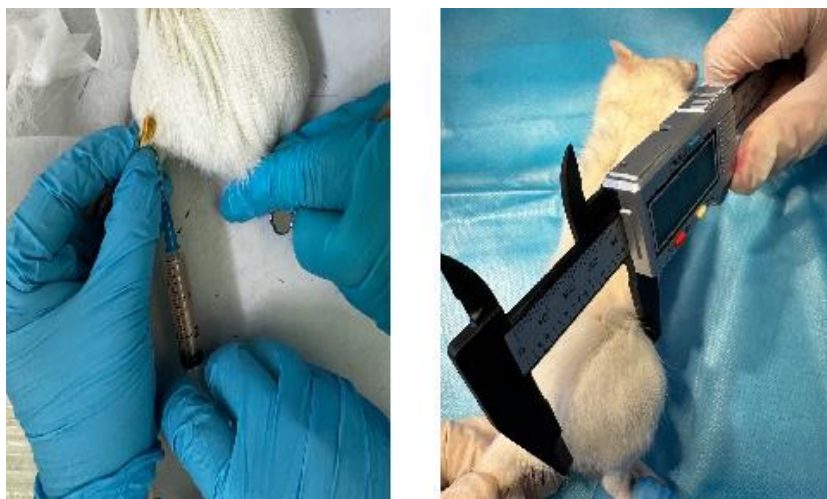


Рисунок 2. Перевивка опухолевой взвеси, замер диаметра опухолевого узла

Методика проведения фотодинамической терапии опухолевого узла. За 3 часа до процедуры ФДТ всем животным, кроме крыс группы контроля, был введен препарат Хлорин Е6 в дозе, предусмотренной для определенного животного. Перед введением препарата каждое животное взвешивали с целью расчета дозы ФС. В эксперименте доза препарата рассчитывалась, как 1 мг/кг для группы с минимальной дозой, 2,5 мг/кг для группы с максимальной дозой ФС. Дозы препарата пересчитывались по протоколу межвидового переноса доз: для крыс 6 мг/кг для группы с минимальной дозой, 18 мг/кг для группы с максимальной дозой ФС. Препарат вводился струйно медленно в хвостовую вену с использованием стерильного инсулинового шприца (рисунок 3).



Рисунок 3. Введение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в хвостовую вену крысы

Перед процедурой ФДТ был выполнен расчет индивидуальной локальной дозы облучения для каждого животного, исходя из объема опухоли. Облучение проводили через 3 часа после введения ФС — в период максимальной контрастности опухоль/здоровая ткань. Использовался терапевтический полупроводниковый лазер «Лактус» (662 нм, 150 Дж/см², мощностью 0,21 Вт/см², время 2–5 мин). После облучения животных содержали в темноте сутки, затем — в стандартных условиях. Размеры опухолей и масса животных измеряли на 3, 5 и 7 сутки. На 1 и 3 сутки после операции из каждой группы выводили по 3 животных, на 7 сутки — по 2 из каждой группы, остальные умирали естественной смертью. Две крысы из группы с минимальной дозой ФС были подвержены процедуре эвтаназии на 21 сутки.

Методики оценки клинической эффективности и безопасности. Клиническая эффективность определённых доз ФС оценивалась по макроскопическим параметрам опухолевого узла (коэффициент роста/регрессии опухоли), инструментальной оценке (показатели флуоресценции опухоли) распределения и накопления ФС в опухолевом узле, патоморфологическим характеристикам аутопсийного материала (степень лечебного патоморфоза опухоли по шкале TRG, объем некроза в опухолевом узле), оценке общей выживаемости крыс.

Оценку флуоресценции опухоли выполняли при помощи флуовизора «Актус» с диапазоном длин волн оптического излучения, регистрируемых прибором от 700 до 800±30 нм через 30 минут после введения ФС (рисунок 4).

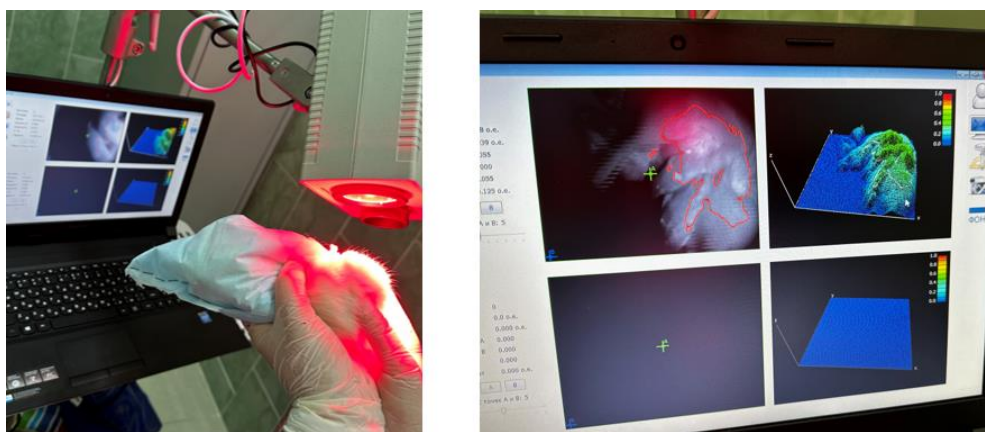


Рисунок 4. Оценка флуоресценции опухолевого узла.

Оценка безопасности применения определенной дозы ФС в экспериментальном исследовании оценивалась по патоморфологическим характеристикам органов-мишеней. В эксперименте оценивалась гепатотоксичность, кардиотоксичность, пневмотоксичность.

Результаты.

Характеристика размеров опухолевого узла в процессе лечения у всех животных. В контрольной группе рост опухолей соответствовал типичной кривой быстрорастущих экспериментальных новообразований. В исследуемых группах, особенно с максимальной дозой ФС, рост был экспоненциальным (рисунок 5).

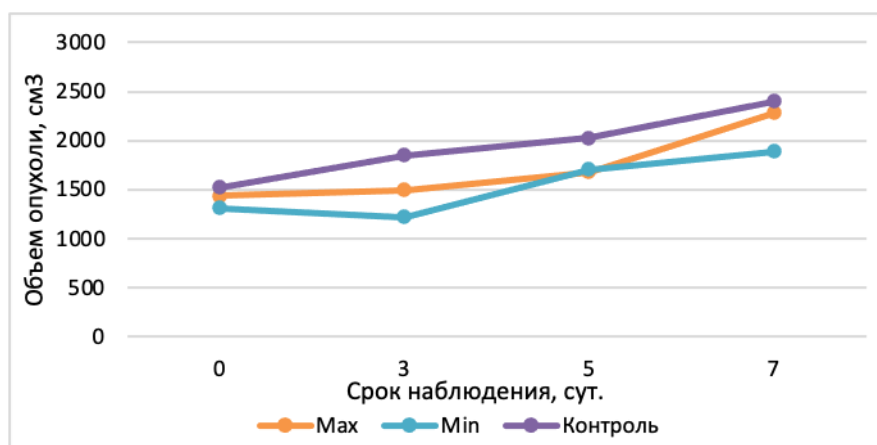


Рисунок 5. Рост опухолевого узла в исследуемых и контрольной группах

На 3 сутки объем опухоли снизился у всех групп. К 5 суткам у группы с минимальной дозой он значительно уменьшился, а в группе с максимальной — продолжил рост, характерный для интактной группы (рисунок 6). Медиана размеров опухолевого узла статистически значимо различалась на 3 и 5 сутки между всеми группами ($p=0,026$ и $0,028$). На 5 сутки у 2 (15,4%) крыс группы с минимальной дозой ФС, и у 1 (7,7%) крысы группы максимальной дозы ФС опухолевой узел макроскопически не определялся.

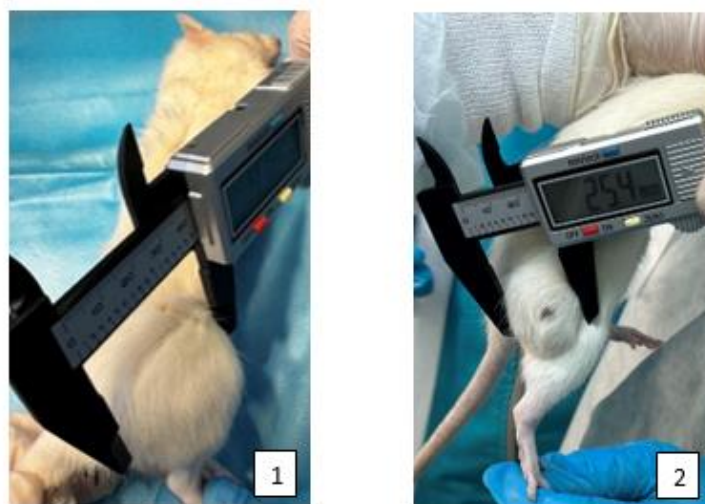


Рисунок 6. Динамика размера опухолевого узла у крысы группы минимальной дозы фотосенсибилизатора исходно (1) и на 5-ые сутки (2)

При оценке коэффициента роста/регрессии опухоли на облученных конечностях выявлены статистически значимые различия между группами на 3 сутки, на 5 сутки после облучения выявлена статистически значимая разница по данному показателю между исследуемыми группами. Расчетные объемы опухолевых узлов в разные периоды после перевивки представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Расчетные объемы опухолевых узлов в разные периоды после перевивки

Характеристика опухолевого узла		Контрольная группа, N=14	Группа с мин. дозой ФС, N=13	Группа с макс. дозой ФС, N=13	p-value
Объем опухоли до лечения, см ³	облученная конечность	1224 IQR [840;1406]	984 IQR [960;1152]	928 IQR [820;1054]	0,141
	интактная конечность	1520 IQR [1292;1596]	1312 IQR [962;1504]	1434 IQR [1224;1680]	0,246
Объем опухоли на 3 сутки, см ³	облученная конечность	1260 IQR [1080;1368]	960 IQR [288;1088]	884 IQR [884;624]	0,026
	интактная	1848 IQR	1216 IQR	1496 IQR	0,001

	конечность	[1672;1932]	[1152;1280]	[1368;1680]	
Объем опухоли на 5 сутки, см ³	облученная	1520 IQR	369 IQR	1008 IQR	0,028
	конечность	[1152;1680]	[248;1064]	[896;1020]	
	интактная	2024 IQR	1706 IQR	1680 IQR	0,289
	конечность	[1748;2024]	[1496;2000]	[1368;1920]	
Коэффициент роста/регрессии опухоли на 3 сутки	облученная	0,079 IQR	-0,222 IQR	-0,200 IQR	0,011
	конечность	[0;0,343]	[-0,276;-0,056]	[-0,474;-0,013]	
	интактная	0,21 IQR	-0,07 IQR	-0,13 IQR	0,015
	конечность	[0,1;0,38]	[-0,17;-0,05]	[-0,17;0,27]	
Коэффициент роста/регрессии опухоли на 5 сутки	облученная	0,21 IQR	-0,77 IQR	-0,45 IQR	0,102
	конечность	[0,12;0,27]	[-0,88;-0,63]	[-0,95;0,06]	
	интактная	0,27 IQR	0,26 IQR	0,12 IQR	0,585
	конечность	[0,16;0,36]	[0,03;0,37]	[0;0,12]	

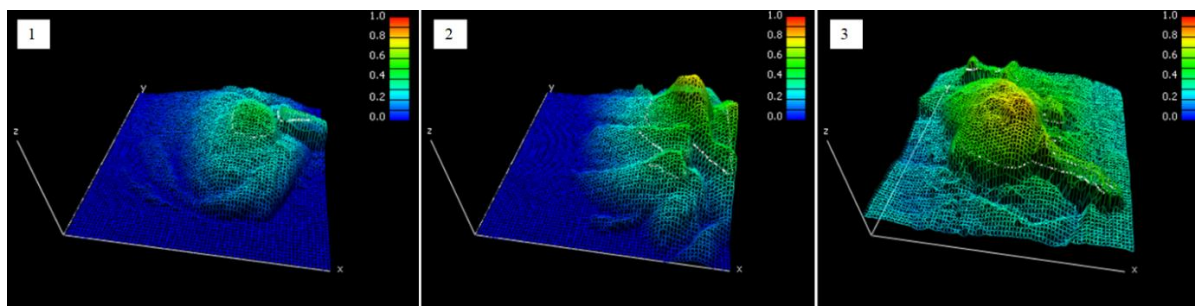
Оценка степени накопления и распределения фотосенсибилизатора в опухолевой ткани в зависимости от введенной дозы. Максимальный уровень накопления ФС в опухолевой ткани наблюдался в группе с максимальной дозой препарата. Показатели степени накопления и распределения ФС представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Накопление и распределение фотосенсибилизатора в опухолевом узле

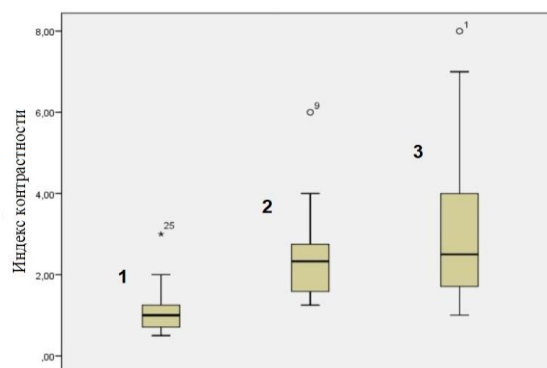
Показатель флюоресценции	Контрольная группа, N=14	Группа с минимальной дозой ФС, N=13	Группа с максимальной дозой ФС, N=13	p-value
Интенсивность флюоресценции	0,25±0,082	0,56±0,1	0,63±0,14	0,001
Индекс контрастности	1 IQR [0,67;1,5]	2,33 IQR [1,59;2,75]	2,5 IQR [1,71;4]	0,022

Была выявлена статистически значимая разница по показателю интенсивности флюоресценции опухолевого узла между всеми группами, $p=0,001$, однако не было выявлено разницы между исследуемыми группами по этому показателю, $p=0,864$ (рисунок 7). Индекс контрастности так же значимо не различался между исследуемыми группами, $p=0,14$ (рисунок 8).



1 – контрольная группа; 2 – группа с минимальной дозой ФС;
3 – группа с минимальной максимальной дозой ФС.

Рисунок 7. Интенсивность флюоресценции опухолевого узла



1 – контрольная группа; 2 – группа с минимальной дозой ФС;
3 – Группа с минимальной максимальной дозой ФС.

Рисунок 8. Индекс контрастности опухолевого узла

Анализ патоморфологических характеристик опухоли и органов-мишеней после лечения. Опухоль с диффузным инфильтрирующим типом роста представлена недифференцированными крупными полиморфными опухолевыми клетками с овальными ядрами с неровной ядерной мембраной. Опухоль хорошо васкуляризирована, имеет большое число сосудов

синусоидного типа. Сохранная опухолевая ткань располагалась преимущественно вдоль фасции с инвазией в мышечную ткань или без инвазии (рисунок 9). Сохранная опухолевая ткань оценивалась на увеличении $\times 40$ и разделялась на следующие группы: 1) целое поле зрения окуляра микроскопа; 2) половина поля зрения окуляра микроскопа; 3) узкий ободок; 4) минимальная выраженность в виде мелких фрагментов ткани опухоли. Наиболее выраженные некротические изменения выявлялись в исследуемых группах в препаратах облученной конечности и находились в наружной (со стороны кожи) и центральной частях опухолевого узла, где отмечается наличие клеток воспалительного инфильтрата, в том числе гигантских многоядерных клеток.

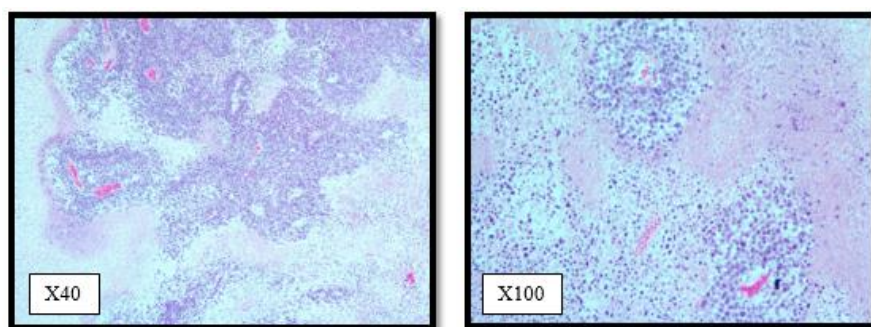


Рисунок 9. Микропрепарат опухолевого узла после лечение животного группы с минимальной дозой фотосенсибилизатора, окраска гематоксилин-эозин

При выполнении гистологического исследования у 3х животных контрольной группы, 1 животного группы с минимальной дозой ФС и у 1 животного группы с максимальной дозой ФС опухолевых клеток и наличия фиброза не определялось. Патоморфологический материал данных животных в дальнейшем анализе не учитывался.

В контрольной группе сохранная опухолевая ткань занимала либо практически полное поле зрения, либо большую его половину. В зоне некроза отмечалось преимущественное наличие сохранных островков опухолевой ткани. Периваскулярно расположенная опухолевая ткань располагалась в виде крупных островков без признаков некробиоза. Только в одном препарате отмечались некротические изменения периваскулярно расположенной

опухолевой ткани. Нарушения кровообращения в преобладающем числе случаев носят характер длительно формирующихся тромбов смешанного строения, а в части препаратов встречалось небольшое число эритроцитарных тромбов, одиночные геморрагии. В группе с минимальной дозой ФС опухолевая ткань наименее выражена (сохранная опухолевая ткань представлена только в виде узкого ободка по краю), чем в группе контроля. Периваскулярные области при этом находятся в основном в состоянии некробиоза, некроза, но сохраняются и жизнеспособные клетки. Нарушения кровообращения наиболее выражены и заключаются в большем числе эритроцитарных тромбов и геморрагий по сравнению с группой контроля. В группе максимальной дозы препарата наблюдались преимущественно мелкие островки опухолевой ткани, но встречались и крупные опухолевые фрагменты. В большем числе случаев периваскулярные «островки» сохраняли свою структуру, реже опухолевые клетки были некротизированы. Нарушения кровообращения выражены от слабо выраженных, где минимальное количество тромбов в просвете сосудов, до выраженных с множественными эритроцитарными или смешанными тромбами.

Нами не было выявлено статистически значимой разницы по показателю объема некроза между исследуемыми группами, $p=0,25$ (рисунок 10).

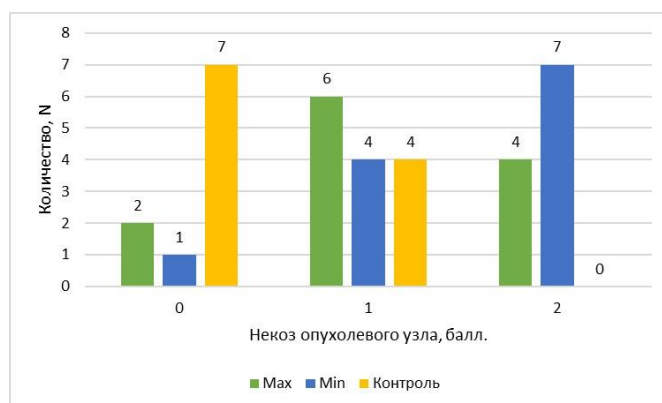


Рисунок 10. Объем некротических изменений в ткани опухолевого узла

Полный патоморфоз опухоли по гистологическим данным обнаружен у 1 (7,8%) животного с максимальной дозой ФС и у 3 (23,1%) — с минимальной. В контрольной группе не было выраженного преобладания фиброзных клеток (рисунок 11). Выявлена статистически значимая разница по показателю патоморфоза опухоли между группами ($\chi^2=16,3$, $p=0,001$). Между группами с разными дозами ФС разницы не выявлено (U Манна-Уитни=57,5, $p=0,569$).

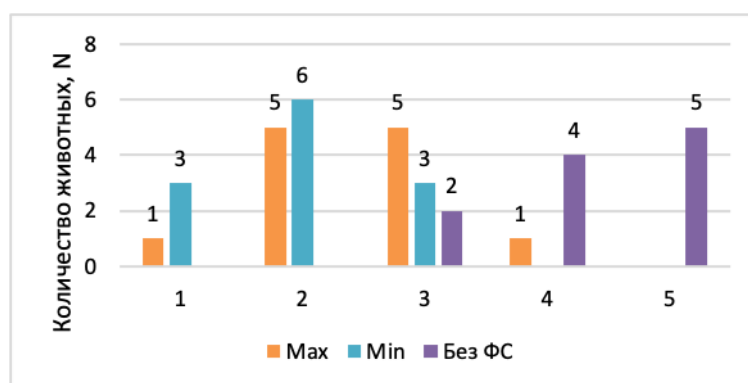


Рисунок 11. Степень лечебного патоморфоза опухоли по критериям TRG в ткани опухолевого узла

При гистологической оценке ткани печени, легких и сердца между группами описаны схожие изменения. Максимальная и минимальная доза ФС Хлорин Е6 имеет сопоставимый профиль токсичности по гистологической оценке поражения органов-мишеней в экспериментальном исследовании.

В контрольной группе общая выживаемость животных после сеанса ФДТ составила 10 суток. В группе с минимальной дозой ФС общая выживаемость составила 21 суток, в группе с максимальной дозой 18 суток. Была получена статистически достоверная разница по показателю общей выживаемости между тремя группами животных, $p=0,047$ (рисунок 12).

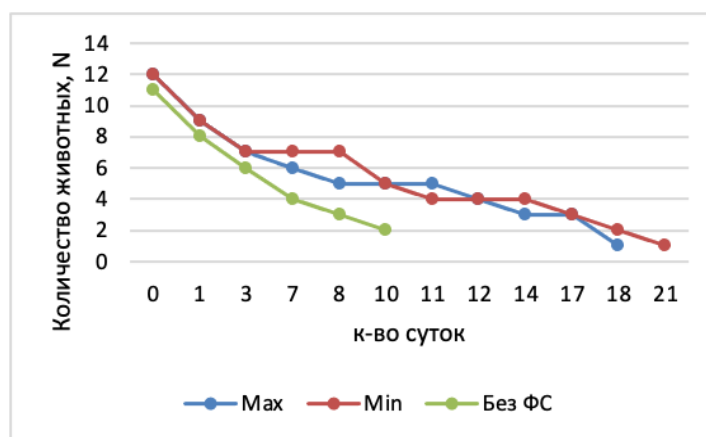


Рисунок 12. Общая выживаемость животных

Обсуждение.

В настоящее время наблюдается растущий интерес к ФДТ во всем мире, что является результатом интенсивных международных исследований. Исследователи сосредоточены на разработке новых ФС, изучении механизмов ФДТ на молекулярном уровне, повышении эффективности за счет комбинированных методов лечения и оценке потенциальных клинических показаний [12]. Значительная проблема связана с использованием ФС, поскольку наиболее эффективные из них являются гидрофобными и склонны локализоваться в фоточувствительных клеточных компартментах, таких как клеточные мембраны. Еще одна особенность таких гидрофобных веществ — плохая растворимость в воде, что приводит к трудностям с введением и последующей агрегации, что негативно сказывается на фотохимических свойствах ФС [13].

В Российской Федерации так же активно разрабатываются новые препараты группы ФС и модифицируются способы их доставки к опухоли. «Фоторан, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий» из Хлорина Е6 натрия, синтезированного с использованием листьев борщевика Сосновского стандартизирован и рекомендован к применению в онкологической практике. В экспериментальных препарат показал свою эффективность и безопасность в лечении экспериментальных опухолей на животных, в клинических — для лечения базальноклеточного рака [8-11].

Согласно официальной инструкции данный препарат рекомендован к применению, в том числе для внутрипросветных злокачественных новообразованиях. Научный вопрос и практический интерес возникает в отношении эффективной и безопасной дозы препарата при железистых раках (аденокарциномах) с условием широкого терапевтического окна, указанного в инструкции (1 мг/кг – 2.5 мг/кг массы тела пациента). Исследований по оценке эффективности и безопасности использования Хлорин Е6 при аденокациномах нет.

Для объективной оценки применения эндоскопической ФДТ в рамках лечения опухолевой обструкции при аденокарциноме желудка требуется проведение клинического исследования, был сформирован и опубликован протокол исследования [14]. В промежуточных результатах плотного исследования по оценке влияния ФДТ на реканализацию опухолевого стеноза при РЖ показано, что медиана времени эвакуации бариевой взвеси была значимо меньше в группе комбинированного лечения, что подтвердилось окончательными результатами [15].

Данное исследование подтверждает эффективность и безопасность применения отечественного Хлорина Е6 в лечении аденокарцином. Важным аспектом работы является установление равнозначности терапевтической эффективности минимальной дозы препарата с максимальной дозой, при этом отмечается снижение токсичности терапии. Представляется перспективным дальнейшие исследования по оценке применения Хлорин Е6 в клинических, в том числе рандомизированных исследованиях.

Выводы.

На экспериментальной модели недифференцированной аденокарциномы крыс стока Wistar показано, что проведение ФДТ с ФС Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг эффективнее по клиническому ответу, схоже по патоморфологическому регрессу и показателям токсичности, чем ФДТ с максимальной терапевтической дозой Хлорин Е6 (2,5 мг/кг): объем опухолевого узла на

5 сутки после лечения в группе с минимальной дозой фотосенсибилизатора Хлорин Е6 был значимо ниже, чем в группе с максимальной терапевтической дозой: (369 см³ IQR [248;1064] против 1008 см³ IQR [896;1020], $p=0,045$. Коэффициент роста опухоли на 3 сутки после лечения так же был значимо ниже в группе с минимальной терапевтической дозой Хлорин Е6: -0,222 IQR [-0,276; -0,056] против -0,100 IQR [-0,474; -0,087], $p=0,028$. Использование Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела является оптимальной для проведения ФДТ.

Список литературы

1. Dolan M.E., et al. Photodynamic therapy in cancer: An update. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017; 17: 121-5. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.04.003>
2. Agostinis P., et al. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61(4): 250-81. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
3. Oser M., et al. Photodynamic therapy for cancer treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(1) : 65. <https://doi.org/10.3390/ijms18010065>
4. Goto Y., Sakurai T. Clinical applications of photodynamic therapy for oral cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(5) : 1242. <https://doi.org/10.3390/cancers12051242>
5. Peng H., et al. Current status and future outlook of photodynamic therapy. *Nanomaterials*. 2017; 7(12) : 458. <https://doi.org/10.3390/nano7120458>
6. Joseph B., Mauramo M., Vijayakumary B.K., Waltimo T., Anil S., Sorsa T. Photodynamic therapy for oral mucositis in cancer patients — a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024; 50:104424. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104424>
7. Погарцева Ю.А., Каухова И.Е. Получение и стандартизация опытных партий лекарственного препарата для фотодинамической терапии «Фоторан Е6, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий» с

- использованием в качестве сырья листьев борщевика. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024; 27(7) : 11–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-07-02>
8. Абрамова О.Б., Каплан М.А., Южаков В.В., Дрожжина В.В., Бандурко Л.Н., Яковлева Н.Д., и др. Противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии карциномы Эрлиха мышей с новым фотосенсибилизатором Фоторан Е6. *Радиация и риск*. 2022; 31(2): 162-73. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173>
 9. Абрамова О.Б., Дрожжина В.В., Чурикова Т.П., Козловцева Е.А., Архипова Л.М., Каплан М.А., и др. Фотодинамическая терапия экспериментальных опухолей различных морфологических типов с липосомальным борированным хлорином е6. *Biomedical Photonics*. 2021; 10(3) : 12-22. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-12-22>
 10. Абрамова О.Б., Дрожжина В.В., Козловцева Е.А., Сиволова Т.П., Каприн А.Д. Воздействие фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Фоторан Е6 на меланому В-16 и реакция периферической крови мышей. *Радиация и риск*. 2022; 31(2): 162-73. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173>
 11. Капинус В. Н., Каплан М. А., Ярославцева-Исаева Е. В., Спиченкова И. С., Иванов С. А. Применение хлорин Е6-фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи. *Исследования и практика в медицине*. 2021; 8(4): 33-43. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-3>
 12. Aebisher D., Szpara J., Bartusik-Aebisher D. Advances in medicine: photodynamic therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(15): 8258. <https://doi.org/10.3390/ijms25158258>
 13. Kolarikova M., et al. Photodynamic therapy: Innovative approaches for antibacterial and anticancer treatments. *Medicinal Research Reviews*. 2023; 43(4): 717-74. <https://doi.org/10.1002/med.21935>.

14. Захаренко А.А., Свечкова А. А. Комбинированное лечение пациентов с местнораспространённым раком желудка, осложнённым субкомпенсированным опухолевым стенозом: протокол пилотного клинического исследования. *Медлайн.ру*. 2023; 25(5) : 1. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom25/art1.html> (дата обращения 10.03.2026)
15. Свечкова А.А., Хамид А.Х., Вовин К.Н., Захаренко А.А. Комбинированное лечение пациентов с местнораспространённым раком желудка, осложнённым субкомпенсированным стенозом: промежуточные результаты клинического исследования. *Медлайн.ру*. 2025; 26 : 96. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom26/art5.html> (дата обращения 10.03.2026)

References

1. Dolan M.E., et al. Photodynamic therapy in cancer: An update. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017; 17: 121-5. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.04.003>
2. Agostinis P., et al. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61(4): 250-81. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
3. Oser M., et al. Photodynamic therapy for cancer treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(1) : 65. <https://doi.org/10.3390/ijms18010065>
4. Goto Y., Sakurai T. Clinical applications of photodynamic therapy for oral cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(5) : 1242. <https://doi.org/10.3390/cancers12051242>
5. Peng H., et al. Current status and future outlook of photodynamic therapy. *Nanomaterials*. 2017; 7(12) : 458. <https://doi.org/10.3390/nano7120458>
6. Joseph B., Mauramo M., Vijayakumary B.K., Waltimo T., Anil S., Sorsa T. Photodynamic therapy for oral mucositis in cancer patients — a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024; 50:104424. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104424>

7. Pogartseva Yu.A., Kaukhova I.E. Obtaining and standardization of experimental batches of "Photoran E6, lyophilizate for the preparation of solution for infusions", a drug for photodynamic therapy using hogweed leaves as raw materials. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2024;27(7):11–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-07-02> (in Russian).
8. Abramova O.B., Kaplan M.A., Yuzhakov V.V., Drozhina V.V., Bandurko L.N., Yakovleva N.D. Antitumor efficiency of photodynamic therapy of Ehrlich carcinoma mice with the photosensitizer Photoran E6. *Radiation and Risk*. 2022; 31(2): 162-73. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173> (in Russian).
9. Abramova O.B., Drozhzhina V.V., Churikova T.P., Kozlovtsseva E.A., Arkhipova L.M., Kaplan M.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Photodynamic therapy of the experimental tumors of different morphological types with liposomal boronated chlorin e6. *Biomedical Photonics*. 2021;10(3):12-22. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-12-22> (in Russian).
10. Abramova O.B., Drozhina V.V., Kozlovtsseva E.A., Sivalova T.P., Kaprin A.D. Antitumor effect of photodynamic therapy with photosensitizer Photoran E6 on melanoma B-16 and response of mouse peripheral blood to PDT. *Radiation and Risk*. 2022; 31(2): 162-73. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173> (in Russian).
11. Kapinuse V. N., Kaplan M. A., Yaroslavtseva-Isaeva E. V., Spichenkova I. S., Ivanov S. A. Chlorin E6-photodynamic therapy basal cell carcinoma. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021; 8(4): 33-43. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-3> (in Russian).
12. Aebisher D., Szpara J., Bartusik-Aebisher D. Advances in medicine: photodynamic therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(15): 8258. <https://doi.org/10.3390/ijms25158258>

13. Kolarikova M., et al. Photodynamic therapy: Innovative approaches for antibacterial and anticancer treatments. *Medicinal Research Reviews*. 2023; 43(4): 717-74. <https://doi.org/10.1002/med.21935>.
14. Zakharenko A.A., Svechkova A.A. Combined treatment of patients with locally advanced outlet obstructive gastric cancer: protocol of a pilot clinical trial. *Medline.ru*. 2023; 25(5): 1. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom25/art1.html> (дата обращения 10.03.2026) (in Russian).
15. Svechkova A.A., Khamid A.X., Vovin K.N., Zakharenko A.A. Combined treatment of patients with locally advanced outlet obstructive gastric cancer: interim results of the clinical trail. *Medline.ru*. 2025; 26 : 96. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom26/art5.html> (дата обращения 10.03.2026) (in Russian).