

Сравнительный анализ противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами амидоаминхлорин и липосомальный амидоаминхлорин на экспериментальной модели опухоли (саркома М-1) крыс

Малыгина А.И.¹, Михайловская А.А.¹, Пономарев Г.В.², Дрожжина В.В.¹,
Архипова Л.М.¹, Осипчук Ю.С.¹

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва

Исследование проведено на крысах-самках с использованием фотосенсибилизаторов (ФС) амидоаминхлорина и липосомального амидоаминхлорина. В качестве экспериментальной модели опухоли использовали саркому М-1 крыс. Целью исследования являлось сравнение противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с данными ФС в отношении саркомы М-1 крыс для определения наиболее эффективного из них. Сравнение противоопухолевой эффективности вели на группах животных, которым проводили ФДТ с одинаковыми дозами ФС и одинаковыми параметрами лазерного излучения. Через 3,5 часа после внутривентриального введения ФС опухоль облучали лазером. Эффективность ФДТ оценивали на 21 сутки по коэффициенту абсолютного прироста опухоли, торможению роста опухоли и полной регрессии опухоли. Для доказательства преимущества использования одного из ФС проводили статистический анализ с помощью компьютерной программы «Statistica». В результате исследования показано, что ФДТ саркомы М-1 с амидоаминхлорином и липосомальным амидоаминхлорином является эффективной противоопухолевой терапией. При всех изученных параметрах проведения ФДТ и на всех сроках мы наблюдали ингибирующий эффект, однако, преимущество остаётся за липосомальной формой амидоаминхлорина.

Ключевые слова: саркома М-1, фотосенсибилизатор, лазер, статистический анализ, амидоаминхлорин, липосомальный амидоаминхлорин, полная регрессия, противоопухолевая эффективность, кинетика, плотность мощности.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой перспективный метод в онкорadiобиологии и клинической радионкологии [1-6]. В основе ФДТ лежит цитотоксическое действие синглетного кислорода и других высокоактивных биологических окислителей, которые образуются в ходе фотохимических реакций [7, 8]. В онкологии ключевую роль играют компоненты ФДТ: фотосенсибилизатор (ФС), локальное облучение опухоли светом определённой длины волны, соответствующей пику поглощения ФС, а также плотность энергии и мощности лазерного излучения [9, 10]. Важным моментом дальнейшего развития метода ФДТ является снижение её побочных эффектов, создание рациональных лекарственных форм, обеспечивающих достаточный терапевтический эффект при минимальном повреждении окружающих здоровых тканей [11-16]. Одним из путей решения этой задачи является создание системы направленного транспорта ФС в виде липосомальной формы [17]. В настоящее время в ФДТ злокачественных новообразований большой интерес вызывают производные ряда хлорофилла, а также ведутся активные работы по созданию липосомальных форм таких ФС. Они проявляют на порядок большую световую токсичность, чем большинство ФС, при отсутствии темновой токсичности,

Малыгина А.И. – ст. научн. сотр., к.б.н.; Михайловская А.А.* – зав. лаб., к.б.н.; Дрожжина В.В. – научн. сотр.; Архипова Л.М. – мл. научн. сотр.; Осипчук Ю.С. – научн. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Пономарев Г.В. – гл. научн. сотр., д.х.н., проф. ИБМХ;

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-30-26; e-mail: an_mikh@mail.ru.

снижают побочные эффекты (в том числе ассоциированные с антителами), повышают селективность накопления, что усиливает эффективность ФДТ и тем самым снижают лечебную дозу препарата, и, соответственно, общетоксическое воздействие на организм.

Один из таких фотосенсибилизаторов, амидоаминхлорин и его липосомальная форма, разработаны профессором Пономаревым Г.В. в Научно-исследовательском институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича.

Цель исследования: сравнение противоопухолевой эффективности ФДТ с амидоаминхлорином и липосомальным амидоаминхлорином в отношении саркомы М-1 крыс для определения наиболее эффективного ФС.

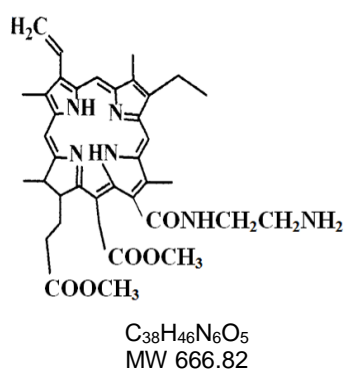


Рис. 1. Формула ФС амидоаминхлорина.

Материалы и методы

Исследования проведены на 113 самках беспородных крыс. В качестве экспериментальной модели опухоли использовали саркому М-1 крыс, которую перевивали под кожу в область бедра в виде кусочков опухоли донора. В опыт крыс брали на 7-9 день, когда опухоль достигала в диаметре 0,7-1,0 см, шерстный покров в области облучения депилировали. В качестве ФС использовали *амидоаминхлорин* и *липосомальный амидоаминхлорин*, являющиеся химической модификацией хлорина еб. Сравнение противоопухолевой эффективности вели на группах животных, которым проводили ФДТ с одинаковыми дозами ФС и одинаковыми параметрами лазерного излучения (плотность энергии (E) и плотность мощности (Ps)) [18-20].

В опыте с *амидоаминхлорином* было 4 группы животных:

| | | | |
|-------------|--|----------------------------|------------------------------|
| 1-я группа: | доза ФС – 1,25 мг/кг, | E=150 Дж/см ² , | Ps=0,34 Вт/см ² ; |
| 2-я группа: | доза ФС – 1,25 мг/кг, | E=150 Дж/см ² , | Ps=0,51 Вт/см ² ; |
| 3-я группа: | доза ФС – 2,5 мг/кг, | E=150 Дж/см ² , | Ps=0,51 Вт/см ² ; |
| 4-я группа: | доза ФС – 2,5 мг/кг, | E=300 Дж/см ² , | Ps=0,51 Вт/см ² |
| Контроль: | крысы-опухоленосители без какого-либо воздействия. | | |

В опыте с *липосомальным амидоаминхлорином* было также 4 группы животных:

| | | | |
|-------------|--|----------------------------|------------------------------|
| 1-я группа: | доза ФС – 1,25 мг/кг, | E=150 Дж/см ² , | Ps=0,34 Вт/см ² ; |
| 2-я группа: | доза ФС – 1,25 мг/кг, | E=150 Дж/см ² , | Ps=0,51 Вт/см ² ; |
| 3-я группа: | доза ФС – 2,5 мг/кг, | E=150 Дж/см ² , | Ps=0,51 Вт/см ² ; |
| 4-я группа: | доза ФС – 2,5 мг/кг, | E=300 Дж/см ² , | Ps=0,51 Вт/см ² ; |
| Контроль: | крысы-опухоленосители без какого-либо воздействия. | | |

Через 3,5 часа после внутрибрюшинного введения ФС опухоль облучали лазером. Этот интервал определен ранее проведенными исследованиями кинетики накопления ФС в опухоли и здоровой ткани крыс с помощью спектрофлуоресцентного метода на комплексе ЛЭСА-01 – «Биоспек», Россия.

Животные при лазерном облучении находились под общим тиопенталовым наркозом (внутрибрюшинно 2,5% раствор в объеме 0,2 мл/100 г массы животного).

Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус-2» производства ЗАО «Полупроводниковые приборы» (Санкт-Петербург) с длиной волны излучения 662 ± 1 нм. Диаметр светового пятна составлял 1,5 см. Объем опухоли измеряли: до проведения ФДТ (V_0), на 3, 7, 10, 14 и 21 сутки (V_t) после ФДТ.

Противоопухолевую активность ФС оценивали (по рекомендации Фармкомитета по исследованию новых фармакологических препаратов):

1. По коэффициенту абсолютного прироста опухоли (К).
2. По торможению роста опухоли (ТРО%).
3. По проценту животных в группе с полной регрессией (ПР) опухоли (К=-1,00).

Статистический анализ результатов исследований проводили в компьютерной программе «Statistica 6» следующими методами: описательная статистика, непараметрический метод для сравнения 2-х независимых групп – U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), непараметрический однофакторный дисперсионный анализ для сравнения 3-х и более независимых групп – критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis one-way analysis of variance).

Результаты и обсуждение

Изучение противоопухолевой эффективности по срокам исследования после ФДТ в сравнении с контролем

Амидаминхлорин. После ФДТ во всех группах и по всем срокам исследования наблюдался противоопухолевой эффект, который выражался в торможении роста и полной регрессии опухоли (табл. 1). По мере увеличения дозы ФС, плотности энергии и плотности мощности лазерного излучения процент ТРО и опухоли возрастал. В группе 4 при дозе ФС 2,5 мг/кг, $E=300$ Дж/см² и плотности мощности $P_s=0,51$ Вт/см² до конца исследования (до 21 суток после ФДТ) наблюдалась полная регрессия опухоли у 100% животных. При данных параметрах проведения ФДТ отмечали максимальную противоопухолевую эффективность. Также эффективными для противоопухолевой терапии были группы 2 и 3 с дозами *амидаминхлорина* – 1,25 и 2,5 мг/кг, $E=150$ Дж/см² и $P_s=0,51$ Вт/см². В группе 1 по всем срокам исследования при параметрах проведения ФДТ 1,25 мг/кг, 150 Дж/см² и 0,34 Вт/см², ТРО составил 65,9% и ПР – 50%.

Липосомальный амидаминхлорин. После ФДТ с липосомальным амидаминхлорином, проведенной с теми же дозами ФС и параметрами лазерного излучения как с *амидаминхлорином*, мы также получили противоопухолевый эффект во всех исследуемых группах животных (табл. 1). Но ПР опухоли у 100% животных мы наблюдали уже при дозе ФС 1,25 мг/кг, $E=150$ Дж/см² и $P_s=0,51$ Вт/см² лазерного излучения (в группе 2).

И даже при самых минимальных параметрах проведения ФДТ (1,25 мг/кг, 150 Дж/см² и 0,34 Вт/см²) в группе 1 на 21 сутки наблюдался рост опухоли и только у одного животного (ТРО – 99,9% и ПР – 88,9%).

Таблица 1

Динамика роста саркомы М-1 крыс после ФДТ при внутрибрюшинном введении амидоаминхлорина и липосомального амидоаминхлорина в разных дозах и при различных параметрах лазерного излучения в сравнении с контролем

| № гр. | Схема проведения ФДТ | 1. Объем опухоли (V) 2. Торможение роста опухоли (ТРО%) 3. Полная регрессия опухоли (ПР%) | | | | |
|---|---|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | Сроки наблюдений | | | | |
| | | 3 сутки | 7 сутки | 10 сутки | 14 сутки | 21 сутки |
| ФС – амидоаминхлорин | | | | | | |
| 1 | 1,25 мг/кг 150 Дж/см ² 0,34 Вт/см ² | 0,023±0,016 96,3 77,8 | 0,125±0,076 94,5 66,7 | 0,284±0,187 92,6 66,7 | 1,082±0,685 85,5 50,0 | 4,695±2,330 65,9 50,0 |
| 2 | 1,25 мг/кг 150 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² | Полная регрессия опухоли у 100% животных | 0,046±0,035 98,0 62,5 | 0,088±0,051 97,7 62,5 | 0,332±0,182 95,6 50,0 | 1,035±0,453 92,5 50,0 |
| 3 | 2,5 мг/кг 150 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² | Полная регрессия опухоли у 100% животных | | 0,006±0,006 99,8 87,5 | 0,083±0,039 99,6 50,0 | 0,288±0,144 97,9 50,0 |
| 4 | 2,5 мг/кг 300 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² | Полная регрессия опухоли у 100% животных | | | | |
| Контроль (V) | | 0,627±0,055 | 2,287±0,204 | 3,858±0,433 | 7,461±1,014 | 13,787±1,543 |
| ФС – липосомальный амидоаминхлорин | | | | | | |
| 1 | 1,25 мг/кг 150 Дж/см ² 0,34 Вт/см ² | Полная регрессия опухоли у 100% животных | | | | 0,010±0,010 99,9 88,9 |
| 2 | 1,25 мг/кг 150 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² | Полная регрессия опухоли у 100% животных | | | | |
| 3 | 2,5 мг/кг 150 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² | Полная регрессия опухоли у 100% животных | | | | |
| 4 | 2,5 мг/кг 300 Дж/см ² 0,51 Вт/см ² | Полная регрессия опухоли у 100% животных | | | | |
| Контроль (V) | | 0,609±0,064 | 2,324±0,254 | 4,030±0,534 | 7,495±1,196 | 14,051±1,604 |

Таким образом, ФДТ с амидоаминхлорином и липосомальным амидоаминхлорином является эффективной противоопухолевой терапией. При всех изученных параметрах проведения ФДТ и на всех сроках исследования мы наблюдали ингибирующий эффект. Полная регрессия опухоли у 100% животных наблюдалась (до 21 суток исследования) при параметрах проведения ФДТ – с амидоаминхлорином в дозе 2,5 мг/кг, E=300 Дж/см² и Ps=0,51 Вт/см² лазерного воздействия, с липосомальным амидоаминхлорином такой же эффект отмечался уже при дозе ФС 1,25 мг/кг, E=150 Дж/см², Ps=0,51 Вт/см², то есть, в 2 раза меньшей дозе ФС и в 2 раза меньшей плотности энергии лазерного излучения. В контроле ни снижения темпа прироста, ни полной регрессии опухоли не отмечалось.

Статистический анализ противоопухолевой эффективности ФДТ с ФС в разных лекарственных формах

Чтобы доказать, что группы равны по противоопухолевой эффективности или различаются друг от друга и определить уровень различия, необходимо провести статистический анализ.

Для сравнения противоопухолевой эффективности ФДТ был взят коэффициент абсолютного прироста опухоли: данные по группам за весь период наблюдения – 21 сутки (табл. 2, рис. 1а, б). По этой таблице и графикам можно предварительно судить о значимости различия средних значений коэффициента абсолютного прироста опухоли при различных параметрах проведения ФДТ с ФС в разных лекарственных формах.

Таблица 2

Количество данных в группах, средняя величина коэффициента абсолютного прироста опухоли и стандартное отклонение от средней

| | Средняя (M) | Количество данных (n) | Стандартное отклонение (δ) |
|--------------------------------------|-------------|-----------------------|----------------------------|
| Амидоаминхлорин | | | |
| Контроль | 23,15338 | 77 | 22,76371 |
| 1,25 мг; 150 Дж; 0,34 Вт | 5,03543 | 35 | 13,23114 |
| 1,25 мг; 150 Дж; 0,51 Вт | 2,76150 | 40 | 9,23960 |
| 2,5 мг; 150 Дж; 0,51 Вт | 0,19700 | 40 | 3,76391 |
| 2,5 мг; 300 Дж; 0,51 Вт | -1,00000 | 40 | 0,00000 |
| Липосомальный амидоаминхлорин | | | |
| Контроль | 24,21476 | 63 | 24,92338 |
| 1,25 мг; 150 Дж; 0,34 Вт | -0,96933 | 45 | 0,20572 |
| 1,25 мг; 150 Дж; 0,51 Вт | -1,00000 | 51 | 0,00000 |
| 2,5 мг; 150 Дж; 0,51 Вт | -1,00000 | 51 | 0,00000 |
| 2,5 мг; 300 Дж; 0,51 Вт | -1,00000 | 90 | 0,00000 |

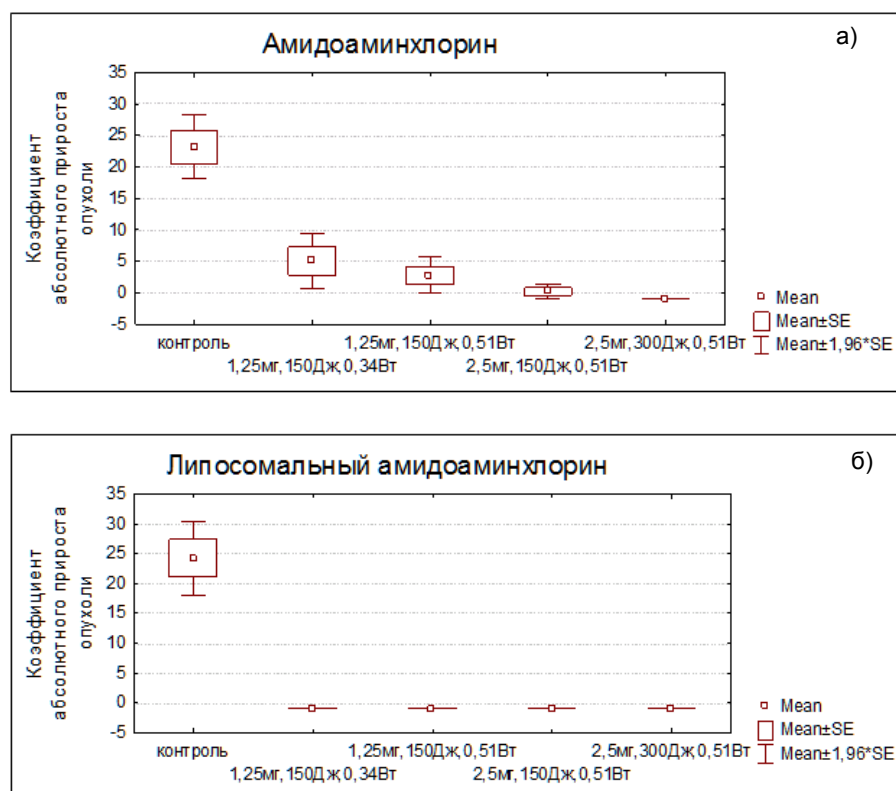


Рис. 1. На данных графиках показаны средние значения коэффициента абсолютного прироста опухоли, стандартная ошибка (\pm) и 95% доверительный интервал: амидоаминхлорин (а); липосомальный амидоаминхлорин (б).

Множественное сравнение групп проводили с помощью дисперсионного анализа, который проверяет нулевую статистическую гипотезу H_0 об отсутствии различий групп. В дисперсионном анализе ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису проверяет нулевую статистическую гипотезу H_0 об отсутствии различий групп по рангам. Медианный тест проверяет ту же нулевую гипотезу H_0 путём анализа генерируемых таблиц сопряжённости с использованием критерия χ^2 . В нашем исследовании при сравнении всех групп по средним рангам и по медианному тесту нулевая гипотеза отклоняется ($p < 0,001$) и следует принять альтернативную гипотезу о существовании различий групп. И далее проводили попарное сравнение групп.

Множественное попарное сравнение проводили методом Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Поправка Бонферрони хорошо работает, если число пар сравнений невелико. Если оно превышает 8, метод становится слишком «строгим», и даже весьма большие различия приходится признавать незначительными.

Поэтому сначала провели сравнение эффективности ФДТ внутри групп с ФС *амидоаминхлорином* и затем сравнение внутри групп с *липосомальным амидоаминхлорином*.

При сравнении четырёх групп (6 пар сравнений) установленный уровень достоверности различия $p \leq 0,05/6 = p \leq 0,008$.

Статистический анализ показал, что противоопухолевая эффективность ФДТ с *амидоаминхлорином* в группах 1, 2 достоверно отличается от группы 4, где у всех животных ПР опухоли (1-я группа – $p=0,003$; 2-я группа – $p=0,004$). Самая близкая группа по эффективности ФДТ с группой 4 – это группа 3 ($p=0,083$), и хотя различие недостоверно, но оно значительно отличается от группы 4.

Проведённый анализ с *липосомальным амидоаминхлорином* показал, что группы 2, 3 и 4 одинаковые. Эти группы с максимальной противоопухолевой эффективностью и они равны между собой ($p=1,000$). Эффективность ФДТ в группе 1, где ФДТ проводили с минимальными параметрами, незначительно отличается от остальных групп ($p=0,860$).

Затем выбрали наиболее эффективную группу и близкую к ней по эффективности с *амидоаминхлорином* и с *липосомальным амидоаминхлорином* и сравнили их между собой. Для сравнения с *липосомальным амидоаминхлорином* взяли группу 2 и близкую к ней группу 1. Для *амидоаминхлорина* – это группы 3 и 4. Таким образом, у нас для сравнения четыре группы, т.е. установленный уровень достоверной значимости остаётся прежний ($p=0,008$).

При данном сравнении 2-х ФС мы получили, что группа 2 с *липосомальным амидоаминхлорином* (1,25 мг/кг; 150 Дж/см²; 0,51 Вт/см²) равна по ингибирующему эффекту группе 4 с *амидоаминхлорином* (2,5 мг/кг, 300 Дж/см², 0,51 Вт/см²; $p=1,000$). Т.е. *липосомальный амидоаминхлорин* при снижении в 2 раза дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения вызывает равный противоопухолевый эффект с *амидоаминхлорином*.

А группа 1 с *липосомальным амидоаминхлорином* при минимальных параметрах проведения ФДТ (1,25 мг/кг; 150 Дж/см²; 0,34 Вт/см²) незначительно отличается по ингибирующему воздействию от групп с максимальной противоопухолевой эффективностью ФДТ (от группы 2 с *липосомальным амидоаминхлорином* и от группы 4 с *амидоаминхлорином*, где $p=0,860$).

Группа 3 с *амидоаминхлорином* (2,5 мг/кг; 150 Дж/см²; 0,51 Вт/см²) значительно, хотя и недостоверно, отличается по ингибирующему действию от групп с максимальной противоопухолевой эффективностью ФДТ (от группы 2 с *липосомальным амидоаминхлорином* и от группы 4 с *амидоаминхлорином* – $p=0,083$). И почти так же значительно отличается от группы 1 с *липосомальным амидоаминхлорином* (1,25 мг/кг; 150 Дж/см²; 0,34 Вт/см²; $p=0,103$).

Таким образом, противоопухолевая эффективность ФДТ с *липосомальным амидоаминхлорином* достоверно выше, чем с *амидоаминхлорином*.

Выводы

1. Установлено, что максимальная эффективность ФДТ с *амидоаминхлорином* в отношении саркомы М-1 наблюдается в дозе 2,5 мг/кг, при $E=300$ Дж/см² и $P_s=0,51$ Вт/см² лазерного излучения.

2. Показано, что максимальная эффективность ФДТ с *липосомальной формой амидоаминхлорина* в отношении саркомы М-1 наблюдается уже в дозе 1,25 мг/кг, при плотности энергии лазерного излучения 150 Дж/см² и $P_s=0,51$ Вт/см², т.е. *липосомальный амидоаминхлорин* при снижении в 2 раза дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения вызывает равный противоопухолевый эффект с *амидоаминхлорином*.

3. По всем проведённым исследованиям доказано явное преимущество *липосомального амидоаминхлорина* по противоопухолевой эффективности ФДТ в более малых дозах ФС и более щадящих параметрах лазерного облучения.

Литература

1. **Романко Ю.С.** Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 2005. 204 с.
2. **Михайловская А.А.** Сочетанный метод фотодинамической терапии и электрохимического лизиса саркомы М-1: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Обнинск, 2009. 101 с.
3. **Каплан М.А., Романко Ю.С.** Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004. № 1. С. 43-48.
4. **Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Сурова Л.В., Эпатова Т.В.** Фотодинамическая терапия ревматоидного артрита // Радиация и риск. 2014. Т. 23, № 1. С. 66-77.
5. **Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Третьякова Б.И., Таранец Т.А.** Базальноклеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2004. № 6. С. 6-10.
6. **Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С.** Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» // Альманах клинической медицины. 2007. № 15. С. 283-288.
7. **Каплан М.А., Пономарев Г.В., Баум Р.Ф., Романко Ю.С., Мардынская В.П., Малыгина А.И.** Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии саркомы М-1 у крыс // Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т. 2, № 4. С. 23-30.
8. **Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В.** Механизмы действия фотодинамической терапии с фотодитазином на саркому М-1 // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, № 3. С. 232.
9. **Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Михина Л.Н., Фомина Н.К., Малыгина А.И., Ингель И.Э.** Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую эффективность фотодинамической терапии с фотодитазином // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, № 2. С. 46-54.
10. **Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В.** Атлас фотодинамической терапии. М.: Литтера, 2015. 320 с.
11. **Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н., Фомина Н.К., Михина Л.Н., Малыгина А.И., Ингель И.Э.** Действие фотодинамической терапии на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 // Лазерная медицина. 2005. Т. 9, № 4. С. 41-47.
12. **Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В.** Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск. 2013. Т. 22, № 3. С. 115-123.
13. **Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю., Афонин А.В., Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Хлебникова А.Н., Таранец Т.А., Королева Л.П., Кладова А.Ю., Челюканова М.В., Козлова Е.С.** К проблеме лечения базалиомы кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 4-9.
14. **Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Коренев С.В., Прокофьев А.А.** Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи (сообщение 1) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 2. С. 4-10.
15. **Романко Ю.С., Коренев С.В., Попучиев В.В., Вайсбейн И.З., Сухова Т.Е.** Основы фотодинамической терапии. Калининград, 2010. 136 с.
16. **Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В.** Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18, № 1. С. 7-15.
17. **Смирнова З.С., Кубасова И.Ю., Макарова О.А.** Доклиническое изучение липосомальной лекарственной формы фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т. 2, № 4. С. 40-45.

18. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Романко Ю.С., Бозаджиев Л. Л., Малыгина А.И., Дрожжина В.В. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных //Лазерная медицина. 1998. Т. 2, № 2-3. С. 38-42.
19. Каплан М.А., Романко Ю.С., Мардынская В.П., Малыгина А.И., Бурмистрова Н.В., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.В. Разработка метода фотодинамической терапии с фотодитазином у экспериментальных животных с саркомой М-1 //Российский биотерапевтический журнал. 2004. Т. 3, № 2. С. 52.
20. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Южаков В.В., Бандурко Л.Н. Морфофункциональные особенности саркомы М-1 при фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин //Российский биотерапевтический журнал. 2004. Т. 3, № 2. С. 53.

Comparative analysis of antitumor efficiency of photodynamic therapy with amidoaminchlorine and liposomal form of amidoaminchlorine in experimental tumor M-1

Malygina A.I.¹, Mihaylovskaya A.A.¹, Ponomarev H.V.², Drozhzhina V.V.¹, Arhipova L.M.¹, Osipchuk J.S.¹

¹ A. Tsyb MRRC, Obninsk;

² Institute of Biomedical Chemistry, Moscow

The purpose of the study was to compare antitumor efficiency of photodynamic therapy with amidoaminchlorine and its liposomal form. The research was carried out with the use of experimental model sarcoma M-1 implanted in white female rats. One group of rats received amidoaminchlorine, the second group received liposomal form of the photosensitizer, parameters of laser radiation were identical. In 3.5 hours following intraperitoneal administration of amidoaminchlorine or its liposomal form the tumor was irradiated by laser. Antitumor efficiency of the treatment was evaluated on the 21 day by the index of absolute tumor growth inhibition. For data analysis statistical software "Statistica" was used. Analysis showed that amidoaminchlorine and its liposomal form are effective photosensitizers, however, the latter was more effective.

Key words: sarcoma M-1, photosensitizer, lazer, statistical analysis, amidoaminchlorine, liposomal form of amidoaminchlorine, complete tumor regression, antitumor efficiency, kinetics, laser power density.

References

1. Romanko Yu.S. *Fotodinamicheskaya terapiya bazal'nokletochnogo raka kozhi (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie)*. Diss. dokt. med. nauk [Photodynamic therapy basal cell skin cancer (experimentally-clinical research). Dr. med. sci. diss.]. Obninsk, 2005. 204 p.
2. Mihaylovskaya A.A. *Sochetannyi metod fotodinamicheskoy terapii i elektrokhimicheskogo lizisa sarkomy M-1*. Diss. kand. med. nauk [The combined method of photodynamic therapy, and electrochemical lysis sarcoma M-1. Kand. med. sci. diss.]. Obninsk, 2009. 101 p.
3. Kaplan M.A., Romanko Yu.S. Lazernaya fotodinamicheskaya terapiya (obzor, sostoyanie problemy i perspektivy) [Laser photodynamic therapy]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitacija – Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*, 2004, no. 1, pp. 43-48.
4. Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Surova L.V., Epatova T.V. Fotodinamicheskaya terapiya revmatoidnogo artrita [Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis]. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2014, vol. 23, no. 1, pp. 66-77.

Malygina A.I. – Senior Researcher, C. Sc., Biol.; Mihaylovskaya A.A.* – Head of Lab., C. Sc., Biol.; Drozhzhina V.V. – Researcher Assistant; Arhipova L.M. – Researcher; Osipchuk J.S. – Researcher Assistant. A. Tsyb MRRC. Ponomarev H.V. – Chief Researcher, D.Sc., Chem., Prof. Institute of Biomedical Chemistry.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga Region, Russia, 249036. Tel. (484) 399-30-26; e-mail: an_mikh@mail.ru.

5. **Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Molochkov V.A., Sukhova T.E., Tret'yakova B.I., Taranets T.A.** Bazal'no-kletochnyy rak kozhi: problemy lecheniya i sovremennyye aspekty fotodinamicheskoy terapii [Basal cell carcinoma of the skin: the problems of treatment and the current aspects of photodynamic therapy]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2004, no. 6, pp. 6-10.
6. **Taranets T.A., Sukhova T.E., Romanko Yu.S.** Fotodinamicheskaya terapiya bazal'no-kletochnogo raka kozhi s lokal'nym i vntrivennym ispol'zovaniem fotosensibilizatora khlorinovogo ryada «Foton» [Photodynamic therapy basal cell skin cancer with local and intravenous use chlorine series «Photolon»]. *Al'manah klinicheskoy meditsiny – Digest of Clinical Medicine*, 2007, no. 15, pp. 283-288.
7. **Kaplan M.A., Ponomarev G.V., Baum R.F., Romanko Yu.S., Mardynskaya V.P., Malygina A.I.** Izuchenie spetsificheskoy fotodinamicheskoy aktivnosti fotoditazina pri fotodinamicheskoy terapii sarkomy M-1 u krysov [Study of specific activity of photodynamic therapy in photodynamic Photoditazin sarcoma M-1 in rats]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal – Russian Journal of Biotherapeutic*, 2003, vol. 2, no. 4, pp. 23-30.
8. **Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V.** Mekhanizmy deystviya fotodinamicheskoy terapii s fotoditazinom na sarkomu M-1 [Mechanisms of action of photodynamic therapy with Photoditazin at sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 2004, vol. 8, no. 3, pp. 232.
9. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Mikhina L.N., Fomina N.K., Malygina A.I., Ingel' I.E.** Vliyanie plotnosti svetovoy energii na protivopukhlevuyu effektivnost' fotodinamicheskoy terapii s fotoditazinom [Influence of the density of light energy on the antitumor efficiency of photodynamic therapy Photoditazin]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 2005, vol. 9, no. 2, pp. 46-54.
10. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V.** *Atlas fotodinamicheskoy terapii* [Atlas photodynamic therapy]. Moscow, Littera, 2015. 320 p.
11. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N., Fomina N.K., Mikhina L.N., Malygina A.I., Ingel' I.E.** Deystvie fotodinamicheskoy terapii na rost i funktsional'nuyu morfologiyu sarkomy M-1 [Action photodynamic therapy on the growth and functional morphology of sarcoma M-1]. *Lazernaya meditsina – Laser Medicine*, 2005, vol. 9, no. 4, pp. 41-47.
12. **Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchiev V.V., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Goranskaya E.V.** Fotodinamicheskaya terapiya: rezul'taty i perspektivy [Photodynamic therapy: results and prospects]. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2013, vol. 22, no. 3, pp. 115-123.
13. **Molochkov V.A., Snarskaya E.S., Polyakov P.Yu., Afonin A.V., Sukhova T.E., Romanko Yu.S., Khlebnikova A.N., Taranets T.A., Koroleva L.P., Kladova A.Yu., Chelyukanova M.V., Kozlova E.S.** K probleme lecheniya bazaliom kozhi [To the treatment of skin basaliomas]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2005, no. 6, pp. 4-9.
14. **Sukhova T.E., Romanko Yu.S., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Korenev S.V., Prokof'ev A.A.** Vnutritkanevoy variant vvedeniya fotosensibilizatora pri fotodinamicheskoy terapii bazal'no-kletochnogo raka kozhi (soobshchenie 1) [Interstitial options for introducing of a photosensitizer in photodynamic therapy of basal cell skin cancer (report 1)]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2010, no. 2, pp. 4-10.
15. **Romanko Yu.S., Korenev S.V., Popuchiev V.V., Vaysbeyn I.Z., Sukhova T.E.** *Osnovy fotodinamicheskoy terapii* [Basics of photodynamic therapy]. Kaliningrad, 2010. 136 p.
16. **Kazantseva K.V., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Sukhova T.E., Prokof'ev A.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V.** Sarkoma Kaposi: patogeneza, klinika, diagnostika i sovremennyye printsipy lecheniya [Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinical features, diagnosis

- and modern principles of treatment]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 7-15.
17. **Smirnova Z.S., Kubasova I.Yu., Makarova O.A.** Doklinicheskoe izuchenie liposomal'noy lekarstvennoy formy fotosensibilizatora dlya fotodinamicheskoy terapii [Preclinical study of efficiency of the liposomal dugs formulation of photosens for photodynamic therapy]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej – Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*, 2003. vol. 2, no. 4, pp. 40-45.
 18. **Kaplan M.A., Nikitina R.G., Romanko Yu.S., Bozadzhiev L. L., Malygina A. I., Drozhzhina V.V.** Fotodinamicheskaya terapiya sarkomy M-1 u eksperimental'nykh zivotnykh [Photodynamic therapy for carcinoma M-1 in experimental animals]. *Lazernaja medicina – Laser Medicine*, 1998, vol. 2, no. 2-3, pp. 38-42.
 19. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Mardynskaya V.P., Malygina A.I., Burmistrova N.V., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.V.** Razrabotka metoda fotodinamicheskoy terapii s Fotoditazinom u eksperimental'nykh zivotnykh s sarkomoy M-1 [Development of methods for photodynamic therapy in experimental animals Photoditazin with sarcoma M-1]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal – Russian Journal of biotherapeutic*, 2004, vol. 3, no. 2, p. 52.
 20. **Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V., Yuzhakov V.V., Bandurko L.N.** Morfofunktsional'nye osobennosti sarkomy M-1 pri fotodinamicheskoy terapii s ispol'zovaniem fotosensibilizatora fotoditazin [Morphological and functional features sarcoma M-1 in photodynamic therapy using a photosensitizer Photoditazin]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal – Russian Journal of Biotherapeutic*, 2004, vol. 3, no. 2, p. 53.