

© С.В. Валуева^{1,2}, А.В. Панченко¹, П.Ю. Морозова^{1,2}, А.Л. Семенов¹,
А.Б. Данилова¹, С.С. Круглов¹

Фотодинамическая терапия с применением трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Svetlana V. Valueva^{1,2}, Andrey V. Panchenko¹, Polina Yu. Morozova^{1,2},
Alexander L. Semenov¹, Anna B. Danilova¹, Stepan S. Kruglov¹

In vitro and *in vivo* Evaluation of Three-Component Nanosystem for Photodynamic Therapy Containing Selenium Nanoparticles with Cellulose Graft Copolymer and Radachlorine

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²National Research Centre “Kurchatov Institute” — Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov — Institute of Macromolecular Compounds, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Сравнительная оценка модифицированной формы радахлорина для фотодинамической терапии в виде инновационной гибридной трехкомпонентной наносистемы (ГТН) на основе наночастиц селена и целлюлозного графт-сополимера.

Материалы и методы. Использованы культуры клеток солидных опухолей пациентов: рак мочевого пузыря 587 BICan TVV, рак легкого 1014 LC PNS и меланома кожи 929 mel SVU. Мышам BALB/c (48 самок и 28 самцов) переносили карциному Эрлиха и аденокарциному толстой кишки АКАТОЛ. Культуры клеток наблюдали в анализаторе реального времени xCELLigence, вносили фотосенсибилизаторы (ГТН и радахлорин) в концентрациях по радахлорину 5 и 20 мкг/мл. Регистрировали изменение роста клеток по параметру «клеточный индекс». У мышей при достижении опухоли линейного размера 10 ± 1 мм вводили фотосенсибилизаторы внутривенно в дозе по радахлорину 5 мг/кг. Проводили фотоактивацию лазерным излучением длиной волны 662 нм при дозе 5 Дж/см² через 24 ч инкубации для культур и 300 Дж/см² через 6 ч после инъекции для опухолей.

Результаты. В культурах опухолевых клеток темновая токсичность не наблюдалась для обеих форм фотосенсибилизаторов. Фотоактивация лазерным излучением приводила к гибели клеток (резкое снижение клеточного индекса). Происходила остановка пролиферации клеточных культур рака мочевого пузыря и меланомы в зависимости от концентрации фотосенсибилизаторов, а в отношении рака легкого наблюдали возобновление роста клеток. Таким образом, реакция клеточных культур на фотодинамическое воздействие с радахлорином или ГТН была однотипной, при этом культура клеток рака легкого обладала относительно резистентностью к процедуре без различий для двух фотосенсибилизаторов. Фотодинамическое воздей-

Aim. The purpose of this study presents a comparative evaluation of a modified Radachlorin formulation for photodynamic therapy using an innovative hybrid tri-component nanosystem (HTN) incorporating selenium nanoparticles and a cellulosic graft copolymer.

Materials and Methods. Patient-derived solid tumor cell lines included bladder cancer (587 BICan TVV), lung cancer (1014 LC PNS), and skin melanoma (929 mel SVU). BALB/c mice (48 female, 28 male) were inoculated with Ehrlich carcinoma and ACATOL colon adenocarcinoma. Real-time cell analysis was performed using the xCELLigence system. Photosensitizers (HTN and Radachlorin) were administered at concentrations equivalent to 5 and 20 µg/mL Radachlorin. Cellular responses were quantified using the cell index parameter. *In vivo*, photosensitizers were administered intravenously (5 mg/kg Radachlorin equivalent) when tumors reached 10 ± 1 mm. Photoactivation employed 662 nm laser irradiation at 5 J/cm² (24h post-incubation for cells) and 300 J/cm² (6h post-injection for tumors).

Results. Both photosensitizers demonstrated no dark toxicity in tumor cell cultures. Laser activation induced significant cell death (sharp cell index decrease). Concentration-dependent proliferation inhibition was observed in bladder cancer and melanoma cultures, while lung cancer cells exhibited regrowth capacity. Cellular responses to photodynamic treatment were consistent between Radachlorin and HTN, with lung cancer cells showing relative resistance to both agents. *In vivo* studies revealed comparable efficacy between HTN and Radachlorin across tumor models, with ACATOL adenocarcinoma demonstrating lower sensitivity. Ehrlich carcinoma-bearing mice showed statistically significant survival improvement. Complete responses were observed in one female mouse with

ствие *in vivo* имело сходную эффективность между ГТН и радахлорином на обеих опухолевых моделях, с меньшей чувствительностью аденокарциномы АКАТОЛ. У мышей с карциномой Эрлиха было отмечено статистически значимое увеличение выживаемости животных. Полный ответ наблюдали у одной мыши самки с карциномой Эрлиха и одной мыши самки с аденокарциномой АКАТОЛ при применении в качестве фотосенсибилизатора селенсодержащей наносистемы, без статистически значимых различий с радахлорином.

Выводы. Изученная гибридная селенсодержащая наносистема с полимерным носителем перспективна для применения во флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии опухолей.

Ключевые слова: трехкомпонентные наносистемы; наночастицы селена; радахлорин; фотодинамическая терапия; культура клеток; опухоль; мышь

Для цитирования: Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Круглов С.С. Фотодинамическая терапия с применением трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2489

✉ Контакты: Круглов Степан Сергеевич, oncokss@gmail.com

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это малоинвазивный метод лечения злокачественных новообразований, основанный на взаимодействии молекулы фотосенсибилизатора (ФС), света определенной длины волны и кислорода, что ведет к повреждению опухолевой клетки в результате фотохимических реакций. Метод предполагает системное или местное введение ФС в организм, его избирательное накопление в опухоли и последующее локальное воздействие светом. Благодаря малой инвазивности процедуры и незначительному общетоксическому воздействию метод занимает свое место в лечении злокачественных новообразований, там, где классические способы лечения неприменимы или применимы с ограничениями. Накапливаются исследования, указывающие на высокую эффективность сочетания классических способов лечения опухолевой патологии и ФДТ. Однако метод ФДТ не лишен недостатков. Они обусловлены ограниченной глубиной проникновения света в ткани организма (ФДТ применима для поверхностных или доступных эндоскопически небольших опухолей), недостаточной селективностью накопления ФС, зависимостью от концентрации кислорода в опухолевой ткани (для многих опухолей характерно гипоксическое состояние), возможной резистентностью опухоли и болевым ощущением во время проведения процедуры. С этим связаны непрекращающиеся исследования, направленные на создание новых ФС или их форм, модификацию и комбинацию ФДТ с другими методами для увеличения эффективности лечения злокачественных новообразований [1].

Ehrlich carcinoma and one with ACATOL adenocarcinoma using the selenium-containing nanosystem as a photosensitizer, though without statistical significance versus Radachlorin.

Conclusion. The investigated hybrid selenium-polymer nanosystem shows significant promise for fluorescence-guided diagnosis and photodynamic therapy applications in oncology.

Keywords: tri-component nanosystems; selenium nanoparticles; Radachlorin; photodynamic therapy; cell culture; tumor; mouse

For Citation: Svetlana V. Valueva, Andrey V. Panchenko, Polina Yu. Morozova, Alexander L. Semenov, Anna B. Danilova, Stepan S. Kruglov. *In vitro* and *in vivo* Evaluation of Three-Component Nanosystem for Photodynamic Therapy Containing Selenium Nanoparticles with Cellulose Graft Copolymer and Radachlorine. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2489

Одно из направлений увеличения эффективности ФДТ заключается в создании наноформ ФС, которое направлено на усиление накопления ФС и его селективности в отношении злокачественных клеток, а также на усиление фотоактивности. В данном исследовании проведена экспериментальная оценка нового соединения: трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и фотосенсибилизатора радахлорина. Выбор такой наносистемы был обусловлен возможностью ее использования для пассивной доставки в опухоль и собственным противоопухолевым действием селена, механизмы которого подробно рассмотрены в обзоре [2]. Цель исследования — оценка способности фотодинамической терапии с трехкомпонентной наносистемой на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина ингибировать рост опухолей с использованием модельных систем *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы

Препараты и вещества. В работе использовали гибридную тройную наносистему (ГТН) на основе радахлорина (PX), наночастиц селена (Se0) и полимерного носителя в виде амфифильной молекулярной щетки с целлюлозной основной цепью. ГТН получена путем двухстадийного синтеза: первый этап — стабилизация наночастиц селена и полимерного носителя, второй этап — введение препарата Радахлорин (ООО «Рада-Фарма», Россия). Подробные характеристики ГТН описаны ранее [3]. В качестве контрольного фотосенсибилизатора использова-

ли РХ, серия 30724 (годен до 12.2026) в виде готовой лекарственной формы (раствор 3,5 мг/мл). При введении РХ в состав ГТН его конечная расчетная концентрация составила 1 мг/мл.

Клеточные культуры. Использованы культуры клеток солидных опухолей, выделенных из операционного материала пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: рак мочевого пузыря (РМП) 587 BICan TVV, рак легкого (РЛ) 1014 LC PNS, меланома кожи (МК) 929 mel SVU. Культивирование опухолевых клеток осуществляли по методу R.I. Freshney (2010) с собственными модификациями [4]. После механической дезагрегации опухолевых фрагментов с использованием медиконов и медимашин (Agilent Technologies, США) малигнизированные клетки культивировали в пластиковых флаконах (Falcon, США) в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 20 %-ной эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Биолот, Россия) при 37 °C в инкубаторе с 5 % CO₂. При достижении монослоя культуры пересеивали с помощью смеси 0,1 %-ного трипсина (ПанЭко, Россия) и раствора версена (ПанЭко, Россия) в пропорции 1 : 1. Все культуры характеризовались высокой пролиферативной активностью и были пассированы не менее 10 раз.

Для анализа ростовых характеристик и жизнеспособности малигнизированных клеток под воздействием изучаемых веществ использовали клеточный анализатор в режиме реального времени xCELLigence® (ACEA Bioscience Inc., США). Прибор измеряет электрическое сопротивление сенсорных электродов, которое пропорционально числу клеток, прикрепляющихся к сенсорным датчикам, позволяющим осуществлять измерение роста клеток в различные временные интервалы. Электроды покрывают 70–80 % поверхности лунки планшета, что позволяет одновременно наблюдать в ней всю популяцию клеток. Изменения импеданса электрического тока под влиянием адгезии клеток с

течением времени характеризуются параметром «клеточный индекс» CI, который представляет собой соотношение импеданса в «нулевой» точке к импедансу в данной временной точке. Опухолевые клетки высевали в планшеты E-plate 16 (ACEA Bioscience Inc., США) в количестве 2×10^4 клеток на лунку. Затем через 24 ч (для РМП и МК) и через 6 сут (для РЛ) вносили РХ или ГТН путем замены культуральной среды, содержащей ФС в концентрациях 5 и 20 мкг/мл (в пересчете на РХ), через 24 ч инкубации и смены культуральной среды проводили фотоактивацию лазерным излучением с длиной волны 662 нм и дозой 5 Дж/см² (аппарат Алод, ООО «Алком медика», Россия) к планшету с клетками подводили лазерное излучение с помощью световода с линзой для наружного облучения (ООО «Полироник», Россия), которые формировали равномерное пятно в зоне воздействия размером 4,4 см (рис. 1). Мощность излучения составляла 0,2 Вт/см², расчетное время облучения — 6 мин. Фотоактивацию проводили в чистом помещении при отсутствии внешнего освещения. Далее планшеты возвращали в систему xCELLigence и вели наблюдение в течение 96–196 ч с оценкой пролиферации клеток по двум вышеуказанным параметрам. Режим облучения и концентрации препаратов подобраны исходя из литературных данных [5–8]. Концентрации ФС подобраны исходя из данных темновой токсичности по РХ, согласно которым доза до 80 мкг/мл не обладает этим эффектом [6].

Животные. Исследование проведено на мышах-самках (n = 48) и самцах (n = 28) линии BALB/c средней массой тела $21 \pm 0,4$ и $24,9 \pm 0,7$ г соответственно (филиал ФГБУН НЦБМТ ФМБА России — питомник лабораторных животных «Столбовая», Россия). Животных содержали в пластиковых клетках (тип II, Tecniplast, Италия) во внутреннем помещении со стандартизированными условиями (12 : 12-часовой режим искусственного освещения, приточно-вытяжная



Рис. 1. Воздействие лазерным излучением на культуру клеток в планшете E-plate 16
Fig. 1. Laser irradiation of cell cultures in E-plate 16

вентиляция, температура воздуха — 20–25 °С). Мыши получали комбинированный корм для содержания лабораторных грызунов (ООО «Провими», Россия) и питьевую воду *ad libidum*.

Моделирование опухолевого процесса. В исследовании применяли подкожно перевитые карциному Эрлиха и аденокарциному толстой кишки АКАТОЛ. Для получения опухолей из заморозки использовали по две мыши-донора: карциному Эрлиха вводили внутрибрюшинно и через 14 дней производили забор асцитной жидкости, содержащей опухолевые клетки, и перевивку мышам подкожно 0,1 мл 10 %-ной взвеси клеток в стерильном физиологическом растворе; АКАТОЛ перевивали подкожно и через 14 дней опухоль иссекали, готовили гомогенат клеток и проводили перевивку мышам подкожно в область задней правой лапы в виде 10 %-ной взвеси клеток в объеме 0,1 мл.

За день до перевивки у мышей депилировали участок кожи в области бедра правой лапы кремом для депиляции, что облегчало контроль введения опухолевых клеток и последующую визуализацию зоны перевивки при проведении фотоактивации. ФДТ выполняли при достижении опухолью наибольшего линейного размера опухоли 10 ± 1 мм. Всего были сформированы три группы животных (табл.). В эксперименте были взяты оба пола животных для получения усредненных данных об эффективности ФДТ с применением ГТН. Исходные вещества вводили в дозе 5 мг/кг по РХ, осуществляли разведение стерильным физиологическим раствором NaCl для введения в объеме 5 мл на 1000 г массы тела в хвостовую вену с помощью инсулинового шприца с размером иглы 26G. Через 6 ч после

введения РХ или ГТН к опухоли подвели лазерное излучение длиной волны 662 нм (аппарат Алод, ООО «Алком медика», Россия) с помощью световода с линзой для наружного облучения (ООО «Полироник», Россия), которая формировала равномерное пятно в зоне воздействия. Мощность излучения составляла от 0,6 до 1,0 Вт, доза облучения для всех животных — 300 Дж/см². Ежедневно на всем протяжении опыта проводили осмотр животных для выявления каких-либо признаков отклонения в состоянии здоровья. Два раза в неделю регистрировали размеры опухоли в мм, измеряли длину и ширину опухолевых узлов.

Объем опухоли рассчитывали в см³ по формуле:

$$V = (a \times b^2) / (2 \times 1000),$$

где: a — больший, b — меньший линейный размер опухолевого узла.

При достижении опухолью объема 3 см³ или в случае выявления умирающих животных (агональные животные, признаки физического страдания), их подвергали эвтаназии, которую проводили методом ингаляции CO₂.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.0. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Шапиро — Уилка. Для выявления межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ и анализ кривых выживаемости Каплана — Мейера с логранговым критерием. Результаты представлены в виде M (среднее) $\pm m$ (стандартная ошибка среднего). Значимыми различия считали при уровне $p < 0,05$.

Таблица. Распределение мышей BALB/c по группам

Название группы	Опухолевая модель	Вещество и доза	Количество, пол
1. Контроль	Карцинома Эрлиха	Без введения веществ	4 самца, 8 самок
	АКАТОЛ		5 самцов, 7 самок
2. Радахлорин	Карцинома Эрлиха	Радахлорин, 5 мг/кг	5 самцов, 7 самок
	АКАТОЛ		5 самцов, 7 самок
3. ГТН	Карцинома Эрлиха	ГТН, 5 мг/кг (по Радахлорину)	4 самца, 8 самок
	АКАТОЛ		5 самцов, 7 самок

Table. Experimental group assignment of BALB/c mice

Group	Tumor model	Substance/Dose	Number (Sex)
1. Control	Ehrlich carcinoma	No treatment	4 male, 8 female
	ACATOL		5 male, 7 female
2. Radahlorin	Ehrlich carcinoma	Radahlorin, 5 mg/kg	5 male, 7 female
	ACATOL		5 male, 7 female
3. HTN	Ehrlich carcinoma	HTN, 5 mg/kg (by Radahlorin)	4 male, 8 female
	ACATOL		5 male, 7 female

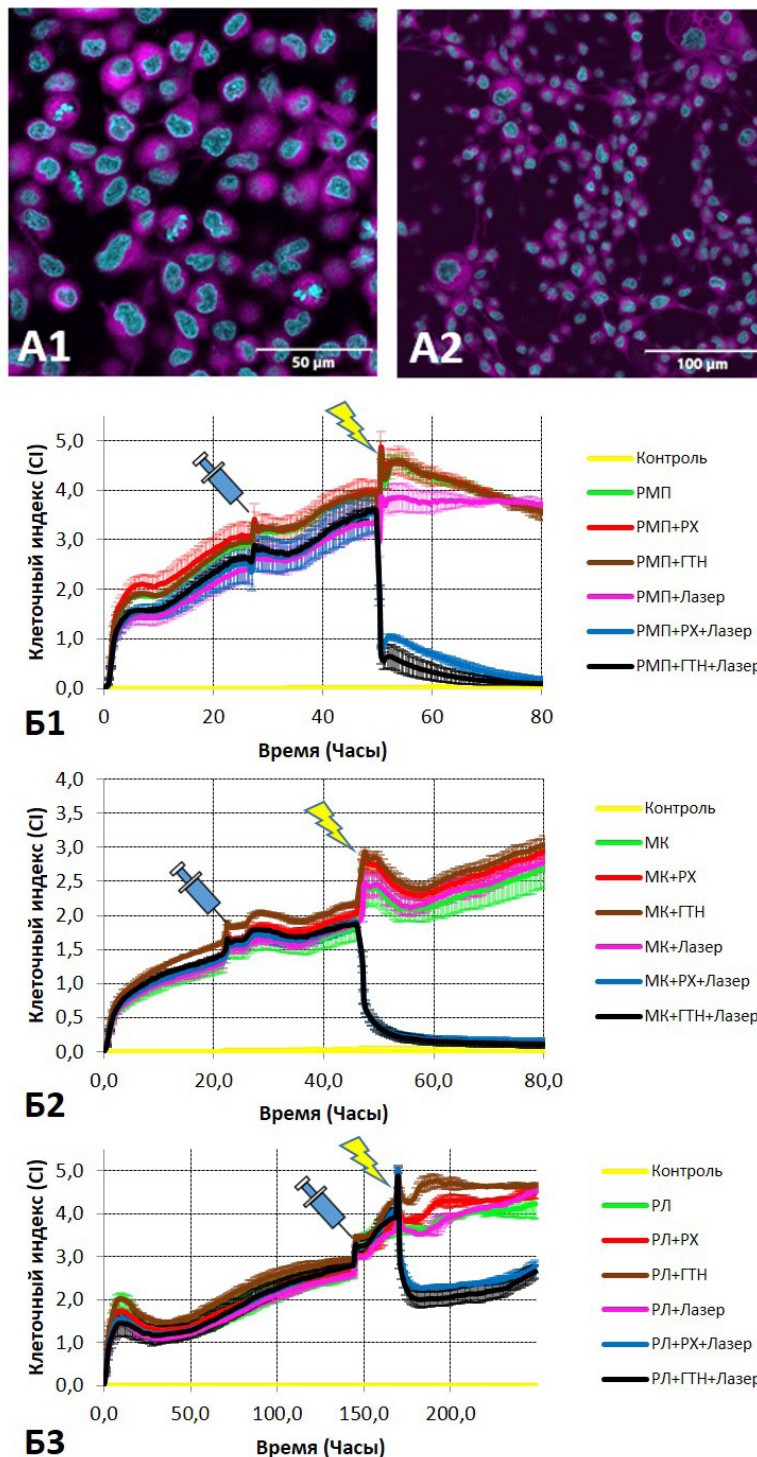


Рис. 2. Внутриклеточное накопление фотосенсибилизаторов и график роста клеток в аналитической системе xCELLigence.

Рис. 2, А — накопление фотосенсибилизаторов в цитоплазме клеток РМПИ 587 BICan TVV (конфокальный микроскоп, синий цвет — DAPI (ядра), пурпурный цвет — Cy5 (цитоплазматическая локализация фотосенсибилизатора), 1 — РХ, 2 — ГТН).

Рис. 2, Б — график изменения клеточного индекса (CI) клеточных культур с добавлением радахлорина и ГТН в концентрации 20 мкг/мл (момент внесения обозначен фигурой шприца); 1 — культура РМПИ, 2 — культура МК, 3 — культура РЛ. Контроль — среда DMEM/F12 без клеток. Интактные клеточные культуры обозначены РМПИ, МК или РЛ. «РХ», «ГТН» и «Лазер» означают добавление РХ, ГТН и/или лазерного излучения (момент проведения лазерного воздействия обозначен фигурой молнии)

Fig. 2. Intracellular photosensitizer accumulation and cell growth kinetics in the xCELLigence analytical system

Fig. 2, A. Cytoplasmic accumulation of photosensitizers in bladder cancer cells (587 BICan TVV) visualized by confocal microscopy.

Blue: DAPI (nuclear staining); Purple: Cy5-labeled photosensitizers (cytoplasmic localization). (1) Radachlorin; (2) Hybrid Tri-component Nanosystem (HTN).

Fig. 2, B. Real-time cell index (CI) monitoring of cancer cell cultures following treatment with 20 μg/mL Radachlorin ("PX") or HTN ("ГТН"). Syringe symbol indicates photosensitizer addition. Cell lines: (1) Bladder cancer ("PMIP"); (2) Melanoma ("МК"); (3) Lung cancer ("РЛ"). Controls ("Контроль"): DMEM/F12 medium (acellular baseline) and untreated cell cultures. Intact cell cultures are designated "PMIP", "МК", or "РЛ". "РХ", "ГТН", and "Лазер" mean the addition of Radachlorin, GTN, and/or laser radiation (lightning symbol denotes 662 nm laser irradiation)

Результаты

По результатам сравнительного анализа *in vitro* нами ранее установлено, что РХ и ГТН способны накапливаться в цитоплазме опухолевых клеток, при этом они не оказывают токсического действия и не вызывают сами по себе клеточную гибель (рис. 2, А) [9]. В данном исследовании при оценке параметра СИ в течение 24 ч инкубации от внесения ФС и до смены среды перед фотоактивацией темновая токсичность не наблюдалась как в группах с добавлением различных доз РХ, так и в группах с ГТН. Фотоактивация лазерным излучением приводила к заметной гибели клеток и остановке пролиферации клеточной культуры РМП и МК, что отражалось в резком уменьшении параметра СИ сразу после воздействия лазером и с последующей его стабилизацией до окончания наблюдений (рис. 2, Б). При наблюдении за культурой РЛ наблюдали менее выраженное снижение СИ и дальнейшее его увеличение. Таким образом, при одних и тех же параметрах облучения и концентрациях препаратов детектировали различия в реакции злокачественных клеток разных нозологий: зафиксирована относительная резистентность к воздействию ФДТ клеток РЛ.

Воздействие РХ и ГТН было однотипным для культур РМП и МК. Для культуры МК при использовании РХ в концентрации 20 мкг/мл СИ к 80 ч наблюдения составил $0,15 \pm 0,05$, при использовании ГТН в этой же концентрации — $0,11 \pm 0,05$, при этом для контрольной культуры МК данный показатель находился на уровне $2,68 \pm 0,27$. Для культуры РМП значения СИ составили $0,16 \pm 0,07$ и $0,10 \pm 0,07$ соответственно для РХ и ГТН при контрольном показателе $3,57 \pm 0,07$. При применении в концентрации 5 мкг/мл наблюдали меньшее снижение СИ, без различий между РХ и ГТН (данные не приведены). Таким образом, подавление роста клеток имело дозовую зависимость.

Проведение ФДТ *in vivo* обладало сходной эффективностью при сравнении ГТН и РХ (рис. 3) на обеих опухолевых моделях. Аденокарцинома АКАТОЛ оказалась менее чувствительной к ФДТ, что проявлялось в меньшем отставании объемов опухолей и отсутствием значимого изменения выживаемости в сравнении с контролем. При выполнении ФДТ у мышей с карциномой Эрлиха наблюдали статистически значимое увеличение выживаемости животных при применении критерия для эвтаназии по достижении опухоли 3 см³.

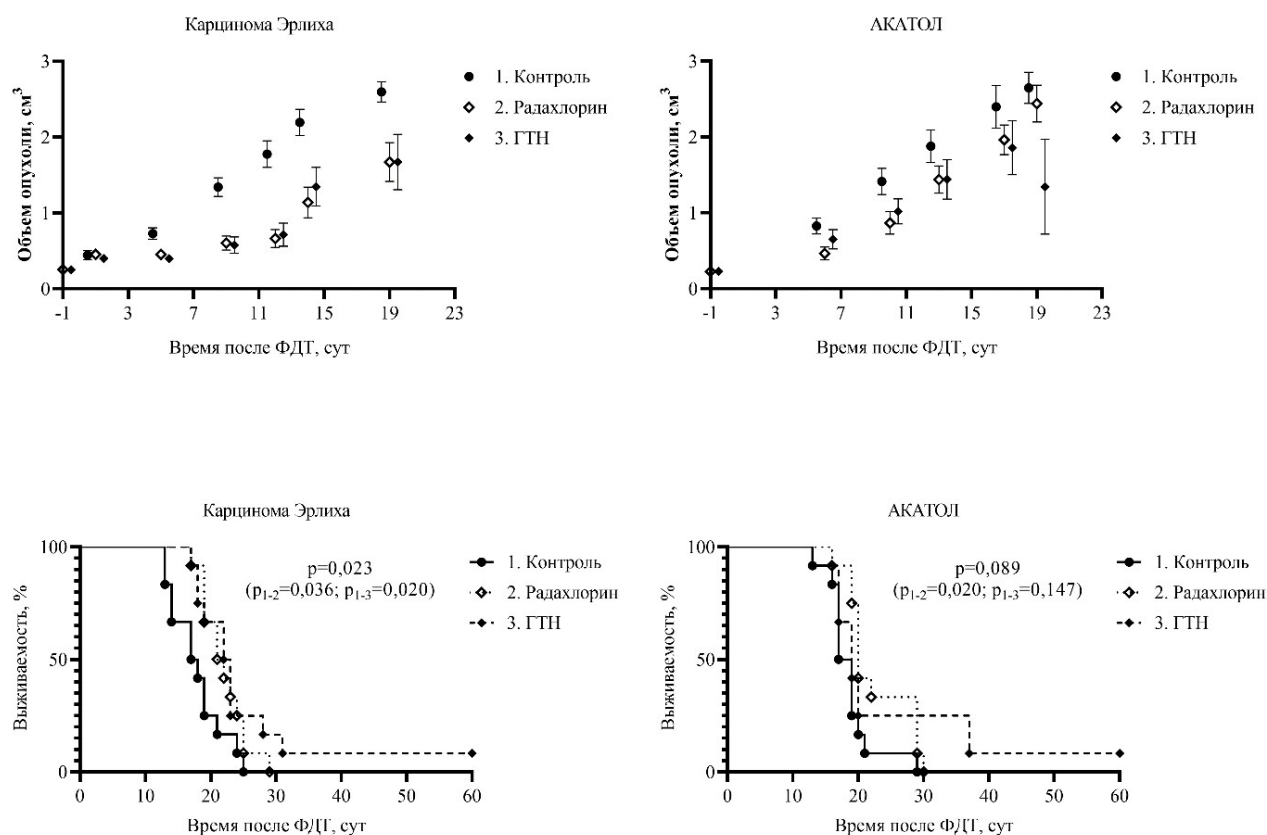


Рис. 3. Изменение объема опухоли и выживаемость мышей BALB/c разных групп с карциномой Эрлиха и аденокарциномой АКАТОЛ при проведении фотодинамической РХ или ГТН

Fig. 3. Tumor volume dynamics (upper planes) and survival (lower planes) in BALB/c mice of different groups with Ehrlich carcinoma (left) and AKATOL adenocarcinoma (right) after photodynamic therapy by Radachlorin ("PX") and HTN ("GTH")

Обсуждение

Эффективность ФДТ при использовании ГТН была сопоставима в сравнении со свободным РХ как на культурах клеточных линий, так и у мышей с карциномой Эрлиха и аденокарциномой АКАТОЛ. Темновая токсичность препаратов в эксперименте *in vitro* с наблюдением в реальном времени на анализаторе xCELLigence® не была выявлена; таким образом, повреждение клеток до выполнения фотоактивации не происходило. Это может косвенно указывать на одинаковые профили темновой токсичности свободного РХ и в составе трехкомпонентной наносистемы. В экспериментах *in vitro* обнаружена устойчивость к ФДТ клеточной линии РЛ по сравнению с клетками РМП и МК в тех же условиях проведения ФДТ. Данный факт свидетельствует о различной чувствительности клеточных линий, что было продемонстрировано в исследованиях других научных коллективов [6, 10]. В целом, по результатам оценки *in vitro*, можно заключить, что воздействие РХ и ГТН было однотипным. Выполнение опытов *in vivo* с карциномой Эрлиха и аденокарциномой АКАТОЛ также показало различную чувствительность этих опухолей. Большей чувствительностью обладала карцинома Эрлиха. Полный ответ после ФДТ наблюдали у одной мыши-самки с карциномой Эрлиха и одной мыши-самки с аденокарциномой АКАТОЛ при применении в качестве ФС селеносодержащей наносистемы, но не в случае РХ, что требует дальнейшей оценки. Ожидалось, что применение селена в основе наночастиц ГТН приведет к усилению избирательного, без затрагивания здоровых клеток, торможения роста злокачественных клеток. Свойство подавлять рост опухолевых клеток присуще наноформам данного металлоида [2, 11]. Ранее мы показали, что введение РХ в ГТН позволило получить преимущество в виде реализации механизма пассивной доставки в опухоль и обеспечения замедления выведения из опухоли [9]. Однако значимого увеличения противоопухолевого эффекта при проведении ФДТ в сравнении РХ и ГТН не наблюдали. Возможно, описанный выше полный ответ у мышей был обусловлен подобным действием селена в составе ГТН. Нельзя исключить, что данный результат мог носить и случайный характер. Таким образом, можно заключить, что эффективность ФДТ с применением ГТН не уступала таковой в случае РХ или даже была выше.

Заключение

Изученная гибридная селеносодержащая наносистема с полимерным носителем перспективна

для применения во флуоресцентной диагностике и ФДТ опухолей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №24-25-00413 «Разработка новых селеносодержащих противоопухолевых препаратов для фотодинамической терапии».

Funding

This research was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 24-25-00413, "Development of Novel Selenium-Containing Anticancer Agents for Photodynamic Therapy").

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 12 от 30.05.2024).

Compliance with the rules of bioethics

All animal procedures were conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). The study protocol was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 12, May 30, 2024).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Валуева С.В. — идея исследования, критический просмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

Панченко А.В. — анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;

Морозова П.Ю. — синтез наносистемы, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных;

Семенов А.Л. — проведение экспериментов на животных, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;

Данилова А.Б. — проведение экспериментов на культурах клеток, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;

Круглов С.С. — проведение экспериментов на животных, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Valueva S.V.: Study conception, critical revision, final approval;

Panchenko A.V.: Data analysis/interpretation, manuscript drafting, final approval;

Morozova P.Yu.: Nanosystem synthesis, data collection/processing, statistical analysis;
 Semenov A.L.: Animal experimentation, data collection/processing, statistical analysis, figure preparation;
 Danilova A.B.: Cell culture experiments, data collection/processing, statistical analysis, figure preparation;
 Kruglov S.S.: Animal experimentation, data collection/processing, statistical analysis, figure preparation.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Церковский Д.А., Протопопов Е.Л., Ступак Д.С. Основные аспекты применения фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии. Онкологический журнал. 2019; 13: 2(50): 79–99. EDN: TEAUMD.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_41040502_87247292.pdf. [Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. The basic aspects of the application of photosensitizing agents in photodynamic therapy. *Oncological Journal*. 2019; 13: 2(50): 79–99.-EDN: TEAUMD.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_41040502_87247292.pdf (in Rus)].
2. Anjum S., Hashim M., Imran M., et al. Selenium nanoparticles in cancer therapy: Unveiling cytotoxic mechanisms and therapeutic potential. *Cancer Reports*. 2025; 8(6): e70210. DOI: <https://doi.org/10.1002/cnr.720210>. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40452566/>.
3. Valueva S.V., Krasnopeeve E.L., Borovikova L.N., Morozova P.Yu., Sokolova M.P., Melenevskaya E.Yu., Yakimansky A.V. Triple Nanosystems Based on Amphiphilic Molecular Brushes, Selenium Nanoparticles and Photosensitizer: Synthesis, Spectral, and Morphological Characteristics. *Nanobiotechnology reports* 2024; 19(1): 108–115.-EDN CUIQQC.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S2635167623601250>.
4. Freshney R.I., Culture of animal cells: A manual of basic technique and specialized applications, Wiley. 2010; 1st ed. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470649367>.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470649367>.
5. Belashov A.V., Zhikhoreva A.A., Belyaeva T.N., et al. Machine learning assisted classification of cell lines and cell states on quantitative phase images. *Cells*. 2021; 10(10): 2587.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10102587>.
6. Zhikhoreva A.A., Belashov A.V., Belyaeva T.N., et al. Comparative analysis of Radachlorin accumulation, localization, and photobleaching in three cell lines by means of holographic and fluorescence microscopy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2022; 39: 102973.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102973>.
7. Yurt F., Ince M., Colak S.G., et al. Investigation of in vitro PDT activities of zinc phthalocyanine immobilised TiO₂ nanoparticles. *Int J Pharm*. 2017; 524 (1-2): 467–474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.050>.
8. Belashov A.V., Zhikhoreva A.A., Salova A.V., et al. Analysis of Radachlorin localization in living cells by fluorescence lifetime imaging microscopy. *J Photochem Photobiol B*. 2023; 243: 112699. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphoto-biol.2023.112699>.
9. Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., et al. Оценка возможности применения гибридных трехкомпонентных наносистем на основе наночастиц селена, графт-сополимеров и Радахлорина для направленной доставки в опухоль. *Вопросы онкологии*. 2025; 70(6): 1068–1076.-EDN GRIJII.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1068-1076>. [Valueva S.V., Panchenko A.V., Morozova P.Yu., et al. Evaluation of the potential of hybrid tri-component nanosystems based on selenium nanoparticles, graft copolymers and radachlorin for targeted tumor delivery. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 70(6): 1068–1076.-EDN GRIJII.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1068-1076> (In Rus)].
10. Casas A., Venosa G.D., Hasan T., Batlle A. Mechanisms of resistance to photodynamic therapy. *Current Medicinal Chemistry*. 2011; 18: 2486.-DOI: <https://doi.org/10.2174/092986711795843272>.
11. Dana P., Pimpha N., Chaipuang A., et al. Inhibiting metastasis and improving chemosensitivity via chitosan-coated selenium nanoparticles for brain cancer therapy. *Nanomaterials*. 2022; 12: 2606.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nano12152606>.

Поступила в редакцию / Received / 11.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Валерьевна Валуева / Svetlana V. Valueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9446-4233>; SPIN: 2515-4840; Researcher ID (WOS): I-3412-2017; Scopus Author ID: 6701533779.

Андрей Владимирович Панченко / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>; SPIN: 4741-1855; Researcher ID (WOS): B-7345-2016; Scopus Author ID: 51964396400.

Полина Юрьевна Морозова / Polina Yu. Morozova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3068-7838>; SPIN: 4718-1531; Researcher ID (WOS): G-6074-2015.

Александр Леонидович Семенов / Alexander L. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>; SPIN: 4301-8679; Researcher ID (WOS): S-1484-2016; Scopus Author ID: 16307589600.

Анна Борисовна Данилова / Anna B. Danilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-0386>; SPIN: 9387-8328; Researcher ID (WOS): H-7828-2014; Scopus Author ID: 7005563064.

Степан Сергеевич Круглов / Stepan S. Kruglov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4637>; SPIN: 6856-4572; Researcher ID (WOS): AAE-7628-2020; Scopus Author ID: 57214099322.

