

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИТТЕРБИЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ю.В. Алексеев<sup>1</sup>, И.П. Шилов<sup>2</sup>, О.В. Миславский<sup>1,3</sup>, А.В. Иванов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России, Москва

<sup>2</sup> ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, Фрязино

<sup>3</sup> Государственный научный центр Институт иммунологии ФМБА России, Москва

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

## PORPHYRIN YTTERBIUM COMPLEXES IN ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF ANTITUMOR THERAPY IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Yu.V. Alekseev<sup>1</sup>, I.P. Shilov<sup>2</sup>, O.V. Mislavskiy<sup>1,3</sup>, A.V. Ivanov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> O.K. Skobelkin Research and Practical Centre for Laser Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> V.A. Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Fryazino, Russia

<sup>3</sup> National Research Centre Institute of Immunology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> N.N. Blokhin National Medical Oncology Research Center, Moscow, Russia

### Реферат

**Цель:** Определение возможности применения иттербиевых комплексов порфиринов для оценки эффективности противоопухолевой терапии у экспериментальных животных по интенсивности люминесценции.

**Материал и методы:** Опыты по изучению острой токсичности были проведены на 105 мышах линий ВДФ и BALB/С обоих полов, одного возраста. Животных делили на группы в соответствии вводимым дозам препарата, а контрольным животным вводили в том же объеме физиологический раствор. В каждой группе, включая контрольную (интактные мыши), всего 7 групп, содержалось по 15 животных с массой тела от 21,0 до 23,5 грамм, разброс в группах составлял от 4 до 10 %, что соответствует норме при изучении острой токсичности. У животных в течение опыта оценивали изменение массы тела по отношению к исходной, отмечали гибель животных, подсчитывали количество лейкоцитов крови. Внутренние органы (печень, сердце, кишечник, селезенка, почки и др.) павших животных оценивали макроскопически при вскрытии. Исследование токсичности препарата – дикалиевая соль иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (Yb-ДМДП) проводили при его введении по 0,2 мл внутривенно и внутривенно. Опыты на мышах были проведены с дозами 400, 200, 150, 130, 100 мг/кг. Оценивали динамику массы тела, число лейкоцитов и выживаемость.

**Результаты:** При анализе динамики гибели животных установлено, что дозы более 200 мг/кг являются летальными LD100, 150 мг/кг соответствует LD50, а 100 мг/кг и ниже – нетоксичные дозы, соответственно они могут быть использованы для оценки эффективности противоопухолевой терапии у экспериментальных животных.

**Закключение:** Полученные данные позволяют предложить люминесцентную диагностику как новый объективный, сравнительно недорогой и несложный метод оценки эффективности противоопухолевой и, возможно, противовоспалительной терапии в эксперименте. Также этот метод может быть применен для диагностики и контроля за лечением ряда заболеваний в ветеринарной практике.

**Ключевые слова:** иттербиевые комплексы порфиринов, люминесцентная диагностика опухолей, оценка эффективности противоопухолевой терапии, токсичность иттербиевых комплексов порфиринов, препарат “Флюроскан”

### Abstract

**Purpose:** To find out potentials of porphyrin ytterbium complexes in assessing the effectiveness of anti-tumor therapy in experimental animals depending on the luminescence intensity.

**Material and methods:** 105 VDF and BALB/C mice of both sexes and the same age were used in the trial to study acute toxicity. Animals were divided into groups depending on the administered doses, while control animals received the same volume of saline. There were seven groups. Each group, including the control one (intact mice), had 15 animals weighing between 21.0 and 23.5 grams; range within groups was 4 to 10 %, which is normal for acute toxicity experiments. Throughout the trial, the following parameters were recorded: changes in the body weight relative to baseline, mortality and white blood cell count. Inner organs (liver, heart, intestines, spleen, kidneys, etc.) of dead animals were macroscopically examined at necropsy. To study the acute toxicity of 2,4-di( $\alpha$ -methoxyethyl)deutero-porphyrin IX Yb complex (dipotassium salt) (Yb-DMDP), preparation solution of 0.2 ml was injected intra-abdominally and intravenously. The following doses were studied in the experiment: 400, 200, 150, 130, and 100 mg/kg. Body weight changes, leukocyte counts, and survival were recorded.

**Results:** When analyzing the dynamics of animal mortality, it was found that doses greater than 200 mg/kg are lethal LD100, 150 mg/kg corresponds to LD50, and 100 mg/kg and below are non-toxic doses; accordingly, they can be used to assess the effectiveness of antitumor therapy in experimental animals.

**Conclusion:** The obtained findings allow to consider luminescent diagnostics as a new, objective, relatively inexpensive, and uncomplicated method for evaluating the effectiveness of antitumor and, possibly, anti-inflammatory therapy in experiment. This technique can also be used for diagnostics and monitoring of treatment in some diseases in veterinary practice.

**Key words:** porphyrin ytterbium complexes, tumor luminescent diagnostics, effectiveness of antitumor therapy, toxicity of porphyrin ytterbium complexes, Fluroscan

E-mail: ural377@mail.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2026-110-2-47-54>

## Введение

Оценка эффективности лечения привитых опухолей в эксперименте проводится для определения того, насколько успешно экспериментальное лечение влияет на рост и развитие опухоли, а также на общее состояние организма животного. Для этого используются различные методы, включая измерение объема опухоли и оценку её гистологической структуры.

Например, к методам оценки эффективности фотодинамической противоопухолевой терапии (ФДТ) относятся оценки по критериям, рекомендованным в руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [1, 2]:

1. По коэффициенту абсолютного прироста опухоли ( $K$ ). Для этого сначала вычисляют объемы опухолей по формуле:

$$V = 1/6 \times \pi \times d_1 \times d_2 \times d_3,$$

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

Коэффициент абсолютного прироста опухоли ( $K$ ) рассчитывают по формуле:

$$K = (V_t - V_0) / V_0,$$

где  $V_0$  – объем опухоли до воздействия,  $V_t$  – объем опухоли на определенный срок наблюдения.

2. По торможению роста опухоли:

Проводится определение 2–3 размеров опухоли у каждого животного в группе, после чего вычисляется объем ( $V$  мм<sup>3</sup>) опухоли по формулам:

$$V = a \times b \times c \text{ или } V = (a \times b)^2 / 2,$$

где  $a$ ,  $b$  и  $c$  – длина, ширина и высота опухолевого узла. Затем вычисляется средний объем опухоли в группе  $V_{\text{ср}}$ .

Степень торможения роста опухоли (ТРО) определяется по показателям ТРО и Т/С [3–5], вычисляемым по формулам:

$$\text{ТРО \%} = (V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}} \times 100 \%;$$

$$\text{Т/С \%} = (V_{\text{опыта}} / V_{\text{контроля}}) \times 100 \%,$$

где  $V$  – средний объем опухоли ( $\text{мм}^3$ ) в получавшей препарат и контрольной группах соответственно, на конкретный срок; Т – леченная группа; С – контрольная группа, Т/С – величина, обратная ТРО, используется в случаях, когда имеется стимуляция роста опухоли и во всех случаях лечения развившейся опухоли. Допустимо определять ТРО и Т/С, используя в качестве показателя среднюю массу опухоли у погибших и забитых в различные сроки исследования животных. ТРО и Т/С рассчитываются на 1, 7 и 14-е сут после окончания лечения. Значимый противоопухолевый эффект должен сохраняться не менее 7 сут.

При этом используются количественные критерии оценки ингибирующего эффекта на опухолях животных и количественные критерии оценки активности на ксенографтах опухолей человека.

3. Проводится оценка ингибирующего роста опухоли эффекта по логарифму погибших клеток.

4. Проводится оценка противоопухолевого эффекта по увеличению продолжительности жизни. Она проводится по окончании исследования и гибели всех животных. Определяется средняя продолжительность жизни (СПЖ, сут) в группе и вычисляются показатели увеличения продолжительности жизни (УПЖ %) ( $\text{УПЖ} = \text{Т/С} - 100$ ) и Т/С по формулам:

$$\text{Т/С \%} = (\text{СПЖ}_{\text{опыта}} / \text{СПЖ}_{\text{контроля}}) \times 100;$$

$$\text{УПЖ \%} = (\text{СПЖ}_{\text{опыта}} - \text{СПЖ}_{\text{контроля}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроля}} \times 100.$$

5. По проценту животных в группе с полной регрессией (ПР %) опухоли ( $K = -1,00$ ). За полную регрессию опухоли принимают отсутствие видимой и пальпируемой опухоли [2].

6. Оценка противоопухолевого эффекта также проводится по числу полных ремиссий и излечению от опухоли.

Подсчет числа полных ремиссий производится не ранее чем через 30 (лейкозы) или 60 сут (солидные опухоли, развивающиеся в брюшной полости гемобластозы), а подсчет

числа излеченных животных производится не ранее чем через 90 сут после окончания курса терапии. Отсутствие признаков опухолевого поражения определяют при патологоанатомическом вскрытии [2].

7. Контроль эффективности лечения проводится и гистохимическими методами на 21-е сут после сеанса ФДТ [6, 7].

8. Проводятся исследования по противоопухолевой активности фотосенсибилизаторов с измерением интенсивности их флуоресценции в опухолях. Большинство фотосенсибилизаторов способны флуоресцировать при введении в организм, что позволяет их детектировать при помощи лазерной контактной спектроскопии. Для возбуждения флуоресценции фотосенсибилизаторов используют лазеры с длиной волны генерации, соответствующей полосе поглощения в спектре возбуждения фотосенсибилизатора. Исследования начинают с использования терапевтической дозы фотосенсибилизатора. Если при этом высокая интенсивность флуоресценции в тканях не позволяет провести измерение специфического сигнала, дозу снижают. Специфическую флуоресценцию у интактных животных измеряют в извлеченных органах и тканях через 1, 7, 14 сут, 1, 1,5, 3 и 6 мес. Полученные данные позволяют оценить фармакокинетику фотосенсибилизатора и, в частности, длительность удержания фотоактивной формы соединения в коже, что позволяет прогнозировать его потенциальную кожную фототоксичность. У животных-опухоленосителей флуоресценцию измеряют в опухоли и окружающих нормальных тканях (коже и мышце) через 5 с, 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 24, 48 и 72 ч. Оценивают интенсивность нормированной флуоресценции ( $\Phi_n$ ) фотосенсибилизатора в тканях и рассчитывают отношение между  $\Phi_n$  в опухоли и в нормальных тканях, определяя, таким образом, показатели селективности накопления фотосенсибилизатора:  $\Phi_n \text{ опухоль} / \Phi_n \text{ кожа}$  и  $\Phi_n \text{ опухоль} / \Phi_n \text{ мышца}$ . Высокая селективность накопления в опухоли является одним из факторов, обеспечивающих наиболее избирательное поражение опухолевого очага при световом воздействии, а также может быть основанием для того, чтобы рассматривать данный фотосенсибилизатор как перспективный для флуоресцентной диагностики [2].

В то же время, метод флуоресцентной спектроскопии имеет и определенные недостатки: фототоксичность, снижение чувстви-

тельности метода из-за фоновой флуоресценции в области 600–750 нм.

Одним из новых подходов к разработке химических соединений для диагностики опухолей является применение комплексов иттербия с порфирином. Включение лантанида в структуру порфирина снижает фототоксичность вещества и сдвигает длину волны испускаемой флуоресценции из видимого диапазона в ближний инфракрасный. Это позволяет дифференцировать их от фоновой флуоресценции эндогенных веществ в видимом диапазоне.

Ранее было предложено использование для этих целей радиоактивного изотопа иттербия ( $Yb-169$ ) для скинтиграфии опухолей, причем отмечено, что этот метод может применяться наряду с флуоресцентным и люминесцентным методами [8].

Для люминесцентной диагностики опухолей и контроля за лечением ряда заболеваний в настоящее время уже используются гель «Флюороскан» (аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.510608) и лазерно-волоконный флуориметр (длина волны возбуждения  $\approx 405$  нм, область регистрируемой люминесценции 900–1100 нм), разработанный в ФИРЭ и ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН [9–14].

Однако регистрация люминесценции с использованием иттербиевых комплексов порфиринов (ИКП), входящих в состав геля «Флюороскан», может быть применена только при его поверхностном нанесении на кожу и слизистые оболочки, что значительно ограничивает применение ИКП при экспериментальных исследованиях у животных.

Поэтому, чтобы определить возможности применения ИКП для вышеуказанных целей, необходимо определить их концентрацию в растворах, не вызывающую побочных явлений и существенно не отличающуюся по токсичности от применяемых для флуоресцентной диагностики порфиринов.

Острая токсичность – вредное действие вещества, проявляющееся после однократного применения или повторного введения через короткие (не более 6 часов) интервалы в течение суток.

Целью изучения острой токсичности является определение переносимых, токсических и летальных доз применяемого вещества и причин наступления гибели животных.

Для этого мы и запланировали проведение описанных ниже экспериментов по выявлению токсичности ИКП.

## Материал и методы

Опыты по изучению острой токсичности были проведены на 105 мышах линий ВДФ и BALB/С обоих полов (примерно поровну), полученных из питомника «Столбовая» одного возраста. При прохождении 2-недельного карантина животных содержали в виварии в стационарных условиях, со свободным доступом к воде и сбалансированному по питательности брикетированному комбикорму. Животных взвешивали, индивидуально метили и делили на группы в соответствии вводимым дозам препарата, а контрольным животным вводили в том же объеме физиологический раствор. В каждой группе, включая контрольную (интактные мыши), всего 7 групп, содержалось по 15 животных с массой тела от 21,0 до 23,5 грамм, разброс в группах составлял от 4 до 10 %, что соответствует норме при изучении острой токсичности.

Проводили исследования токсичности раствора  $Yb$ -комплекса 2,4-ди( $\alpha$ -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (дикалиевая соль). Животных в течение опыта взвешивали (оценивали изменения массы тела по отношению к исходной), отмечали гибель животных, подсчитывали количество лейкоцитов крови (кровь забирали из хвостовой вены). Внутренние органы (печень, сердце, кишечник, селезенка, почки и др.) павших животных оценивали макроскопически при вскрытии. Данные представлены в таблице и графиках.

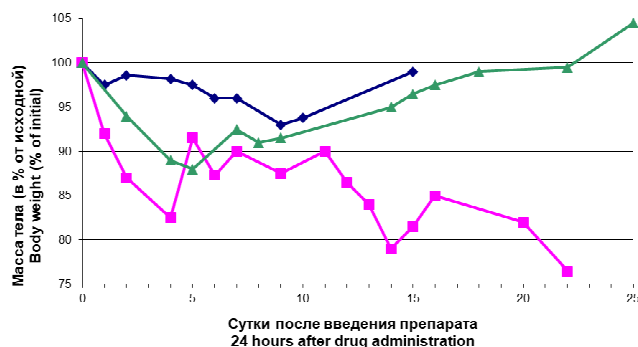
Поскольку дикалиевая соль  $Yb$ -комплекса 2,4-ди( $\alpha$ -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX ( $Yb$ -ДМДП) хорошо растворима, препарат растворяли в физиологическом растворе и вводили по 0,2 мл внутрибрюшинно и внутривенно (в/бр и в/в). Опыты на мышах были проведены с дозами 400, 200, 150, 130, 100 мг/кг.

## Результаты исследований

При введении дозы 400 мг/кг животные погибли в первые сутки. При макроскопическом исследовании выявлено: внутренние органы без видимых изменений, за исключением селезенки, которая уменьшена в размере.

При исследовании этого препарата также оценивали массу тела, число лейкоцитов и выживаемость.

Динамика массы тела (в процентах относительно исходной) в зависимости от времени и доз дикалиевой соли  $Yb$ -ДМДП при действии



**Рис. 1.** Влияние дикалиевой соли иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX на массу тела животных (100 % – исходная масса тела); здесь дозы: –♦– 150 мг/кг в/бр, –■– 200 мг/кг в/в, –▲– 150 мг/кг в/в

доз: 200 мг/кг в/в, 150 мг/кг в/бр и в/в, представлена на рис. 1.

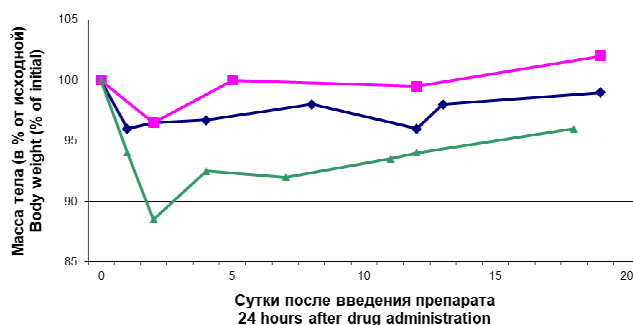
Динамика массы тела (в процентах относительно исходной) в зависимости от времени и доз дикалиевой соли Yb-ДМДП при действии доз: 100 мг/кг в/бр, 130 мг/кг в/бр и 150 мг/кг в/бр, представлена на рис. 2.

При введении всех доз отмечалось падение массы тела, но начиная с 5, 7-ых сут животные начинали набирать вес и к 12, 15-ым сут восстанавливали свой исходный вес, кроме дозы 200 мг/кг, при которой мыши похудели на 25 %.

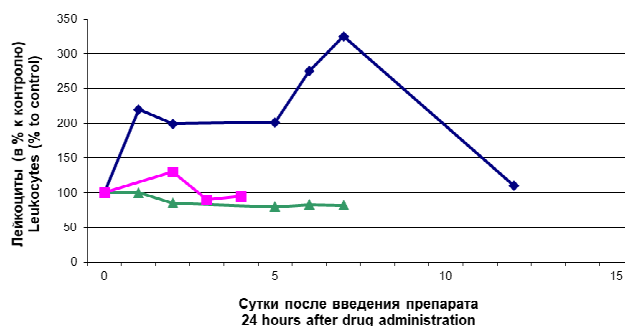
Динамика количества лейкоцитов в крови относительно контроля в зависимости от времени и доз дикалиевой соли Yb-ДМДП при действии доз 200 мг/кг в/в, 150 мг/кг в/бр и в/в, представлена на рис. 3. Отмечено, что влияние способа введения препарата – внутривенно и внутрибрюшинно – при одинаковых дозах сказывается лишь в ранние сроки. Естественно, что при внутривенном введении реакция организма более острая, чем при внутрибрюшинном.

Динамика количества лейкоцитов в крови относительно контроля в зависимости от времени и доз дикалиевой соли Yb-ДМДП при действии доз: 100 мг/кг в/бр, 130 мг/кг в/бр и 150 мг/кг в/бр, представлена на рис. 4.

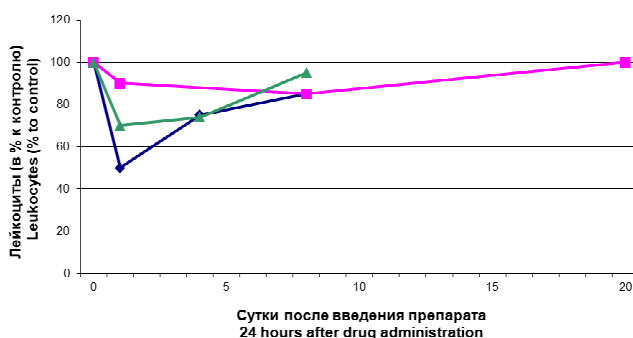
При исследовании динамики количества лейкоцитов в крови относительно контроля в зависимости от времени и доз дикалиевой соли Yb-ДМДП при действии различных доз можно отметить, что количество лейкоцитов не зависит от дозы и чаще в первые сутки наблюдается



**Рис. 2.** Влияние дикалиевой соли иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX на массу тела животных (100 % – исходная масса тела); здесь дозы: –♦– 100 мг/кг в/бр, –■– 130 мг/кг в/в, –▲– 150 мг/кг в/бр



**Рис. 3.** Влияние дикалиевой соли иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX на количество лейкоцитов в крови животных (контроль берется за 100 %); здесь дозы: –♦– 200 мг/кг в/в, –■– 150 мг/кг в/в, –▲– 150 мг/кг в/бр



**Рис. 4.** Влияние дикалиевой соли иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)дейтеропорфирина IX на количество лейкоцитов в крови животных (контроль берется за 100 %); здесь дозы: –♦– 100 мг/кг в/бр, –■– 130 мг/кг в/бр, –▲– 150 мг/кг в/бр

Таблица 1

**Гибель животных при введении иттербиевого комплекса 2,4-ди(α-метоксиэтил)  
дейтеропорфирина IX (дикалиевой соли)**

| Сутки      | 1                                          | 2    | 3    | 4    | 5    | 23   | 25   | Отношение (в %): число погибших/общее число |       |
|------------|--------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|---------------------------------------------|-------|
| Доза мг/кг | Отношение: число погибших/число оставшихся |      |      |      |      |      |      |                                             |       |
| 150 (в/бр) | 1/15                                       | 2/14 | 1/12 | 1/11 | 2/10 | 0/8  | 0/8  | 7/15                                        | 46.67 |
| 150 (в/в)  | 2/15                                       | 3/13 | 2/10 | 1/8  | 0/7  | 0/7  | 0/7  | 8/15                                        | 53.33 |
| 130 (в/бр) | 0/15                                       | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15                                        | 0     |
| 100 (в/бр) | 0/15                                       | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15 | 0/15                                        | 0     |
| 200 (в/в)  | 3/15                                       | 3/12 | 2/9  | 1/7  | 3/6  | 3/3  | –    | 15/15                                       | 100   |
| 400 (в/в)  | 15/15                                      | –    | –    | –    | –    | –    | –    | 15/15                                       | 100   |

лейкопения, чем лейкоцитоз (у одной группы при в/в введении дозы 200 мг/кг у части мышей был лейкоцитоз, а у другой – лейкопения). При дозе 150 мг/кг у некоторых животных число лейкоцитов соответствовало физиологической норме. В группе 200 мг/кг была более светлая кровь, в связи с этим у них были подсчитаны и эритроциты; отмечено снижение их до 65 %. В отдаленные сроки лейкоциты восстанавливались до физиологической нормы. Изменения массы тела и клеток крови, иллюстрируемые рисунками, отражают лишь наличие у Yb-ДМДП токсического компонента при определенных дозах, приводящего к гибели животных. Механизмы токсического воздействия Yb-ДМДП при данных способах введения могут являться предметом отдельного исследования.

Анализ динамики гибели животных представлен в табл. 1.

При анализе динамики гибели животных установлено, что дозы 200 мг/кг и более являются летальными по LD100, 150 мг/кг соответствует LD50, а 100 мг/кг – нетоксичная доза, такая доза и дозы ниже могут быть использованы для поставленных целей – люминесцентной диагностики.

При вскрытии павших животных макроскопически было отмечено, что мочевой пузырь и желудок раздуты, в сердце, вероятно, тромбы, обнаруживаются темные и светлые участки, селезенка уменьшена. Можно считать, что Yb-ДМДП (дикалиевая соль) оказывает токсическое действие на кроветворную систему.

## Обсуждение

Степень токсического действия дикалиевой соли Yb-ДМДП определяется величиной дозы в отношении массы тела. Лейкоцитоз, воз-

можно, обусловлен воспалительным процессом в месте введения препарата (в области хвостовой вены) или острым воспалительным процессом. Доза 200 мг/кг является LD100, 150 мг/кг соответствует LD50, а 100 мг/кг и меньше – нетоксичные дозы. Чувствительными органами являются мочевой пузырь, желудок, селезенка, кроветворная система. Гибель животных наступает с резким падением массы тела и изменением органов.

Таким образом, подходящим для диагностики в качестве опухолевого маркера является дикалиевая соль Yb-ДМДП, проявляющая токсические свойства, близкие к применяемым в практике фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики фотосенсибилизаторам. Например, LD50 для широко применяемого в клинике при фотодинамической терапии препарата “Радахлорин” составляет около 210 мг/кг.

Следует отметить, что, по-видимому, данный ИКП может быть применен не только в экспериментальной онкологии, но, например, для оценки эффективности противовоспалительных препаратов при моделировании воспалительных процессов, так как в приведенных выше работах отмечено накопление ИКП в очагах воспаления.

Представляет интерес изучение применения ИКП в ветеринарной практике для диагностики и контролем за лечением ряда заболеваний.

## Выводы

1. Установлено, что метод люминесцентной диагностики с ИКП может быть применен для оценки эффективности противоопухолевой терапии у экспериментальных животных.

2. Определены дозы ИКП, позволяющие проводить люминесцентную диагностику, которые не являются токсичными и не влияют на результаты оценки противоопухолевой активности.
3. Данный метод может быть использован для диагностики и контроля за лечением ряда заболеваний животных в ветеринарной практике.

## Список литературы

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под. ред. Р.У. Хабриева. М., 2005. С. 637–651.  
Guidelines on experimental (preclinical) studies of new pharmacological substances. Edited by R.U. Khabriev. M., 2005. pp. 637–651. (in Russ).
2. Миронов АН, Бунатян НД и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая М.: Гриф и К, 2012. С. 640–669.  
Mironov AN, Bunatyan ND et al. Guidelines on conducting preclinical studies of medicines. Part One M.: Grif and K, 2012. pp. 640–669. (in Russ).
3. Ларионов ЛФ. Химиотерапия злокачественных опухолей. М.: Изд. "Медицинская литература", 1962; С. 98.  
Larionov LF. Chemotherapy of malignant tumors. Moscow: Publishing house "Medical literature", 1962; p. 98. (in Russ).
4. Трещалина ЕМ, Жукова ОС, Герасимова ГК, Андропова НВ, Гарин АМ. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. член-корр. РАМН проф. Р.У. Хабриева. 2 изд., перераб. и доп. М.: ОАО изд. "Медицина", 2005; 832 с., С. 637–651.  
Treshalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK, Andronova NV, Garin AM. methodological instructions on studies of antitumor activity of pharmacological substances. In: Guidelines on experimental (preclinical) studies of new pharmacological substances / general editorship Prof. R.U. Khabrieva, 2nd ed., revised and addtd, M: publishing house. "Medicine", 2005; 832 p., pp. 637–651. (in Russ).
5. Трещалина ЕМ, Андропова НВ. Новые модели, созданные в ОНЦ для целей экспериментальной химиотерапии. Официальный сайт отделения химиотерапии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. [www.oncomed.ru/text/new\\_models.html](http://www.oncomed.ru/text/new_models.html).  
Treshalina EM, Andronova NV. New models created in the Oncologic Center for experimental chemotherapy. Official website of the Department of Chemotherapy of N.N. Blokhin Scientific Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences. [www.oncomed.ru/text/new\\_models.html](http://www.oncomed.ru/text/new_models.html). (in Russ).
6. Абрамова ОБ, Южаков ВВ, Каплан МА и др. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 крыс с фотосенсибилизатором Фоторан Е6. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020; 170 (10): 492–8.  
Abramova OB, Yuzhakov VB, Kaplan MA, et al. Photodynamic therapy of rat M-1 sarcoma with photosensitizer Photoran E6. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020; 170 (10): 492–8. (in Russ).
7. Абрамова ОБ, Каплан МА, Грин МА. Фотодинамическая терапия меланомы В16 с использованием конъюгата хлорина е6 с ПСМА-лигандом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021; 4: 481–5.  
Abramova OB, Kaplan MA, Green MA. Photodynamic therapy of melanoma B16 using e6 chloride conjugate with PSMA-ligand. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021; 4: 481–5. (in Russ).
8. Schomaecker K, Gaidouk MI, Rumyantseva VD, Fischer T, Loehr H, Salditt S, Liebenhoff S, Schicha H. Synthese tumoraffiner Yb-169 und Y-90-Porphyrin-Komplexe und tiereexperimentelle Untersuchung verschiedener Yb-169-Porphyrins. Nuklearmedizin. 1990; 38: 285–91.
9. Ivanov AV, Rumyantseva VD, Shchamkhalov KS, Shilov IP. Luminescence diagnostics of malignant tumors in the IR spectral range using Yb-porphyrin metallocomplexes. Laser Phys. 2010; 20 (12): 2056–65. <https://doi.org/10.1134/S1054660X10220032>.
10. Алексеев ЮВ, Румянцева ВД, Шилов ИП, Иванов АВ, Шумилова НМ, Миславский ОВ. Перспективы применения иттербиевых комплексов порфиринов в клинической практике. Лазерная медицина. 2016; 20 (2): 20–5.

- Alekseev YuV, Rumyantseva VD, Shilov IP, Ivanov AV, Shumilova NM, Mislavsky OV. Prospects of application of ytterbium porphyrin complexes in clinical practice. *Laser medicine*. 2016; 20 (2): 20-5. (in Russ).
11. Alekseev YV, Ivanov AV, Rumyantseva VD Gorshkova AS, Shchelkunova AE, Shilov IP. Luminescent diagnostics of skin defects in the near-infrared range. *Journal of Biomedical Optics*. 2017; 22 (9): 098001. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.9.098001>.
  12. Шилов ИП, Румянцева ВД, Алексеев ЮВ, Иванов АВ. Иттербиевые комплексы порфиринов в люминесцентной диагностике и терапии рака. *Известия РАН. Серия физическая*. 2020; 84 (11): 1643-7. <https://doi.org/10.31857/S0367676520110253>.  
Shilov IP, Rumyantseva VD, Alekseev YuV, Ivanov AV. Ytterbium porphyrin complexes in cancer luminescent diagnostics and theranostics. *News of the Russian Academy of Sciences. The series is physical*. 2020; 84 (11): 1643-7. <https://doi.org/10.31857/S0367676520110253> (in Russ).
  13. Иванов АВ, Шилов ИП, Румянцева ВД, Алексеев ЮВ, Горшкова АС. Новые методы терапии опухолей на основе нанокомпозитов с иттербиевыми комплексами порфиринов. *Медицинская физика*. 2022; (1): 32-4.  
Ivanov AV, Shilov IP, Rumyantseva VD, Alekseev YuV, Gorshkova AS. New methods of tumor theranostics based on nanocomposites with porphyrin ytterbium complexes. *Medical physics*. 2022; (1): 32-4. (in Russ).
  14. Алексеев ЮВ, Рябов МВ, Дуванский ВА, Шилов ИП, Румянцева ВД. Клинические аспекты применения иттербиевых комплексов порфиринов для визуализации новообразований в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022; 21 (3): 326-32. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031326>.  
Alekseev YuV, Ryabov MV, Duvansky VA, Shilov IP, Rumyantseva VD. Clinical aspects the application of ytterbium porphyrin complexes for visualization of neoplasms in dermatology. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2022; 21 (3): 326-32. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031326> (in Russ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Алексеев Ю.В. – разработка теоретической основы исследования, участие в исследовании, написание и научное редактирование текста. Шилов И.П. – сбор и анализ литературного материала, участие в исследовании, написание и научное редактирование текста. Миславский О.В. – разработка концепции исследования, участие в исследовании, статистическая обработка данных. Иванов А.В. – разработка теоретической основы исследования, разработка концепции исследования, участие в исследовании.

**Поступила:** 10.12.2025. Принята к публикации: 19.03.2026.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Yu.V. Alekseev - study theoretical basis, participation in research, text writing and scientific editing. Igor P. Shilov - collection and analysis of literature sources, participation in research, text writing and scientific editing. Oleg V. Mislavskiy - research concept, participation in research, statistical data processing. Andrey V. Ivanov - development of research theory, research concept, participation in research.

**Article received:** 10.12.2025. Accepted for publication: 19.03.2026.