

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА БАКТЕРИОСЕНС ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Н.Б. Морозова¹, Е.А. Плотникова¹, А.Д. Плутинская¹, В.О. Страмова¹, М.С. Воронцова¹,
А.А. Панкратов¹, Е.А. Макарова², Е.А. Лукьянец², А.Д. Каприн¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва,
2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»; Россия, 123001 Москва, ул. Большая Садовая, 1, корп. 4

Контакты: Наталья Борисовна Морозова n.b.morozova@yandex.ru

Введение. На протяжении последних лет особое внимание уделяется фотосенсибилизаторам, поглощающим и флуоресцирующим в ближней инфракрасной области спектра. Одним из наиболее перспективных фотосенсибилизаторов является синтетическое производное бактериохлорина — препарат бактериосенс.

Цель исследования — доклиническое изучение биораспределения и фармакокинетики препарата бактериосенс у животных.

Материалы и методы. Активный компонент препарата бактериосенс — (мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорин) с $\lambda_{\max} = 747$ нм. Биораспределение и фармакокинетику препарата изучали на мышах и кроликах. Препарат вводили однократно внутривенно в 3 дозах: для мышей — 1,0; 2,5 и 6,25 мг/кг, для кроликов — 0,236; 0,59 и 1,475 мг/кг. Для количественного определения фармакокинетических параметров бактериосенса использовали метод локальной флуоресцентной спектроскопии.

Результаты. Из кровотока мыши бактериосенс выводится быстро: через 1 сут при использовании минимальной дозы 1,0 мг/кг и через 4 сут при максимальной дозе 6,25 мг/кг. В коже, мышце и селезенке препарат сохраняется до 4 сут при 6,25 мг/кг и до 24 ч при 1,0 мг/кг. Наиболее интенсивно накапливается и длительно удерживается препарат в сальнике, печени и почках — свыше 6 сут при дозе 6,25 мг/кг и 2 сут при 1,0 мг/кг.

Аналогичная картина наблюдается у кроликов. Бактериосенс быстро выводится из кровотока: через 1 сут при применении в дозе 0,236 мг/кг и через 3 сут при 1,475 мг/кг. В коже, мышце и селезенке препарат регистрируется до 4 сут при использовании дозы 1,475 мг/кг и до 3 сут при 0,236 мг/кг. Наиболее интенсивно накапливается и длительно удерживается бактериосенс в сальнике, печени и почках: более 6 сут при использовании дозы 1,475 мг/кг и 4 сут при дозе 0,236 мг/кг.

Выводы. Бактериосенс в течение 3–4 сут выводится из кровотока животных при использовании максимальной дозы, в 2,5 раза превышающей терапевтическую. Продолжительность периода полувыведения бактериосенса для мышей прямо пропорционально зависит от дозы и увеличивается от 8 до 24 мин; для кроликов период полувыведения независимо от дозы составил 20 мин. В коже препарат регистрируется не более 4 сут. Основные пути элиминирования бактериосенса из организма животных проходят через почки и печень.

Ключевые слова: бактериосенс, фармакокинетика, биораспределение, нормированная флуоресценция, сыворотка крови

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-1-59-70



PRECLINICAL STUDY OF THE PHARMACOKINETICS OF BACTERIOSENS FOR THE PHOTODYNAMIC THERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS

N.B. Morozova¹, E.A. Plotnikova¹, A.D. Plyutinskaya¹, V.O. Stramova¹, M.S. Vorontsova¹, A.A. Pankratov¹,
E.A. Makarova², E.A. Lukyanets², A.D. Kaprin¹

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology;
3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

²SSC “NIOPIK”; Build. 4, 1 Bolshaya Sadovaya St., Moscow, 123001 Russia

Introduction. Special attention has been recently paid to photosensitizers that absorb and fluoresce in the near infrared region of the spectrum. One of the most promising photosensitizers is bacteriosens, a synthetic bacteriochlorin derivative.

Objective. To conduct a preclinical study of the biodistribution and pharmacokinetics of bacteriosens in animals.

Materials and methods. The active ingredient of bacteriosens is (meso-tetra(3-pyridyl)bacteriochlorin) with of λ_{\max} 747 nm). The bio-distribution and pharmacokinetics of the agent were studied in mice and rabbits. It was administered intravenously once at three doses: 1.0; 2.5 and 6.25 mg/kg for the mice and 0.236; 0.59 and 1.475 mg/kg for the rabbits. Local fluorescence spectroscopy was used for the quantitative determination of the pharmacokinetic parameters of bacteriosens.

Results. Bacteriosens was removed quickly from the mouse bloodstream at 1 and 4 days after using minimal (1.0 mg/kg) and maximal (6.25 mg/kg) doses, respectively. When given at doses of 6.25 mg/kg and 1.0 mg/kg, bacteriosens was recorded in the skin, muscle, and

spleen for 4 days and 24 h, respectively. The agent most intensively accumulated and long persisted in the omentum, liver, and kidneys for more than 6 days (6.25 mg/kg) and 2 days (1.0 mg/kg). A similar pattern was observed in the rabbits. Bacteriosens was rapidly removed from the rabbit bloodstream at 1 and 3 days after using at doses of 0.236 and 1.475 mg/kg, respectively. The agent was recorded in the skin, muscle, and spleen up to 4 days (1.475 mg/kg) and 3 days (0.236 mg/kg). It most intensively accumulated and long persisted in the omentum, liver, and kidneys for more than 6 days (1.475 mg/kg) and 4 days (0.236 mg/kg).

Conclusion. Bacteriosens was removed from the animal bloodstream within 3–4 days after administration of the maximum dose that was 2.5 times higher than therapeutic one. The half-life of bacteriosens for mice was directly proportional to the dose and increased from 8 to 24 min; the half-life for rabbits was 20 min, irrespective of the dose. The drug was recorded in the skin for no more than 4 days. The main routes of bacteriosens elimination from the body of animals were the kidneys and liver.

Key words: bacteriosens, pharmacokinetics, biodistribution, normalized fluorescence, serum

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ), являясь одним из эффективных методов в лечении злокачественных новообразований практически всех основных локализаций, используется как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными видами противоопухолевой терапии (хирургический, лучевая и химиотерапия) [1, 2].

На протяжении последних лет особое внимание уделяется фотосенсибилизаторам (ФС), поглощающим и флуоресцирующим в ближней инфракрасной (ИК) области спектра, что позволяет свету проникать глубже в пораженную ткань и активировать накопившийся в ней ФС, открывая при этом возможность лечения объемных и глубокозалегающих опухолей. Наибольшую глубину проникновения света могут обеспечить ФС с длиной волны спектрального максимума в ближнем ИК-диапазоне (700–850 нм), где собственное поглощение несенсибилизированной ткани минимально [2–5].

В настоящее время один из наиболее перспективных классов ФС составляют синтетические производные бактериохлорина. В ГНЦ «НИОПИК» совместно с НМИЦ радиологии на основе стандартной субстанции разработан препарат бактериосенс, который предназначен для ФДТ злокачественных новообразований различных локализаций (рис. 1).

Препарат обладает высокой фотоиндуцированной активностью в отношении опухолевых клеток человека эпителиального происхождения и мышцы различного генеза (величина $ИК_{50}$ составляет 0,08–1,21 мкМ в зависимости от клеточной линии и обеспечивает высокую дозозависимую противоопухолевую эффективность у животных с опухолями различного генеза [6]. Использование оптимальных режимов проведения ФДТ позволяет добиться 100 % излечения мышей с опухолями малого размера, 100 % торможения роста опухолей и 38–100 % излечения мышей с опухолями большого размера [6].

Цель исследования — доклиническое изучение биораспределения и фармакокинетики препарата бактериосенс у животных.

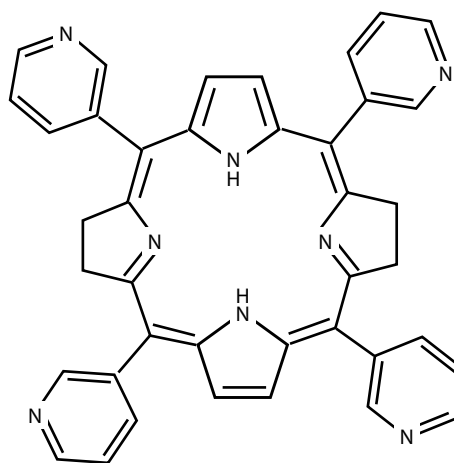


Рис. 1. Структурная формула мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина, активного компонента препарата бактериосенс

Fig. 1. Structural formula of meso-tetra(3-pyridyl)bacteriochlorin, the active ingredient of bacteriosens

Материалы и методы

Фотосенсибилизатор. Препарат бактериосенс — лиофилизат для приготовления раствора для инфузий производства ГНЦ «НИОПИК» (Россия). Активный компонент — мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорин с $\lambda_{\max} = 747$ нм; вспомогательные компоненты: kolliphor® ELP, D(–) — маннит, лимонная кислота [7]. В качестве растворителя использовали 0,025 % раствор гидрокарбоната натрия ($NaHCO_3$). Для проведения исследований раствор препарата готовили *ex tempore*.

Животные. Для оценки биораспределения и фармакокинетики использовали интактных животных: мышей-гибридов (CBA × C57Bl/6) F1, самок в возрасте 9–10 нед, и кроликов породы советская шиншилла, самцов в возрасте 20–24 нед. Мышей получали из питомника Научного центра биомедицинских технологий РАМН (филиал «Андреевка»), кроликов — из «Кролинфо».

Животные находились на стандартной сбалансированной диете с использованием экструдированного комбикорма для содержания мелких лабораторных

грызунов (мышей и кроликов) SPF-статуса «ЧАРА» компании «Ассортимент-Агро» и водопроводной воды, фильтрованной путем системы обратного осмоса Osmos Stream Compact OD 200. Исследования были одобрены комиссией по биоэтике и проведены с соблюдением принципов гуманности в соответствии с национальными стандартами.

Оценка биораспределения и фармакокинетики препарата у интактных животных

Биораспределение и фармакокинетику бактериосенса изучали на 2 видах животных — мышах и кроликах. Препарат вводили однократно внутривенно в 3 дозах. При выборе доз бактериосенса исходили из терапевтической дозы (ТД) для мышей (2,5 мг/кг) и расчетной эквивалентной дозы (ЭТД) для кроликов (0,59 мг/кг). Межвидовой перенос доз лекарственных средств осуществляли по методам E.J. Freireich и И.П. Улановой [8, 9]. Эти дозы для мышей составили 1,0 мг/кг (0,4 ТД), 2,5 мг/кг (1 ТД) и 6,25 мг/кг (2,5 ТД), для кроликов — 0,236 мг/кг (0,4 ЭТД_{кролик}), 0,59 мг/кг (ЭТД_{кролик}) и 1,475 мг/кг (2,5 ЭТД_{кролик}). Контрольным животным вводили растворитель — 0,025 % раствор NaHCO₃.

Для количественного определения фармакокинетических параметров бактериосенса использовали метод локальной флуоресцентной спектроскопии. На лазерной установке для флуоресцентной диагностики и контроля ФДТ «ЛЭСА-6» («БиоСпек», Россия) оценивали уровень нормированной флуоресценции (НФ), отражающей накопление фотоактивной формы ФС в крови, органах и тканях животных.

Через различные интервалы времени после введения ФС (5 с, 15, 30 мин, 1, 3, 5, 14, 24, 48, 72 ч, 6 сут) животных подвергали эвтаназии путем передозировки эфира для наркоза (мыши) и внутривенного введения 10 % раствора тиопентала натрия в дозе 150–200 мг/кг (кролики). Затем производили забор крови у животных, из тел извлекали образцы внутренних органов и тканей (печень, почки, селезенку, кожу (бедрá и уха), мышцу, сальник и глаза) для измерения в них флуоресценции. Из крови готовили сыворотку с помощью центрифугирования в течение 6 мин при 6000 об/мин (центрифуга MiniSpin plus Eppendorf AG, Германия). Измерение экзогенной флуоресценции тканей проводили *ex vivo* сразу после эвтаназии животного. Для каждой точки использовали биологический материал от 5 мышей и 3 кроликов и проводили не менее 3 измерений в каждом органе, ткани или сыворотке крови. НФ ФС в тканях животного оценивали при длине волны, соответствующей максимуму его флуоресценции (747 ± 2 нм).

Математическую обработку спектров флуоресценции проводили с помощью программного обеспечения «ЛЭСА-06». При возбуждении флуо-

ресценции в красной области спектра (632,8 нм) интегральную интенсивность флуоресценции в диапазоне 640–850 нм (S_1) нормировали на интегральную интенсивность сигнала обратного диффузного рассеяния возбуждающего лазерного излучения (S_2) и определяли НФ препарата в сыворотке крови, органах и тканях животных ($\text{НФ} = S_1/S_2$) [10, 11]. В ходе анализа фармакокинетических данных оценивали общий клиренс препарата (Clт), отражающий объем тест-ткани, освобождающийся от лекарственного средства в единицу времени (мл/мин); стационарный объем распределения препарата, отражающий интенсивность распределения фармакологического средства между тест-тканью и другими тканями (мл); продолжительность периода полувыведения ($T_{1/2}$) — времени (мин), в течение которого концентрация лекарственного средства снижается в сыворотке крови в 2 раза [12].

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (М) и стандартную ошибку среднего (m). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica for Windows ver. 7.0 (StatSoft, Inc.). Достоверность различий между группами данных оценивали с применением t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение биораспределения и фармакокинетики препарата бактериосенс в органах и тканях интактных мышей

Анализ полученных данных показал, что максимальная флуоресценция препарата определялась в сыворотке крови интактных мышей сразу после его введения и в течение суток снижалась на 92 % для дозы 6,25 мг/кг, на 99 % — для дозы 2,5 мг/кг, а для дозы 1,0 мг/кг через 24 ч не регистрировалась (табл. 1).

Наиболее интенсивно накапливался и дольше удерживался бактериосенс во внутренних органах и сальнике, которые являются органами-мишенями. В печени НФ препарата увеличивалась в течение 15 мин, удерживалась на достигнутом уровне в течение 5 ч, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в печени НФ снижалась на 78 % (6,25 мг/кг), 91 % (2,5 мг/кг) и 100 % (1,0 мг/кг) от максимального значения.

Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в печени более 6 сут (6,25 мг/кг), до 4 сут (2,5 мг/кг) и 1 сут (1,0 мг/кг).

В почках НФ бактериосенса увеличивалась в течение 15 мин, удерживалась на достигнутом уровне 5 ч, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в почках НФ снижалась на 75 % (6,25 мг/кг), 88 % (2,5 мг/кг) и 91 % (1,0 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась

Таблица 1. Распределение препарата бактериосен в сыворотке крови, органах и тканях интактных мышей в интервале от 5 с до 6 сут
Table 1. The distribution of the drug bacteriosens in blood serum, organs and tissues of intact mice in the interval from 5 sec to 6 days

Органы и ткани Organs and tissues	Нормированная флуоресценция, усл. ед. Normalized fluorescence, a.u.										Фон* Background*
	5 с 5 sec	15 мин 15 min	30 мин 30 min	1 ч 1 hour	3 ч 3 hour	5 ч 5 hour	14 ч 14 hour	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	6 сут 6 days
Препарат в дозе 1,0 мг/кг The drug at 1 mg/kg											
Сыворотка крови Blood serum	77,8 ± 0,6	22,4 ± 1,3	17,2 ± 0,2	15,8 ± 0,3	14,8 ± 1,0	10,1 ± 0,4	7,5 ± 0,6	5,4 ± 0,2	5,3 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,6 ± 0,1
Печень Liver	9,2 ± 0,4	21,0 ± 1,7	21,6 ± 0,1	20,2 ± 0,7	14,2 ± 0,7	13,2 ± 0,1	9,1 ± 0,7	8,3 ± 0,4	8,2 ± 0,3	8,3 ± 0,2	8,5 ± 0,3
Почки Kidneys	10,9 ± 0,4	12,7 ± 0,4	12,1 ± 0,3	12,6 ± 0,1	12,5 ± 0,5	11,1 ± 0,1	8,5 ± 0,6	6,3 ± 0,2	5,7 ± 0,2	5,5 ± 0,1	5,7 ± 0,2
Селезенка Spleen	8,4 ± 0,3	12,5 ± 1,0	11,8 ± 0,1	10,3 ± 0,2	9,9 ± 0,3	8,6 ± 0,1	8,1 ± 0,3	8,2 ± 0,5	8,1 ± 0,4	8,0 ± 0,2	8,1 ± 0,2
Сальник Gland	3,8 ± 0,3	4,0 ± 0,3	4,1 ± 0,3	5,1 ± 0,2	8,0 ± 0,2	7,5 ± 1,1	5,7 ± 0,1	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,4	3,3 ± 0,1
Мышца Muscle	3,9 ± 0,2	5,3 ± 0,3	5,2 ± 0,4	5,2 ± 0,4	5,0 ± 0,3	4,7 ± 0,5	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,1	2,3 ± 0,2
Кожа бедра Thigh skin	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Кожа уха Ear skin	2,1 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,5	2,4 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,2
Глаза Eyes	6,9 ± 0,1	6,7 ± 0,2	6,7 ± 0,1	6,6 ± 0,1	6,7 ± 0,3	6,7 ± 0,1	6,7 ± 0,3	6,7 ± 0,1	6,7 ± 0,1	6,8 ± 0,1	6,7 ± 0,1
Препарат в дозе 2,5 мг/кг The drug at 2,5 mg/kg											
Сыворотка крови Blood serum	89,3 ± 1,0	37,0 ± 3,7	27,9 ± 3,6	20,6 ± 2,0	18,6 ± 1,4	17,7 ± 1,8	9,1 ± 0,4	5,9 ± 0,2	3,2 ± 0,1	5,1 ± 0,2	5,1 ± 0,6
Печень Liver	10,4 ± 1,0	38,5 ± 1,4	36,3 ± 2,5	35,0 ± 0,4	31,4 ± 1,9	31,7 ± 0,6	11,6 ± 0,5	10,9 ± 0,3	8,9 ± 0,1	8,6 ± 0,4	8,3 ± 0,3
Почки Kidneys	11,6 ± 0,9	15,4 ± 0,7	14,6 ± 0,2	14,0 ± 0,7	14,1 ± 1,0	13,6 ± 0,7	8,9 ± 0,7	7,5 ± 0,8	6,2 ± 0,3	6,2 ± 0,1	6,3 ± 0,2
Селезенка Spleen	8,9 ± 1,0	13,1 ± 0,9	12,6 ± 0,1	11,5 ± 0,4	11,0 ± 0,5	10,1 ± 0,9	10,1 ± 0,6	8,6 ± 0,4	7,6 ± 0,1	7,9 ± 0,2	7,9 ± 0,3
Сальник Gland	4,0 ± 0,4	4,4 ± 0,4	5,5 ± 0,2	5,6 ± 0,3	8,4 ± 0,6	9,7 ± 0,9	8,6 ± 0,3	5,7 ± 0,7	5,6 ± 0,2	4,6 ± 0,7	3,5 ± 0,3
Мышца Muscle	4,6 ± 0,2	6,9 ± 0,7	6,5 ± 0,3	6,0 ± 0,4	5,5 ± 0,3	5,3 ± 0,5	3,3 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2

Окончание табл. 1
End of table 1

Органы и ткани Organs and tissues	Нормированная флуоресценция, усл. ед. Normalized fluorescence, a.u.										Фон* Background*
	5 с 5 sec	15 мин 15 min	30 мин 30 min	1 ч 1 hour	3 ч 3 hour	5 ч 5 hour	14 ч 14 hour	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	6 сут 6 days
Кожа бедра Thigh skin	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,2	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1
Кожа уха Ear skin	2,3 ± 0,3	2,6 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,7 ± 0,1	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,2 ± 0,2	2,5 ± 0,2	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1
Глаза Eyes	6,8 ± 0,8	6,7 ± 0,7	6,6 ± 0,1	6,7 ± 0,1	6,7 ± 0,9	6,9 ± 0,5	6,7 ± 0,1	6,7 ± 0,7	6,6 ± 0,1	6,7 ± 0,4	6,7 ± 0,2
Препарат в дозе 6,25 мг/кг The drug at 6,25 mg/kg											
Сыворотка крови Blood serum	97,7 ± 3,7	61,3 ± 4,0	44,5 ± 6,1	36,5 ± 4,5	32,5 ± 3,9	28,4 ± 1,1	19,7 ± 2,3	12,4 ± 1,0	10,2 ± 0,2	7,5 ± 1,7	5,4 ± 0,2
Печень Liver	27,0 ± 1,8	42,5 ± 5,4	42,6 ± 1,5	49,3 ± 0,9	47,4 ± 0,3	43,4 ± 1,4	17,8 ± 0,9	17,4 ± 0,7	14,1 ± 0,3	10,8 ± 1,2	9,3 ± 0,4
Почки Kidneys	20,3 ± 0,6	22,5 ± 2,3	22,8 ± 1,5	25,3 ± 1,6	30,2 ± 0,4	26,1 ± 0,4	15,1 ± 0,8	12,2 ± 0,1	9,6 ± 0,2	7,2 ± 0,3	6,6 ± 0,1
Селезенка Spleen	12,1 ± 0,3	17,6 ± 1,4	17,3 ± 1,1	16,6 ± 1,2	16,7 ± 0,3	15,3 ± 0,5	12,2 ± 0,3	10,4 ± 0,5	9,9 ± 0,2	9,5 ± 0,2	7,8 ± 0,6
Сальник Gland	4,5 ± 0,4	6,2 ± 0,8	9,6 ± 1,4	13,9 ± 1,8	27,3 ± 1,1	28,3 ± 0,8	25,2 ± 0,9	25,1 ± 1,7	22,8 ± 0,4	20,4 ± 2,6	10,3 ± 0,8
Мышца Muscle	7,0 ± 0,4	8,7 ± 0,2	9,2 ± 1,6	10,4 ± 0,7	14,7 ± 0,2	13,0 ± 0,5	4,0 ± 0,4	3,8 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1
Кожа бедра Thigh skin	1,9 ± 0,1	2,3 ± 0,1	3,9 ± 1,2	4,3 ± 0,5	4,0 ± 0,4	3,7 ± 0,2	3,3 ± 0,4	3,0 ± 0,5	2,7 ± 0,2	2,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Кожа уха Ear skin	2,6 ± 0,1	3,2 ± 0,2	4,9 ± 0,5	5,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,3 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,1 ± 0,1
Глаза Eyes	6,8 ± 0,2	6,7 ± 0,2	6,7 ± 0,1	6,8 ± 0,1	6,8 ± 0,4	6,7 ± 0,4	6,6 ± 0,2	6,7 ± 0,2	6,7 ± 0,1	6,6 ± 0,3	6,7 ± 0,1

Примечание. Флуоресценцию возбуждали излучением He-Ne-лазера ($\lambda_{\text{max}} = 632,8 \text{ nm}$), измерения проводили в диапазоне длин волн 650–850 нм. Полуэжирным шрифтом выделены значения нормированной флуоресценции, достоверно превышающие уровень фона ($p < 0,05$); курсивом — недостаточно превышающие уровень фона ($p \geq 0,05$), обычный шрифт соответствует значениям нормированной флуоресценции на уровне фона; *нормированная флуоресценция у мышей, которым вводили растворитель (0,025 % раствор NaHCO_3).

Note. Fluorescence, excited by a He-Ne laser ($\lambda_{\text{max}} = 632.8 \text{ nm}$); measurements were carried out at 650–850 nm. Values of normalized fluorescence, significantly exceeding the background level ($p < 0.05$) are in bold; values insignificantly exceeding the background level ($p \geq 0.05$) are in italics, regular font corresponds to normalized fluorescence values at the background level; *normalized fluorescence in mice injected with a solvent (0.025 % NaHCO_3 solution).

в почках до 6 сут (6,25 мг/кг) и до 2 сут (2,5 мг/кг и 1,0 мг/кг).

В селезенке НФ препарата увеличивалась в течение 15 мин, удерживалась на достигнутом уровне 0,5–3 ч в зависимости от дозы, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в селезенке НФ снижалась на 74 % (6,25 мг/кг), 87 % (2,5 мг/кг) и 100 % (1,0 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в селезенке до 4 сут (6,25 мг/кг), до 2 сут (2,5 мг/кг) и 14 ч (1,0 мг/кг).

В сальнике НФ бактериосенса увеличивалась медленнее, в течение 3 ч, удерживалась на достигнутом уровне 5–24 ч, в зависимости от дозы ФС, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в сальнике НФ снижалась на 13 % (6,25 мг/кг), 65 % (2,5 мг/кг) и 93 % (1,0 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в сальнике более 6 сут (6,25 мг/кг и 2,5 мг/кг) и до 2 сут (1,0 мг/кг).

Незначительное количество бактериосенса аккумулировалось в коже и мышце. В течение 30 мин НФ препарата увеличивалась в коже бедра и уха, удерживалась на достигнутом уровне в течение 3–5 ч, в зависимости от дозы препарата, а затем быстро снижалась. Через 1 сут после введения препарата в коже бедра и уха НФ снижалась на 48 и 35 % (6,25 мг/кг), 60 и 55 % (2,5 мг/кг) и 100 % (1,0 мг/кг) от максимального значения соответственно. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в коже бедра и уха до 4 сут (6,25 мг/кг), до 3 сут (2,5 мг/кг) и 14 ч (1,0 мг/кг).

В мышце НФ препарата увеличивалась в течение 15 мин, удерживалась на достигнутом уровне 5 ч, а затем быстро снижалась. Через 1 сут после введения в мышце НФ снижалась на 98 % (6,25 мг/кг), 92 % (2,5 мг/кг) и 100 % (1,0 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в мышце до 3 сут (6,25 мг/кг), 2 сут (2,5 мг/кг) и 1 сут (1,0 мг/кг).

В глазах НФ препарата регистрировалась на уровне фоновых значений.

Таким образом, препарат бактериосенс быстро выводился из кровотока мыши: через 1 сут при использовании минимальной дозы (1,0 мг/кг) и через 4 сут применения максимальной дозы (6,25 мг/кг). В коже, мышце и селезенке бактериосенс накапливался быстро, но также быстро и выводился — максимальная доза (6,25 мг/кг) регистрировалась до 4 сут, минимальная доза (1,0 мг/кг) — не более 24 ч. Наиболее интенсивно накапливался и длительно удерживался препарат в сальнике, печени и почках: более 6 сут при использовании максимальной дозы (6,25 мг/кг) и 2 сут при минимальной дозе (1,0 мг/кг). Основные пути элиминирования препарата из организма мышей происходили через почки и печень.

Изучение биораспределения и фармакокинетики препарата бактериосенс в органах и тканях интактных кроликов

Фармакокинетика бактериосенса у кроликов и мышей по характеру не отличалась. Анализ полученных данных показал, что максимальная флуоресценция препарата определялась в сыворотке крови интактных кроликов сразу после его введения и в течение суток снижалась на 91 % для доз 1,475 и 0,59 мг/кг, для дозы 0,236 мг/кг — на 98 % (табл. 2).

Распределение бактериосенса в организме кроликов происходило схожим образом. В органах-мишенях (печени, почках, селезенке, сальнике) выявлены наиболее интенсивное накопление и длительная аккумуляция. В печени НФ препарата увеличивалась в течение 15 мин, удерживалась на достигнутом уровне 3 ч, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в печени НФ снижалась на 67 % (1,475 мг/кг) и 77 % (0,59 и 0,236 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в печени более 6 сут (1,475 мг/кг), до 4 сут (0,59 мг/кг) и до 3 сут (0,236 мг/кг).

В почках НФ бактериосенса увеличивалась в течение 15 мин, удерживалась на достигнутом уровне 14 ч, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в почках НФ снижалась на 37 % (1,475 мг/кг), 28 % (0,59 мг/кг) и 34 % (0,236 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в почках более 6 сут (1,475 мг/кг) и до 4 сут (0,59 и 0,236 мг/кг).

В селезенке НФ препарата увеличивалась в течение 15 мин, удерживалась на достигнутом уровне 0,5–1 ч в зависимости от дозы, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в селезенке НФ снижалась на 98 % (1,475 мг/кг) и 100 % (0,59 и 0,236 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в селезенке до 1 сут (1,475 мг/кг), до 14 ч (0,59 мг/кг) и 3 ч (0,236 мг/кг).

В сальнике НФ бактериосенса увеличивалась медленнее, в течение 3 ч, удерживалась на достигнутом уровне 5–14 ч в зависимости от дозы ФС, а затем снижалась. Через 1 сут после введения в сальнике НФ снижалась на 47 % (1,475 мг/кг), 50 % (0,59 мг/кг) и 78 % (0,236 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в сальнике до 6 сут (1,475 мг/кг), до 4 сут (0,59 мг/кг) и до 3 сут (0,236 мг/кг).

В коже бедра, уха и мышце выявлены слабое накопление и быстрая элиминация бактериосенса. В течение 30 мин НФ препарата увеличивалась в коже бедра, удерживалась на достигнутом уровне на протяжении 1–14 ч в зависимости от дозы препарата, а затем быстро снижалась. Через 1 сут после введения препарата в коже бедра НФ снижалась на 26 % (1,475 мг/кг), 21 % (0,59 мг/кг) и 40 % (0,236 мг/кг)

Таблица 2. Распределение препарата бактериосине в сыворотке крови, органах и тканях интактных кроликов в интервале от 5 с до 6 сут
Table 2. The distribution of the drug bacteriosins in blood serum, organs and tissues of intact rabbits in the interval from 5 sec. to 6 nights

Органы и ткани Organs and tissues		Нормированная флуоресценция, усл. ед. Normalized fluorescence, a.u.											Фон* Background*
		5 с 5 sec	15 мин 15 min	30 мин 30 min	1 ч 1 hour	3 ч 3 hour	5 ч 5 hour	14 ч 14 hour	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	6 сут 6 days	
Препарат в дозе 0,236 мг/кг The drug at 0,236 mg/kg													
Сыворотка крови Blood serum	24,1 ± 0,4	19,4 ± 0,4	14,3 ± 0,3	13,5 ± 0,4	12,7 ± 0,2	8,9 ± 0,3	7,4 ± 0,3	5,7 ± 0,1	5,5 ± 0,3	5,2 ± 0,1	5,4 ± 0,2	5,5 ± 0,1	
Печень Liver	16,6 ± 0,5	21,7 ± 0,6	25,3 ± 0,3	22,3 ± 0,4	19,1 ± 0,5	16,6 ± 0,8	13,5 ± 0,3	10,3 ± 0,4	8,2 ± 0,2	6,1 ± 0,4	5,8 ± 0,5	5,9 ± 0,2	
Почки Kidneys	8,3 ± 0,5	10,7 ± 0,4	10,9 ± 0,3	10,3 ± 0,3	9,2 ± 0,2	9,1 ± 0,1	9,0 ± 0,2	9,0 ± 0,2	7,5 ± 0,3	5,9 ± 0,3	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,1	
Селезенка Spleen	9,5 ± 0,3	15,9 ± 0,6	14,2 ± 0,4	11,6 ± 0,4	9,1 ± 0,4	8,9 ± 0,4	9,1 ± 0,4	9,0 ± 0,4	8,8 ± 0,2	9,1 ± 0,6	8,7 ± 0,3	8,9 ± 0,4	
Сальник Gland	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,6 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,2	
Мышца Muscle	1,7 ± 0,2	2,7 ± 0,3	3,6 ± 0,1	3,1 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	
Кожа бедра Thigh skin	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,2	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	
Кожа уха Ear skin	1,9 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,3 ± 0,3	2,8 ± 0,3	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,2	
Глаза Eyes	2,6 ± 1,4	2,7 ± 1,3	2,6 ± 1,4	2,5 ± 1,2	2,6 ± 1,2	2,8 ± 1,5	2,7 ± 1,4	2,5 ± 1,3	2,7 ± 1,3	2,5 ± 1,2	2,5 ± 1,5	2,5 ± 1,3	
Препарат в дозе 0,59 мг/кг The drug at 0,59 mg/kg													
Сыворотка крови Blood serum	33,8 ± 0,5	26,6 ± 0,5	19,5 ± 0,2	16,5 ± 0,3	15,7 ± 0,4	13,7 ± 0,2	10,9 ± 0,3	8,1 ± 0,2	5,6 ± 0,2	5,6 ± 0,4	5,6 ± 0,1	5,6 ± 0,2	
Печень Liver	24,8 ± 2,0	31,8 ± 0,9	38,6 ± 0,8	34,6 ± 0,6	29,5 ± 1,1	28,7 ± 1,4	21,3 ± 0,3	13,3 ± 0,5	10,2 ± 0,3	7,0 ± 0,3	5,7 ± 0,3	5,9 ± 0,5	
Почки Kidneys	14,6 ± 0,3	16,6 ± 0,5	17,5 ± 0,5	17,1 ± 0,3	16,7 ± 0,4	15,9 ± 0,7	15,8 ± 0,5	14,1 ± 0,4	12,5 ± 0,2	8,8 ± 0,2	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,1	
Селезенка Spleen	16,2 ± 1,0	18,4 ± 0,7	17,8 ± 0,4	13,7 ± 0,3	9,6 ± 0,5	9,5 ± 0,4	9,5 ± 0,2	9,3 ± 0,7	9,2 ± 0,2	9,1 ± 0,6	9,2 ± 0,4	9,3 ± 0,2	
Сальник Gland	2,7 ± 0,1	3,1 ± 0,2	3,4 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,6 ± 0,3	4,9 ± 0,3	4,1 ± 0,3	3,3 ± 0,4	3,1 ± 0,2	2,8 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,2	

Окончание табл. 2
End of table 2

Органы и ткани Organs and tissues	Нормированная флуоресценция, усл. ед. Normalized fluorescence, a.u.											Фон* Background*
	5 с 5 sec	15 мин 15 min	30 мин 30 min	1 ч 1 hour	3 ч 3 hour	5 ч 5 hour	14 ч 14 hour	24 ч 24 hour	48 ч 48 hour	72 ч 72 hour	6 сут 6 days	
Мышца Muscle	2,7 ± 0,4	3,4 ± 0,1	4,1 ± 0,4	3,9 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,1 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,2
Кожа бедра Thigh skin	1,9 ± 0,1	2,2 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Кожа уха Ear skin	2,1 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,5 ± 0,1	3,1 ± 0,2	3,0 ± 0,5	2,7 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,2
Глаза Eyes	2,6 ± 1,3	2,7 ± 1,3	2,8 ± 1,2	2,6 ± 1,4	2,7 ± 1,1	2,8 ± 1,1	2,7 ± 1,3	2,7 ± 1,1	2,7 ± 1,2	2,5 ± 1,2	2,6 ± 1,0	2,7 ± 1,0
Препарат в дозе 1,475 мг/кг The drug at 1,475 mg/kg												
Сыворотка крови Blood serum	68,6 ± 0,7	43,2 ± 0,8	39,3 ± 0,7	34,2 ± 0,5	20,0 ± 0,3	16,0 ± 0,3	13,4 ± 0,5	11,3 ± 0,2	8,4 ± 0,4	5,6 ± 0,3	5,3 ± 0,2	5,7 ± 0,2
Печень Liver	34,7 ± 1,7	41,1 ± 0,4	45,3 ± 0,2	41,2 ± 0,9	37,2 ± 1,2	32,9 ± 0,8	25,9 ± 0,4	19,0 ± 1,0	17,1 ± 0,2	15,1 ± 0,2	11,6 ± 0,4	6,1 ± 0,5
Почки Kidneys	20,4 ± 0,7	24,5 ± 0,8	27,5 ± 0,5	25,1 ± 0,8	22,9 ± 0,3	22,2 ± 0,6	20,8 ± 0,6	19,4 ± 0,3	15,3 ± 0,3	11,2 ± 0,1	7,7 ± 0,4	5,7 ± 0,1
Селезенка Spleen	18,2 ± 1,2	25,0 ± 0,8	23,0 ± 0,5	18,4 ± 0,7	14,2 ± 0,6	12,1 ± 0,4	10,3 ± 0,5	8,5 ± 0,5	8,0 ± 0,3	8,1 ± 0,5	8,1 ± 0,8	8,1 ± 0,4
Сальник Gland	2,9 ± 0,2	3,7 ± 0,3	4,6 ± 0,4	4,9 ± 0,2	5,2 ± 0,4	6,1 ± 0,2	5,0 ± 0,3	4,1 ± 0,4	3,6 ± 0,2	3,2 ± 0,4	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,2
Мышца Muscle	3,7 ± 0,3	4,3 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,3 ± 0,2	3,9 ± 0,3	3,5 ± 0,3	3,2 ± 0,2	2,4 ± 0,3	1,7 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,2
Кожа бедра Thigh skin	2,4 ± 0,3	2,6 ± 0,2	2,9 ± 0,3	3,0 ± 0,2	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,5	2,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Кожа уха Ear skin	2,2 ± 0,2	3,3 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,0 ± 0,3	3,7 ± 0,2	3,5 ± 0,3	3,1 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,2 ± 0,3	2,0 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1
Глаза Eyes	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,2	2,6 ± 1,2	2,5 ± 1,4	2,6 ± 1,2	2,7 ± 1,3	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,4	2,7 ± 1,4	2,6 ± 1,2	2,5 ± 1,3	2,5 ± 1,2

Примечание. Флуоресценцию возбуждали излучением He-Ne-лазера ($\lambda_{\text{max}} = 632,8 \text{ нм}$), измерения проводили в диапазоне длин волн 650–850 нм. Полуширинным шрифтом выделены значения нормированной флуоресценции, достоверно превышающие уровень фона ($p < 0,05$); курсивом — недостоверно превышающие уровень фона ($p \geq 0,05$), обычный шрифт соответствует значениям нормированной флуоресценции на уровне фона; *нормированная флуоресценция у кроликов, которым вводили растворитель (0,025 % раствор NaHCO_3).

Note. Fluorescence, excited by a He-Ne laser ($\lambda_{\text{max}} = 632.8 \text{ nm}$); measurements were carried out at 650–850 nm; values of normalized fluorescence, significantly exceeding the background level ($p < 0.05$) are in bold; values insignificantly exceeding the background level ($p \geq 0.05$) are in italics, regular font corresponds to normalized fluorescence values at the background level; *normalized fluorescence in mice injected with a solvent (0.025% NaHCO_3 solution).

Таблица 3. Длительность циркуляции препарата бактериосенс в организме интактных животных

Table 3. The duration of circulation of the drug bacteriocens in the organism of intact animals

Животные Animals	Доза, мг/кг Dose mg/kg	Длительность циркуляции, сут Circulation duration, days								
		Сыворотка крови Blood serum	Печень Liver	Почки Kidneys	Селезенка Spleen	Сальник Gland	Мышца Muscle	Кожа бедра Thigh skin	Кожа уха Ear skin	Глаза Eyes
Мыши Mice	1,0	1	1	2	14 ч 14 hour	2	1	14 ч 14 hour	14 ч 14 hour	0
	2,5	2	4	2	2	>6	2	3	3	0
	6,25	4	>6	6	4	>6	3	4	4	0
Кролики Rabbits	0,236	1	3	4	3 ч 3 hour	3	2	3	1	0
	0,59	2	4	4	14 ч 14 hour	4	4	3	2	0
	1,475	3	>6	>6	1	6	4	4	4	0

Примечание. Флуоресценцию возбуждали излучением He-Ne-лазера ($\lambda_{max} = 632,8 \text{ нм}$). Измерение проводили в диапазоне 650–850 нм.

Note. Fluorescence, excited by a He-Ne laser ($\lambda_{max} = 632.8 \text{ nm}$). The measurement was carried out at 650–850 nm.

от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в коже бедра до 4 сут (1,475 мг/кг) и до 3 сут (0,59 и 0,236 мг/кг).

В коже уха НФ бактериосенса увеличивалась в течение 30 мин, удерживалась на достигнутом уровне 1–3 ч в зависимости от дозы, а затем быстро снижалась. Через 1 сут после введения в кожу уха НФ снижалась на 67 % (1,475 мг/кг), 68 % (0,59 мг/кг) и 88 % (0,236 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в коже уха до 4 сут (1,475 мг/кг), 2 сут (0,59 мг/кг) и 1 сут (0,236 мг/кг).

В мышце НФ препарата увеличивалась в течение 30 мин, удерживалась на достигнутом уровне 1–5 ч в зависимости от дозы, а затем быстро снижалась. Через 1 сут после введения в мышцу НФ снижалась на 50 % (1,475 мг/кг), 54 % (0,59 мг/кг) и 73 % (0,236 мг/кг) от максимального значения. Флуоресцирующая форма ФС сохранялась в мышце до 4 сут (1,475 и 0,59 мг/кг) и 2 сут (0,236 мг/кг).

В глазах НФ препарата регистрировалась на уровне фоновых значений.

Таким образом, препарат бактериосенс быстро выводился из кровотока кролика, через 1 сут при использовании минимальной дозы (0,236 мг/кг) и через 3 сут при максимальной дозе (1,475 мг/кг). В коже, мышце и селезенке бактериосенс накапливался быстро и достаточно быстро выводился — максимальная доза (1,475 мг/кг) регистрировалась до 4 сут, минимальная доза (0,236 мг/кг) — до 3 сут. Наиболее интенсивно накапливался и длительно

удерживался препарат в сальнике, печени и почках: более 6 сут при использовании максимальной дозы (1,475 мг/кг) и 4 сут при минимальной дозе (0,236 мг/кг). Основные пути элиминирования препарата из организма кролика происходили через почки и печень.

Оценка фармакокинетических параметров препарата бактериосенс

При сравнительной оценке длительности циркуляции бактериосенса в организме мышей и кроликов выявлены общие закономерности: быстрая дозозависимая элиминация препарата из кровотока, кожи, мышцы, селезенки, отсутствие накопления препарата в глазах, длительная дозозависимая циркуляция в сальнике, печени и почках. Основными путями элиминирования для обоих видов животных являются печень и почки (табл. 3).

На рис. 2а и б представлены кривые «концентрация — время» для сыворотки крови при использовании различных доз препарата у интактных мышей и кроликов соответственно.

На основании полученных данных рассчитаны фармакокинетические параметры для сыворотки крови, которые представлены в табл. 4.

Анализ полученных данных показал, что общий клиренс с увеличением дозы бактериосенса уменьшался для обоих видов животных (мышей и кроликов), что свидетельствует об обратной пропорциональной зависимости общего клиренса от внутривенно введенной дозы препарата.

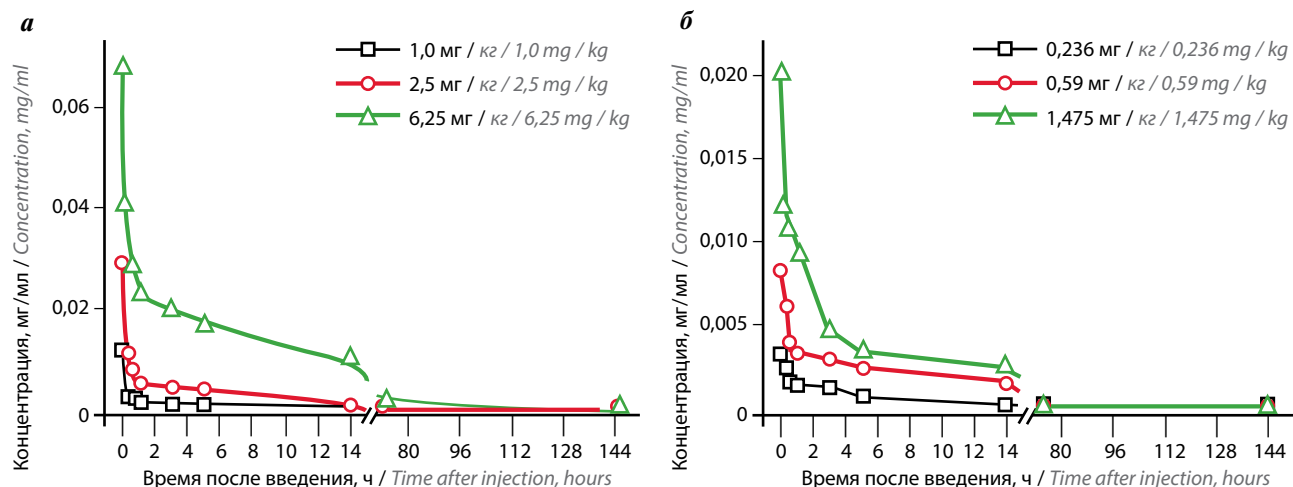


Рис. 2. Фармакокинетика бактериосенса. Кривые «концентрация — время» для сыворотки крови при использовании терапевтических доз препарата у интактных мышей (а) и эквивалентных доз у кроликов (б)

Fig. 2. The pharmacokinetics of bacteriosens. Concentration — time curves for blood serum when using therapeutic doses of the drug in the intact mice (a) and equicharacteristic doses in rabbits (b)

Таблица 4. Параметры фармакокинетики препарата бактериосенс в организме интактных животных

Table 4. Pharmacokinetics parameters of the drug bacteriosens in the organism of intact animals

Животные Animals	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	Параметры фармакокинетики Pharmacokinetic parameters		
		Общий клиренс препара- та, мл/мин Total body clearance, ml/min	Стационарный объем распределения препарата, мл Steady-state volume of the drug distribution, ml	Продолжительность периода полувыведения, мин Half-life of the drug, min
Мыши Mice	1,0	0,130	2,1	8
	2,5	0,103	2,1	10
	6,25	0,062	2,3	24
Кролики Rabbits	0,236	0,318	178,8	20
	0,59	0,0423	179,9	20
	1,475	0,0367	182,5	20

Объем распределения препарата практически не зависел от введенной дозы для обоих видов животных.

Продолжительность $T_{1/2}$ бактериосенса у мышей имеет прямо пропорциональную зависимость от дозы: с ее увеличением $T_{1/2}$ также увеличивался от 8 до 24 мин. У кроликов $T_{1/2}$ не зависел от дозы и составлял 20 мин.

Выводы

1. Препарат бактериосенс быстро выводился из кровотока мыши: через 1 сут при использовании минимальной дозы (1,0 мг/кг) и через 4 сут при максимальной дозе (6,25 мг/кг). В коже, мышце и селезенке бактериосенс накапливался быстро, но также быстро и выводился: максимальная доза (6,25 мг/кг)

регистрировалась до 4 сут, минимальная доза (1,0 мг/кг) — не более 24 ч. Наиболее интенсивно накапливался и длительно удерживался препарат в сальнике, печени и почках: более 6 сут при использовании максимальной дозы (6,25 мг/кг) и 2 сут при минимальной дозе (1,0 мг/кг). Основные пути элиминирования препарата из организма мышей — через почки и печень.

2. У кроликов бактериосенс также быстро выводился из кровотока: через 1 сут при использовании минимальной дозы (0,236 мг/кг) и через 3 сут при применении максимальной (1,475 мг/кг). В коже, мышце и селезенке бактериосенс накапливался быстро и достаточно быстро выводился: максимальная доза (1,475 мг/кг) регистрировалась до 4 сут, минимальная (0,236 мг/кг) — до 3 сут. Наиболее

интенсивно накапливался и длительно удерживался препарат в сальнике, печени и почках: более 6 сут при использовании максимальной дозы (1,475 мг/кг) и 4 сут при минимальной дозе (0,236 мг/кг). Основные пути элиминирования препарата из организма кролика — через почки и печень.

3. Общий клиренс с увеличением дозы бактериосенса уменьшался как для мышей, так и для кроли-

ков, что свидетельствовало об обратной пропорциональной зависимости общего клиренса от внутривенно введенной дозы препарата. Продолжительность $T_{1/2}$ бактериосенса для мышей имела прямо пропорциональную зависимость от дозы: с ее увеличением $T_{1/2}$ также увеличивался от 8 до 24 мин. Для кроликов $T_{1/2}$ не зависел от дозы и составил 20 мин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика 2014;1:3–8. [Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika = Photodynamic therapy and photodiagnosis 2014;1:3–8. (In Russ.)].
2. Shafirstein G., Bellnier D., Oakley E. et al. Interstitial Photodynamic Therapy—A Focused Review. Cancers (Basel) 2017;9(2):12. DOI: 10.3390/cancers9020012.
3. Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future. Chem Rec 2017;17(8):775–802. DOI: 10.1002/tcr.201600121.
4. Миронов А.Ф., Грин М.А. Сенситизаторы бактериохлоринового ряда: перспективы использования в фотодинамической терапии. Вестник МИТХТ 2006;4:5–28. [Mironov A.F., Grin M.A. Bacteriochlorin sensitizers: prospects of use in photodynamic therapy. Vestnik MITHT 2006;4:5–28. (In Russ.)].
5. Krzykawska-Serda M., Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. et al. The role of strong hypoxia in tumors after treatment in the outcome of bacteriochlorin-based photodynamic therapy. Free Radic Biol Med 2014;73:239–51. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.003.
6. Морозова Н.Б., Плотникова Е.А., Плютинская А.Д. и др. Доклиническое изучение препарата «Бактериосенс», предназначенного для фотодинамической терапии злокачественных новообразований, в том числе рака предстательной железы. Российский биотерапевтический журнал 2018;17(3):55–64. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-3-55-64. [Morozova N.B., Plotnikova E.A., Plytinskaya A.D. et al. Preclinical trial of Bacteriosens used for the photodynamic therapy of malignant tumors, including prostate cancer. Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2018;17(3):55–64. (In Russ.)].
7. Макарова Е.А., Якубовская Р.И., Ворожцов Г.Н. и др. Фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии. Патент РФ на изобретение № 2549953 от 10.05.2015. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_37814992_63599221.pdf. [Makarova E.A., Jakubovskaja R.I., Vorozhtsov G.N. et al. Photosensitizers for photodynamic therapy. Patent RF № 2549953 on 10.05.2015. Available on: https://elibrary.ru/download/elibrary_37814992_63599221.pdf. (In Russ.)].
8. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P. et al. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. Cancer Chemother Rep 1966;50(4):219–44.
9. Уланова И.П., Сидоров К.К., Халепов А.Н. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании. В сб.: Токсикология новых промышленных химических веществ. Под ред. А.А. Летавета, И.В. Санюцкого. Л.: Медицина, 1968;10:18–25. [Ulanova I.P., Sidorov K.K., Khalepo A.N. On consideration of the body surface of experimental animals during toxicological studies. In the collection of papers: Toxicology of new industrial chemicals. Ed. by A.A. Letavet, I.V. Sanotsky. Leningrad: Meditsina Publishers, 1968;10:18–25. (In Russ.)].
10. Zharkova N.N., Kozlov D.N., Polivanov Yu.N. et al. Laser-excited fluorescence spectrometric system for tissue diagnostics. SPIE 1994;2328:196–202. DOI: 10.1117/12.197510.
11. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics. Laser Physics 2000;10(6):1188–207.
12. Методические рекомендации по проведению доклинических исследований фармакокинетики лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова и др. М.: Гриф и К, 2012. С.: 845–55. [Guidelines for pre-clinical studies of the pharmacokinetics of drugs. In: A guide for preclinical drug studies. Part One. Ed. by A.N. Mironov et al. Moscow: Grif & Co, 2012. Pp.: 845–55. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.Б. Морозова: проведение исследований, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Е.А. Плотнокова: проведение исследований, получение данных для анализа;
 А.Д. Плютинская: статистическая обработка полученных данных;
 В.О. Страмова: проведение исследований, получение данных для анализа;
 М.С. Воронцова: сбор и обработка биологического материала;
 А.А. Панкратов: концепция и разработка дизайна исследования, редактирование;
 Е.А. Макарова: подготовка образцов препарата для проведения исследований;
 Е.А. Лукьянец: обзор публикаций по теме статьи;
 А.Д. Каприн: руководство научными направлениями и исследованиями, включая клинические и экспериментальные в области фотодинамической терапии.

Authors' contributions

N.B. Morozova: research activity, data analysis, writing the manuscript;
 E.A. Plotnikova: research activity, data collection;
 A.D. Plyutinskaya: data statistical analysis;
 V.O. Stramova: research activity, data collection;
 M.S. Vorontsova: biological material collection and treatment;
 A.A. Pankratov: study design concept and development, editing;
 E.A. Makarova: preparing drug samples for the study;
 E.A. Lukyanets: reviewing publications on the topic;
 A.D. Caprin: heading the researches, including clinical and experimental ones on photodynamic therapy.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.Б. Морозова/N.B. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-7159-805X>
 Е.А. Плотнокова/E.A. Plotnikova: <https://orcid.org/0000-0001-8711-6919>
 А.Д. Плютинская/A.D. Plyutinskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6898-2931>
 М.С. Воронцова/M.S. Vorontsova: <https://orcid.org/0000-0002-9320-1746>
 А.А. Панкратов/A.A. Pankratov: <https://orcid.org/0000-0001-7291-9743>
 Е.А. Макарова/E.A. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-4144-6159>
 Е.А. Лукьянец/E.A. Lukyanets: <https://orcid.org/0000-0002-8853-6912>
 А.Д. Каприн/A.D. Caprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics. The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный контракт № 14.N08.12.0049).

Financing. The research was carried out with the financial support of the Ministry of education and science of the Russian Federation (state contract No. 14.N08.12.0049).

Статья поступила: 22.04.2019. **Принята к публикации:** 19.12.2019.

Article submitted: 22.04.2019. **Accepted for publication:** 19.12.2019.