

УДК 615.012:547.915:615.831]:616-006

Н.Ю. Кульбачевская, Е.В. Санарова, О.И. Коняева, Н.П. Ермакова, В.М. Бухман, А.В. Ланцова,
А.П. Полозкова, О.Л. Орлова, Н.А. Оборотова

ИЗУЧЕНИЕ «ОСТРОЙ» ТОКСИЧНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ТИОСЕНСА

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация

Санарова Екатерина Викторовна, к. фарм.н., старший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм НИИ ЭДнТО

адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; тел.: +7(499)612-81-92

e-mail: sanarova8686@mail.ru

Статья поступила 15.05.2015, принята к печати 10.08.2015

Резюме

В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ разработана ЛЛЛФ нового инфракрасного фотосенсибилизатора производного фталоцианина – Тиосенса. На предыдущих этапах исследований подобран оптимальный состав лекарственной формы, отработана технология ее получения и разработаны методики анализа, проведен ряд биологических экспериментов. Следующим этапом при проведении доклинических исследований является изучение «острой» токсичности созданной ЛЛЛФ, которому и посвящена данная статья.

Исследование «острой» токсичности ЛЛЛФ Тиосенса проведено в лаборатории фармакологии и токсикологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. При изучении «острой» токсичности ЛЛЛФ Тиосенса проводили эксперименты на мышах-гибридах F_1 (CBA x $C_{57}Bl/6J$) самцах и самках и неинбредных крысах-самцах. В первой серии опытов ЛЛЛФ Тиосенса вводили мышам-самцам в диапазоне доз 5; 10; 20 и 30 мг/кг. Во второй серии опытов ЛЛЛФ Тиосенса вводили мышам самцам и самкам в диапазоне доз 6; 12 и 24 мг/кг.

В опытах на мышах-самцах, получавших ЛЛЛФ Тиосенса в/в в дозах 5 и 10 мг/кг, внешние проявления токсичности отсутствовали, в дозах 20 и 30 мг/кг – наблюдали гибель всех подопытных животных в первые сутки после введения от гиподинамии и пилоэрекции. Во второй серии опытов установлено отсутствие половых различий при однократном в/в введении ЛЛЛФ Тиосенса мышам. В результате проведенных исследований по «острой» токсичности на крысах показано, что при введении ЛЛЛФ Тиосенса в дозах 3; 6 и 9 мг/кг гибели животных не отмечалось. Однократное внутривенное введение ЛЛЛФ Тиосенса крысам в диапазоне доз, превышающих предполагаемую дозу для применения человеку в 1,5–4,5 раза, хорошо переносится животными: их гибель, клинические проявления токсичности и изменения в поведенческих реакциях отсутствуют.

Ключевые слова: Тиосенс, липосомальная лекарственная форма, токсичность.

N.Yu. Kulbachevskay, E.V. Sanarova, O.I. Konyeva, N.P. Ermakova, V.M. Buchman, A.V. Lantsova,
A.P. Polozkova, O.L. Orlova, N.A. Oborotova

STUDY OF THE «ACUTE» TOXICITY OF LIPOSOMAL DRUG FORM OF ANTINEOPLASTIC PHOTSENSITIZER THIOSENS

FSBI «N.N. Blokhin RCRC», Moscow

Abstract

The laboratory for development of drug forms, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center developed a lyophilized liposomal dosage form (LLDF) of a new infrared photosensitizer phthalocyanine derivative – Thiosens. Previous studies determined optimal composition of the dosage form, technology of its production and methods of analysis; a number of biological experiments were performed. The next step of preclinical research is studying "acute" toxicity of LLDF, which is presented in this paper.

The study of "acute" toxicity of LLDF Thiosens was carried out in the laboratory of Pharmacology and Toxicology. "Acute" toxicity of LLDF Thiosens was studied in the experiments on mice hybrids F_1 (CBA x $C_{57}Bl/6J$) male and female and weinbrener outbred male rats. In the first series of experiments LLDF Thiosens was administered to male mice in the dose range of 5; 10; 20 and 30 mg/kg. In the second series of experiments, male and female mice were injected with LLDF Thiosens in the dosage range 6; 12 and 24 mg/kg.

Male mice were treated by LLDF Thiosens intravenously; no symptoms of toxicity were registered at the doses of 5 and 10 mg/kg; death was observed in all experimental animals after administration at the doses of 20 and 30 mg/kg on the first day in the result of inactivity and piloerection. In the second series of experiments no sex differences were found in single intravenous injection of LLDF Thiosens. The results of the studies of "acute" toxicity in rats demon-

strated that when LLDF Thiosens was administered in doses 3, 6 and 9 mg/kg animal deaths were reported. A single intravenous LLDF Thiosens administration in rats in the excess of the expected dose for human in 1.5–4.5 times was well tolerated by the animals: animal mortality, clinical signs of toxicity and changes in behavioral responses were absent.

Key words: Thiosens, liposomal dosage form, toxicity.

Введение

В современной онкологии особое место занимает метод фотодинамической терапии, основанный на способности ФС селективно накапливаться в ткани опухоли и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать образование синглетного кислорода и активных радикалов, оказывающих повреждающее действие на опухолевые клетки [4; 17]. Одним из технологических направлений, способствующих повышению эффективности и снижению проявления побочных эффектов данного метода лечения злокачественных новообразований, является создание липосомальных систем доставки ФС [5; 6]. Применение липосомальных носителей обеспечивает устойчивость препарата при хранении и введении в организм, низкую темновую токсичность, высокую селективность накопления в опухолях по сравнению с окружающими нормальными тканями и быстрое выведение из организма [1–3; 8–10; 18].

В настоящее время продолжается поиск новых ФС с улучшенными терапевтическими свойствами, поглощающих свет в ближней инфракрасной области (720–850 нм) и характеризующихся более высоким квантовым выходом генерации синглетного кислорода и свободных радикалов. К таким ФС относится тетра-3-фенилтиофталацианин-гидроксид алюминия (Тиосенс), синтезированный в ФГУП ГНЦ «НИОПИК» и имеющий максимум поглощения при 717 ± 4 нм [20; 22]. Данное вещество проявляет гидрофобные свойства, поэтому инкапсуляция его в липосомы не только позволяет вводить препарат внутривенно *in vivo*, но также улучшает фармакокинетический профиль препарата. В исследованиях, проведенных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, выявлено, что Тиосенс в составе липосомальной лекарственной формы обладает достаточно высокой селективностью накопления в опухоли по отношению к нормальной ткани и фотодинамическая терапия с его использованием вызывает высокий противоопухолевый эффект [7; 13; 19; 21].

В связи с тем, что необходимым этапом разработки нового лекарственного средства является изучение его безвредности, цель настоящего исследования состояла в доклиническом изучении «острой» токсичности ЛЛДФ Тиосенса на мелких лабораторных животных при рекомендованном в клинику внутривенном введении.

Материалы и методы

Технология получения и анализ ЛЛДФ Тиосенса

При получении серий ЛЛДФ Тиосенса с целью проведения исследований по изучению «острой» токсичности использовали «пленочный» метод формирования липосом с модификацией для гидрофобных субстанций. Ингредиенты липосомального бислоя – лецитин Е РС S (Lipoid, Германия), холестерин (Sigma, Япония), ПЭГ-2000-дистеароилфосфатидилэтаноламин PEG-2000-DSPE (Lipoid, Германия) растворяли в хлороформе. Субстанцию Тиосенса также растворяли в хлороформе и помещали в УЗ-ванну на 5–10 мин, а затем добавляли к раствору липидов. Полученный раствор фильтровали через нейлоновые фильтровальные мембраны Pall (ООО Палл Евразия, Россия) с размером пор фильтра 0,22 мкм и переносили в круглодонную колбу. Растворитель отгоняли при температуре выше температуры фазового перехода лецитина (+ 37 °С) на ротаторном испарителе BÜCHI Rotavapor R-200 (BÜCHI Labortechnik AG, Швейцария) до формирования однородной полупрозрачной липидной пленки. Полученную пленку сушили под вакуумом до полного удаления органического растворителя, а затем гидратировали водой для инъекций. В результате получали дисперсию мультимеллярных (многослойных) липосом, которую фильтровали на экструдере LIPEX™ (Northern Lipids, Inc.; Lipex Biomembranes, Inc., Канада) через нейлоновые фильтровальные мембраны Pall с размером пор 1,2 мкм и измельчали с целью получения дисперсии мономеллярных (однослойных) липосом на гомогенизаторе высокого давления Microfluidizer M-110S (Microfluidics, США). После чего измельченную дисперсию фильтровали последовательно через нейлоновые фильтровальные мембраны Pall с размером пор 0,45 и 0,22 мкм. Так как в водной дисперсии липосомы нестабильны и проявляют тенденцию к слиянию и увеличению размеров, для получения лекарственной формы с необходимым сроком хранения проводили лиофильную сушку с добавлением в качестве криопротектора сахарозы (Химмед, Россия) в нужной концентрации [11; 15; 16].

На всех стадиях получения липосом производили измерение размера везикул на наносайзере Nicomp 380 Submicron Particle Sizer (Particle Sizing Systems, США), значения pH липосомальной дисперсии на pH-метре HANNA pH 211 (Hanna Instruments, Германия) и количества включенного препарата, согласно разработанной спектрофотометрической методики с помощью спектрофотометра Cary-100 (Varian, Inc., Австралия [12; 14]). После получения ЛЛДФ Тиосенса анализировали по всем необходимым параметрам.

Методика изучения

«острой» токсичности ЛЛДФ Тиосенса

В опытах по изучению «острой» токсичности, которые были проведены в лаборатории фар-

макологии и токсикологии, использовали серии ЛЛЛФ Тиосенса, полученные в лаборатории разработки лекарственных форм и стандартизованные в лаборатории химико-фармацевтического анализа НИИ ЭДнТО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

В опытах по изучению «острой» токсичности использовано 55 здоровых мышей-самцов, 25 мышей-самок гибридов (CBA×C₅₇Bl/6J)F₁ массой 19–23 г и 85 неинбредных крыс-самцов массой 250–300 г, полученных из разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. В опытах использованы клинически здоровые животные, находившиеся в одинаковых условиях содержания и кормления.

ЛЛЛФ Тиосенса с содержанием во флаконе 1,5 мг действующего вещества растворяли в 3 мл воды для инъекций и вводили мышам внутривенно в диапазоне доз 5 мг/кг; 6 мг/кг; 10 мг/кг; 12 мг/кг; 20 мг/кг; 24 мг/кг и 30 мг/кг. Введение ЛЛЛФ Тиосенса в дозах 20; 24 и 30 мг/кг (при рекомендуемой концентрации 1,5 мг в 3 мл воды) было лимитировано максимальным объемом вводимого раствора при фиксированной концентрации. В связи с этим препарат вводили 2- и 3-кратно соответственно, с интервалом 2 ч между введениями. Крысам препарат вводили в дозах 3 мг/кг; 6 мг/кг и 9 мг/кг. Подбор доз для исследований проводили исходя из предполагаемой дозы ЛЛЛФ Тиосенса для человека. Пересчет доз осуществляли с использованием коэффициентов поверхности тела животных и человека по методу Freireich.

Критериями оценки «острой» токсичности ЛЛЛФ Тиосенса служили: число павших и сроки гибели животных, клиническая картина интоксикации, поведенческие реакции и данные аутопсии павших и умерщвленных в конце опыта животных (макроскопическая оценка). Длительность наблюдения за животными после однократного введения ЛЛЛФ Тиосенса составляла 30 дней. По окончании исследования мыши и крысы подвергались умерщвлению методом усыпления эфиром. В течение всего срока наблюдения ежедневно следили за характером стула, изменением массы тела животных, состоянием глаз, носа, изменением дыхания, подвижности, аппетита, состоянием шерстного покрова, оценивали потребление воды. Большое внимание уделяли поведенческим реакциям животных.

Результаты и обсуждение

Изучение «острой» токсичности ЛЛЛФ Тиосенса при однократном внутривенном введении мышам

При изучении «острой» токсичности ЛЛЛФ Тиосенса на мышах проводили две серии опытов. В первой ЛЛЛФ Тиосенса вводили мышам-самцам в диапазоне доз 5 мг/кг; 10 мг/кг; 20 мг/кг и 30 мг/кг. Во второй ЛЛЛФ Тиосенса вводили мышам самцам и самкам в диапазоне доз 6 мг/кг; 12 мг/кг и 24 мг/кг.

В результате проведенных исследований по изучению «острой» токсичности в первой серии

опытов показано, что при введении ЛЛЛФ Тиосенса в дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг наступала 100 %-ная гибель мышей на 1 сутки опыта. Животные погибали на фоне выраженной гиподинамии и пилоэрекции. На вскрытии павших животных отмечено: окрашивание печени и селезенки в зеленый цвет, сердце в систоле, селезенка увеличена в 2–2,5 раза, у некоторых животных в легких наблюдались участки опеченения. У мышей, получавших ЛЛЛФ Тиосенса в дозах 5 и 10 мг/кг, гибели животных и каких-либо внешних проявлений токсичности и изменений в поведенческих реакциях не отмечено (табл. 1).

В результате проведенных исследований по изучению «острой» токсичности во второй серии опытов показано, что количественная токсичность ЛЛЛФ Тиосенса для самцов и самок одинакова. ЛЛЛФ Тиосенса в дозе 24 мг/кг вызвала гибель 17 % мышей-самок и 17 % мышей-самцов (табл. 2). Животные погибали на фоне снижения двигательной активности. На вскрытии павших животных отмечено: окрашивание печени, селезенки и брыжеечных лимфатических узлов в зеленый цвет, сердце в систоле, остальные органы без особенностей. У выживших животных наблюдалось дозозависимое окрашивание мочи в зеленоватый цвет в течение 1–3 суток после введения препарата.

Анализ изменения массы тела мышей после однократного в/в введения ЛЛЛФ Тиосенса показал, что масса тела животных изменялась в пределах физиологических колебаний, характерных для данного вида животных (табл. 3).

На вскрытии умерщвленных в конце опыта животных отмечено незначительное дозозависимое окрашивание в голубовато-зеленый цвет печени, брыжеечных лимфатических узлов и селезенки, остальные органы без особенностей.

Изучение «острой» токсичности ЛЛЛФ Тиосенса при однократном внутривенном введении крысам

В результате проведенных исследований по «острой» токсичности на крысах установлено, что при введении ЛЛЛФ Тиосенса во всех изученных дозах гибели животных не отмечалось (табл. 4). У крыс, непосредственно после введения ЛЛЛФ Тиосенса, независимо от дозы отмечалась незначительная заторможенность и адинамия, наблюдаемая в течение 10–15 мин.

При дальнейшем наблюдении препарат не оказывал влияния на общее состояние крыс, не вызывал внешних проявлений токсичности, не изменял поведенческие реакции животных. Крысы охотно поедали корм, сохраняли двигательную активность. У животных наблюдалось дозозависимое окрашивание мочи в зеленоватый цвет в течение 1–3 суток после введения препарата.

Масса тела крыс во всех изученных дозах изменялась в пределах физиологических колебаний, характерных для данного вида животных и не отличалась от показателей изменения массы тела контрольных животных (табл. 5).

Таблица 1

«Острая» токсичность ЛЛЛФ Тиосенса на мышах-самцах-гибридах (СВА×С₅₇Вl/6j)F₁

Доза ЛЛЛФ Тиосенса, мг/кг	Пало/всего животных	Сроки гибели животных, дни
5	0/6	—
10	0/6	—
20	6/6	1; 1; 1; 1; 1; 1
30	6/6	0; 0; 0; 1; 1; 1
Контроль	0/6	—

Таблица 2

«Острая» токсичность ЛЛЛФ Тиосенса на мышах гибридах (СВА×С₅₇Вl/6j)F₁

Доза ЛЛЛФ, мг/кг	Пол животных	Пало/всего животных	Сроки гибели, дни
24 мг/кг	♂	1/6	6
	♀	1/6	10
12 мг/кг	♂	0/6	—
	♀	0/6	—
6 мг/кг	♂	0/6	—
	♀	0/6	—
Контроль	♂	0/6	—
	♀	0/6	—

Таблица 3

Динамика изменения массы тела мышей-гибридов (СВА×С₅₇Вl/6j) F₁ после однократного в/в введения ЛЛЛФ Тиосенса

Доза ЛЛЛФ, мг/кг	Масса тела животных на сутки после введения препарата, г					
	Фон (0)	3	7	14	21	30
Самцы						
5	22,2±1,3	24,1±0,8	24,7±0,6	25,7±0,7	26,17±0,9	27,6±0,9
6	22,6±1,3	24,0±1,4	25,2±1,1	27,0±1,5	27,9±1,4	29,7±2,6
10	23,3±1,0	24,3±0,9	24,1±1,3	24,2±0,7	25,4±1,0	26,2±0,8
12	24,6±1,8	24,8±1,2	25,5±1,1	27,4±2,0	28,5±1,7	30,7±2,9
24	24,2±2,0	23,2±1,9	24,1±1,8	25,8±1,4	26,6±1,3	27,9±1,4
Контроль	23,9±0,8	24,4±0,7	25,3±0,8	26,6±0,9	27,8±1,1	28,1±0,7
Самки						
6	20,3±1,1	20,2±1,0	21,5±0,9	22,7±2,1	23,3±1,8	24,2±1,7
12	20,4±1,6	20,7±1,0	21,7±1,2	22,8±0,8	23,5±0,9	24,3±0,6
24	20,2±1,4	19,4±1,8	21,5±2,1	21,6±1,4	22,4±1,3	23,3±1,3
Контроль	18,8±0,6	19,3±1,4	20,4±1,3	20,9±1,3	21,8±1,2	22,1±1,0

Таблица 4

«Острая» токсичность ЛЛЛФ Тиосенса на неинбредных крысах-самцах

Доза ЛЛЛФ Тиосенса, мг/кг	Пало/всего животных	Сроки гибели животных, дни
3	0/5	—
6	0/5	—
9	0/5	—
Контроль	0/5	—

Таблица 5

Динамика изменения массы тела неинбредных крыс-самцов после однократного в/в введения ЛЛЛФ Тиосенса

Доза ЛЛЛФ, мг/кг	Масса тела животных на сутки после введения препарата, г					
	Фон (0)	3	7	14	21	30
3	327,5±43,8	341,8±38,7	357,5±36,3	379,8±37,7	406,7±37,2	414,2±27,5
6	298,3±36,0	313,3±30,2	330,0±32,1	354,0±27,7	385,0±23,5	401,7±24,6
9	300,0±51,3	315,5±51,4	329,3±48,1	354,2±49,1	394,0±47,1	390,0±27,0
Контроль	381,7±25,6	386,0±24,4	405,3±25,1	425,8±25,6	459,8±18,8	452,2±27,2

Заключение

Таким образом, изучена «острая» токсичность ЛЛЛФ Тиосенса при однократном внутривенном применении в диапазоне доз на мышах и крысах самках и самцах. При однократном внутривенном введении ЛЛЛФ Тиосенса мышам и крысам самцам и самкам по числу павших животных, срокам гибели, клинической картине интоксикации установлено отсутствие гендерных различий.

Однократное в/в введение ЛЛЛФ Тиосенса крысам в диапазоне доз, превышающих предполагаемую дозу для применения человеку в 1,5–4,5 раза, хорошо переносится животными: гибель животных, клинические проявления токсичности и изменения в поведенческих реакциях отсутствуют. Установлено, что при однократном в/в введении ЛЛЛФ Тиосенса мышам и крысам гибели животных не наблюдалось, в связи с этим расчетные токсические дозы препарата не установлены.

Литература

1. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов // Вестник РАМН. – 2012. – №3. – С. 23–30.
2. Грищенко Н.В., Барышникова М.А., Полозкова А.П. и др. Липосомальные противоопухолевые препараты не используют CD95-зависимый сигнальный путь апоптоза // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 37–42.
3. Кульбачевская Н.Ю., Коняева О.И., Ермакова Н.П. и др. Изучение «хронической» токсичности лиофилизированной липосомальной лекарственной формы тиосенса на крысах // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 30.
4. Меерович И.Г., Меерович Г.А., Оборотова Н.А., Барышников А.Ю. Распределение света по глубине опухолевого очага и эффективность использования терапевтического излучения при фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 93–7.
5. Меерович И.Г., Оборотова Н.А. Применение липосом в фотохимиотерапии: 1. Липосомы в ФДТ // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – № 4. – С. 3–8.
6. Меерович И.Г., Оборотова Н.А. Применение липосом в фотохимиотерапии: 2. Липосомальные формы для создания фотоактивируемых липосомальных препаратов в фотобиологических исследованиях // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 6–12.
7. Меерович И.Г., Санарова Е.В., Меерович Г.А. и др. Инфракрасные фотосенсибилизаторы на основе наноструктурированных форм производных фталоцианинов // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2013. – Т. LVII, № 2. – С. 60–8.
8. Оборотова Н.А. Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 5. – С. 32–58.
9. Оборотова Н.А. Направленная доставка противоопухолевых препаратов // Антибиотики и химиотерапия. – 1991. – Т. 36, № 10. – С. 47.
10. Оборотова Н.А., Барышников А.Ю. Липосомальные лекарственные формы в клинической онкологии // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 121, № 5. – С. 464.
11. Санарова Е.В., Полозкова А.П., Меерович И.Г. и др. Влияние технологических факторов на качество липосомальной лекарственной формы нового фотосенсибилизатора – тиосенса // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 12. – С. 32–6.
12. Санарова Е.В., Полозкова А.П., Меерович И.Г. и др. Количественное определение тиосенса в новой липосомальной лекарственной форме // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 6. – С. 54–6.

13. Санарова Е.В., Смирнова З.С., Полозкова А.П. и др. Биофармацевтические исследования новой липосомальной лекарственной формы Тиосенса // Биофармацевтический журнал. – 2011. – Т. 3, № 6. – С. 33–6.
14. Санарова Е.В., Оборотова Н.А., Смирнова З.С. и др. Химико-фармацевтическая и биологическая стандартизация липосомальной лекарственной формы противоопухолевого фотосенсибилизатора тиосенса // Биофармацевтический журнал. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 31–5.
15. Санарова Е.В., Смирнова З.С., Полозкова А.П. и др. Создание на основе липосомальных систем доставки лекарственной формы фталоцианинового фотосенсибилизатора тиосенса // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 30–1.
16. Санарова Е.В., Оборотова Н.А., Смирнова З.С. и др. Применение липосомальных систем доставки для создания нового эффективного противоопухолевого фотосенсибилизатора // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 72.
17. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В. и др. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 109–18.
18. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Липосомальные системы доставки лекарственных веществ: свойства и технологические особенности получения // Биофармацевтический журнал. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 3–13.
19. Смирнова З.С., Ермакова К.В., Кубасова И.Ю. и др. Эффективность фотодинамической терапии с отечественным фотосенсибилизатором тиосенсом на глиоме С6 крыс // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 49.
20. Смирнова З.С., Меерович И.Г., Лукьянец Е.А. и др. Фенилтиозамещенные фталоцианины – новые фотосенсибилизаторы ближнего инфракрасного диапазона. // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 54–60.
21. Смирнова З.С., Борисова Л.М., Киселева М.П., и др. Фармакокинетические исследования тиосенса на перевиваемой опухоли Эрлиха мышей // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 76.
22. Meerovich I.G., Sanarova E.V., Meerovich G.A. et al. Near-Infrared Photosensitizers based on Nanostructured Forms of Phthalocyanine Derivatives // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – 85(1). – P. 280–8.