

О.И. Коняева¹, Н.Ю. Кульбачевская¹,
Н.П. Ермакова¹, Н.Б. Морозова²,
Р.И. Якубовская², В.М. Бухман¹, Т.И. Малова³

ИЗУЧЕНИЕ КОЖНОЙ ФОТОТОКСИЧНОСТИ БОРХЛОРИНА – НОВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА В ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, Москва;

³ООО «БЕТА-Гранд», Москва

Введение. Борированный хлорин еб синтезирован в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. В фотосенсибилизатор был введен бор, что позволяет дополнить фотодинамическую терапию бор-нейтронозахватной терапией. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма (ЛЛЛФ) борхлорина.

Цель исследования – показать безопасность использования ЛЛЛФ борхлорина в тесте кожной фототоксичности у животных.

Материалы и методы. Работа проведена на 60 мышках-самках, гибридах [C57Bl/6JxСВА] F1. Изучена фармакокинетика ЛЛЛФ борхлорина в коже, мышцах, жировой ткани, глазах, печени и крови здоровых мышей с использованием флуоресцентного анализа. Для изучения кожной фототоксичности выбраны интервалы облучения: 3, 24 и 72 ч после однократного внутривенного введения препарата в терапевтической дозе 5,0 мг/кг. Облучение проводили светодиодным источником красного света, разработанным в ГНЦ «НИОПИК», с максимумом длины волны 661 ± 16 нм. Плотность мощности составила 95 мВт/см², плотность энергии – 150 Дж/см², время облучения – 26,3 мин.

Результаты. При изучении фармакокинетики показано, что препарат в течение 3 ч накапливается в коже, достигая максимального значения, а через 48 ч уже не регистрируется. В мышце и глазах нормированная флуоресценция (НФ) препарата не определяется через 5 сут. В жировой ткани НФ регистрируется в течение 5 сут. В печени остаточное количество НФ препарата определяется > 5 сут. В крови НФ препарата регистрировалась в течение 2 сут. Результаты изучения фототоксичности показали, что у всех животных после облучения в течение первых суток развивался отек, интенсивность которого зависела от интервала времени между введением препарата и облучением. При облучении через 3 ч после введения препарата время сохранения отека составило $17,7 \pm 1,0$ сут; через 24 ч – $5,0 \pm 0,1$ сут; через 72 ч – $4,0 \pm 0,1$ сут и у контрольных животных – $2,0 \pm 0,1$ сут. Полученные данные свидетельствуют о снижении кожной фототоксичности препарата через 24 ч после введения в 3,5 раза, а через 72 ч – в 4,4 раза. На 2-е сутки наблюдения у животных, облученных через 3 и 24 ч после введения препарата, образовывался некротический струп. При облучении через 3 сут струпа отсутствовали. Время сохранения струпа составило $18,0 \pm 0,7$ и $8,3 \pm 0,7$ сут соответственно.

Заключение. ЛЛЛФ борхлорина обладает низкой кожной токсичностью в дозе 5,0 мг/кг. При использовании ЛЛЛФ борхлорина в терапевтической дозе световой режим целесообразно соблюдать в течение 4 сут.

О.И. Коняева¹, Н.Ю. Кульбачевская¹, Н.П. Ермакова¹
В.А. Чалей¹, И.Б. Меркулова¹, Т.В. Абрамова¹,
В.М. Бухман¹, Т.И. Малова²

ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА БОРХЛОРИНА В ЛИОФИЛИЗИРОВАННОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ООО «БЕТА-Гранд», Москва

Введение. Борированный хлорин еб синтезирован в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина разработана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма (ЛЛЛФ) борхлорина.

Цель исследования – изучение субхронической токсичности ЛЛЛФ борхлорина на собаках, а также ее местно-раздражающего и алергизирующего действия.

Материалы и методы. Работа проведена на 6 здоровых собаках породы английский бигль, полученных из разведения РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Препарат вводили собакам внутривенно ежедневно 5-кратно в 2 суммарных дозах 2,5 и 5 мг/кг (дозы препарата были лимитированы объемом при максимально возможной концентрации – 0,25 мг/мл). Срок наблюдения после курса введения – 30 сут. Алергизирующее действие изучали на 60 морских свинках-самках, полученных из питомника ГУ НЦ биомедицинских технологий филиал «Андреевка»; местно-раздражающее действие – на 12 кроликах, полученных из ОПХ «Манихино».

Результаты. ЛЛЛФ борхлорина в изученных суммарных дозах не вызывала видимых проявлений локальной токсичности (местнораздражающего действия) и внешних проявлений интоксикации (общетоксического действия). Препарат вызывал небольшие недозозависимые изменения в периферической крови собак-самок: уменьшение количества лейкоцитов и увеличение скорости оседания эритроцитов (суммарная доза 2,5 мг/кг), уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина, показателей гематокрита, снижение среднего объема тромбоцитов и тромбокрит, увеличение (в 3 раза) количества тромбоцитов (суммарная доза 5,0 мг/кг), недозозависимое снижение относительного количества лимфоцитов. Препарат вызывал у собак-самок (суммарная доза 2,5 мг/кг) небольшое увеличение содержания мочевины в сыворотке крови, на вскрытии на 30-е сутки обнаружена морфологическая картина гломерулонефрита и пиелонефрита. ЛЛЛФ борхлорина в суммарной дозе 5,0 мг/кг вызывала функциональные и морфологические проявления кардиотоксичности. Препарат не оказывал влияния на углеводный обмен, морфофункциональное состояние поджелудочной железы и печени.

Заключение. Определены уровни токсических доз: суммарная доза 2,5 мг/кг охарактеризована как низкая токсическая доза (умеренные морфофункциональные изменения в органах и тканях животных, обратимые к концу наблюдения), суммарная доза 5,0 мг/кг – как высокая токсическая доза (значительные необратимые морфофункциональные изменения в органах и тканях собак). Отмечены небольшие половые различия в токсическом действии препарата (самки более чувствительны к ЛЛЛФ борхлорина). Установлено, что ЛЛЛФ борхлорина в фиксированной концентрации 0,25 мг/мл не вызывает мест-