

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА БАКТЕРИОХЛОРИНОВОГО РЯДА У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Арина Вадимовна Марюшина^{1✉}, Евгений Владимирович Давыдов², Татьяна Олеговна Марюшина³, Галина Михайловна Крюковская⁴

^{1,2,3,4} *Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Российская Федерация*

¹ *аспирант, maryshinaarina@mail.ru, orcid.org/0000-0003-1103-0574*

² *канд.ветеринар.наук, доц., кафедра Ветеринарной медицины, orcid.org/0000-0002-0452-2880*

³ *канд.ветеринар.наук, доц., кафедра Ветеринарной медицины*

⁴ *канд.ветеринар.наук, доц., кафедра Ветеринарной медицины*

РЕФЕРАТ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод лечения опухолевых и воспалительных процессов с помощью активного вещества – фотосенсибилизатора (ФС), и светового компонента (как правило, лазерного излучения), воздействующего на ФС, когда он попадает в патологические клетки. Актуальной задачей современной фотодинамической терапии является разработка новых эффективных фотосенсибилизаторов, которые активируются в длинноволновой части спектра, что позволяет проводить облучение опухолей глубже и эффективнее [8]. Одним из таких ФС является бактериохлорин. Доклиническое изучение влияния на показатели крови нового фотосенсибилизатора бактериохлоринового ряда для подтверждения безопасности данного вещества является важным аспектом при внедрении его как в ветеринарных, так и в медицинских целях. Поскольку исследования на животных представляют собой экспериментальные модели заболеваний человека из-за сходства биологии и морфологии некоторых опухолей. В работе использовались следующие дозы бактериохлорина: 1,0, 2,0, 3,0 и 5,0 мг/кг. Перед началом эксперимента было проведено контрольное измерение гематологических и биохимических параметров крови. Введение фотосенсибилизатора проводили с интервалов 14 дней. По результатам эксперимента рекомендуем терапевтическую дозу фотосенсибилизатора – 1 мг/кг. Бактериохлорин в дозах до 2 мг/кг не оказывают влияние на показатели крови и общее состояние животных. Фотосенсибилизатора «Бактериохлорина» в терапевтических и слабо превышающих дозах в незначительной степени изменяет работу почечной и гепатобилиарной систем. Общий клинический анализ крови по результатам всех введенных дозировок препарата был сохранен на уровне референсных значений, и существенно отличался в отношении контрольной группы, только при увеличении дозировки в 5 раз. Применения ФС «Бактериохлорина» в допустимых дозировках не может являться причиной ухудшения состояния животного.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, бактериохлорин, лабораторные животные, биохимические показатели, гематологические показатели.

Для цитирования: Марюшина А.В., Давыдов Е.В., Марюшина Т.О., Крюковская Г.М. Динамика изменений показателей крови на фоне применения фотосенсибилизатора бактериохлоринового ряда у крыс в эксперименте. Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2025;3:112-116. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.3.112>

DYNAMICS OF CHANGES IN BLOOD PARAMETERS AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF A BACTERIOCHLORIN SERIES PHOTOSENSITIZER IN RATS IN AN EXPERIMENT

Arina V. Maryushina^{1✉}, Evgeny V. Davydov², Tatyana O. Maryushina³, Galina M. Kryukovskaya⁴

^{1,2,3,4} *Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Russian Federation*

¹ *Postgraduate Student, maryshinaarina@mail.ru, orcid.org/0000-0003-1103-0574*

² *Candidate of Veterinary Sciences, Assoc. Professor, Department of Veterinary Medicine, orcid.org/0000-0002-0452-2880*

³ *Candidate of Veterinary Sciences, Assoc. Professor, Department of Veterinary Medicine*

⁴ *Candidate of Veterinary Sciences, Assoc. Professor, Department of Veterinary Medicine*

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is a method of treating tumor and inflammatory processes using an active substance, a photosensitizer (PS), and a light component (usually laser radiation), which affects the PS when it enters pathological cells. An urgent task of modern photodynamic therapy is the development of new effective photosensitizers that are activated in the long-wave part of the spectrum, which allows for deeper and more effective tumor irradiation - one of this is PS «bacteriochlorin». Preclinical study of the effect of a new bacteriochlorin photosensitizer on blood parameters to confirm the safety of this substance is an important aspect when introducing it for both veterinary and medical purposes. This is due to the fact that animal studies are experimental models of human diseases due to the similarity of biology and morphology of some tumors. In this work were used different doses of bacteriochlorin: 1.0, 2.0, 3.0 and 5.0 mg/kg. Before beginning of experi-

ment was carried out control measurement of hematological and biochemical parameters of blood. The photosensitizer was made at intervals of 14 days. Based on the results of the experiment, we recommend a therapeutic dose of the photosensitizer - 1 mg/kg. Bacteriochlorin in doses up to 2 mg/kg does not affect blood parameters and the general condition of animals. The photosensitizer "bacteriochlorin" in therapeutic and slightly exceeding doses slightly changes the functioning of the renal and hepatobiliary systems. The general clinical blood test for all administered doses of the drug was maintained at the level of reference values, and differed significantly in relation to the control group only when the dosage was increased by 5 times. The use of photosensitizer "bacteriochlorin" in acceptable doses cannot cause deterioration in the animal's condition.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, bacteriochlorin, laboratory animals, biochemical parameters, hematological parameters.

For citation: Maryushina A.V., Davydov E.V., Maryushina T.O., Kryukovskaya G.M. Dynamics of changes in blood parameters against the background of the use of a bacteriochlorin series photosensitizer in rats in an experiment. Legal regulation in veterinary medicine. 2025; 3: 112–116. (in Russ) <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2025.3.112>

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод лечения опухолевых и воспалительных процессов с помощью активного вещества – фотосенсибилизатора (ФС), и светового компонента (как правило, лазерного излучения), воздействующее на ФС, когда он попадает в патологические клетки. [2] В гуманной медицине ФДТ хорошо зарекомендовала себя, в качестве способа лечения онкологических и иных воспалительных процессов [1]. В ветеринарии данное направление также развивается и становится все более популярным, в связи с ростом онкологических заболеваний у животных [3]. При ФДТ используются фотосенсибилизирующие соединения, не обладающие токсичностью, аккумулирующиеся в злокачественных тканях, образующие прочные фотодинамические реакции, стабильные при световом воздействии и хранении, коммерчески доступные и фармацевтически легко воспроизводимые [1,2]

Принцип действия ФДТ основан на активации фотосенсибилизатора лазерным светом. Опухолевые клетки избирательно накапливают в себе, введенный в организм ФС. Из здоровых тканей ФС через некоторое время выводится, а в пораженных задерживается. [6] После накопления ФС в опухолевых тканях необходимо использовать световую энергию, в результате облучения в клетках образуется синглетный кислород и другие активных формы кислорода (АФК), которые нарушают целостность мембраны клеток, развивают окислительный стресс и в итоге разрушают её [7,9].

Одним из новых отечественных фотосенсибилизаторов является «Бактериохлорин» – синтетический ФС бактериохлоринового ряда 2-го поколения. Важной особенностью «Бактериохлорина» является его способность активизироваться при длине волны 760нм, благодаря чему воздействие на клетки опухоли происходит в более глубоких слоях новообразования [5]. Однако биологические и медицинские свойства данного соединения недостаточно изучены.

Доклиническое изучение влияния на показатели крови нового фотосенсибилизатора бактериохлоринового ряда для подтверждения безопасности данного вещества является важным аспектом при внедрении его как в ветеринарных, так и в медицинских целях [5].

Цель исследования: изучение влияния фото-

сенсibilизатора «Бактериохлорина» на показатели крови лабораторных животных.

Задачи исследования:

1. Определить рекомендуемую терапевтическую дозу фотосенсибилизатора.
2. Изучить влияние различных доз фотосенсибилизатора на биохимические, гематологические показатели крови и общее состояние у лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение фотосенсибилизатора проводили на лабораторных животных в соответствии с Приказом Минсельхоза России от 06.03.2018 №101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения».

Влияние на организм ФС «Бактериохлорин» определяли путём 4-х кратного введения, разведенного раствором NaCl 0,9% и последующим отслеживанием изменений показателей крови. Выбор интервала между введениями «Бактериохлорина» обоснован полным выведением фотосенсибилизатора из организма животного.

В качестве лабораторных животных использовали физиологически здоровых белых крыс-альбиносов (n = 10), самок в возрасте 6 месяцев. Масса животных составляла в среднем 300±35 гр. Исследования проводились на базе ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» в период с февраля по апрель 2023 года. Содержание и кормление животных производилось в соответствии с существующими нормами.

Перед первым введением препарата животные были промаркированы медицинским карандашом «Фукорцин», после чего производилось контрольное взятие общего клинического и биохимического анализов крови. Фотосенсибилизатор вводился в хвостовую вену, рисунок 1.

Для исследования использовались следующие дозы бактериохлорина: 1,0 мг/кг., 2,0 мг/кг., 3,0 мг/кг., и 5,0 мг/кг.

Основные показатели общего клинического анализа крови определяли вручную, путем подсчёта форменных элементов в камере Горяева, подсчётом лейкоцитарной формулы микроскопи-

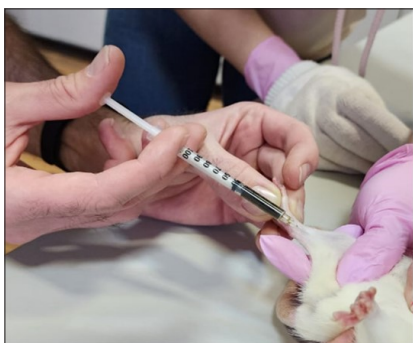


Рисунок 1. Введение фотосенсибилизатора в хвостовую вену крысы.

Figure 1. Introduction of a photosensitizer into the tail vein of a rat.

ей мазка. Биохимический анализ крови выполнялся на автоматическом анализаторе GoldSite (Китай), реактивы фирмы High Technologies (США).

В течение всего периода проведения эксперимента за животными производилось визуальное отслеживание общего состояния, обращая внимание на такие показатели как: сохранение аппетита, потребление воды, поведение, сохранение реакции на раздражители, отсутствие изменений шерстного покрова, двигательную активность.

Взятие анализов крови производилось на 2-е сутки после введения фотосенсибилизатора, для нивелирования возможных отклонений в результатах, связанных со стрессом животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам контрольного взятия крови у животных средние значения по всем гематологическим показателям оказались в пределах референсных (Таблица 1).

Биохимические показатели делались выборочно. Сыворотка крови исследовалась на количество в ней аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), α -амилазы, креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ).

Значения биохимических показателей имели незначительные отклонения среди некоторых животных: завышение от норм по щелочной фосфатазе, что связано с периодом фазы роста животных, а также по амилазе, что может являться маркером стресса (Таблица 2).

При введении препарата в дозе 1 мг/кг, отмечалось небольшое снижение среднего числа эритроцитов (снизились на 1,6%), очевидно, вызванное повторным взятием крови, после контрольного анализа. Также было отмечено умеренное увеличение среднего числа эозинофилов (увеличились на 10%), вероятно, вызванное реакцией на первое введение фотосенсибилизатора. Незначительные отклонения у некоторых животных также наблюдались по ЩФ и α -амилазе, но не выходили за границы нормы.

После введения «Бактериохлорина» в дозе 2 мг/кг по гематологическим показателям отмечалось незначительное увеличение среднего числа лейкоцитов (на 10,9%) по сравнению с контрольными данными, изменение в лейкоцитарной формуле в виде повышения сегментоядерных нейтрофилов и снижение лимфоцитарной активности. Биохимический анализ крови показал увеличение среднего количества α -амилазы на 13,9%, относительно контроля)

После введения «Бактериохлорина» в дозе 3 мг/кг по гематологическим показателям отмечалась тенденция к снижению лимфоцитарной активности, количества эритроцитов, по сравнению с контролем.

Изменения также наблюдались по биохимическим показателям (в сравнении с контрольными данными): значительные отклонения проявились по АСТ, АЛТ и креатинину, среднее содержание которых возросло на 32,6%, 54,1% и 51,7% соответственно. Значение амилазы и щелочной фосфатазы также возросли: 40,6% (α -амилаза) и 23,7% (ЩФ).

После введения «Бактериохлорина» в дозе 5 мг/кг, отмечалась динамика к увеличению общего числа лейкоцитов (на 20,4%) и снижению гематокрита, гемоглобина и эритроцитов: на 12,9%, на 13,7 % и на 9,2 % соответственно. Остальные значения средних гематологических показателей, остались в пределах референсных интервалов. Отмечалась незначительная иммуносупрессия – снижение лимфоцитарной активности на 32,7%, относительно показателей, полученных во время контрольного измерения крови.

По биохимическим данным, отрицательная динамика, в виде увеличения показателей, также

Таблица 1. Гематологические показатели крови крыс (средние значения).

Table 1. Hematological parameters of rat blood (average values).

Общий клинический анализ крови (средние значения)							
Показатели	Ед.	Контроль	1мг/кг	2мг/кг	3мг/кг	5мг/кг	Норма
Гематокрит	%	43,9	43,2	42,6	41,0	38,2	37-50
Гемоглобин	г/дл	15,16	14,4	14,2	13,68	13,08	11,0-17,0
Эритроциты	$\cdot 10^6$ /мкл	8,05	7,9	7,9	7,56	7,26	6,2-10,0
Тромбоциты	$\cdot 10^3$ /мкл	1019,7	937,4	940	957,6	974,2	685-1436
Лейкоциты	$\cdot 10^3$ /мкл	11,3	11,7	12,54	11,85	13,6	5,0-23,0
<i>Лейкоформула</i>							
Юные	%	0,1	0,2	0,2	0,2	0,5	0-1
Палочкоядерные	%	0,7	1,1	1,9	1,9	2,0	0-1
Сегментоядерные	%	32,2	33,1	34,3	39	40,7	10-50
Эозинофилы	%	2,0	2,2	2,8	3,6	4,1	0-5
Моноциты	%	1,4	1,9	2,6	3,8	4,1	0-10
Базофилы	%	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0-1
Лимфоциты	%	62,6	61,5	58,1	51,54	48,4	50-93

Таблица 2. Биохимические показатели крови крыс.
Table 2. Biochemical parameters of rat blood.

Биохимический анализ крови							
Показатели	Ед.	Контроль	1 мг/кг	2 мг/кг	3 мг/кг	5 мг/кг	Норма
АСТ	Е/л	62,77	66,93	66,6	83,24	101,6	16-96
АЛТ	Е/л	57,48	56,04	65,84	88,56	101,13	34-81
Амилаза	Е/л	259,2	276,58	295,1	364,45	406,64	128-313
Креатинин	мкмоль/л	50,9	52,54	55,05	77,2	92,9	17-60
Щелочная фосфатаза	Е/л	97,6	103,61	105,4	120,71	136,55	16-125

наблюдалась по всем выбранным для исследования значениям. Значение АСТ и АЛТ оказались выше относительно контрольных значений, на 61,1% и 76,2% соответственно. Значение амилазы, креатинина и щелочной фосфатазы возросли на 55,9%, 82,5%, 39,9%, в сравнении с контрольными данными.

Общее состояние животных, при введении дозировки 1 и 2 мг/кг, оценивалось как хорошее - физиологически здоровых животных: аппетит, активность, состояние слизистых и шерстного покрова без изменений. При введении дозировки 3 мг/кг отмечалось умеренное снижение аппетита, при взятии анализов крови после введения животные меньше сопротивлялись, кровоток был снижен. При введении дозировки 5 мг/кг отмечалось кратковременное угнетение животных через 3-5 часов после инфузии, снижение аппетита. При взятии крови у некоторых лабораторных животных отмечалось выраженное изменение в поведении, проявляющееся в кратковременном

повышении сопротивления и быстрым изменением на апатичное состояние.

ВЫВОДЫ

По результатам экспериментального доклинического исследования фотосенсибилизатора «Бактериохлорин», можно сделать следующие выводы:

1. Рекомендуем терапевтическую дозу - 1 мг/кг, доза фотосенсибилизатора до 2 мг/кг не оказывают влияние на показатели крови и общее состояние животных;
2. Введение доз фотосенсибилизатора «Бактериохлорин» в 3-5 раз превышающие рекомендуемую терапевтическую дозу оказывает влияние как на общее состояние животных, так и на показатели крови, что говорит о влиянии фотосенсибилизатора на работу почечной (повышение креатинина), гепатобилиарной (повышение АСТ, АЛТ, ЩФ) систем и поджелудочной (повышение амилазы).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гилядова А.В., Ищенко А.А., Аполихина И.А., Саидова А.С. и др. Возможности применения фотодинамической терапии в лечении предраковых заболеваний и рака шейки матки. Акушерство и гинекология. Москва. 2022;5:35-40.
2. Давыдов Е.В., Уша Б.В., Марюшина Т.О. и др. Изменение биохимических и гематологических показателей крови собак при онкологических заболеваниях после фотодинамической терапии. Аграрный вестник Верхневолжья. 2021;4(37): 38-41.
3. Давыдов Е.В., Замятина М.В. Опыт клинического применения отечественного фотосенсибилизатора "Фотосенс" для лечения базальноклеточного рака кожи. Российский биотерапевтический журнал. 2017;16(S):29-30.
4. Давыдов Е.В., Уша Б.В., Марюшина Т.О., Матвеева М.В., Немцева Ю.С. Влияние фотодинамической терапии на гематологические и биохимические показатели крови кошек. Аграрная наука. 2021;7-8:15-17.
5. Любимцев А.В., Семейкин А.С., Койфман М.О., Койфман О.И. Синтез гидрированных мезотетрапиридилпорфиринов с регулируемым составом. Доклады российской академии наук. химия, науки о материалах. Иваново. 2023;1 (508):39-49.
6. О'Коннор, Эйслинг Э., Галлахер, М. Уильям, Бирн, Т. Аннет. Порфирин и непорфириновые фотосенсибилизаторы в онкологии: доклинические и клинические достижения в фотодинамической терапии. Фотохимия и фотобиология. 2009.
7. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая терапия: основные принципы и механизмы действия. Урологические ведомости. Санкт-Петербург. 2012;3:24-28.
8. Шилягина Н.Ю. Исследование тетраарилтетрацианопорфиразинов в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики: Дис. ...кан. биолог. наук: 03.01.02/ Н.Ю. Шилягина. Воронеж; 2014:19.
9. Эллисон Р.Р., Могисси К. Фотодинамическая терапия (ФДТ): механизмы ФДТ. Клин Эндоск. 2013. №46(1): 24-9. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572346/> (дата обращения 30.09.25)

REFERENCES

1. Gilyadova A.V., Ishchenko A.A., Apolikhina I.A., Saidova A.S., et al. Potential for photodynamic therapy in the treatment of precancerous lesions and cervical cancer. Obstetrics and Gynecology. Moscow. 2022;5:35-40. (in Russ)
2. Davydov E.V., Usha B.V., Maryushina T.O., et al. Changes in biochemical and hematological blood parameters in dogs with oncological diseases after photodynamic therapy. Agrarian Bulletin of the Upper Volga Region. 2021;4(37):38-41. (in Russ)

3. Davydov E.V., Zamyatina M.V. Clinical use of the domestic photosensitizer "Photosens" for the treatment of basal cell skin cancer. Russian Journal of Biotherapeutics. 2017;16(S):29-30. (in Russ)
4. Davydov E.V., Usha B.V., Maryushina T.O., Matveeva M.V., Nemtseva Yu.S. Effect of photodynamic therapy on hematological and biochemical blood parameters in cats. Agrarian science. 2021;7-8:15-17. (in Russ)
5. Lyubimtsev A.V., Semeikin A.S., Koifman M.O., Koifman O.I. Synthesis of hydrogenated meso-tetrapyridylporphyrins with adjustable composition. Reports of the Russian Academy of Sciences. Chemistry, Materials Science. Ivanovo. 2023;1 (508):39-49. (in Russ)
6. O'Connor, Aisling E., Gallagher, M. William, Byrne, T. Annett. Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy. Photochemistry and photobiology. 2009. (in Russ)
7. Slesarevskaya M.N., Sokolov A.V. Photodynamic therapy: basic principles and mechanisms of action. Urological news. Saint Petersburg. 2012;3:24-28. (in Russ)
8. Shilyagina N.Yu. Study of tetraaryltetracyanoporphyrines as potential photosensitizers for photodynamic therapy and fluorescence diagnostics: Diss. ... Cand. Biological Sciences: 03.01.02/ N.Yu. Shilyagina. Voronezh; 2014:19. (in Russ)
9. Allison R.R., Mogissi K. Photodynamic therapy (PDT): mechanisms of PDT. Clin Endosc. 2013. No. 46(1): 24-9. (in Russ) [Electronic resource] Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572346/> (date of access 09/30/25)

Поступила в редакцию / Received: 04.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 12.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 30.09.2025

По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающихся содержательного и текстуального анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятий при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.

Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.

**Тел/факс (812) 365-69-35, Моб. тел.: 8(911) 913-85-49,
e-mail: 3656935@gmail.com**