

УДК 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

Т. Г. ГРИШАЧЁВА

## Влияние фотоактивированного копропорфирина на микроциркуляцию

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
e-mail: laser82@mail.ru

Статья поступила в редакцию 04.12.18; принята к печати 28.12.18

### Резюме

*Цель исследования* – изучить влияние фотоактивированного копропорфирина III (КП III) на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс.

*Материал и методы.* Исследование проводили на 20 крысах-самцах, которых разделили на 4 группы: контроль; влияние КП III; влияние лазерного облучения; влияние лазерного облучения на фоне предварительного введения КП III. Объектом исследования были венулы (20–40 мкм) брыжейки тонкой кишки крыс. Исследование скорости кровотока в венулах проводили с использованием метода прижизненной биомикроскопии. Регистрация скоростных параметров микроциркуляции осуществлялась с помощью быстродействующей видеокамеры Basler acA2000 (Германия). Копропорфин III («Элест», Россия) в дозе 10 мг/кг вводили в хвостовую вену за 3 ч до облучения. Облучение проводили с помощью полупроводникового лазерного аппарата «Лакhta Милон» («Квалитек», Россия) ( $\lambda=635$  нм; 0,1 Вт/см<sup>2</sup>; 300 с; 30 Дж/см<sup>2</sup>).

*Результаты.* Введение КП III без последующего облучения не повлияло на изменение скорости кровотока в течение всего периода наблюдения. Лазерное облучение венул без предварительного введения КП III приводило к увеличению скорости кровотока на 39,1 % ( $p<0,05$ ). После лазерного облучения венул в той же дозе на фоне предварительного введения КП III наблюдалось постепенное уменьшение скорости кровотока уже после прекращения процесса фотоактивации.

*Выводы.* Изучено влияние фотоактивированного КП III на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс. Изменения кровотока в венулах в брыжейке крыс под воздействием КП III при используемых параметрах лазерного облучения развиваются, главным образом, в пострадиационном периоде и, по-видимому, связаны с дисфункцией эндотелия.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, фотосенсибилизатор, копропорфин, фотодинамическая терапия, скорость кровотока, крысы

*Для цитирования:* Гришачёва Т. Г. Влияние фотоактивированного копропорфирина на микроциркуляцию. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):75–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

UDC 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

T. G. GRISHACHEVA

## Influence of photoactivated coproporphyrin on microcirculation

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg  
197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8  
e-mail: laser82@mail.ru

Received 04.12.18; accepted 28.12.18

### Summary

*The aim* – to investigate the effect of photoactivated coproporphyrin III (KP III) on microcirculation in the rat mesenteric vascular bed.

*Material and methods.* The study was performed on 20 male rats, divided into 4 groups: 1) control; 2) KP III; 3) laser irradiation; 4) laser irradiation on combined with prior administration of the KP III. The object of the study was venules (20–40  $\mu$ m) of the mesentery of the small intestine. The study of blood flow velocity in the venules was performed using the method of intravital biomicroscopy. The velocity parameters were registered using a high-speed video camera Basler acA2000 (Germany). Coproporphyrin III (*Elast*, Russia) at a dose of 10 mg/kg was injected into the tail vein 3 hours before laser irradiation. Irradiation was performed using a Lakhta Milon semiconductor laser apparatus (*Qualitek*, Russia) ( $\lambda=635$  nm, 0.1 W/cm<sup>2</sup>; 300 s; 30 J/cm<sup>2</sup>).

**Results.** Administration of KP III without subsequent irradiation did not affect the blood flow velocity during the entire observation period. Laser irradiation of venules without prior administration of KP III led to an increase in blood flow velocity by 39.1 % ( $p < 0.05$ ). After laser irradiation and administration of KP III, there was a gradual decrease in flow velocity after the photoactivation process.

**Conclusions.** We studied the effect of photoactivated KP III on microcirculation in the mesentery of the small intestine of rats. Changes in the blood flow velocity in the venules of the mesentery affected by KP III and laser irradiation develop mainly in the post-radiation period and could be associated with endothelial dysfunction.

**Keywords:** microcirculation, photosensitizer, coproporphirin, photodynamic therapy, mean blood velocity, rats

**For citation:** Grishacheva T. G. Influence of photoactivated coproporphirin on microcirculation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):75–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

## Введение

Основные механизмы фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей включают непосредственное действие на патологически измененные клетки и сосуды микроциркуляторного русла [1, 2]. Степень выраженности этих эффектов может зависеть от используемого фотосенсибилизатора (ФС).

Одними из первых веществ, которые применялись в качестве ФС, были производные порфирина – гематопорфирин, протопорфирин [3–5]. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения таких производных гематопорфирина, как Фотофрин (США) и Фотогем (Россия) [5–7]. Среди фотосенсибилизаторов порфиринового ряда, которые применяются для фотодинамической терапии в эксперименте, известны также копропорфирин III и Zn-копропорфирин. В ряде исследований было показано, что эти ФС накапливаются в опухолях, и их активация светом (532 или 635 нм) приводит к образованию активных форм кислорода, которые вызывают гибель опухолевых клеток и повреждают сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) опухоли и прилежащих тканей [8–11].

В сравнительных исследованиях эффективности ФДТ экспериментальных опухолей с использованием Zn-копропорфирина и гематопорфирина была показана меньшая токсичность Zn-копропорфирина, при этом противоопухолевая активность обоих ФС была сопоставима [12].

Имеются данные о влиянии фотоактивированного Zn-копропорфирина на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс у интактных животных. Было показано, что остановка кровотока в венах (диаметром 20–50 мкм) происходила при активации светом Nd:YAG-лазера (532 нм) в дозе 300–350 Дж/см<sup>2</sup>, а в артериолах (диаметром 20–30 мкм) – при 450 Дж/см<sup>2</sup> [13].

В литературе имеются данные о том, что производные порфирина накапливаются в структурах сосудистой стенки, причем их цитотоксическое действие на эндотелий *in vitro* зависит от физико-химических свойств ФС. В частности, липофильный протопорфирин оказался более активным, чем гидрофильный копропорфирин [14].

В настоящее время разработан метод получения копропорфирина при культивировании штамма из рода *Arthrobacter* на среде, содержащей гидролизат белка, отдельные аминокислоты, глюкозу и соли [15]. Показана эффективность использования КП III в качестве ФС при ФДТ опухолей в эксперименте и в ветеринарной практике [10, 16].

Данное исследование посвящено изучению влияния копропорфирина, полученного биотехнологическим методом, на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс при активации лазерным излучением 635 нм.

## Материал и методы исследования

Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 250–350 г (питомник лабораторных животных «Рапполово» РАМН) в полном соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» [17].

**Исследование гемомикроциркуляции в брыжейке тонкой кишки крыс.** Исследование микроциркуляции проводили с использованием метода прижизненной биомикроскопии. Данный метод позволяет одновременно оценивать как структурные особенности, так и функциональные изменения микрососудов [18].

**Объект исследования:** вены брыжейки тонкой кишки крыс диаметром 20–40 мкм.

В начале эксперимента животных наркотизировали: смесь Золетил-50 (*Virbac Sante Animale*, Франция) 2 мл и Ксила (ксилазин гидрохлорид 20 мг/мл, *Interchemie werken «De Adelaar» B.V.*, Нидерланды) – 1 мл вводили внутримышечно в дозе 0,75 мл/кг. Через нижнесрединный доступ извлекали петлю тонкой кишки, примыкающую к мезоаппендиксу. Животное находилось на термостатируемом столике (KEL-2000, Великобритания), имеющем окно для проходящего света, выполненного из кварцевого стекла, над которым размещали петлю брыжейки тонкой кишки. Орошение исследуемого участка брыжейки осуществляли с помощью автоматизированного дозатора (SK-500I, Китай) стерильным физиологическим раствором (0,9 % NaCl), температура раствора – 37,5 °С. Для визуальной фиксации скорости кровотока использовался микроскоп Wild M420, объектив (Makrozoom 6.3-32x), быстродействующую цифровую камеру Basler acA2000, которая позволяет получать линейные изображения с частотой 8000 к/с.

**Используемый фотосенсибилизатор:** Копропорфирин («Элест», Россия). Структурная формула и спектр поглощения КП III показана на рис. 1. КП III в дозе 10 мг/кг вводили в хвостовую вену за 3 ч до облучения. При выборе дозы КП III исходили из данных литературы [19].

Как видно из рис. 1, основной пик спектра поглощения КП III находится в диапазоне УФ-света.

## Копропорфин III

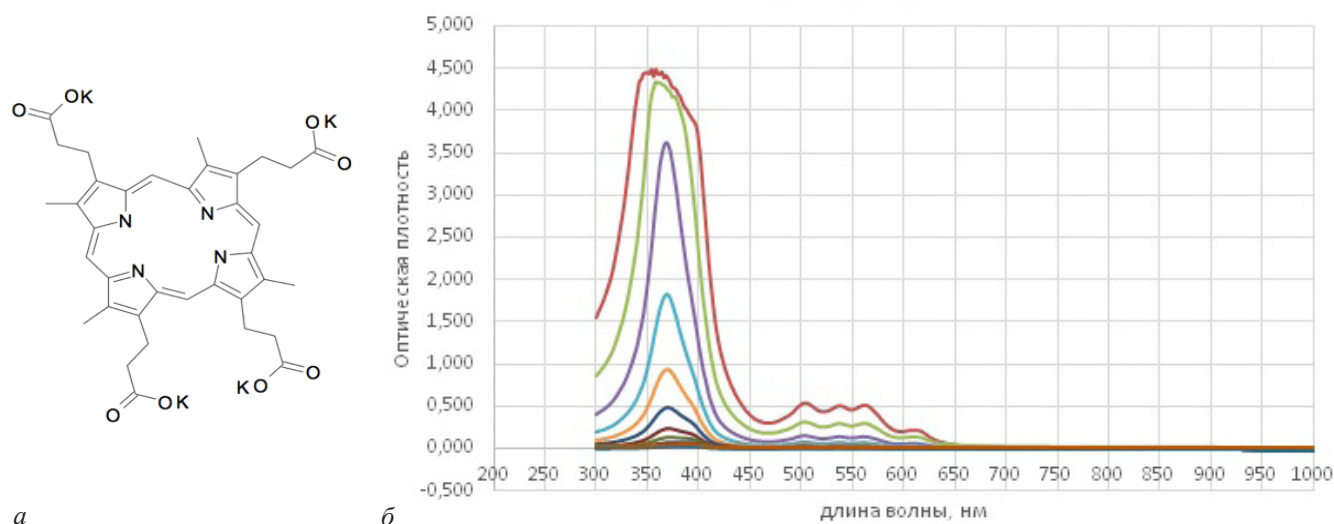


Рис. 1. Структурная формула (а) и спектр поглощения (б) КП III

Fig. 1. Structural formula (a) and absorption spectrum (b) of KP III

Мы использовали длину волны в красном спектре (635 нм), так как именно эта длина волны чаще применяется при ФДТ [20].

**Облучение** венул брыжейки проводили с помощью полупроводникового лазера «Лахта Милон» («Квалитек», Россия) с непрерывной генерацией ( $\lambda=635$  нм). Лазерное излучение вводили в оптическую систему микроскопа с помощью световода («Полироник», Россия) и фокусировали на 1 венулу в зоне наблюдения: диаметр пятна – 200 мкм. Мощность облучения в плоскости объекта (0,35 мВт) контролировали с помощью измерителя мощности (Advantest Q8230) перед каждым экспериментом. Плотность мощности в плоскости объекта составила 0,1 Вт/см<sup>2</sup>; суммарная доза облучения за время лазерной экспозиции 5 мин – 30 Дж/см<sup>2</sup>.

**Схема проведения эксперимента:**

- запись исходного кровотока в течение 180 с;
- воздействие лазерным излучением и регистрация во время воздействия – 300 с;
- регистрация кровотока после воздействия – 300 с.

Животных разделили на 4 группы: 1-я группа – интактные крысы (n=5); 2-я группа – введение КП III (n=5); 3-я группа – лазерное облучение 635 нм (n=5); 4 группа – лазерное облучение на фоне предварительного введения КП III (n=5).

**Статистическая обработка данных.** Обработку результатов наблюдений проводили с помощью программного обеспечения «МультиМедиа Каталог» (Россия). Данные опытов в каждой группе были объединены в один ряд. Все значения, попавшие в интервал, проинтегрированы и усреднены, получены средние интегральные данные для каждого интервала. Полученный временной ряд сглажен преобразованием Фурье с полосой пропускания 3 (использовался табличный процессор «Microsoft Excel» и программная аналитическая платформа «Deductor Studio»). Принятый уровень значимости составил  $p<0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Скорость кровотока в венулах брыжейки тонкой кишки крыс регистрировалась непрерывно в течение всего эксперимента (13 мин). Данные по скорости в этом промежутке времени получали путем расчета среднего арифметического значения без учета случайных выбросов, связанных с чувствительностью камеры. Сглаживание методом фильтрации частотного спектра позволяет очистить график от случайных значений (ошибки измерений, шумы) и смоделировать изменения в скорости кровотока. У интактных крыс в течение всего периода наблюдения медиана скорости кровотока в венулах составляла 5015,88 (4220–5344) мкм/с. Введение КП III без последующего облучения не приводило к значимым изменениям скорости кровотока.

Во время лазерного облучения венул брыжейки интактных крыс (635 нм) в течение 5 мин скорость кровотока изменялась в пределах собственных флуктуаций (рис. 2). Так, через 3 мин после начала облучения, что соответствует 18 Дж/см<sup>2</sup>, увеличение скорости кровотока составило 18,4 % ( $p>0,05$ ). К концу периода облучения суммарная доза составила 30 Дж/см<sup>2</sup>, и скорость кровотока увеличилась к этому периоду на 24,6 % ( $p<0,05$ ). В пострadiационном периоде увеличение скорости кровотока продолжалось. К концу периода наблюдения увеличение скорости кровотока было значимым по сравнению с исходной и составило 39,1 % ( $p<0,01$ ).

Воздействие на микрососуды лазерным излучением в присутствии КП III приводило в процессе облучения к незначительным колебаниям скорости кровотока, однако, в отличие от опытов с облучением интактных животных в том же режиме, ни в одном из экспериментов не наблюдалось значимого увеличения скорости кровотока. К концу периода облучения скорость кровотока снизилась на 31,5 % ( $p<0,05$ ), через 2 мин после завершения облучения – снизилась в 2 раза ( $p<0,01$ ). К концу периода наблюдения в большей части экспериментов происходила полная



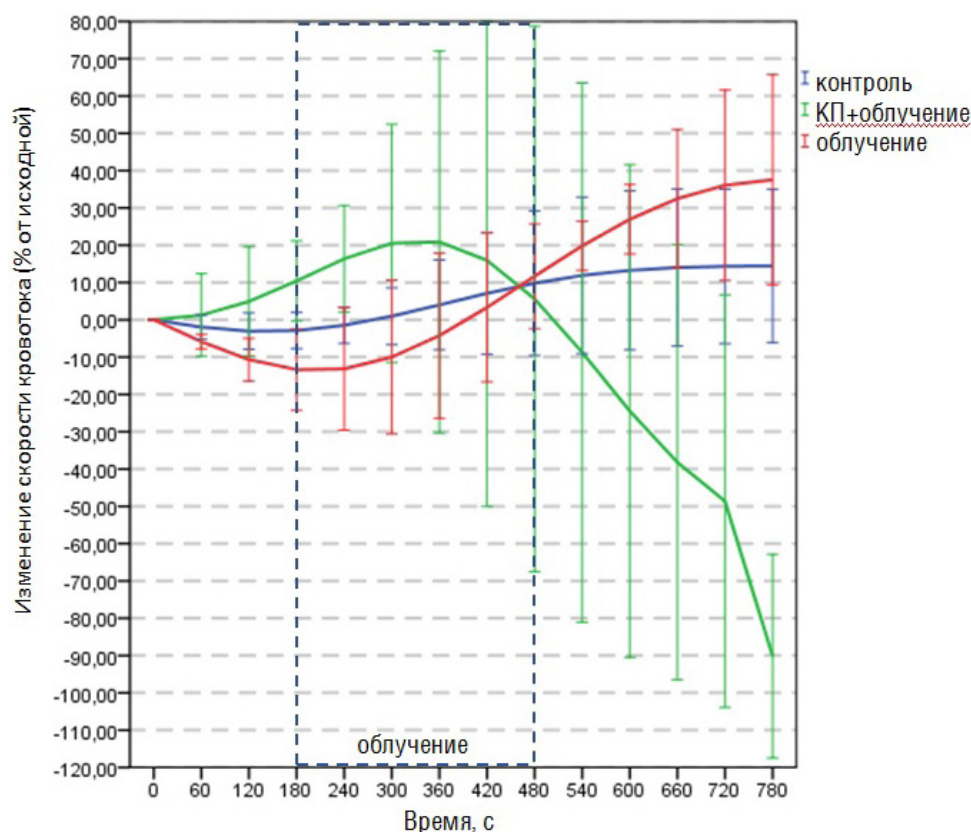


Рис. 2. Изменение скорости кровотока (% от исходной) в венулах брыжейки тонкой кишки крыс при активации светом (635 нм; 0,1 Вт/см<sup>2</sup>; 5 мин; 30 Дж/см<sup>2</sup>) без и в присутствии КП IIIа: синий – контроль; красный – облучение intactных крыс; зеленый – облучение на фоне предварительного введения КП III

Fig. 2. Change in blood flow velocity (% of baseline) in the venules of the mesentery of rats after activation with light (635 nm; 0.1 W/cm<sup>2</sup>; 5 min; 30 J/cm<sup>2</sup>) without and in the presence of KP III: blue – control; red – irradiation of intact rats; green – irradiation after i.v. injection of KP III

остановка кровотока, а в некоторых экспериментах происходило восстановление скорости кровотока.

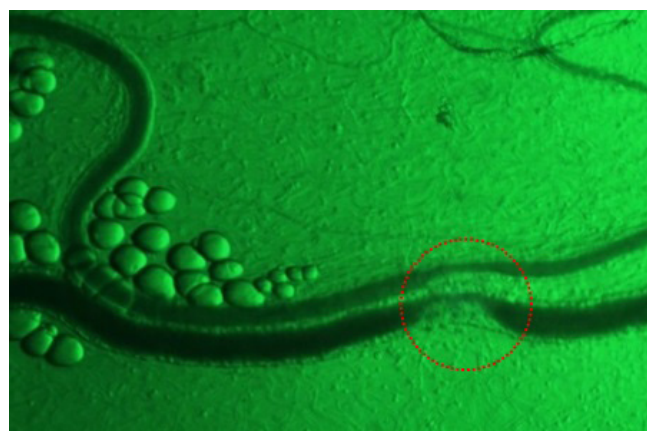
Во время лазерной экспозиции в группе крыс, которым предварительно вводили КП III, визуальные изменения структуры потока были незначительные. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов, образование сладжей, в некоторых случаях тромбоз венул

наблюдались уже после лазерного облучения, что приводило к замедлению кровотока (рис. 3).

Проведенные исследования показали, что лазерное облучение в используемом режиме (635 нм; 0,1 Вт/см<sup>2</sup>; 5 мин; 30 Дж/см<sup>2</sup>) у intactных животных вызывает в пострadiационном периоде значимое увеличение скорости кровотока в венулах, в то время



а



б

Рис. 3. Венола брыжейки тонкой кишки крыс, диаметром 38 мкм.

Концентрация копропорфирина – 10 мг/кг, вводился внутривенно за 3 ч до облучения: а – до лазерной активации; б – после облучения (635 нм; 0,1 Вт/см<sup>2</sup>; 5 мин; 30 Дж/см<sup>2</sup>)

Fig. 3. Venula mesentery of the small intestine of rats with a diameter of 38 microns.

The concentration of coproporphyrin – 10 mg/kg, was administered intravenously 3 hours before irradiation: а – before laser activation; б – after irradiation (635 nm; 0.1 W/cm<sup>2</sup>; 5 min; 30 J/cm<sup>2</sup>)

как после облучения в том же режиме на фоне предварительного введения КП III этого не наблюдается, более того, в пострadiационном периоде происходит значимое замедление кровотока.

В литературе имеются единичные данные о влиянии фотоактивированного КП на микроциркуляцию. Так, по данным A. Saito et al. (1997), введение крысам Zn-КП (3 и 5 мг/кг) без облучения не приводило к структурно-функциональным изменениям МЦР в сосудах брыжейки [13], что согласуется с результатами наших экспериментов. В опытах с облучением сосудов на фоне предварительного введения Zn-копропорфирина авторы наблюдали агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарных тромбов. Во всех венулах через 50–60 мин облучения, что соответствует 300–350 Дж/см<sup>2</sup>, наблюдался стаз, а в 20 % артериол это происходило при дозах 400–450 Дж/см<sup>2</sup>. В наших опытах при активации КП III лазером 635 нм изменения скорости кровотока в венулах наблюдались в основном в пострadiационном периоде и предшествовали образованию тромбов, что, по всей видимости, связано с начальными процессами адгезии тромбоцитов и лейкоцитов.

W. Strauss et al. (1997) привели сравнительное исследование действия фотоактивированных с помощью He-Ne-лазера (633 нм; 20 мВт; 70 мВт/см<sup>2</sup>; 68 Дж/см<sup>2</sup>) протопорфирина IX, уропорфирина III и копропорфирина III на микроциркуляцию хориоаллантоидной мембраны цыплят [14]. Наибольшее повреждение, которое сопровождалось стазом в сосудах, происходило при активации протопорфирина IX. В экспериментах с уропорфирином III и копропорфирином III при тех же дозах наблюдались констрикция и денатурация хориоаллантоидной мембраны цыплят. Авторы не измеряли скорость кровотока и наблюдали первые изменения структуры потока крови в просвете сосудов при наборе 17 Дж/см<sup>2</sup> (4 мин облучения), которые прогрессировали по мере увеличения дозы облучения до 68 Дж/см<sup>2</sup>. Особенностью этих экспериментов является то, что авторы наблюдали за изменениями через 6 ч после облучения. В наших опытах направленность изменений была той же, но мы наблюдали изменения сразу после облучения.

В исследовании с копропорфирином (10 мг/кг) Г. В. Барабанщиковой и др. [19] при облучении лазером 635 нм в течение 1 мин венул брыжейки тонкой кишки крыс, но при очень высокой плотности мощности наблюдали стремительные изменения скорости кровотока, в 50 % случаев наблюдали полную потерю сосудом его функциональных свойств, что может быть связано с тепловыми эффектами лазерного излучения. В наших предварительных исследованиях было показано, что повышение температуры облучаемой зоны не влияет на динамику в микрососудах [21].

Механизмы, лежащие в основе сосудистых эффектов фотодинамической терапии, многообразны: индуцированная активными формами кислорода дисфункция эндотелия, сопровождающаяся экспрессией молекул адгезии, увеличением проницаемости стенок сосудов, образованием тромбов, замедлением кровотока, развитием сладжей, вплоть до остановки кровотока в сосудах микроциркуляторного русла.

С учетом того, что имеются данные о том, что КП накапливается в сосудистой стенке, мы полагаем, что изменения МЦР, наблюдаемые в эксперименте, связаны преимущественно с дисфункцией эндотелия. Тот факт, что изменения происходят и в пострadiационном периоде, подтверждает эти предположения и указывает на то, что основной мишенью является эндотелий.

## Литература / References

1. Chuannong Zhou. Mechanisms of tumor destruction caused by photodynamic therapy. Proc. SPIE 5967, 2004 Shanghai International Conference on Laser Medicine and Surgery, 596706 (11 September 2006). Doi: 10.1117/12.639100.
2. Wang W, Moriyama LT, Bagnato VS. Photodynamic therapy induced vascular damage: an overview of experimental PDT. Laser Physics Letters. 2012;10(2):023001. Doi: 10.1088/1612-2011/10/2/023001.
3. Richard L Lipson, Edward J Baldes, Arthur M Olsen. The Use of a Derivative of Hematoporphyrin in Tumor Detection. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1961;26 (Is. 1):1–11. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/26.1.1> (accessed 18.12.2018).
4. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978;38:2628–2635.
5. Dougherty TJ. Hematoporphyrin derivative for detection and treatment of cancer. J. Surg. Oncol. 1980;15:209–210. Doi:10.1002/jso.2930150303.
6. Eugeny Ph Stranadko, Eugeny Ph Stranadko, Oleg K Skobelkin et al. Photodynamic therapy of cancer: five-year clinical experience", Proc. SPIE 3191, Photochemotherapy: Photodynamic Therapy and Other Modalities III. 1997;29 Dec. Doi: 10.1117/12.297812.
7. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2004;1(4):279–293. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s1572-1000\(05\)00007-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1572-1000(05)00007-4) (accessed 18.12.2018).
8. Beckmann S, Wessel T, Franck B et al. Coproporphyrin II for Photodynamic Therapy. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1990;29:1395–1397. Doi:10.1002/anie.199013951.
9. Yamamoto M, Nagano T, Okura I et al. Production of singlet oxygen on irradiation of a photodynamic therapy agent, zinc-coproporphyrin III, with low host toxicity. Biometals. 2003;16:591–597.
10. Малков М. А., Петрищев Н. Н., Мишуткин С. Н. Разработка способа фотодинамической терапии для лечения неопластических новообразований с использованием фотосенсибилизатора на основе препарата копропорфин // Фундамент. исслед. – 2008. – № 1. – С. 142–146. [Malkov MA, Petrishchev NN, Mishutkin SN. Razrabotka sposoba fotodinamicheskoi terapii dlya lecheniya neoplasticheskikh novoobrazovaniy s ispol'zovaniem fotosensibilizatora na osnove preparata koproporfirin. Fundamental'nye issledovaniya. 2008;1:142–146. (In Russ.)].
11. Ozawa H, Asahina T, Murakami H et al. Zinc Coproporphyrin I Derived from Meconium Has an Antitumor Effect Associated with Singlet Oxygen Generation. Fetal Diagn Ther. 2013;33:90–97. Doi: 10.1159/000342419.
12. Toriya M, Yamamoto M, Saeki K et al. Antitumor effect of photodynamic therapy with zincphyrin, zinc-coproporphyrin III, in mice. Biosci Biotechnol Biochem. 2001;65(2):363–370. Doi: 10.1271/bbb.65.363.
13. Saito A, Nagao T, Minamitani H et al. Vascular shut down effect on the microcirculation in photodynamic thera-

py using zinc coproporphyrin. *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 'Magnificent Milestones and Emerging Opportunities in Medical Engineering'* (Cat. No. 97CH36136), Chicago, IL, USA, 1997;5:2294–2295. Doi: 10.1109/IEMBS.1997.758821.

14. Strauss WSL, Sailer R, Schneckenburger H et al. Photodynamic efficacy of naturally occurring porphyrins in endothelial cells in vitro and microvasculature in vivo. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Elsevier BV; 1997;39(2):176–84. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344\(97\)00002-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344(97)00002-X) (accessed 18.12.2018).

15. Малков М. А., Мишуткин С. Н., Момот Н. Н. Способ выделения и очистки копропорфирина III: патент на изобретение RUS 2334511. 17.11.2006. 2008. [Malkov MA, Mishutkin SN, Momot NN. *Sposob vydeleniya i ochistki koproporfirina III. Patent na izobretenie RUS 2334511*. 17.11.2006. 2008. (In Russ.)].

16. Belousova IM, Dobrun MV, Galebskaya LV et al. New preparation based on coproporphyrin III for photoluminescence diagnostics and photodynamic therapy / Rosanov NN, Venediktov VY, editors. *Laser Optics 2010*;16 Jul 16. Available at: <http://dx.doi.org/10.1117/12.896108> (accessed 18.12.2018).

17. Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Тур М. А. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова / под ред. Э. Э. Звартау. – СПб.: ПСПбГМУ, 2014. – 80 с. [Belozerceva IV, Dravolina OA, Tur MA. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh dlya nauchnykh i uchebnykh celej v PSPbGMU im. akad. I. P. Pavlova* / eds by EE Zvartau. SPb.: PSPbGMU, 2014, 80 p. (In Russ.)].

18. Михайлова И. А. Связь параметров процесса тромбообразования и скорости кровотока в микрососудах брыжейки крысы // Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. – 1991. – Т. 77, № 6. – С. 95–99. [Mikhaylova IA. *The link between the parameters of the thrombus formation process and blood flow velocity in the microvessels of the rat mesen-*

*tery. Fiziol Zh SSSR Im IM Sechenova*. 1991;77(6):95–99. (In Russ.)].

19. Барабаничкова Г. В., Кузьмин Д. Н., Кувалдин Э. В. и др. Влияние лазериндуцированной фотохимической реакции копропорфирина III на функциональные свойства сосудов микроциркуляторного русла // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3, № 3 (13). – С. 64–67. [Barabanshchikova GV, Kuz'min DN, Kuvaldin EV, Malkov MA, Mel'nikov AS. *Vliyanie lazerindutsirovannoi fotokhimicheskoi reaktsii koproporfirina III na funktsional'nye svoystva sudov mikrotsirkulyatornogo rusla. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2004; 3(13):64–67. (In Russ.)].

20. Markwardt NA, Haj-Hosseini N, Hollnburger B et al. 405 nm versus 633 nm for protoporphyrin IX excitation in fluorescence-guided stereotactic biopsy of brain tumors. *J. Biophotonics*. 2015;9:901–912.

21. Петрищев Н. Н., Гришачева Т. Г., Михайлова И. А. и др. О возможном влиянии температурных эффектов на светочувствительность микрососудов в присутствии фотосенсибилизаторов // Лазер. мед. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 29–32. [Petrishchev NN, Gryshachova TG, Mikhailova IA, Chifu SG, Kuvaldin ES. *Possible influence of temperature effects on microvessel photosensitivity in the presence of photosensitizers. Laser medicine*. 2015; 19(1):29–32. (In Russ.)].

### Информация об авторе

Гришачёва Татьяна Георгиевна – младший научный сотрудник Центра лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, e-mail: laser82@mail.ru.

### Author information

Grishacheva Tatyana G. – junior researcher of Laser center of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: laser82@mail.ru.