

*Зорина Т.Е.<sup>1</sup>, Кравченко И.Е.<sup>1</sup>, Коблов И.В.<sup>1</sup>, Ермилова Т.И.<sup>2</sup>,*

*Шман Т.В.<sup>2</sup>, Березин Д.Б.<sup>3</sup>, Зорин В.П.<sup>1</sup>*

### **Аминопроизводные хлорина $e_6$ — эффективные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии,  
д. Боровляны, Беларусь

<sup>3</sup>Ивановский государственный химико-технологический университет,  
г. Иваново, Россия

**Введение.** Развитие фотодинамической терапии предполагает поиск новых фотосенсибилизаторов (ФС), сочетающих оптимальные фотофизические и опухолелокализирующие свойства. В ряде работ отмечено, что моно-L-аспартил, диаспартил, моносерил и другие аминокислоты производные хлорина  $e_6$  проявляют большую контрастность накопления в опухолевой ткани по сравнению с нормальной и сенсибилизируют фотодинамическую деструкцию опухолей лучше, чем хлорин  $e_6$  (Хл  $e_6$ ).

**Цель работы:** определение корреляции между физико-химическими свойствами и фотодинамической активностью аминокислотных производных Хл  $e_6$ .

**Материалы и методы.** Объектом исследования были тетрапиррольные ФС хлоринового ряда с аминокислотными группами (АПХл  $e_6$ ) : 13(1)-(2-NNN-триметиламиноэтил)амид-диметиловый эфир хлорина  $e_6$  иодид (АПХл1) и 13(1)-метиламид-17(3)-(2,3-дигидроксиметил-1,4-хиноксалиновый эфир)хлорина  $e_6$  (АПХл2), а также Хл  $e_6$ .

В работе использовались методы спектрального анализа. Оценка уровня накопления пигментов, цито- и фототоксичности проведена на клетках лейкемической линии K562 с использованием цитофлуориметра Beckman Coulter FC500 (Германия).

**Результаты.** Сравнение спектральных параметров исследуемых ФС показало, что химическая модификация АПХл  $e_6$  не приводит к значительным изменениям их спектральных и фотофизических характеристик. Значения квантовых выходов флуоресценции Хл  $e_6$  и его аминокислотных производных в органических растворителях близки. При переводе пигментов в водную среду величина их квантового выхода флуоресценции снижается особенно значительно для более гидрофобного АПХл2, что, вероятно, связано с различным агрегационным состоянием ФС. Включение хлоринов в липосомы, связывание с белками сыворотки крови, клеточными мембранами ведет к дезагрегации пигментов и позволяет сохранять оптимальные фотофизические свойства и фотохимическую активность.

Поскольку синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ) считается основным агентом, инициирующим фотохимические реакции, сенсibilизированные порфиринами в биосистемах, проведено исследование фотоокисления акцепторов синглетного кислорода дифенилизобензофурана (в  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) и триптофана (в водных растворах) в присутствии АПХл  $e_6$ . Согласно полученным результатам модификация молекулы хлорина при синтезе АПХл  $e_6$  не влияет на процессы генерации  $^1\text{O}_2$  в органических растворителях, однако относительный квантовый выход генерации  $^1\text{O}_2$  существенно зависит от агрегационного состояния ФС и параметров связывания его в биосистемах.

Результативность фотодинамического воздействия ФС в значительной степени определяется процессами связывания и накопления пигментов в составе клеточных и тканевых структур. Согласно данным цитофлуориметрии кинетики накопления хлоринов, введенных в суспензию клеток K562, существенно различаются: для АПХл2 характерно быстрое увеличение в течение нескольких минут концентрации в клетках с последующим выходом на равновесный уровень; для Хл  $e_6$  и АПХл1 наблюдается двухфазная кинетика накопления: вслед за быстрым связыванием в течение первых минут следует очень медленное увеличение содержания ФС в течение нескольких часов. При этом уровень накопления Хл  $e_6$  и АПХл1 в клетках значительно ниже в сравнении с АПХл2. При условии равенства поглощенных доз и концентраций наибольшую активность проявляет АПХл2: его фотоситотоксичность в 2 раза выше, чем для АПХл1 и более чем в 3 раза выше, чем у Хл  $e_6$ .

**Выводы.** Аминопроизводные хлорина  $e_6$  являются эффективными ФС для целей фотодинамической терапии. Включение в состав тетрапиррольного кольца Хл  $e_6$  боковых заместителей, содержащих аминогруппы, существенно изменяет физико-химические свойства и фотосенсибилизирующую активность ФС.