

УДК 577.344.3

Изучение фотофизических свойств соединений, созданных на основе порфиразина, для диагностики и терапии онкологических заболеваний

Бармин Р.А. (МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва)

Мищенко Д.В. (Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка)

Тараканов П.А. (Институт физиологически активных соединений РАН, г. Черноголовка)

Среди наиболее популярных и интенсивно развивающихся методов органосохраняющего лечения онкозаболеваний можно выделить фотодинамическую терапию (ФДТ). Актуальной проблемой в настоящее время является оптимизация метода ФДТ с целью увеличения его эффективности [1], что требует внедрения новых форм фотосенсибилизаторов (ФС), способных эффективно генерировать синглетный кислород при воздействии излучения в дальней красной и ближней инфракрасной (ИК) области спектра, обладающих более выраженной фотоактивностью и быстрым выведением из организма [2]. Одним из красителей, наиболее эффективно поглощающих в дальней красной и ближней ИК области спектра, являются производные фталоцианинов [3].

Целью работы является изучение фотофизических свойств синтетических аналогов фталоцианина: порфиразинов, содержащих 1,4-дiazепиновые гетероциклы. Работы выполнены с использованием оборудования НОЦ «Медицинская химия» в г.Черноголовка, животные получены из УНУ «Питомник и виварий ИПХФ РАН».

Для исследуемых ФС впервые разработаны методы получения водорастворимых фармакоформ, как на основе липосом, так и на основе неионогенных ПАВ. Установлено, что искаженная структура 1,4-дiazепинового гетероцикла и фотосенсибилизаторы на их основе значительно превосходят фталоцианин-подобные структуры в устойчивости к формированию фотохимически неактивных агрегатов Н-типа.

При определении *in vitro* темновой и световой токсичности новых ФС на экспериментальной модели опухолевой клеточной линии MCF-7 показана зависимость фототоксических свойств 1,4-дiazепинопорфиразинов от способности к агрегации, квантового выхода генерации синглетного кислорода и металла-комплексообразователя, был обнаружен дозозависимый эффект увеличения фотоокислительной активности в зависимости от дозы облучения и концентрации ФС. Влияние ФС на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) гомогената мозга крыс позволило также выявить значительный вклад в фототоксичность исследуемых ФС структуры лиганда.

In vivo показано, что изучаемые ФС могут быть отнесены к классу малотоксичных соединений. Выявлено, что водорастворимые фармакоформы новых 1,4-дiazепинопорфиразинов не обладают собственной (темновой) противоопухолевой активностью на экспериментальных перевиваемых моделях опухолей.

Способность данных соединений образовывать стабильные комплексы с тяжелыми металлами открывает перспективы дизайна новых соединений, способных взаимодействовать с радиоактивным излучением.

Сделано предположение о возможности получения ФС, удовлетворяющего критериям третьего поколения, не изменяя химического состава самого ФС, а меняя сольватную оболочку ПАВ.

В рамках работы разработано программное обеспечение для расчёта квантового выхода синглетного кислорода фотосенсибилизаторов методом стандарта.

Литература

1. Allison R.R., Sibata C.H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. // Photodiagnosis Photodyn. Ther. Elsevier B.V., 2010. Vol. 7, № 2. P. 61–75
2. Bonnett R. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. Chem. Soc. Rev., 24(1), 19–33, 1995

3. *Plaetzer K., Krammer B., Berlanda J.* Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. // *Lasers Med. Sci.* 2009. Vol. 24, № 2. P. 259–268.