

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-119

**РАЗРАБОТКА ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ  
НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА Е6 С РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ \*****DEVELOPMENT OF NEW GENERATION PHOTOSENSITIZERS  
BASED ON CHLORIN E6 WITH RARE EARTH ELEMENTS**О. В. Шевченко<sup>1</sup>, И. Н. Черненко<sup>1</sup>, Е. В. Елисева<sup>1</sup>, М. А. Медков<sup>2</sup>, В. Б. Шуматов<sup>1</sup><sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток<sup>2</sup>Институт химии ДВО РАН, ВладивостокO. V. Shevchenko<sup>1</sup>, I. N. Chernenko<sup>1</sup>, E. V. Eliseeva<sup>1</sup>, M. A. Medkov<sup>2</sup>, V. B. Shumatov<sup>1</sup><sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok<sup>2</sup>Institute of Chemistry FEB RAS, Vladivostok

✉ shevchenko.ov@tgmu.ru

**Аннотация**

Методами направленного синтеза получен комплекс европия (III) с Хлорином е6 — широко применяемым фотосенсибилизатором в методе фотодинамической терапии. Соединение изучено методами инфракрасной, люминесцентной и фотоэлектронной спектроскопии. Люминесценция комплексов проявляется полосами эмиссии в широкой области спектра от 400 до 700 нм, характерной как для  $\text{Eu}^{3+}$  в комплексных соединениях, так и для Хлорина е6. Показано увеличение интенсивности люминесценции иона  $\text{Eu}^{3+}$  в красной области при комплексообразовании с Хлорином е6, что может быть использовано для направленного подведения светового излучения к Хлорину е6 и, как следствие, более эффективному образованию активных форм кислорода. Исследована темновая цитотоксичность синтезируемых субстанций в отсутствие воздействия света на модели *in vitro* на культуре клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха в диапазоне концентраций от 12,5 до 400,0 мкг/мл. Показано, что для дальнейших исследований биологической эффективности безопасными являются концентрации препарата от 50 мкг/мл и ниже.

**Abstract**

Complex of europium (III) with Chlorin e6 (as a widely used photosensitizer in photodynamic therapy, was obtained using targeted synthesis methods. The compounds were studied using infrared, luminescent and photoelectron spectroscopy. The luminescence of the complexes is manifested by emission bands in a wide spectral region from 400 to 700 nm, characteristic of both  $\text{Eu}^{3+}$  in complex compounds and Chlorin e6. An increase in the luminescence intensity of the  $\text{Eu}^{3+}$  ion in the red region during complex formation with Chlorin e6 was shown. It can be used to target light radiation to Chlorin e6 and, as a consequence, more efficient formation of reactive oxygen species. Dark cytotoxicity of synthesized substances in the absence of exposure to light in an «*in vitro*» model using a cell culture of Ehrlich ascites adenocarcinoma in the concentration range from 12.5 to 400.0  $\mu\text{g/ml}$ . It has been shown that drug concentrations of 50  $\mu\text{g/ml}$  and lower are safe for further studies of biological effectiveness.

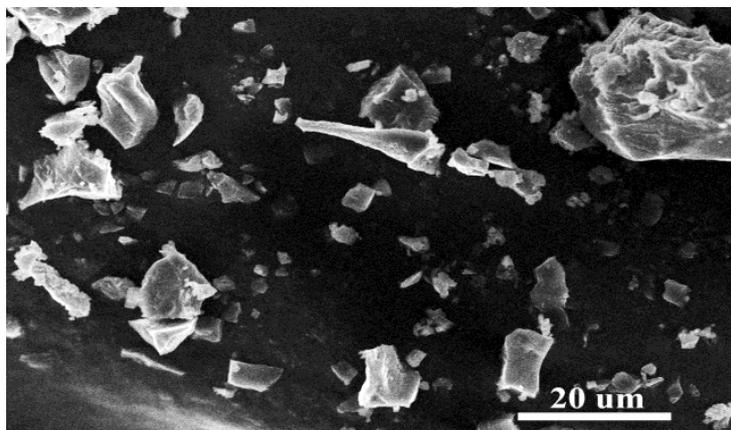
Эффективно работающий в методе фотодинамической терапии (ФДТ) фотосенсибилизатор должен обладать довольно большим набором свойств: интенсивно поглощать свет с длиной волны 680–800 нм в красной области спектра, селективно накапливаться в опухолевых тканях в достаточно высокой концентрации, показывать высокий выход синглетного кислорода, иметь низкую темновую токсичность, быть доступным, стабильным и растворимым в физиологических жидкостях и др. Несмотря на массив исследований в области ФДТ, истинный потенциал метода еще не достигнут [1]. Требуется продолжать исследования по получению, модификации и использованию фотосенсибилизатора в методе ФДТ. Для расширения возможностей метода ФДТ, а именно «самосветящейся ФДТ» (*self-lighting photodynamic therapy*), одну из ключевых ролей играют сведения о физико-химических свойствах и механизме взаимодействия фотосенсибилизатора и вводимых в раствор люминесцирующих молекулярных агентов.

На рисунке приведена микрофотография образца синтезированного комплексного соединения европия с Хлорином е6.

Энергодисперсионный спектр показывает наличие в составе комплексного соединения европия с Хлорином е6 четырех элементов: углерода, кислорода, азота и европия. Количество элементов в составе выделенного

\* Исследование выполнено при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».  
© О. В. Шевченко, И. Н. Черненко, Е. В. Елисева, М. А. Медков, В. Б. Шуматов, 2024

комплексного соединения составляет: С — 54,66 вес. % или 75,56 ат. %; О — 12,85 вес. % или 13,33 ат. %; N — 7,51 вес. % или 8,89 ат. %; Eu — 20,35 вес. % или 2,22 ат. %.



Микрофотография образца комплексного соединения европия (III) с Хлорином е6

По данным исследований темновой цитотоксичности на опухолевых клетках асцитной аденокарциномы Эрлиха количество жизнеспособных клеток после суточного контакта с комплексным соединением в концентрации 12,5 мкг/мл составило  $94,97 \pm 4,75$  %, в то время как для отрицательного контроля —  $98,22 \pm 1,47$  %, для положительного —  $7,50 \pm 0,38$  %.

Методом проточной цитометрии после окрашивания интеркалирующим зондом 7-Аминоактиномицином Д показано более селективное накопление разрабатываемого вещества в опухолевых клетках ( $94,43 \pm 4,82$  %), нежели в клетках фибробластов легкого ( $17,22 \pm 0,86$  %).

На основании кратко представленных результатов исследования можно заключить о перспективности синтезированного впервые комплексного соединения Хлорина е6 с европием в качестве потенциального фотосенсибилизатора.

#### Литература

1. Li X., Lee S., Yoon J. Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy // Chem. Soc. Rev. 2018. Vol. 47, No. 4. P. 1174–1188.