

НАНОАГРЕГАТЫ ПОРФИРИНОВ С ЗАРЯЖЕННЫМИ ГРУППАМИ И ИХ АНАЛОГОВ В ВОДЕ И ВОДНЫХ РАСТВОРАХ НОСИТЕЛЕЙ МИЦЕЛЛЯРНОГО И ПОЛИМЕРНОГО ТИПА

Д.Б. Березин, Т.В. Бондарева, О.В. Шухто, Т.В. Кустова, П.Б. Разговоров, А.В. Кустов

Дмитрий Борисович Березин (ORCID 0000-0001-5814-9105)*, Татьяна Викторовна Бондарева, Татьяна Владимировна Кустова (ORCID 0000-0001-7815-7399), Ольга Владимировна Шухто (ORCID 0000-0002-4335-4189)

НИИ Макрогетероциклических соединений, Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: berezin@isuct.ru *

Андрей Владимирович Кустов (ORCID 0000-0002-3553-6206)

Объединенный физико-химический центр растворов, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: kustov@isuct.ru

Павел Борисович Разговоров (ORCID 0000-0003-0514-5770)

Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

Агрегация в большинстве случаев является негативным фактором, существенно снижающим биодоступность фотосенсибилизаторов (ФС), которые применяются в качестве препаратов при фотодинамической терапии (ФДТ) неглубинных опухолевых заболеваний и поверхностных антибиотикорезистентных инфекций. Агрегированные формы ФС не только характеризуются низким квантовым выходом активных форм кислорода (АФК), необходимых для реализации ФДТ, но и могут приводить к нарушению проходимости мелких кровеносных сосудов. В настоящей работе проведено исследование условий образования и анализ размеров агрегированных форм ряда потенциальных ФС порфиринового, хлоринового, фталоцианинового и коррольного ряда, несущих заместители ионного типа, в воде, а также в водных растворах неионогенного ПАВ Твин 80 и поливинилпирролидона (ПВП) методом электронной спектроскопии и динамического светорассеяния (ДРС). Показано, что все изученные ФС, в зависимости от степени их гидрофильности, могут образовывать субнано- или наноагрегаты в интервале концентраций 10^{-3} – 10^{-6} моль/кг. При этом образование ассоциированных / агрегированных форм макрогетероциклов (МГЦ), в особенности хлоринового и фталоцианинового типа, надежно регистрируется в электронных спектрах поглощения (ЭСП), которые, однако, в отличие от ДРС, не позволяют различить формирование в растворе субнано- и наночастиц. Было установлено, что склонность катионных хлориновых фотосенсибилизаторов к наноагрегации снижается по мере накопления в молекуле заряженных групп, а повышение концентрации ФС в водном растворе во всех изученных случаях ведет к уширению профиля распределения агрегатов по размерам и понижению интенсивности мод. Негативного влияния агрегации ФС на эффективность ФДТ можно избежать, применяя биосовместимые солюбилизирующие добавки средств пассивной доставки мицеллярного или полимерного типа. Показано, что эффективность дезагрегации ФС в присутствии носителей определяется степенью гидрофильности молекул.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы с заряженными группами, агрегация, метод динамического рассеяния света, средства пассивной доставки, неионогенный ПАВ Твин 80, поливинилпирролидон

NANOAGGREGATES OF PORPHYRINS WITH CHARGED GROUPS AND THEIR ANALOGUES IN WATER AND AQUEOUS SOLUTIONS OF MICELLAR AND POLYMER CARRIERS

D.B. Berezin, T.V. Bondareva, O.V. Shukhto, T.V. Kustova, P.B. Razgovorov, A.V. Kustov

Dmitry B. Berezin (ORCID 0000-0001-5814-9105)*, Tatyana V. Bondareva, Tatyana V. Kustova (ORCID 0000-0001-7815-7399), Olga V. Shukhto (ORCID 0000-0002-4335-4189)

Institute of Macroheterocyclic Compounds, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000 Russia

E-mail: berezin@isuct.ru*

Andrey V. Kustov (ORCID 0000-0002-3553-6206)

United Physicochemical Centre of Solutions, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of RAS, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia

E-mail: kustov@isuct.ru

Pavel B. Razgovorov (ORCID 0000-0003-0514-5770)

Yaroslavl' State Technical University, Moskovskiy ave., 88, Yaroslavl', 150023, Russia

Aggregation is usually the negative factor that significantly reduces the bioavailability of photosensitizers (PS) used as drugs in photodynamic therapy (PDT) of superficial tumors and antibiotic-resistant infections. Aggregated forms of PS are not only characterized by the low quantum yield of reactive oxygen species (ROS) necessary for the realization of PDT, but can also lead to problems with the patency of small blood vessels. In this paper we study the conditions of formation and size analysis of aggregated forms of a number of potential PSs of the porphyrin, chlorin, phthalocyanine and corrole series, bearing ionic substituents, in water as well as in aqueous solutions of the nonionic surfactant Tween 80 and polyvinylpyrrolidone (PVP) using electron spectroscopy and dynamic light scattering (DLS) methods. It has been shown that all the PSs studied, depending on their hydrophilicity, can form subnano- or nanoaggregates in the concentration range of $10^{-3} - 10^{-6}$ mol/kg. The formation of associated/aggregated forms of macroheterocycles (MHC), especially of the chlorin and phthalocyanine types, is reliably differentiated by UV-Vis spectroscopy which, however, unlike DLS, does not allow one to distinguish between the formation of subnano- and nanoparticles in solution. It has been established that the tendency of cationic chlorin photosensitizers to nanoaggregation decreases with the accumulation of charged groups in the molecule, and an increase in the concentration of PS in an aqueous solution in all the cases studied leads to a broadening of the aggregate size distribution profile and the decrease in the mode intensity. The negative impact of PS aggregation on the efficiency of PDT can be avoided by using biocompatible solubilizing additives of micellar or polymeric passive delivery vehicles. It has been shown that the efficiency of disaggregation of PSs in the presence of surfactants is determined by the degree of hydrophilicity of the drug molecules.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizers with charged groups, aggregation, dynamic light scattering method, passive delivery vehicles, non-ionic surfactant Tween 80, polyvinylpyrrolidone

Для цитирования:

Березин Д.Б., Бондарева Т.В., Шухто О.В., Кустова Т.В., Разговоров П.Б., Кустов А.В. Наноагрегаты порфиринов с заряженными группами и их аналогов в воде и водных растворах носителей мицеллярного и полимерного типа. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 6. С. 70–82. DOI: 10.6060/ivkkt.20256806.7166.

For citation:

Berezin D.B., Bondareva T.V., Shukhto O.V., Kustova T.V., Razgovorov P.B., Kustov A.V. Nanoaggregates of porphyrins with charged groups and their analogues in water and aqueous solutions of micellar and polymer carriers. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 6. P. 70–82. DOI: 10.6060/ivkkt.20256806.7166.

ВВЕДЕНИЕ

Водорастворимые макрогетероциклические фотосенсибилизаторы (ФС) с определенной степенью гидрофильности, контролируемой путем варьирования природы, числа и расположения в молекуле заряженных функциональных групп, являются весьма перспективными агентами для проведения фотодинамической терапии (ФДТ) неглубинных онкологических и локализованных инфекционных заболеваний [1-6]. При этом метод ФДТ остается одним из наиболее перспективных малоинвазивных подходов в общей стратегии борьбы со злокачественными новообразованиями и антибиотикорезистентной патогенной микрофлорой [7-11].

Среди макрогетероциклических ФС выделяется несколько структурных групп соединений, среди которых порфирины, хлорины, бактериохлорины и фталоцианины, максимально отвечающие требованиям к препаратам для фотомедицины [12-18]. Фотосенсибилизаторы анионного типа, в первую очередь, препараты на основе полусинтетических гематопорфирина и хлорина e_6 , а также синтетических сульфопроизводных фталоцианина уже широко применяются и/или применялись в качестве средств фотоинактивирующего действия [19-21]. Что же касается макрогетероциклических ФС с катионными группами, то к настоящему времени ни один из них не вышел на фармацевтический рынок, а все известные препараты этого типа находятся на различных стадиях разработки [22-25]. Преимуществом катионных ФС является мультитаргетность этих препаратов, в частности, за счет двойного – противоопухолевого и антимикробного – действия [2, 15, 20, 25, 26]. Известно, что присутствие в молекуле одной или более катионных групп существенно усиливает ее пенетрирующую способность в отношении клеточных мембран грамотрицательных бактерий, включая антибиотикорезистентные патогены и их биопленки [26-28], что важно для лечения возникающих в реальных клинических условиях смешанных инфекций, вызванных как Грам⁺, так и Грам⁻ микроорганизмами.

Известно, что ФС с катионными и анионными группами ведут себя принципиально по-разному, что проявляется в их различной способности к взаимодействию с белками и транспорту биомолекулами *in vivo*, к накоплению в структуре микробных или опухолевых клеток и выведению из них, а, следовательно, в эффективности фотоинактивации этих клеток [29-31].

К числу базовых требований к фотосенсибилизаторам, наряду с эффективной генерацией их

молекулами активных форм кислорода при облучении светом видимого или граничащего с инфракрасным диапазоном [19, 32, 33], относится соблюдение некоего гидрофильно-липофильного баланса молекулы, при котором ФС, не являясь избыточно гидрофобным, способен сохранять сродство к гидрофильному биоокружению в ходе этапа, предшествующего процедуре ФДТ и, в то же время, имеет сродство к преимущественно гидрофобной поверхности мембран клеток опухоли и патогенных микроорганизмов [11, 20, 30, 34, 35]. Наилучшим образом это обеспечивается в случае амфифильных молекул ФС. Кроме того, важнейшим предшествующим ФДТ этапом может быть стадия транспорта препарата белками крови, в частности, альбуминами или липопротеинами низкой и высокой плотности, которая также требует определенного соотношения гидрофильности и липофильности молекулы [36, 37].

Для успешной реализации ФДТ необходимо, чтобы ФС поступал в организм в биодоступной, в частности, неагрегированной форме. Вместе с тем, большинство известных растворимых в воде макрогетероциклических препаратов для ФДТ, даже несущих в составе молекулы по несколько ионных групп, в различной степени подвержены агрегации в водных растворах, что не только понижает их эффективность в процессах генерации АФК, но и биодоступность ФС [18, 27, 30, 38, 39]. Так, например, ранее было установлено, что химически модифицированные хлорины природного происхождения, производные хлорофилла *a*, уже в микромолярном диапазоне концентраций в водных растворах вступают в процессы гидрофобной ассоциации/агрегации [40], при этом более гидрофильные ФС образуют субнаноагрегированные формы, состоящие из двух или нескольких молекул пигмента, тогда как более гидрофобные молекулы при указанных условиях способны образовывать наноагрегаты [41]. Макрогетероциклические ФС с более высокой степенью гидрофильности также формируют наноагрегаты и/или ассоциированные формы в водных растворах, однако, обычно при концентрациях на три и более порядка превышающих микромолярные [42, 43].

По этой причине ФС третьего поколения, уже применяемые или планируемые в настоящее время к применению в клинической практике, в наиболее простом варианте представляют собой комбинации лекарственного препарата, нековалентно связанного со средством пассивной доставки, в частности, мицеллярным, полимерным, липосомальным либо подобным инкапсулирующим носителем,

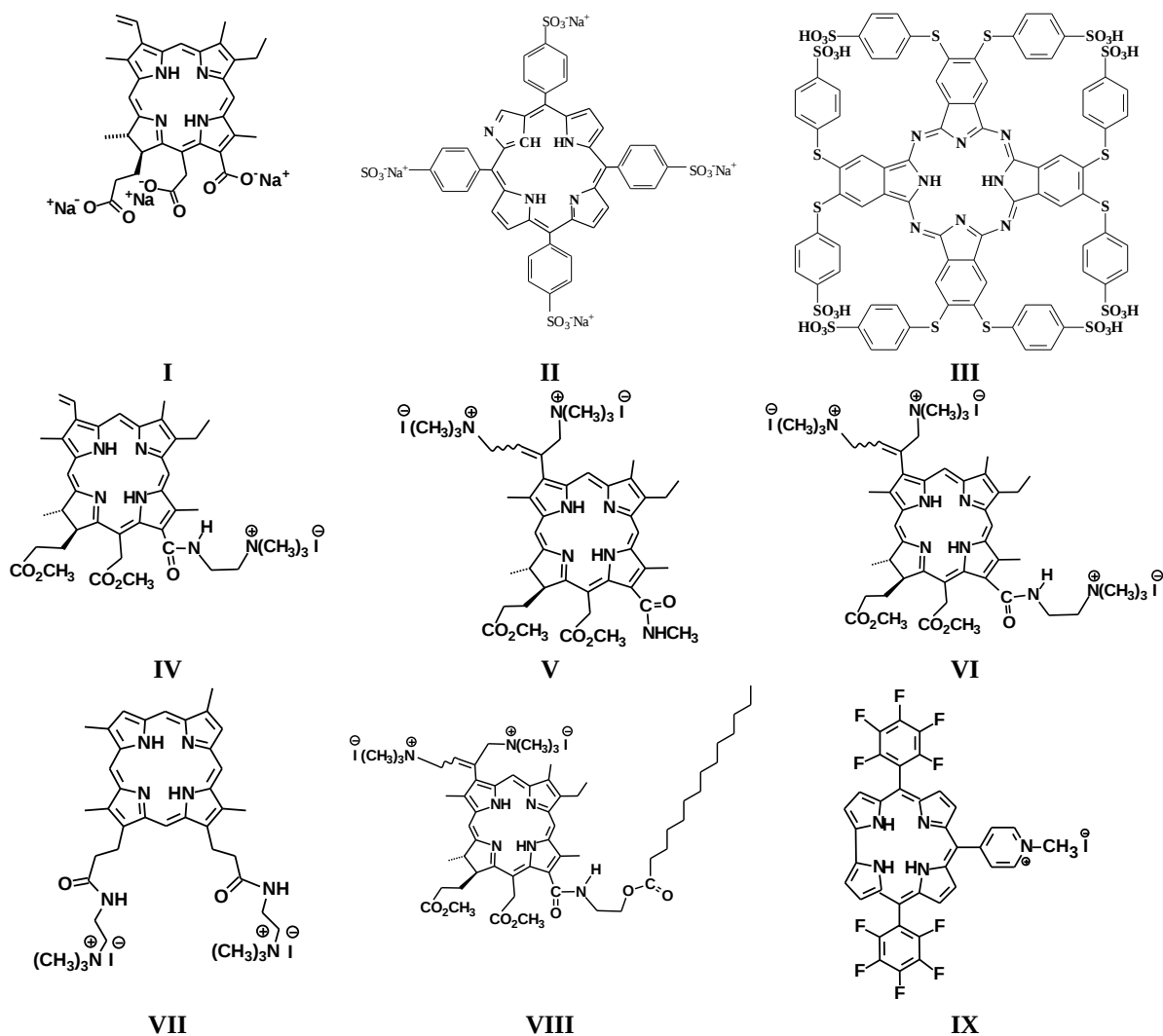
что решает проблему агрегации и недостаточной для клинического применения растворимости ФС в водных растворах [20, 25, 44].

Электронные спектры поглощения (ЭСП) ФС не всегда позволяют различить два упомянутых выше типа агрегатов [41], поэтому для более объективной оценки необходимо применять комбинацию ЭСП с фотокорреляционными спектрами (метод динамического рассеяния света, ДРС). В настоящей работе нами продемонстрированы возможности метода ДРС применительно к водным растворам ряда тетрапиррольных соединений (соед. **I-IX**) – хлоринов (**I, IV-VI, VIII**), порфиринов (**VII**), фталоцианинов (**III**), корролов (**IX**) и ин-

вертированных порфириноидов (**II**), а также изучению процессов их агрегации-деагрегации в воде и в водных растворах мицеллярного (неионогенный ПАВ Твин 80, полисорбитан - пищевая добавка Е435) и полимерного (поливинилпирролидон, ПВП, $M = 10000$) носителей.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Синтез. Все исследованные в работе макрогетероциклические соединения (МГЦ) анионного (соед. **I-III**) или катионного (соед. **IV-IX**) типа, отличающиеся числом и взаимным расположением заряженных групп, были синтезированы, очищены и идентифицированы по известным методикам [18, 26, 27, 35, 45-48].



Тринатриевая соль хлорина e_6 (соед. **I**) в смеси с поливинилпирролидоном (ПВП) была приобретена в компании «РАНФАРМА» (Россия) как препарат «Фоторан e_6 ». Активную субстанцию препарата переосаждали из водного раствора при

pH 6,0, центрифугировали и несколько раз промывали для удаления остатков носителя. Затем его растворяли в воде при pH 8,0. После этого растворитель упаривали с получением твердого соед. **I**.

Исследование ассоциации/агрегации потенциальных ФС в водно-спиртовых растворах спектрофотометрическим методом. В эксперименте применяли дважды подвергнутую дистилляции воду и 95% этанол, содержание воды в котором контролировалось по методу Фишера. Раствор окрашенного соединения готовили путем растворения навески в этаноле ($\sim 7 \cdot 10^{-5}$ моль/кг). Затем отбирали 1 г приготовленного раствора ФС и добавляли смеси этанол/вода с различным соотношением компонентов, доводя общую массу раствора до 10 г. Электронные спектры поглощения каждой полученной жидкой системы после термостатирования при 298 К регистрировали на спектрофлуориметре СМ 2203 (Solar, Беларусь) с последующим построением кривой титрования, демонстрирующей характер изменения интенсивности длинноволнового максимума поглощения в ЭСП фотосенсибилизатора в зависимости от содержания воды в системе (рис. 1).

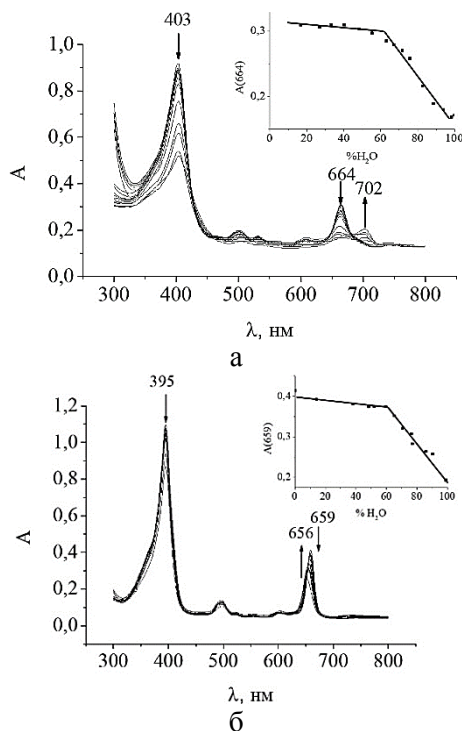


Рис. 1. Изменение ЭСП и кривые титрования ФС I (а) и VI (б) ($8 \cdot 10^{-6}$ моль/кг) в системе этанол/вода

Fig. 1. UV-Vis spectral changes and titration curves of PSs I (a) and VI (б) ($8 \cdot 10^{-6}$ mol/kg) in the ethanol/water system

Анализ размера наноагрегатов ФС методом динамического светорассеяния (ДРС). Изучение распределения агрегатов молекул ФС по размерам в водных растворах выполняли методом ДРС (фотонная корреляционная спектроскопия) с использованием анализатора Zetasizer Nano ZS ZEN3600 (Великобритания), оснащенного лазером с длиной

волны 633 нм и технологией неинвазивного обратного рассеяния (NIBS). Детектор рассеянного света располагался под углом 173° к падающему излучению. Анализировали распределение частиц по размерам, установленное по интенсивности рассеяния лазерного излучения. В качестве коэффициентов динамической вязкости и преломления дисперсионной среды принимали соответствующие данные для воды при 293 К ($\mu = 1,0019 \cdot 10^{-4}$ м²/с, $n = 1,3330$) [42]. Растворы ФС для проведения исследований готовили весовым методом, фильтровали с помощью одноразового целлюлозного фильтра (Jetbiofil, размер пор 0,22 мкм) и хранили в защищенном от света месте. Исследование водных растворов ФС методом ДРС проводили через несколько дней после приготовления, по завершении формирования структуры агрегатов. Для каждой системы проводили 3-5 воспроизводимых измерений. В эксперименте применялись носители Твин 80 (Panreac) и поливинилпирролидон (ПВП, Sigma Aldrich).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство водорастворимых макрогетероциклических фотосенсибилизаторов, в том числе и несущих по несколько заряженных групп, обычно даже при микромолярных концентрациях существуют в водных растворах как минимум в виде ассоциатов, образование которых легко фиксируется в ЭСП и спектрах испускания флуоресценции [18, 27, 30, 39-41, 49]. Особенно хорошо образование ассоциатов водорастворимых ФС прослеживается в ходе их титрования в смешанном водно-органическом растворителе. Для рассматриваемой серии водорастворимых МГЦ, в зависимости от строения их молекул, начало агрегации в системе этанол / вода лежит в интервале содержания воды в системе от 59 до 70%. (рис. 1, табл.) Так, например, тринатриевая соль анионного ФС хлорина е₆ (соед. I) начинает подвергаться ассоциации при содержании воды 67%, тогда как трикатионный хлорин VI образует ассоциаты уже при 60% H₂O (рис. 1).

Изменение ЭСП в ходе ассоциации ФС позволяет наблюдать характерное смещение длинноволновой полосы ($\Delta\lambda$, нм) при образовании ассоциатов H- или J-типа [38, 49-52]. В частности, хлорин е₆ (соед. I) в водном растворе с концентрацией $8 \cdot 10^{-6}$ моль/кг ассоциирован (рис. 1 а), причем по наличию двух уширенных полос в его ЭСП (650 и 702 нм)* можно говорить о присутствии как J-, так и H-ассоциатов. По сравнению с интенсивной полосой мономолекулярной неагрегированной формы соед. I в этаноле (664 нм) в воде можно наблюдать как ее батохромный (+38 нм), так и гипсохромный

* Полоса может быть результатом присутствия примесей в образце хлорина е₆.

(-14 нм) сдвиг полос ассоциатов, соответственно. Трикатионный хлорин **VI**, напротив, демонстрирует лишь слабый батохромный сдвиг, что может говорить о вероятном образовании только *J*-ассоциированной формы ФС (табл., рис. 1 б). Тот или иной тип агрегата может формироваться как в зависимости от строения молекулы ФС, так и от природы среды [18, 40, 49, 51].

С ростом концентрации ФС до уровня терапевтических, применяемых в клинической практике ($\sim 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л), из субнаноразмерных ассоциатов постепенно формируются наноагрегаты, существенно ухудшающие фотофизические характеристики препарата, включая генерацию им активных форм кислорода (АФК), необходимых для проведения ФДТ, а также снижающие его биодоступность в целом [20, 32, 38, 42].

Электронная спектроскопия не позволяет надежно различать субнано- и наноагрегированные формы ФС, поэтому в совокупности с ней следует применять более информативный метод динамического светорассеяния (ДРС, фотонная корре-

ляционная спектроскопия), позволяющий «увидеть» сами наноагрегаты и профиль их распределения по размерам в растворе [41-43, 50].

Ранее [42] на основании данных ДРС было показано, что склонность катионных хлориновых фотосенсибилизаторов к агрегации снижается по мере накопления в молекуле заряженных групп (**III** $\rightarrow$ **IV** $\rightarrow$ **V**). При этом порог наноагрегации снижается с 0,7 ммоль/кг у монокатионного хлорина **III**, до 1,2 ммоль/кг в случае ФС, содержащего три катионные группы, при этом образуются наночастицы с усредненным гидродинамическим диаметром *d*, равным 200-300 нм [42].

Для сравнения, натриевая соль трианионного хлорина **e₆** (**I**), который является активным веществом или прекурсором целого ряда препаратов для ФДТ, не образует наноагрегатов в этой области концентраций ни в воде при pH = 5,5-6,0, ни в изотоническом растворе, однако, в отличие от катионных ФС с кватернизованными аммонийными группами, весьма чувствителен к изменению кислотности среды [30, 52].

Таблица

Спектральные проявления ассоциации макрогетероциклических ФС в системе этанол/вода
Table. Spectral manifestations of the association of macroheterocyclic PSs in the ethanol/water system

Соединение	Содержание H ₂ O (%) в точке начала ассоциации	Содержание H ₂ O (%) в точке полупревращения	Смещение полосы в ЭСП ($\Delta\lambda$, нм)
I	67	84	-14 и +38
II	62	77	+30
III * [18]	40	-	-45
IV [40]	60	80	-2
V [40]	59	82	-8
VI	60	80	+3
VIII [41]	70	85	0

Примечание* - определено в системе N,N-диметилформамид / вода

Note: * - determined in the N,N-dimethylformamide/water system

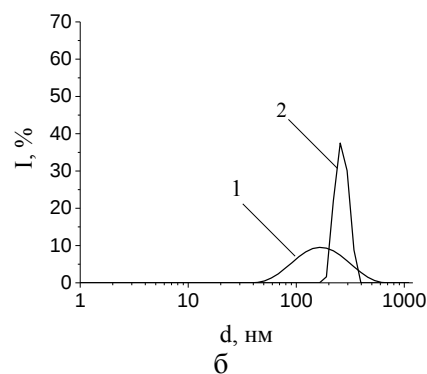
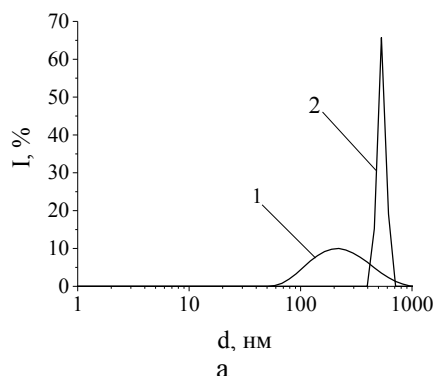


Рис. 2. Профиль распределения агрегатов по размерам в водном растворе: а) - дикатионных хлорина **IV** (0,80 ммоль/кг, 220 нм, 1) и порфирина **VII** (0,001 ммоль/кг, 530 нм, 2); б) - инвертированного тетра-4-сульфопенилпорфирина (соед. **II**) при 0,10 ммоль/кг (1) и 0,001 ммоль/кг (2)

Fig. 2. Aggregation profile and size distribution in aqueous solution of: а) - dicationic chlorin **IV** (0.80 mmol/kg, 220 nm, 1) and porphyrin **VII** (0.001 mmol/kg, 530 nm, 2); б) - inverted tetra-4-sulphophenylporphyrin (comp. **II**) at 0.10 mmol/kg (1) and 0.001 mmol/kg (2)

Наши исследования показывают, что ни число полярных групп, ни высокий количественный показатель растворимости макрогетероциклического ФС в воде не гарантируют его нахождения в растворе в дезагрегированной форме. Так, например, растворимость в воде дикатионного порфирина **VI** в 3 раза выше, чем дикатионного хлорина **IV**, и составляет 0,12 мг/мл при 298 К [27]. При этом, он существует в водном растворе в виде наноагрегатов с диаметром частиц около 530 нм даже в области микромолярных концентраций ФС (рис. 2 а), тогда как соед. **IV** дает агрегаты размером 220 нм только при концентрации выше 0,8 ммоль/кг [27]. В обоих случаях наблюдается мономодальное распределение наночастиц по размерам.

Еще одним примером хорошо растворимого в воде ФС является тетраанионный инвертированный тетра-4-сульфофенилпорфирин **II**, который, тем не менее, образует наноагрегаты даже при понижении концентрации вплоть до 10^{-6} моль/кг (рис. 2 б). Таким образом, в ходе его спектрофотометрического титрования в системе этанол – вода (см. табл.) мы видим образование наноагрегатов, а не субнаноагрегированных ассоциированных форм ФС **II**. Повышение концентрации ФС обычно приводит к уширению мод на кривой распределения агрегатов по размерам (рис. 2).

Повысить растворимость препарата в воде, а также исключить негативное влияние агрегации ФС на эффективность ФДТ можно, применив какие-либо биосовместимые солюбилизующие добавки, простейшими из которых являются мицеллярные ПАВ и полимеры (рис. 3) [40-44, 49].

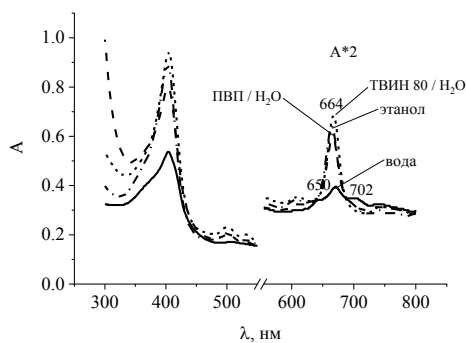


Рис. 3. ЭСП натриевой соли трианионного ФС хлорина е6 (**I**) ($8 \cdot 10^{-6}$ моль/кг) в этаноле, воде и в 1% водных растворах неионогенного ПАВ Твин 80 и ПВП

Fig. 3. UV-Vis spectra of sodium salt of trianionic PS chlorin e6 (**I**) ($8 \cdot 10^{-6}$ mol/kg) in ethanol, water and in a 1% aqueous solutions of nonionic surfactant Tween 80 and PVP

Наноагрегаты инвертированного тетра-4-сульфофенилпорфирина (10^{-6} моль/кг) исчезают в

спектре ДРС уже при эквимольной добавке полимерного неионогенного носителя – поливинилпирролидона (ПВП) в микромолярный раствор ФС (и при 10-кратном мольном избытке, если концентрация ФС 10^{-4} моль/кг). При этом в спектре ДРС сохраняется мода глобулы ПВП с гидродинамическим диаметром 200 нм (рис. 4 а). Ранее на примере катионных хлоринов также была продемонстрирована высокая дезагрегирующая способность ПВП [42].

Добавки мицеллярного носителя Твин 80, взятого в эквимольном с ФС количестве, приводят к исчезновению наноагрегатов соед. **II** (рис. 4 а). Ранее было показано, что дезагрегирующие добавки Твин в соотношении с фталоцианиновым ФС (соед. **III**) всего 1-1 также приводили к дезагрегации пигмента [18]. По-видимому, совокупность приведенных данных свидетельствует об эффективном комплексобразовании сульфопроизводных макрогетероциклических соединений с неионогенными Твин 80 и ПВП и разрушении агрегатов.

Как следует из изменения результатов ДРС 10^{-4} М водного раствора гидрофильного порфирина **VII** при увеличении концентрации Твин 80 (рис. 4 б), уже эквимольная добавка носителя приводит к сжатию интервала распределения наночастиц по размерам и росту интенсивности моды агрегата при 500 нм, тогда как при 60-кратном мольном избытке ПАВ наноагрегаты с усредненным диаметром d , равным 6, 40 и 500 нм исчезают полностью. Интенсивность моды, соответствующей мицелле Твин 80 (около 10 нм) при увеличении концентрации носителя, напротив, закономерным образом возрастает.

В то же время для более гидрофобных и слабо растворимых в воде МГЦ, например, дикатионного хлорина **VIII**, содержащего гидрофобный фрагмент миристиновой кислоты [41], или для монокатионного триарилкоррола **IX**, дезагрегация в присутствии Твин 80 протекает достаточно трудно, лишь в присутствии значительных избытков ПАВ (рис. 5). Так, в случае обоих слабо растворимых в воде ФС полное исчезновение наноагрегатов наблюдается лишь при 600 и более кратных мольных избытках носителя.

Агрегаты ФС в водном растворе разрушаются, при этом мономолекулярные формы ФС образуют молекулярные комплексы с Твин 80 или ПВП с константами устойчивости по первой степени взаимодействия около 10^5 [27, 35]. Интересен, однако, и тот факт, что малые добавки электролитов, даже порядка 1 мкмоль, какими являются хлорины с триалкиламмонийными группами или их

модели – соли тетраалкиламмония, могут приводить к образованию крупных наноагрегатов (100–4000 нм) в водном растворе Твин 80, что объясняется авторами [53] эффектами гидрофобной агрегации или «слипания» мицелл с ростом полярности

среды. Данные о величинах дзетта-потенциалов таких мицелл (–5 – –10 мВ) свидетельствуют об относительно невысокой их термодинамической устойчивости [53]. Данный вопрос подлежит дальнейшему изучению.

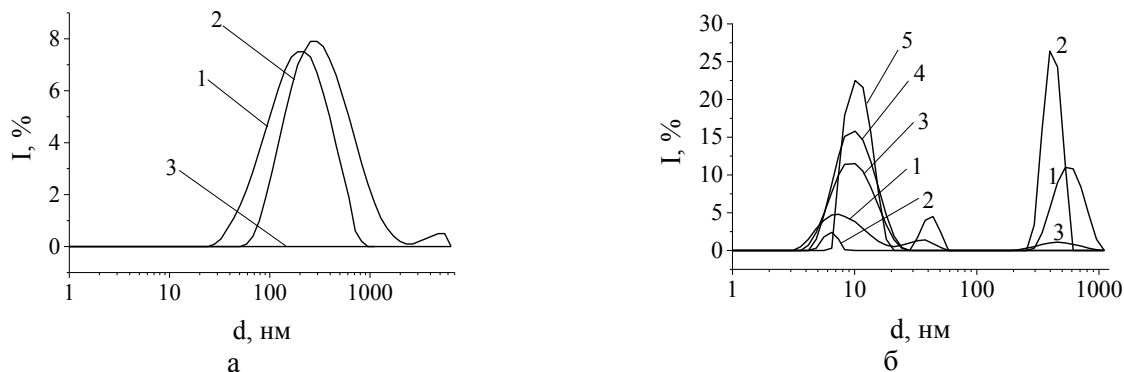


Рис. 4. Распределение по размерам агрегатов МГЦ (10^{-4} моль/кг): (а) инвертированного сульфопенилпорфирина (соед. **II**) в воде (1), в водном растворе ПВП (молярное отношение «носитель – ФС» 1/10, 2) и Твин 80 (1/1, 3), (б) дикационного производного дейтеропорфирина (соед. **VII**) в присутствии Твин 80 (моль/моль): 1 – 0; 2 – 1/1; 3 – 1/10; 4 – 1/60; 5 – 1/200

Fig. 4. Size distribution of MHC aggregates (10^{-4} mol/kg): (a) inverted sulfophenylporphyrin (comp. **II**) in water (1), in an aqueous solution of PVP (molar ratio “carrier – PS” 1/10, 2) and Tween 80 (1/1, 3), (b) dicationic derivative of deuteroporphyrin (comp. **VII**) in the presence of Tween 80 (mol/mol): 1 – 0; 2 – 1/1; 3 – 1/10; 4 – 1/60; 5 – 1/200

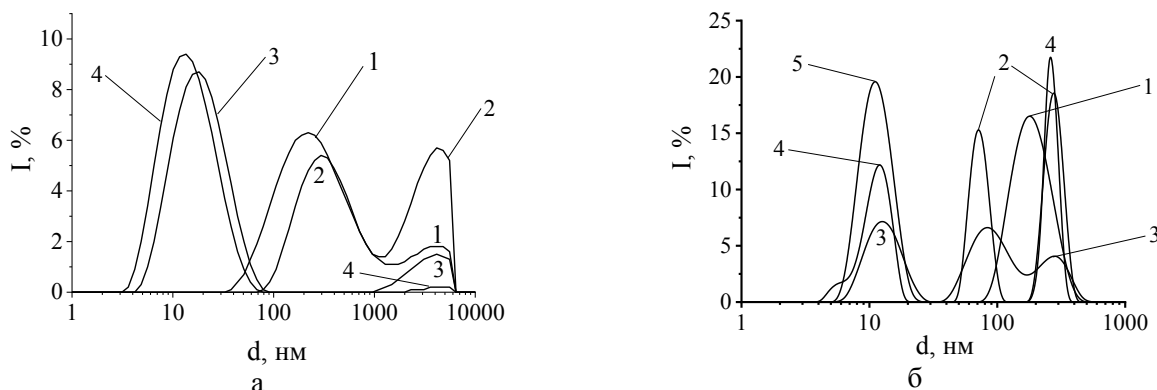


Рис. 5. Распределение агрегатов по размерам в 10% водном растворе этанола при 298 К для: - ФС **VIII** ($m_{\text{ФС}} \sim 10^{-5}$ моль/кг) в отсутствие Твин 80 (1), а также при молярных соотношениях ФС/Твин 80: 1/1 (2), 1/200 (3) и 1/600 (4) (а, [41]); ФС **IX** ($4,5 \cdot 10^{-6}$ моль/кг): (1) – в отсутствие Твин 80, (2) – ФС/ПАВ = 1/10, (3) – 1/100, (4) – 1/600, (5) – 1/6000 (б)

Fig. 5. Size distribution of aggregates in a 10% aqueous ethanol solution at 298 K for: - PS **VIII** ($m_{\text{PS}} \sim 10^{-5}$ mol/kg) in the absence of Tween 80 (1), at PS/Tween 80 molar ratios of 1/1 (2), 1/200 (3), and 1/600 (4) (a, [41]); PS **IX** ($4.5 \cdot 10^{-6}$ mol/kg): (1) – in the absence of Tween 80, (2) – PS/surfactant = 1/10, (3) – 1/100, (4) – 1/600, (5) – 1/6000 (b)

ВЫВОДЫ

Все изученные водорастворимые ФС макроготерациклического типа в зависимости от строения и характера замещения молекулы ионными группами могут существовать в водных растворах в виде субнано- или наноагрегатов даже при микромолярных концентрациях, что существенно снижает их биодоступность, ухудшает фотофизические характеристики и негативно влияет на эффективность ФДТ. Негативное влияние агрегации ФС можно предотвратить, применяя биосовместимые солюбилизующие добавки пассивных средств

доставки, например, неионогенного ПАВ Твин 80 или полимерного носителя ПВП. Образование ассоциированных / агрегированных форм МГЦ, в особенности хлоринового и фталоцианинового типа, надежно регистрируется методами электронной спектроскопии, которая, однако, не позволяет различить формирование субнано- и наночастиц. Для решения этой проблемы следует применять метод ДРС, использование которого позволяет сделать следующие выводы:

- склонность катионных хлориновых фотосенсибилизаторов к наноагрегации снижается по мере накопления в молекуле заряженных групп;

- повышение концентрации ФС в водном растворе ведет к уширению профиля распределения агрегатов по размерам и понижению интенсивности сигнала;

- эффективность дезагрегации ФС определяется степенью гидрофильности молекул. Так, дезагрегация МГЦ, содержащих 4-8 сульфогрупп, осуществляется уже в присутствии небольших количеств средств пассивной доставки и, напротив, соединения, содержащие весомую гидрофобную часть, могут быть полностью дезагрегированы только в присутствии 200-600-кратных мольных избытков Твин 80.

БЛАГОДАРНОСТЬ И ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, тема № FZZW-2023-0009 с использованием ресурсов Центров коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ и ИХР им. Г.А. Крестова РАН. Авторы выражают

благодарность Д.В. Батову (ИХР им. Г.А. Крестова РАН) за помощь в регистрации спектров ДРС и Ф.К. Моршневу (ИХР им. Г.А. Крестова РАН) за любезно предоставленный объект исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

This work was supported by the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, topic No. FZZW-2023-0009 using resources of the Centers for Shared Use of Scientific Equipment of ISUCT and G.A. Krestov Solution Chemistry Institute of RAS. The authors are sincerely grateful to D.V. Batov (G.A. Krestov SCI of RAS) for his assistance in registration of DLS spectra and to Ph.K. Morshnev (G.A. Krestov SCI of RAS) for the kindly provided object of investigation.

The authors declare the absence of a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aggarwal A., Samaroo D., Jovanovic I.R., Singh S., Tuz M.P., Mackiewicz M.R. Porphyrinoid-based photosensitizers for diagnostic and therapeutic applications: An update. *J. Porph. Phthaloc.* 2019 V. 23. N 07n08. P. 729-765. DOI: 10.1142/S1088424619300118.
2. Malatesti N., Munitic I., Jurak I. Porphyrin-based cationic amphiphilic photosensitisers as potential anticancer, antimicrobial and immunosuppressive agents. *Biophys. Rev.* 2017. V. 9. N 2. P. 149-168. DOI: 10.1007/s12551-017-0257-7.
3. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem. J.* 2016. V. 473. N 4. P. 347-364. DOI: 10.1042/BJ20150942.
4. Klausen M., Ucuncu M., Bradley M. Design of photosensitizing agents for targeted antimicrobial photodynamic therapy. *Molecules.* 2020. V. 25. N 22. P. 5239. DOI: 10.3390/molecules25225239.
5. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Piskorz J., Mielcarek J. Porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 175. P. 72-106. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.057.
6. Zhang J., Jiang C., Longo J.P.F., Azevedo R.B., Zhang H., Muehlmann L.A. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharm. Sinica. B.* 2018. V. 8. N 2. P. 137-146. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.09.003.
7. Van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. *Cancers.* 2017. V. 9. N 2. P. 19. DOI: 10.3390/cancers9020019.
8. Cieplik F., Deng D., Crielaard W., Buchalla W., Hellwig E., Al-Ahmad A., Maisch T. Antimicrobial photodynamic therapy—what we know and what we don't. *Crit. Rev. Microbiol.* 2018. V. 44. N 5. P. 571-589. DOI: 10.1080/1040841X.2018.1467876.

REFERENCES

1. Aggarwal A., Samaroo D., Jovanovic I.R., Singh S., Tuz M.P., Mackiewicz M.R. Porphyrinoid-based photosensitizers for diagnostic and therapeutic applications: An update. *J. Porph. Phthaloc.* 2019 V. 23. N 07n08. P. 729-765. DOI: 10.1142/S1088424619300118.
2. Malatesti N., Munitic I., Jurak I. Porphyrin-based cationic amphiphilic photosensitisers as potential anticancer, antimicrobial and immunosuppressive agents. *Biophys. Rev.* 2017. V. 9. N 2. P. 149-168. DOI: 10.1007/s12551-017-0257-7.
3. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem. J.* 2016. V. 473. N 4. P. 347-364. DOI: 10.1042/BJ20150942.
4. Klausen M., Ucuncu M., Bradley M. Design of photosensitizing agents for targeted antimicrobial photodynamic therapy. *Molecules.* 2020. V. 25. N 22. P. 5239. DOI: 10.3390/molecules25225239.
5. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Piskorz J., Mielcarek J. Porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 175. P. 72-106. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.057.
6. Zhang J., Jiang C., Longo J.P.F., Azevedo R.B., Zhang H., Muehlmann L.A. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharm. Sinica. B.* 2018. V. 8. N 2. P. 137-146. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.09.003.
7. Van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. *Cancers.* 2017. V. 9. N 2. P. 19. DOI: 10.3390/cancers9020019.
8. Cieplik F., Deng D., Crielaard W., Buchalla W., Hellwig E., Al-Ahmad A., Maisch T. Antimicrobial photodynamic therapy—what we know and what we don't. *Crit. Rev. Microbiol.* 2018. V. 44. N 5. P. 571-589. DOI: 10.1080/1040841X.2018.1467876.

9. Algorri J.F., Ochoa M., Roldán-Varona P., Rodríguez-Cobo L., López-Higuera J.M. Photodynamic therapy: a compendium of latest reviews. *Cancers*. 2021. V. 13. N 17. P. 4447. DOI: 10.3390/cancers13174447.
10. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: From local to systemic treatment. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2015. V. 14. N 10. P. 1765-1780. DOI: 10.1039/C5PP00132C.
11. Koifman O.I., Ageeva T.A., Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Fedorov A.Yu., Belykh D.V., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S., Syrbu S.A., Koifman M.O., Gubarev Yu.A., Bunin D.A., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Tsivadze A.Yu., Dudkin S.V., Lyubimtsev A.V., Maioresova L.A., Kishalova M.B., Petrova M.V., Sheinin V.B., Tyurin V.S., Zamilatskov I.A., Zenkevich E.I., Morshnev Ph.K., Berezin D.B., Drondel E.A., Kustov A.V., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Eshtukova-Shcheglova E.A., Plotnikova E.A., Plyutinskaya A.D., Morozova N.B., Pankratov A.A., Grin M.A., Abramova O.B., Kozlovtsseva E.A., Drozhzhina V.V., Filonenko E.V., Kaprin A.D., Ryabova A.V., Pominova D.V., Romanishkin I.D., Makarov V.I., Loschenov V.B., Zhdanova K.A., Ivantsova A.V., Bortnevskaia Yu.S., Bragina N.A., Solovieva A.B., Kuryanova A.S., Timashev P.S. Synthesis strategy of tetrapyrrolic photosensitizers for their practical application in photodynamic therapy. *Macrocyclics*. 2022. V. 15. N 4. P. 207-304. DOI: 10.6060/mhc224870k.
12. Zhdanova K.A., Savelyeva I.O., Ignatova A.A., Gradova M.A., Gradov O.V., Lobanov A.V., Feofanov A.V., Mironov A.F., Bragina N.A. Synthesis and photodynamic antimicrobial activity of amphiphilic meso-arylporphyrins with pyridyl moieties. *Dyes Pigm.* 2020. P. 181. P. 108561. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108561.
13. Xu T., Mi L., Namulinda T., Yan Y.J., Meerovich G.A., Reshetov I.V., Kogan E.A., Chen Z.L. Quaternary ammonium cations conjugated 5, 15-diaryltetranaphtho [2, 3] porphyrins as photosensitizers for photodynamic therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2024. V. 267. P. 116228. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116228.
14. Suvorov N., Pogorilyy V., Diachkova E., Vasil'ev Y., Mironov A., Grin M. Derivatives of natural chlorophylls as agents for antimicrobial photodynamic therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. N 12. P. 6392. DOI: 10.3390/ijms22126392.
15. Kustov A.V. Natural chlorin photosensitizers and potentiating agents for antimicrobial photodynamic therapy. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 12. P. 32-40. DOI: 10.6060/ivkkt.20236612.6902.
16. Magadla A., Babu B., Mack J., Nyokong T. Positively charged styryl pyridine substituted Zn (II) phthalocyanines for photodynamic therapy and photoantimicrobial chemotherapy: effect of the number of charges. *Dalton Trans.* 2021. V. 50. N 26. P. 9129-9136. DOI: doi.org/10.1039/D1DT01047F.
17. Wang A., Zhou R., Zhou L., Sun K., Jiang J., Wei S. Positively charged phthalocyanine ϵ -arginine conjugates as efficient photosensitizer for photodynamic therapy. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. V. 25. N 5. P. 1643-1651. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.01.029.
18. Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V. Aggregation water soluble octaanionic phthalocyanines behavior and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro. *Mend. Commun.* 2020. V. 30. N 5. P. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
19. Bonnett R. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.* 1995. V. 24. N 1. P. 19-33. DOI: 10.1039/cs9952400019.
9. Algorri J.F., Ochoa M., Roldán-Varona P., Rodríguez-Cobo L., López-Higuera J.M. Photodynamic therapy: a compendium of latest reviews. *Cancers*. 2021. V. 13. N 17. P. 4447. DOI: 10.3390/cancers13174447.
10. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: From local to systemic treatment. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2015. V. 14. N 10. P. 1765-1780. DOI: 10.1039/C5PP00132C.
11. Koifman O.I., Ageeva T.A., Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Fedorov A.Yu., Belykh D.V., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S., Syrbu S.A., Koifman M.O., Gubarev Yu.A., Bunin D.A., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Tsivadze A.Yu., Dudkin S.V., Lyubimtsev A.V., Maioresova L.A., Kishalova M.B., Petrova M.V., Sheinin V.B., Tyurin V.S., Zamilatskov I.A., Zenkevich E.I., Morshnev Ph.K., Berezin D.B., Drondel E.A., Kustov A.V., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Eshtukova-Shcheglova E.A., Plotnikova E.A., Plyutinskaya A.D., Morozova N.B., Pankratov A.A., Grin M.A., Abramova O.B., Kozlovtsseva E.A., Drozhzhina V.V., Filonenko E.V., Kaprin A.D., Ryabova A.V., Pominova D.V., Romanishkin I.D., Makarov V.I., Loschenov V.B., Zhdanova K.A., Ivantsova A.V., Bortnevskaia Yu.S., Bragina N.A., Solovieva A.B., Kuryanova A.S., Timashev P.S. Synthesis strategy of tetrapyrrolic photosensitizers for their practical application in photodynamic therapy. *Macrocyclics*. 2022. V. 15. N 4. P. 207-304. DOI: 10.6060/mhc224870k.
12. Zhdanova K.A., Savelyeva I.O., Ignatova A.A., Gradova M.A., Gradov O.V., Lobanov A.V., Feofanov A.V., Mironov A.F., Bragina N.A. Synthesis and photodynamic antimicrobial activity of amphiphilic meso-arylporphyrins with pyridyl moieties. *Dyes Pigm.* 2020. P. 181. P. 108561. DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.108561.
13. Xu T., Mi L., Namulinda T., Yan Y.J., Meerovich G.A., Reshetov I.V., Kogan E.A., Chen Z.L. Quaternary ammonium cations conjugated 5, 15-diaryltetranaphtho [2, 3] porphyrins as photosensitizers for photodynamic therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2024. V. 267. P. 116228. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116228.
14. Suvorov N., Pogorilyy V., Diachkova E., Vasil'ev Y., Mironov A., Grin M. Derivatives of natural chlorophylls as agents for antimicrobial photodynamic therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. N 12. P. 6392. DOI: 10.3390/ijms22126392.
15. Kustov A.V. Natural chlorin photosensitizers and potentiating agents for antimicrobial photodynamic therapy. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 12. P. 32-40. DOI: 10.6060/ivkkt.20236612.6902.
16. Magadla A., Babu B., Mack J., Nyokong T. Positively charged styryl pyridine substituted Zn (II) phthalocyanines for photodynamic therapy and photoantimicrobial chemotherapy: effect of the number of charges. *Dalton Trans.* 2021. V. 50. N 26. P. 9129-9136. DOI: doi.org/10.1039/D1DT01047F.
17. Wang A., Zhou R., Zhou L., Sun K., Jiang J., Wei S. Positively charged phthalocyanine ϵ -arginine conjugates as efficient photosensitizer for photodynamic therapy. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. V. 25. N 5. P. 1643-1651. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.01.029.
18. Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko S.A., Mayzlish V.E., Kustov A.V. Aggregation water soluble octaanionic phthalocyanines behavior and their photoinactivation antimicrobial effect in vitro. *Mend. Commun.* 2020. V. 30. N 5. P. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
19. Bonnett R. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.* 1995. V. 24. N 1. P. 19-33. DOI: 10.1039/cs9952400019.

20. Кустов А.В., Березин Д.Б., Стрельников А.И., Лапочкина Н.П. Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клинико-лабораторные исследования. М.: Ларго. 2020. 108 с.
21. Kim T.E., Chang J.E. Recent studies in photodynamic therapy for cancer treatment: From basic research to clinical trials. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 9. P. 2257. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092257.
22. Huang L., Krayner M., Roubil J.G., Huang Y.Y., Holten D., Lindsey J.S., Hamblin M.R. Stable synthetic mono-substituted cationic bacteriochlorins mediate selective broad-spectrum photoinactivation of drug-resistant pathogens at nanomolar concentrations. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2014. V. 141. P. 119-127. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2014.09.016.
23. Vecchio D., Dai T., Huang L., Fantetti L., Roncucci G., Hamblin M.R. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion PDT with RLP068/Cl in infected mouse skin abrasion. *J. Biophotonics*. 2013. V. 6. N 9. P. 733-742. DOI: 10.1002/jbio.201200121.
24. Sulek A., Pucelik B., Kobielusz M., Barzowska A., Dąbrowski J.M. Photodynamic inactivation of bacteria with porphyrin derivatives: effect of charge, lipophilicity, ROS generation, and cellular uptake on their biological activity in vitro. *Int. J. Molec. Sci.* 2020. V. 21. N 22. P. 8716. DOI: 10.3390/ijms21228716.
25. Kustov A.V., Berezin D.B., Zorin V.P., Morshnev P.K., Kukushkina N.V., Krestyaninov M.A., Kustova T.V., Strelnikov A.I., Lyalyakina E.V., Zorina T.E., Abramova O.B., Kozlovteva E.A. Monocationic chlorin as a promising photosensitizer for antitumor and antimicrobial photodynamic therapy. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 1. P. 61. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010061.
26. Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B. Synthesis and investigation of novel chlorin sensitizers containing the myristic acid residue for antimicrobial photodynamic therapy. *Dyes Pigm.* 2020. V. 173. P. 107948. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.107948.
27. Berezin D.B., Kruchin S.O., Kukushkina N.V., Venediktov E.A., Koifman M.O., Kustov A.V. Water-soluble dicationic deuteroporphyrin derivative for antimicrobial PDT: singlet oxygen generation, passive carrier interaction and nosocomial bacterial strains inactivation. *Photochem.* 2023. V. 3. N 1. P. 171-186. DOI: 10.3390/photochem3010011.
28. Кустов А.В., Кукушкина Н.В., Лялякина Е.В., Соломонова Н.Н., Гагуа А.К., Койфман О.И., Березин Д.Б. Монокатионный хлориновый фотосенсибилизатор для эффективной фотоинактивации антибиотикорезистентных грамотрицательных микроорганизмов. *Докл. РАН. Химия и науки о материалах*. 2023. Т. 508. С. 59-63. DOI: 10.1134/S0012500823700155.
29. Jensen T.J., Vicente M.G.H., Luguya R., Norton J., Fronczek F.R., Smith K.M. Effect of overall charge and charge distribution on cellular uptake, distribution and phototoxicity of cationic porphyrins in HEp2 cells. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2010. V. 100. N 2. P. 100-111. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2010.05.007.
30. Kollar J., Machacek M., Halaskova M., Lenco J., Kucera R., Demuth J., Rohlickova M., Hasonova K., Miletin M., Novakova V., Zimcik P. Cationic versus anionic phthalocyanines for photodynamic therapy: What a difference the charge makes. *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. N 14. P. 7616-7632. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00481.
31. Saenz C., Ethirajan M., Tracy E.C., Bowman M.J., Cacaccio J., Ohulchanskyy T., Baumann H., Pandey R.K.
20. Kustov A.V., Berezin D.B., Strelnikov A.I., Lapochkina N.P. Antitumor and antimicrobial photodynamic therapy: mechanisms, targets, clinical and laboratory studies. M.: Largo. 2020. 108 p. (in Russian).
21. Kim T.E., Chang J.E. Recent studies in photodynamic therapy for cancer treatment: From basic research to clinical trials. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 9. P. 2257. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092257.
22. Huang L., Krayner M., Roubil J.G., Huang Y.Y., Holten D., Lindsey J.S., Hamblin M.R. Stable synthetic mono-substituted cationic bacteriochlorins mediate selective broad-spectrum photoinactivation of drug-resistant pathogens at nanomolar concentrations. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2014. V. 141. P. 119-127. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2014.09.016.
23. Vecchio D., Dai T., Huang L., Fantetti L., Roncucci G., Hamblin M.R. Antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and improves wound healing in a mouse model of infected skin abrasion PDT with RLP068/Cl in infected mouse skin abrasion. *J. Biophotonics*. 2013. V. 6. N 9. P. 733-742. DOI: 10.1002/jbio.201200121.
24. Sulek A., Pucelik B., Kobielusz M., Barzowska A., Dąbrowski J.M. Photodynamic inactivation of bacteria with porphyrin derivatives: effect of charge, lipophilicity, ROS generation, and cellular uptake on their biological activity in vitro. *Int. J. Molec. Sci.* 2020. V. 21. N 22. P. 8716. DOI: 10.3390/ijms21228716.
25. Kustov A.V., Berezin D.B., Zorin V.P., Morshnev P.K., Kukushkina N.V., Krestyaninov M.A., Kustova T.V., Strelnikov A.I., Lyalyakina E.V., Zorina T.E., Abramova O.B., Kozlovteva E.A. Monocationic chlorin as a promising photosensitizer for antitumor and antimicrobial photodynamic therapy. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 1. P. 61. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010061.
26. Kustov A.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Berezin D.B. Synthesis and investigation of novel chlorin sensitizers containing the myristic acid residue for antimicrobial photodynamic therapy. *Dyes Pigm.* 2020. V. 173. P. 107948. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.107948.
27. Berezin D.B., Kruchin S.O., Kukushkina N.V., Venediktov E.A., Koifman M.O., Kustov A.V. Water-soluble dicationic deuteroporphyrin derivative for antimicrobial PDT: singlet oxygen generation, passive carrier interaction and nosocomial bacterial strains inactivation. *Photochem.* 2023. V. 3. N 1. P. 171-186. DOI: 10.3390/photochem3010011.
28. Kustov A.V., Kukushkina N.V., Lyalyakina E.V., Solomonova N.N., Gagua A.K., Koifman O.I., Berezin D.B. Monocationic chlorin photosensitizer for efficient photoinactivation of antibiotic-resistant Gram-negative microorganisms. *Doklady Chem.* 2023. V. 508. N 1. P. 32-35. DOI: 10.1134/S0012500823700155.
29. Jensen T.J., Vicente M.G.H., Luguya R., Norton J., Fronczek F.R., Smith K.M. Effect of overall charge and charge distribution on cellular uptake, distribution and phototoxicity of cationic porphyrins in HEp2 cells. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2010. V. 100. N 2. P. 100-111. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2010.05.007.
30. Kollar J., Machacek M., Halaskova M., Lenco J., Kucera R., Demuth J., Rohlickova M., Hasonova K., Miletin M., Novakova V., Zimcik P. Cationic versus anionic phthalocyanines for photodynamic therapy: What a difference the charge makes. *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. N 14. P. 7616-7632. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00481.
31. Saenz C., Ethirajan M., Tracy E.C., Bowman M.J., Cacaccio J., Ohulchanskyy T., Baumann H., Pandey R.K.

- makes. *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. N 14. P. 7616-7632. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00481.
31. Saenz C., Ethirajan M., Tracy E.C., Bowman M.J., Cacaccio J., Ohulchanskyy T., Baumann H., Pandey R.K. Charged groups on pyropheophorbide-based photosensitizers dictate uptake by tumor cells and photodynamic therapy efficacy. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2022. V. 227. P. 112375. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112375.
 32. Dąbrowski J.M. Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation. *Adv. Inorg. Chem., Acad. Press.* 2017. V. 70. Ch. 9. P. 343-394. DOI: 10.1016/bs.adioch.2017.03.002.
 33. Kustov A., Morshnev P., Kukushkina N., Krestyaninov M., Smirnova N., Berezin D., Kokurina G., Belykh D. The effect of molecular structure of chlorin photosensitizers on photo-bleaching of 1,3-diphenylisobenzofuran – the possible evidence of iodine reactive species formation. *Compt. Rend. Chim.* 2022. V. 25. G1. P. 97-102. DOI: 10.5802/crchim.158.
 34. Kustov A.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Berezin M.B. Blood porphyrins in binary mixtures of N,N-dimethylformamide with 1-octanol and chloroform: The energetics of solvation, (solute+cosolvent) interactions and model calculations. *J. Chem. Thermodyn.* 2015. V. 83. P. 104-109. DOI: 10.1016/j.jct.2014.12.013.
 35. Kustov A.V., Morshnev P.K., Kukushkina N.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Karimov D.R., Shukhto O.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Mal'shakova M.V., Zorin V.P., Zorina T.E. Solvation, cancer cell photoinactivation and the interaction of chlorin photosensitizers with a potential passive carrier non-Ionic surfactant Tween 80. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 5294. DOI: 10.3390/ijms23105294.
 36. Jori G. In vivo transport and pharmacokinetic behaviour of tumour photosensitizers. Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use: Ciba Foundation Symposium 146. Chichester. UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2007. P. 78-94. DOI: 10.1002/9780470513842.ch6.
 37. Morshnev P.K., Kustov A.V., Drondel E.A., Khlydeev I.I., Abramova O.B., Yaroslavtseva-Isaeva E.B., Lyalyakina E.V., Koifman M.O., Berezin D.B. The interaction of chlorin photosensitizers for photodynamic therapy with blood transport proteins. *J. Molec. Liq.* 2023. V. 390. P. 123116. DOI: 10.1016/j.molliq.2023.123116.
 38. Bunin D.A., Martynov A.G., Gvozdev D.A., Gorbunova Y.G. Phthalocyanine aggregates in the photodynamic therapy: dogmas, controversies, and future prospects. *Biophys. Rev.* 2023. V. 15. N 5. P. 983-998. DOI: 10.1007/s12551-023-01129-7.
 39. Березин Д.Б., Макаров В.В., Александрыйский В.В., Крестьянинов М.А., Кустова Т.В., Разговоров П.Б., Кустов А.В. ЯМР-спектральное исследование взаимодействия трикатионового сенсibilизатора хлорина для фотодинамической терапии с пассивными средствами доставки. *Журн. Прикладн. Спектроск.* 2023. Т. 90. № 3. С. 406-414. DOI: 10.1007/s10812-023-01563-1.
 40. Березин Д.Б., Солодухин Т.Н., Шухто О.В., Белых Д.В., Старцева О.М., Худяева И.С., Кустов А.В. Ассоциация гидрофильных производных хлорофилла а в системах этанол-вода и этанол-вода-солубилизатор. *Изв. Акад. Наук. Сер. Химич.* 2018. Т. 67. № 7. С. 1273-1279. DOI: 10.1007/s11172-018-2212-6.
 41. Шухто О.В., Худяева И.С., Белых Д.В., Березин Д.Б. Агрегация гидрофобных хлоринов с фрагментами анти-микробных препаратов в водных растворах этанола и Твин 80. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 11. С. 86-96. DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6500.
 - Charged groups on pyropheophorbide-based photosensitizers dictate uptake by tumor cells and photodynamic therapy efficacy. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2022. V. 227. P. 112375. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2021.112375.
 42. Dąbrowski J.M. Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation. *Adv. Inorg. Chem., Acad. Press.* 2017. V. 70. Ch. 9. P. 343-394. DOI: 10.1016/bs.adioch.2017.03.002.
 33. Kustov A., Morshnev P., Kukushkina N., Krestyaninov M., Smirnova N., Berezin D., Kokurina G., Belykh D. The effect of molecular structure of chlorin photosensitizers on photo-bleaching of 1,3-diphenylisobenzofuran – the possible evidence of iodine reactive species formation. *Compt. Rend. Chim.* 2022. V. 25. G1. P. 97-102. DOI: 10.5802/crchim.158.
 34. Kustov A.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Berezin M.B. Blood porphyrins in binary mixtures of N,N-dimethylformamide with 1-octanol and chloroform: The energetics of solvation, (solute+cosolvent) interactions and model calculations. *J. Chem. Thermodyn.* 2015. V. 83. P. 104-109. DOI: 10.1016/j.jct.2014.12.013.
 35. Kustov A.V., Morshnev P.K., Kukushkina N.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Karimov D.R., Shukhto O.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Mal'shakova M.V., Zorin V.P., Zorina T.E. Solvation, cancer cell photoinactivation and the interaction of chlorin photosensitizers with a potential passive carrier non-Ionic surfactant Tween 80. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 5294. DOI: 10.3390/ijms23105294.
 36. Jori G. In vivo transport and pharmacokinetic behaviour of tumour photosensitizers. Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use: Ciba Foundation Symposium 146. Chichester. UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2007. P. 78-94. DOI: 10.1002/9780470513842.ch6.
 37. Morshnev P.K., Kustov A.V., Drondel E.A., Khlydeev I.I., Abramova O.B., Yaroslavtseva-Isaeva E.B., Lyalyakina E.V., Koifman M.O., Berezin D.B. The interaction of chlorin photosensitizers for photodynamic therapy with blood transport proteins. *J. Molec. Liq.* 2023. V. 390. P. 123116. DOI: 10.1016/j.molliq.2023.123116.
 38. Bunin D.A., Martynov A.G., Gvozdev D.A., Gorbunova Y.G. Phthalocyanine aggregates in the photodynamic therapy: dogmas, controversies, and future prospects. *Biophys. Rev.* 2023. V. 15. N 5. P. 983-998. DOI: 10.1007/s12551-023-01129-7.
 39. Berezin D.B., Makarov V.V., Aleksandriyskiy V.V., Krestyaninov M.A., Kustova T.V., Razgovorov P.B., Kustov A.V. NMR Spectral study of the interaction of tricationic chlorin sensitizer for photodynamic therapy with passive delivery vehicles. *J. Appl. Spectrosc.* 2023. V. 90. N 3. P. 526-534. DOI: 10.1007/s10812-023-01563-1.
 40. Berezin D.B., Solodukhin T.N., Shukhto O.V., Belykh D.V., Startseva O.M., Khudyaeva I.S., Kustov A.V. Association of hydrophilic derivatives of chlorophyll a in ethanol-water and ethanol-water-solubilizer systems. *Russ. Chem. Bull.* 2018. V. 67. N 7. P. 1273-1279. DOI: 10.1007/s11172-018-2212-6.
 41. Shukhto O.V., Berezin D.B., Khudyaeva I.S., Belykh D.V. Aggregation of hydrophobic chlorins with fragments of antimicrobial drugs in aqueous solutions of ethanol and Tween 80. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 11. P. 86-96. DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6500.
 42. Batov D.V., Kustov A.V., Kruchin S.O., Makarov V.V., Berezin D.B. Aggregation of cationic chlorin e6 de-

42. Батов Д.В., Кустов А.В., Кручин С.О., Макаров В.В., Березин Д.Б. Агрегация катионных производных хлорина е6 в воде и водных растворах поливинилпирролидона. *Журн. Структурн. Химии*. 2019. Т. 60. № 3. С. 461-466. DOI: 10.1134/S0022476619030120.
43. Kustov A.V., Krestyaninov M.A., Kruchin S.O., Shukhto O.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Koifman M.O., Razgovorov P.B., Berezin D.B. Interaction of cationic chlorin photosensitizers with non-ionic surfactant Tween 80. *Mend. Commun.* 2021. V. 31. N 1. P. 65-67. DOI: 10.1016/j.mencom.2021.01.019.
44. Yakavets I., Millard M., Zorin V., Lassalle H.P., Bezdetnaya L. Current state of the nanoscale delivery systems for temoporfin-based photodynamic therapy: Advanced delivery strategies. *J. Contr. Release*. 2019. V. 304. P. 268-287. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.05.035.
45. Thomas A.P., Saneesh Babu P.S., Asha Nair S., Ramakrishnan S., Ramaiah D., Chandrashekar T.K., Srinivasan A., Radhakrishna Pillai M. meso-Tetrakis(p-sulfonatophenyl) N-confused porphyrin tetrasodium salt: a potential sensitizer for photodynamic therapy. *J. Med. Chem.* 2012. V. 55. N 11. P. 5110-5120. DOI: 10.1021/jm300009q.
46. Гущина О.И., Ларкина Е.А., Миронов А.Ф. Синтез катионных производных хлорина е6. *Макрогетероциклы* 2014. Т. 7. № 4. С. 414-416. DOI: 10.6060/mhc140931g.
47. Тарабукина И.С., Белых Д.В., Старцева О.М., Патов С.А. Новые дикатионные производные хлорина е6. *Макрогетероциклы* 2015. V. 8. N 2. С. 168-176. DOI: 10.6060/mhc150456b.
48. Gershman Z., Goldberg I., Gross Z. DNA binding and catalytic properties of positively charged corroles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. V. 46. N 23. P. 4320-4324. DOI: 10.1002/ange.200700757.
49. Giovannetti R. The use of spectrophotometry UV-Vis for the study of porphyrins. In: *Nanotechnology and Nanomaterials, Macro to Nano Spectroscopy*. Ed. by J.Uddin. Croatia: InTech: Rijeka. 2012. P. 87-108. DOI: 10.5772/38797.
50. Иванова Ю.Б., Кочкина Н.Е., Мамардашвили Н.Ж. Агрегация ms-монопиридил-β-октаалкилпорфиринов в дихлорметане в присутствии Pd (II). *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 11. С. 35-40. DOI: 10.6060/ivkkt.20206311.6252.
51. Вашурин А.С., Бобров А.В., Ботнар' А.А., Бычкова А.Н., Горнухина О.В., Гречин О.В., Ерзунов Д.А., Кованова М.А., Ксенофонткова К.В., Кузнецов В.В., Лефедова О.В., Латыпова А.Р., Литова Н.А., Марфин Ю.С., Пуховская С.Г., Тарасюк И.А., Тихомирова Т.В., Румянцев Е.В., Усольцев С.Д., Филиппов Д.В. Химия жидкофазных систем и функциональных материалов на основе координационных соединений линейных и циклических полипирролов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 7. С. 76-97. DOI: 10.6060/ivkkt.20236607.6840j.
52. Čunderlíková B., Gangeskar L., Moan J. Acid-base properties of chlorin e6: relation to cellular uptake. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1999. V. 53. N 1-3. P. 81-90. DOI: 10.1016/S1011-1344(99)00130-X.
53. Кустов А.В., Березин Д.Б., Кручин С.О., Батов Д.В. Взаимодействие макроциклических дикатионных фотосенсибилизаторов с Твин 80. *Журн. Физич. Химии*. 2022. Т. 96. № 4. С. 582-588. DOI: 10.31857/S0044453722040197.
- rivatives in water and aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone. *J. Struct. Chem.* 2019. V. 60. N 3. P. 443-448. DOI: 10.1134/S0022476619030120.
43. Kustov A.V., Krestyaninov M.A., Kruchin S.O., Shukhto O.V., Kustova T.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Koifman M.O., Razgovorov P.B., Berezin D.B. Interaction of cationic chlorin photosensitizers with non-ionic surfactant Tween 80. *Mend. Commun.* 2021. V. 31. N 1. P. 65-67. DOI: 10.1016/j.mencom.2021.01.019.
44. Yakavets I., Millard M., Zorin V., Lassalle H.P., Bezdetnaya L. Current state of the nanoscale delivery systems for temoporfin-based photodynamic therapy: Advanced delivery strategies. *J. Contr. Release*. 2019. V. 304. P. 268-287. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.05.035.
45. Thomas A.P., Saneesh Babu P.S., Asha Nair S., Ramakrishnan S., Ramaiah D., Chandrashekar T.K., Srinivasan A., Radhakrishna Pillai M. meso-Tetrakis(p-sulfonatophenyl) N-confused porphyrin tetrasodium salt: a potential sensitizer for photodynamic therapy. *J. Med. Chem.* 2012. V. 55. N 11. P. 5110-5120. DOI: 10.1021/jm300009q.
46. Gushchina O.I., Larkina E.A., Mironov A.F. Synthesis of cationic derivatives of chlorin e6. *Macroheterocycles*. 2014. V. 7. N 4. P. 414-416. DOI: 10.6060/mhc140931g.
47. Tarabukina I.S., Belykh D.V., Startseva O.M., Patov S.A. Novel dicationic derivatives of chlorin e6. *Macroheterocycles*. 2015. V. 8. N 2. P. 168-176. DOI: 10.6060/mhc150456b.
48. Gershman Z., Goldberg I., Gross Z. DNA binding and catalytic properties of positively charged corroles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007. V. 46. N 23. P. 4320-4324. DOI: 10.1002/ange.200700757.
49. Giovannetti R. The use of spectrophotometry UV-Vis for the study of porphyrins. In: *Nanotechnology and Nanomaterials, Macro to Nano Spectroscopy*. Ed. by J.Uddin. Croatia: InTech: Rijeka. 2012. P. 87-108. DOI: 10.5772/38797.
50. Ivanova Yu.B., Kochkina N.E., Mamardashvili N.Zh. Aggregation of ms-monopyridyl-β-octaalkylporphyrins in dichloromethane in the presence of Pd (II). *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2020. V. 63. N 11. P. 35-40. DOI: 10.6060/ivkkt.20206311.6252.
51. Vashurin A.S., Bobrov A.V., Botnar' A.A., Bychkova A.N., Gornukhina O.V., Grechin O.V., Erzunov D.A., Kovanova M.A., Ksenofontova K.V., Kuznetsov V.V., Lefedova O.V., Latypova A.R., Litova N.A., Marfin Yu.S., Pukhovskaya S.G., Tarasyuk I.A., Tikhomirova T.V., Rumyantsev E.V., Usol'tsev S.D., Philippov D.V. Chemistry of liquid phase systems and functional materials based on coordination compounds of linear and cyclic polypyrroles. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 7. P. 76-97. DOI: 10.6060/ivkkt.20236607.6840j.
52. Čunderlíková B., Gangeskar L., Moan J. Acid-base properties of chlorin e6: relation to cellular uptake. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1999. V. 53. N 1-3. P. 81-90. DOI: 10.1016/S1011-1344(99)00130-X.
53. Kustov A.V., Berezin D.B., Kruchin S.O., Batov D.V. Interaction of macrocyclic dicationic photosensitizers with tween 80. *Russ. J. Phys. Chem. A*. 2022. V. 96. N 4. P. 793-799. DOI: 10.31857/S0044453722040197.

Поступила в редакцию 11.11.2024

Принята к опубликованию 25.12.2024

Received 11.11.2024

Accepted 25.12.2024