

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНДОЦИАНИНОВОГО ЗЕЛЕННОГО НОВОГО
С N- И О-НУКЛЕОФИЛАМИ: СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ФОТОТЕРМОТЕРАПИИ**

Д.Б. Березин, А.В. Паламар, Т.В. Бондарева, О.В. Шухто, П.Б. Разговоров, А.А. Терентьев

Дмитрий Борисович Березин (ORCID 0000-0001-5814-9105)*, Алексей Викторович Паламар, Татьяна Викторовна Бондарева, Ольга Владимировна Шухто (ORCID 0000-0002-4335-4189)

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

E-mail: berezin@isuct.ru*

Андрей Александрович Терентьев

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

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

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

ИК-фотосенсибилизаторы (ФС) не только обеспечивают лучшее проникновение излучения в ткани при фототерапии глубокозалегающих опухолей, но и способствуют эффективному преобразованию поглощенной энергии фотонов в тепловую энергию, вызывая локальный разогрев опухолевой ткани и ее деграцию. Нами с применением реакции нуклеофильного замещения атома хлора в молекуле ИК-фотосенсибилизатора Индоцианинового зеленого нового (IGN) синтезированы и спектрально идентифицированы пять его amino- и эфирных производных с концевыми карбокси- и аминогруппами, которые могут рассматриваться как перспективные средства фототермической терапии (ФТТ) опухолей, а также как компоненты для получения препаратов для комбинированного лечения путем их ковалентного связывания с ФС фотодинамического принципа действия. Замещение атома хлора в молекуле красителя IGN приводит к значительному уширению и гипсохромному (до 150 нм) смещению полос в электронном спектре поглощения (ЭСП), величина которого изменяется в зависимости от природы линкера, что позволяет вести целенаправленный синтез ФС с требуемыми спектральными характеристиками. Анализ ЭСП водных растворов красителей показал, что в этих условиях ФС находятся в агрегированной форме и могут быть дезагрегированы экзогенными пассивными носителями мицеллярного типа. Расчет констант связывания продемонстрировал невысокую степень взаимодействия IGN и его производного с ПАВ Твин 80 и Плюроник P123, приводящего, тем не менее, к полному разрушению наноагрегатов красителя. В результате проведения прямых и косвенных фотофизических исследований IGN было обнаружено отсутствие генерации этим красителем синглетного кислорода в фосфатно-солевом буферном растворе. В сочетании со слабой флуоресценцией красителя это позволяет с уверенностью ожидать, что основным каналом релаксации молекулы в результате ее фотовозбуждения будет безызлучательная трансформация энергии в тепловую энергию, что характерно для других ИК-фотосенсибилизаторов этого класса.

Ключевые слова: комбинированная фототерапия, фототермия, ИК-фотосенсибилизатор, цианиновые красители, индоцианиновый зеленый новый, агрегация, генерация синглетного кислорода, средства пассивной доставки, неионогенный ПАВ Твин 80, сополимер Плюроник P123

INTERACTION OF INDOCYANINE GREEN NEW WITH N- AND O-NUCLEOPHILES: SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF THE DYES FOR PHOTOTHERMOTHERAPY

D.B. Berezin, A.V. Palamar, T.V. Bondareva, O.V. Shukhto, P.B. Razgovorov, A.A. Terentyev

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

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

E-mail: berezin@isuct.ru*

Andrey A. Terentyev

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

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

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

IR-photosensitizer (PS) ensures both better light penetration into the tissue during phototherapy of deeply located tumors and efficient conversion of the absorbed photon energy into the thermal energy, causing local heating and degradation of the tumor tissues. In this regard, using the nucleophilic substitution reaction of the chlorine atom in the IR photosensitizer Indocyanine Green New (IGN), we synthesized and spectrally identified five amino and ether derivatives of this dye with terminal carboxy and amino groups. These compounds can be considered as promising agents for photothermal tumor therapy (PTT), as well as components for the production of theranostic drugs through their covalent bonding to photodynamically active sensitizers. Substitution of the chlorine atom in the IGN dye molecule leads to significant broadening and hypsochromic (up to 150 nm) shift of bands in the electronic absorption spectrum (UV-Vis), changing, in dependence on the linker nature, which provides the targeted synthesis of photosensitizers with the required spectral characteristics. UV-Vis spectra of the dyes dissolved in aqueous solutions demonstrate the aggregation of PS and disaggregation in the presence of exogenous passive micellar carriers. The calculated binding constants testify a low degree of interaction between IGN and its derivative with Tween 80 and Pluronic P123, which nevertheless results in the complete destruction of the dye nanoaggregates in a surfactant solution. Direct and indirect photophysical studies of IGN reveal the absence of singlet oxygen generation by this dye in a phosphate-buffered saline solution. This issue together with the weak fluorescence of this dye in water allows us to confidently expect that the primary relaxation pathway for the molecule after photoexcitation will be the non-radiative transformation of the energy into the thermal one, typical of other IR photosensitizers of this class.

Keywords: combined phototherapy, photothermy, IR-photosensitizer, cyanine dyes, indocyanine green new, aggregation, singlet oxygen generation, passive delivery agents, nonionic surfactant Tween 80, copolymer Pluronic P123

Для цитирования:

Березин Д.Б., Паламар А.В., Бондарева Т.В., Шухто О.В., Разговоров П.Б., Терентьев А.А. Взаимодействие индоцианинового зеленого нового с N- и O-нуклеофилами: синтез и физико-химические свойства красителей для фототермотерапии. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2026. Т. 69. Вып. 9. С. 6–23. DOI: 10.6060/ivkkt.20266909.7132.

For citation:

Berezin D.B., Palamar A.V., Bondareva T.V., Shukhto O.V., Razgovorov P.B., Terentyev A.A. Interaction of indocyanine green new with N- and O-nucleophiles: synthesis and physical-chemical properties of the dyes for photothermotherapy. *Chem-ChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2026. V. 69. N 9. P. 6–23. DOI: 10.6060/ivkkt.20266909.7132.

ВВЕДЕНИЕ

Использование фотосенсибилизаторов (ФС), поглощающих излучение в ИК-области терапевтического окна прозрачности биологических тканей (700–850 нм), позволяет избежать некоторых недостатков, возникающих при применении фотодинамической терапии (ФДТ), как индивидуального метода лечения [1–19]. Так, ИК-фотосенсибилизатор не только обеспечивает лучшее проникновение излучения в ткани, необходимое для фототерапии глубоко (до 2 см) залегающих опухолей, но и, в ряде случаев, эффективно преобразует поглощенную энергию фотонов в тепловую энергию, вызывая локальный разогрев опухолевой ткани выше 42–45 °С и ее деградацию [9, 10, 20, 21].

Среди многообразия классов ИК-ФС, включающих фталоцианины (Pc) и их производные [17, 20], бордипириины (BODIPY) [15, 18, 22] и другие, выделяются цианиновые красители, структура которых позволяет целевым образом и в широком диапазоне изменять хромофорные и агрегационные характеристики, растворимость и степень амфифильности их молекул [23–28], что является весьма важным для биомедицинского применения этих соединений [21, 29–34]. Широкая модификация свойств цианинового красителя может осуществляться путем формирования симметричной или асимметричной структуры молекулы, изменения длины сопряженной полиметиновой цепочки, ее замещения в центральной части или на периферии π -хромофора заместителями различной электронной природы [23–28], а также за счет связывания ФС с системами адресной доставки [35–37].

Среди цианиновых красителей наиболее известен Индоцианиновый зеленый (ICG), широко используемый в медицинской диагностике в качестве одного из весьма эффективных и наименее токсичных контрастных веществ для оптической визуализации, включая флуоресцентный биоимиджинг сосудов в онкологии, кардиологии, офтальмологии и гепатологии [38–42]. Основа терапевтического потенциала цианиновых красителей состоит в их способности к конверсии энергии поглощенных фотонов в тепло, то есть в проявлении фототермического (ФТТ) или комбинированного (ФДТ + ФТТ) эффекта при облучении. Положительный эффект

ФТТ при бимодальной терапии очевиден уже в результате того, что даже небольшой рост температуры опухоли увеличивает проницаемость биологических мембран клеток и эффективность избирательного накопления ФС [9, 10, 27, 42]. Вместе с тем, длительное применение ICG в биомедицинских целях позволило выявить ряд недостатков препарата, среди которых его способность к селективному накоплению в опухоли только при интра-туморальном, но не при системном введении в организм, что свидетельствует о проблемах с направленным транспортом ФС, а также низкая фотостойкость красителя, недостаточное его связывание с транспортными белками плазмы крови (с альбумином – до 20%) и быстрое выведение из организма [42–47].

В связи с этим, одним из направлений повышения эффективности ICG стала разработка широкого спектра наноносителей для этого цианинового красителя на основе природных и синтетических полимеров, мицеллярных ПАВ и наночастиц различного строения [48–50]. Иная стратегия заключалась в химической модификации молекулы ICG, в результате чего было синтезировано большое число соединений, различающихся по своим светопоглощающим, биофизическим (амфифильность), биологическим и другим свойствам [42, 51–53]. Одним из структурных факторов, стабилизирующих молекулу ICG, по-видимому, в результате препятствования *цис-транс*-изомеризации красителя, является введение в центр π -хромофора карбоциклического фрагмента, содержащего в *мезо*-положении атом хлора. Присутствие в молекуле такого структурного фрагмента реализуется в целом ряде цианиновых красителей, например, IR 775, IR780, IR783, IR808, IR820 (IGN, *соед. 1*, *рис. 1*) или IR825, что приводит к батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения ЭСП, росту стабильности соединения к фотообесцвечиванию и преимущественному его накоплению в опухолевых клетках. При этом сохраняется склонность красителей к проявлению фототермического эффекта [42, 51, 53].

Одними из ключевых требований, предъявляемых к препаратам для фототермии (ФТТ), кроме способности к фототермогенерации, являются:

- наличие интенсивного поглощения ФС в ИК-области «терапевтического окна» биологических тканей;

- наличие ИК-флуоресценции для осуществления визуализации опухоли в ходе фотодиагностики (ФД) процесса накопления ФС в области, подлежащей терапии;

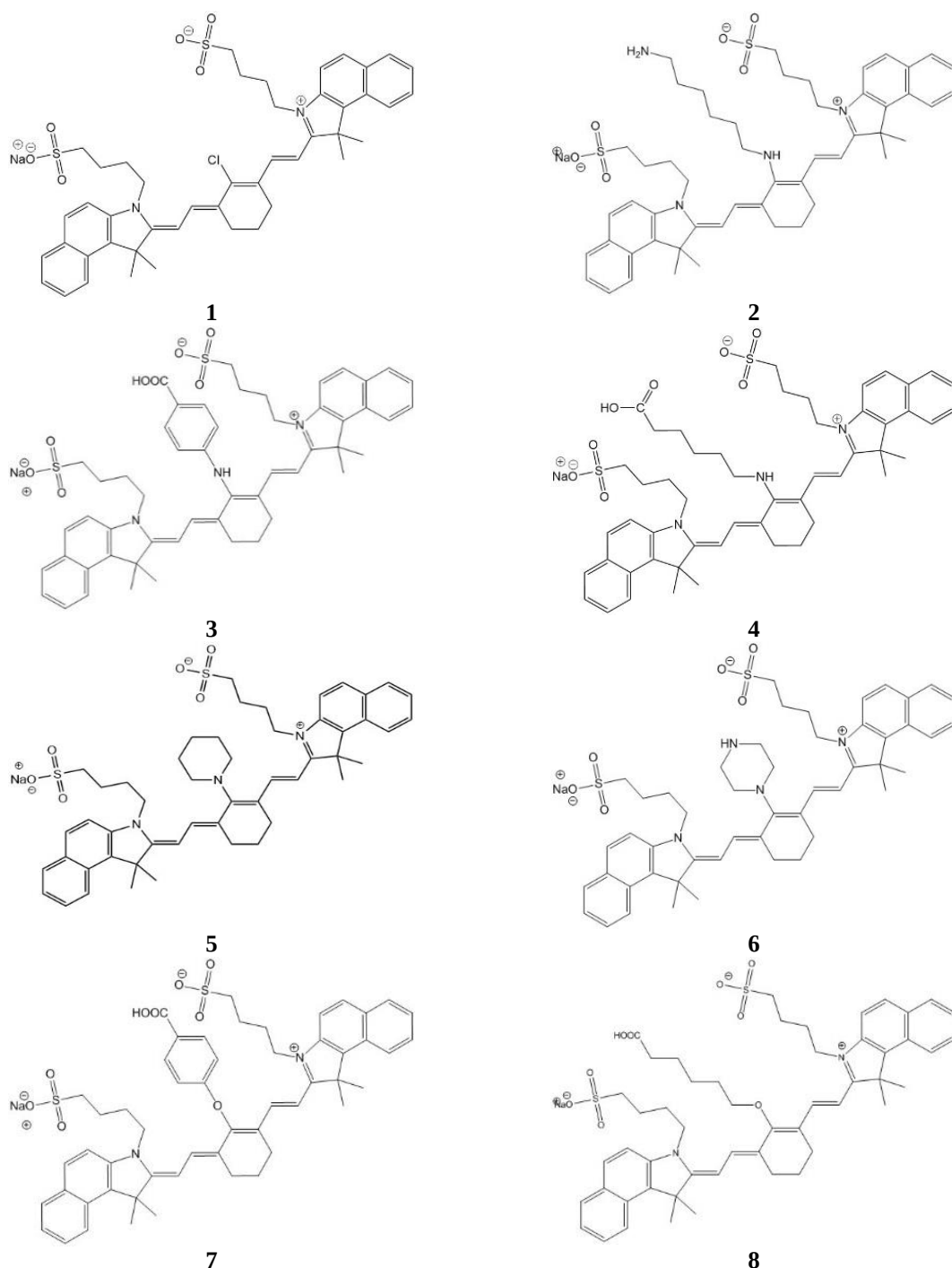


Рис. 1. Молекулярные структуры цианиновых красителей: индоцианиновый зеленый новый (IGN, соед. **1**) и его конъюгатов с 1,6-диаминогексаном (IGN-DAH, соед. **2**), *p*-аминобензойной (IGN-ABA, соед. **3**) и 6-аминокапроновой (IGN-ACA, соед. **4**) кислотами, пиперидином (IGN-Pip, соед. **5**) и пиперазином (IGN-Pipz, соед. **6**), *p*-гидроксibenзойной (IGN-HBA, соед. **7**) и 6-гидроксикапроновой (IGN-HCA, соед. **8**) кислотами

Fig. 1. Molecular structures of cyanine dyes: indocyanine green new (IGN, comp. **1**) and its conjugates with 1,6-diaminohexane (IGN-DAH, comp. **2**), *p*-aminobenzoic (IGN-ABA, comp. **3**) and 6-aminocaproic (IGN-ACA, comp. **4**) acids, piperidine (IGN-Pip, comp. **5**) and piperazine (IGN-Pipz, comp. **6**), *p*-hydroxybenzoic (IGN-HBA, comp. **7**) and 6-hydroxycaproic (IGN-HCA, comp. **8**) acids

- слабовыраженная способность ФС к генерации активных форм кислорода;

- накопление фотосенсибилизирующего агента в организме в биодоступной форме после внутривенного введения его в свободном виде или в виде носитель-содержащей лекарственной формы.

В связи с вышесказанным в настоящей работе нами синтезирован ряд производных (соед. 2-8, рис. 1) красителя Индоцианинового зеленого нового (IGN или IR820, соед. 1) по реакции N- или O-нуклеофильного замещения активного мезо-атома хлора в его молекуле на линкерные фрагменты, содержащие концевые amino- или карбоксигруппы, которые необходимы для создания препаратов комбинированного фототерапевтического действия. Изучено влияние строения нуклеофильного линкера и природы растворителя на светопоглощение красителей в красной и ближней ИК-области спектра, на их агрегацию в водных растворах и солубилизацию мицеллярными ПАВ с целью создания биосовместимых лекарственных форм на их основе. Обсуждается потенциал применения IGN и его производных в качестве препаратов для ФТТ и комбинированной (ФДТ и ФТТ) терапии.

МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТА

Материалы и методы, синтез объектов исследования

В работе использовались краситель Индоцианиновый зеленый новый (IR820, IGN, 95%, Alfa Chemical, Китай), 1,6-диаминогексан (Serva, ч.), пиперидин (Реахим, ч.), пиперазин (Panreac, 98%), *n*-аминобензойная кислота (Himedia, 99%), 6-гидроксикапроновая кислота (ABCR, 95%), капролактамы (Химреактив, ч.), Твин 80 (Panteac), P123 (Sigma Aldrich) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, Sigma Aldrich, 98%), а также органические растворители метанол (MeOH, Химмедсервис, х.ч.), этанол (EtOH, РФК, 95%), 1-октанол (1-OctOH, Pallav, 99%), хлороформ (CHCl₃, Экос, ч.д.а.), четыреххлористый углерод (CCl₄, Экос, ч.д.а.), петролейный эфир (Вектон, 40-70 °C), толуол (Вектон, ч.д.а.), этилацетат (EtOAc, Sigma Aldrich, 99%), N,N-диметилформамид (DMF, Вектон, х.ч.), диметилсульфоксид (DMSO, Экос, х.ч.) и триэтиламин (TEA, Вектон, ч.д.а.). Вода подвергалась двойной дистилляции. Фосфатно-солевой буфер (ФСБ, Агат-мед) готовили путем растворения твердой смеси в литре бидистиллированной воды до достижения значения pH = 7,4. В ходе хроматографии применялись силикагель (Sigma Aldrich, 60Å) и пластинки для ТСХ (Sorbfil ПТСХ-АФ-А).

n-Гидроксibenзойную и 6-аминокапроновую кислоты синтезировали из *n*-аминобензойной кислоты и ϵ -капролактама, соответственно, по известным методикам. Как впервые синтезированные (соед. 5, 6, 7), так и ранее известные пигменты (соед. 2, 4) были спектрально идентифицированы методами МАЛДИ масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Спектры ЯМР (δ , м.д.; *J*, Гц) записывали на спектрометре Bruker Avance III 500 (500,18 МГц, Германия) в DMSO d₆ (Solvex-D, 99,5%). Масс-спектры регистрировали на приборе MALDI-TOF Shimadzu Axima Confidence с применением 2,5-дигидроксibenзойной (DHB) кислоты в качестве матрицы.

Синтез объектов исследования

Конъюгат IGN с 1,6-диаминогексаном (IGN-DАН, соед. 2, рис. 1). В двугорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещали навеску IGN (198,9 мг, 0,2 ммоль), растворенного в 8 мл MeOH, и 1,6-диаминогексан (763,4 мг, 6,57 ммоль, молярное соотношение реагентов 1:29). Синтез проводили при температуре 50 °C и магнитном перемешивании реакционной смеси в течение 5 ч, периодически осуществляя ТСХ-контроль реакционной массы (10% MeOH-CHCl₃). По завершении синтеза растворитель отгоняли полностью на ротационном испарителе в вакууме водоструйного насоса (*t* ~ 40 °C), полученный осадок отмывали от избытка амина петролейным эфиром и высушивали, затем дважды хроматографировали (силикагель, элюент – CHCl₃-MeOH (5-30%). Выход продукта, полученного в виде темно-синих кристаллов, составил 123 мг (58%).

¹H ЯМР (DMSO d₆), δ (м.д.): 8,16 (д., 2H, 8,5 Гц, α -Нафт); 7,97 (2д., 2H кажд., 8,5 Гц, α - или β -Нафт); 7,79 (уш.м., 2H, -CH=CH-N⁺); 7,59 (д., 2H, 9,0 Гц, α -Нафт); 7,57 (т., 2H, 8,0 Гц, β -Нафт); 7,39 (т., 2H, 7,0 Гц, β -Нафт); 5,88 (уш.м., 2H, -CH=CH-N⁺); 4,11 (уш.м., 4H, -CH₂-N⁺); 2,78 (уш. м., 2H, η -Гекс -CH₂-CH₂-CH₂-); 2,56 (уш.т., 4H, 6,0 Гц, CH₂-SO₃⁻); 2,54 (уш. м., 2H, η -Гекс-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,89 (уш. с, 12H, 4 CH₃); 1,74-1,80 (м., 6H, (⁺N-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-SO₃⁻)₂ и η -Гекс-CH₂-CH₂-CH₂-); линкер: 3,76 (уш.м., 2H, -NH₂); 2,78 (т., 1H, 6,5 Гц, -NH-); 1,82 (м, 4H, -NH-CH₂-(CH₂)₄-CH₂-NH₂); 1,65-1,75 (м., 6H, -NH-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-NH₂ и (⁺N-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-SO₃⁻)₂); 1,53 (м., 2H, -NH-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-CH₂-NH₂); 1,30-1,42 (м., 4H, -NH-(CH₂)-(CH₂)₂-(CH₂)-NH₂).

МС (MALDI-TOF) *m/z*: рассчитано 928,42 для C₅₂H₆₅N₄NaO₆S₂, определено – 908,86 [M – Na + 3H]⁺.

Конъюгат IGN с 6-аминокапроновой кислотой (IGN-ACA, соед. 4, рис. 1). Навеску IGN (222 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 3 мл DMF и смешивали с раствором 6-аминокапроновой кислоты (162,5 мг, 1,2 моль) в смеси 3 мл DMF и 1 мл триэтиламина (TEA) в круглодонной двугорлой колбе емкостью 50 мл с обратным холодильником (мольное соотношение реагентов ~1:5). Для лучшего растворения смесь в течение 5 мин обрабатывали ультразвуком (35 кГц, 150 Вт). Синтез проводили при нагревании 50 °С и магнитном перемешивании в течение 5 ч. Протекание реакции контролировали по ТСХ (10% MeOH-CHCl₃). После завершения реакции продукт осаждали избытком CCl₄ при охлаждении. Осадок отфильтровывали на фильтре Шотта (16 мкм) и дополнительно промывали CCl₄ для удаления остатков DMF и TEA, затем очищали двукратно колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃-MeOH (5-30%). Выход продукта составил 57 мг (20%).

¹H ЯМР (DMSO d₆), δ (м.д.): 8,16 (д., 2H, 8,5 Гц, α- или β-Нафт); 7,97 (д., 2H, 8,5 Гц, α- или β-Нафт); 7,96 (д., 2H, 9,0 Гц, α-Нафт); 7,73 (уш. д., 2H, 13,0 Гц, CH=CH-N⁺); 7,58 (д., 2H, 9,0 Гц, α-Нафт); 7,56 (т., 2H, 7,5 Гц, β-Нафт); 7,39 (т., 2H, 7,5 Гц, β-Нафт); 5,86 (уш.д., 2H, 12,0 Гц, CH=CH-N⁺); 4,08 (оч. уш.т., 4H, CH₂-N⁺, 6,0 Гц); 2,54 (т., 4H, 6,0 Гц, -CH₂-SO₃⁻); 2,27 (т., 2H, 7,5 Гц, *η*-Гекс, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2,21 (т., 2H, 7,5 Гц, *η*-Гекс, -CH₂-CH₂-CH₂-); 1,90 (с., 12H, 4 CH₃); 1,76-1,86 (м., 6H, (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S) и *η*-Гекс-CH₂-CH₂-CH₂-); 1,68-1,76 (м., 4H, (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S); линкер: 8,42 (уш. с., 1H, COOH); 3,74 (т., 2H, 6,5 Гц, -CH₂-NH-); 3,41 (т., 1H, 5 Гц, NH); 2,76 (т., 2H, 7,5 Гц, CH₂-COOH); 1,59, 1,43 и 1,30 (3м, 2H кажд., NH-CH₂-(CH₂)₃-CH₂-COOH).

МС (MALDI-TOF) m/z: рассчитано 943,39 для C₅₂H₆₂N₃NaO₈S₂, определено – 923,78 [M – Na + 3H]⁺.

Конъюгат IGN с пиперидином (IGN-Pip, соед. 5, рис. 1). В колбу емкостью 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещали навеску IGN (89 мг, 0,1 ммоль), растворенную в 2 мл DMF и добавляли 1,04 мл пиперидина (0,01 моль, 100-кратный избыток). Для лучшего растворения реагентов реакцию смесь подвергали действию ультразвука (5 мин, 35 кГц, 150 Вт), а затем нагревали при 60 °С с магнитным перемешиванием в течение 2 ч. ТСХ-контроль проводили в системе 10% MeOH-CHCl₃. По окончании реакции смесь охлаждали и осаждали продукт избытком CCl₄, фильтровали на фильтре Шотта

(16 мкм) и дополнительно промывали CCl₄ для удаления нелетучего растворителя и остатков амина. Затем продукт двукратно хроматографировали на силикагеле, применяя метод градиентного элюирования (элюент – CHCl₃-MeOH (5-30%). Выход продукта составил 47 мг (50%).

¹H ЯМР (DMSO d₆), δ (м.д.): 8,22 (д., 2H, 8,5 Гц, α-Нафт); 7,99 (2д., 2H кажд., 8,5 Гц, α-или β-Нафт); 7,75 (д., 2H, 13,5 Гц, -CH=CH-N⁺); 7,64 (д., 2H, 8,5 Гц, α-Нафт); 7,58 (т., 2H, 7,5 Гц, β-Нафт); 7,42 (т., 2H, 7,5 Гц, β-Нафт); 5,99 (д., 2H, 13,5 Гц, -CH=CH-N⁺); 4,15 (уш.т., 4H, 6,5 Гц, CH₂-N⁺); 3,75 (уш.т., 4H, 6,5 Гц, (-CH₂-N-)_{Pip}); 3,44 (м, 4H, *η*-Гекс -CH₂-CH₂-CH₂-); 2,55 (т., 4H, 6,5 Гц, CH₂-SO₃⁻); 1,93 (с, 12H, 4 CH₃); 1,90 (м., 6H, (-CH₂)₃)_{Pip}; 1,76-1,86 (м., 6H, (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S) и *η*-Гекс -CH₂-CH₂-CH₂-); 1,71-1,77 (м., 4H, (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S).

МС (MALDI-TOF) m/z: рассчитано 897,38 для C₅₁H₆₀N₃NaO₆S₂, определено – 878,07 [M – Na + 4H]⁺.

Конъюгат IGN с пиперазином (IGN-Pipz, соед. 6, рис. 1). Навески IGN (88 мг, 0,1 ммоль) и пиперазина (863 мг, 10 ммоль) помещали в колбу на 50 мл и растворяли в 5 мл MeOH (мольное соотношение 1:100). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком (5 мин) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ-контроль реакции проводили в системе 55% MeOH-толуол. По окончании реакции растворитель отгоняли на ротационном испарителе при пониженном давлении (вакуум водоструйного насоса, t ~ 40 °С). Продукт двукратно хроматографировали на силикагеле (элюент – толуол-MeOH (30-80%)). Выход продукта (кристаллы синего цвета) составил 43 мг (47%).

¹H ЯМР (DMSO d₆), δ (м.д.): 8,21 (д., 2H, 9,0 Гц, α-Нафт); 8,00 (2д., 2H кажд., 8,5 Гц, α-или β-Нафт); 7,79 (д., 2H, 13,5 Гц, -CH=CH-N⁺); 7,66 (д., 2H, 8,5 Гц, α-Нафт); 7,59 (т., 2H, 7,0 Гц, β-Нафт); 7,43 (т., 2H, 7,0 Гц, β-Нафт); 6,01 (д., 2H, 14,0 Гц, -CH=CH-); 4,16 (уш.т., 4H, 7,0 Гц, CH₂-N⁺); 3,71 (уш.т., 4H, (-CH₂-N-)_{Pipz}); 3,09 (м., 4H, *η*-Гекс, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2,56 (т., 4H, 6,5 Гц, CH₂-SO₃⁻); 2,48 (т., 4H, 6,5 Гц, (-CH₂-N-)_{Pipz}); 1,93 (с, 12H, 4 CH₃); 1,78-1,88 (м., 6H, (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S) и *η*-Гекс -CH₂-CH₂-CH₂-); 1,66-1,78 (м., 4H, (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S); 1,42 (т., 1H, 7,5 Гц, NH).

МС (MALDI-TOF) m/z: рассчитано 898,38 C₅₀H₅₉N₄NaO₆S₂, определено – 900,84 [M + 2H]⁺.

Конъюгат IGN с п-гидроксibenзойной кислотой (IGN-HBA, соед. 7, рис. 1). Навески IGN

(131,7 г, 0,16 ммоль) и *n*-гидроксibenзойной кислоты (81,5 мг, 0,59 ммоль) растворяли в 3 мл DMSO в колбе емкостью 50 мл с обратным холодильником (мольное соотношение реагентов ~ 1:4). Затем к реакционной смеси добавляли DBU (0,35 мл), смесь подвергали ультразвуковой обработке (5 мин) и нагревали при температуре 55 °С в течение 2 ч. ТСХ-контроль образования продукта реакции проводили в системе 45% MeOH-EtOAc. После окончания реакции продукт осаждали избытком CCl₄ при охлаждении, осадок отфильтровывали на фильтре Шотта (16 мкм) и дополнительно промывали CCl₄ для удаления нелетучего растворителя и остатков катализатора, затем дважды хроматографировали на силикагеле (элюенты – смеси EtOAc-MeOH (10-45%). Выход продукта составил 2 мг (1,5%).

¹H ЯМР (DMSO d₆), δ (м.д.): 8,55 (уш. с., 1H, COOH); 8,32 (м, 4H, CH-Ph); 8,13 (д., 2H, 9,0 Гц, α-Нафт); 7,97 (д., 2H, 8,5 Гц, α-или β-Нафт); 7,96 (д., 2H, 8,5 Гц, α-Нафт); 7,73 (уш. д., 2H, 12,5 Гц, -CH=CH-N⁺); 7,59 (д., 2H, 9,0 Гц, α-Нафт); 7,56 (т., 2H, 8,0 Гц, β-Нафт); 7,39 (т., 2H, 7,5 Гц, β-Нафт); 5,84 (уш.д., 2H, 10,5 Гц, -CH=CH-N⁺); 4,09 (оч. ушир. т., 4H, -CH₂-N⁺); 3,74 (уш.т., 2H, *η*-Гекс, -CH₂-CH₂-CH₂-); 3,50 (уш. т., 2H, *η*-Гекс, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2,55 (т., 4H, 6,0 Гц, -CH₂-SO₃⁻); 1,90 (с., 12H, 4CH₃); 1,79 (м., 6H, *η*-Гекс, -CH₂-CH₂-CH₂- + (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S)); 1,73 (м, 4H, (N-CH₂-(CH₂-CH₂)-CH₂-S)).

МС (MALDI-TOF) m/z: рассчитано 950,32 для C₅₃H₅₅N₂NaO₉S₂, определено – 964,30 [M – H⁺ + CH₃]⁺.

Конъюгаты IGN с *n*-аминобензойной кислотой (IGN-ABA, **3**, рис. 1) и 6-гидроксикапроновой кислотой (IGN-HCA, **8**). Продукты **3** и **8** были получены по методике, аналогичной соед. **7** (см. рис. 1 и табл. 1), однако, не были выделены в чистом виде, поскольку показали низкую фото- и термоустойчивость и разрушались в ходе хроматографической очистки. Данные по условиям синтеза и выходам продуктов суммированы в табл. 1.

Определение квантового выхода генерации синглетного кислорода

Генерацию синглетного кислорода в водном буферном растворе (ФСБ, pH = 7,4) IGN оценивали двумя способами: прямым методом регистрации люминесценции в интервале 975-1350 нм с использованием спектрофлуориметра Fluotime 300 (Pico Quant, Germany), а также косвенно по спектрофотометрически (D8, Дравелл, Китай) регистрируемому «выгоранию» химической ловушки, селективной к ¹O₂ (*L*-триптофан), при облучении раствора ФС [54]. Растворы, содержащие краситель

Индоцианиновый зеленый новый (~ 9·10⁻⁶ моль/л) и *L*-Триптофан (~ 1,8·10⁻⁴ моль/л), облучали светом диодной панели (БМЦ, Беларусь), излучающей в диапазоне 680-810 нм (λ_{макс} = 740 нм), регистрируя ЭСП с периодичностью 60 с (световая доза на каждом шаге облучения ~5,5 Дж/см², рис. 2).

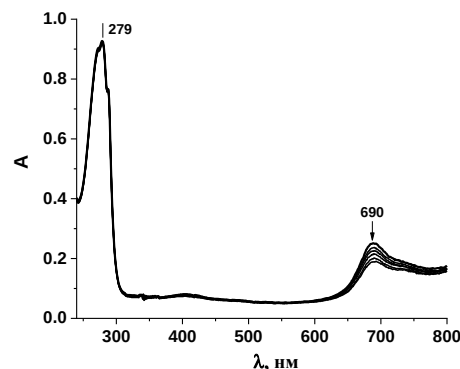


Рис. 2. Фотодеградация IGN (~ 9·10⁻⁶ моль/л) в водном растворе при облучении светодиодной панелью (740 нм, Δt = 1 мин, ~5,5 Дж/см²) в присутствии *L*-триптофана (~ 1,8·10⁻⁴ моль/л)
Fig. 2. IGN photobleaching (~ 9·10⁻⁶ mol/l) in an aqueous solution under irradiation with an LED panel (740 nm, Δt = 1 min, ~5.5 J/cm²) in the presence of *L*-tryptophan (~ 1.8·10⁻⁴ mol/l)

Исследование агрегации IGN и его производных в водно-органических средах, а также связывания ФС с экзогенными носителями

Методика спектрофотометрического титрования фотосенсибилизаторов в системе этанол/вода методом проб, неоднократно описанная ранее в литературе [55-57], была применена нами с целью установления точки начала ассоциации цианиновых красителей в водно-органическом растворителе в зависимости от их строения (рис. 3). Спектральные измерения проводились на спектрофлуориметре CM 2203 (Солар, Беларусь).

Для расчета величины константы и стехиометрии молекулярного комплекса ФС-носитель (Т = Твин 80 или Плюроник Р123) была использована математическая модель [58, 59], выраженная двухпараметрическим уравнением:

$$\lg\left(\frac{A - A_0}{1 - (A - A_0)}\right) = \lg(K_b) + n \cdot \lg\left(m_m^T - n \cdot \frac{m_{\text{ФС}} \cdot (A - A_0)}{A_{\text{max}} - A_0}\right) \quad (1),$$

где $m_{\text{ФС}}$ – аналитическая концентрация ФС в растворе, моль/кг; $m_m^T = m_T - \text{ККМ}$ – концентрация «наноструктурированного» Т, определяемая как разница между его аналитической концентрацией и ККМ (ККМ_{Твин 80} = 1,5·10⁻⁵ моль/кг; ККМ_{Р123} = 4,4·10⁻⁶ моль/кг); n – число молекул ПАВ, которые взаимодействуют с ФС в составе мицеллы или

полимерной матрицы; A_0 и $A_{\max}$ – оптические плотности растворов ФС в воде и водном растворе носителя Т, где кривая $A-f(m_T)$ выходит на плато. Уравнение (1) линейризуется в координатах $\lg([ФС \cdot T_n]/[ФС]) - \lg[T]$, где тангенсом угла наклона

является параметр n , а $\lg(K_b)$ – отрезком, отсекаемым на оси ординат (рис. 4). Данные по константам связывания цианиновых красителей со средствами пассивной доставки приведены в табл. 2.

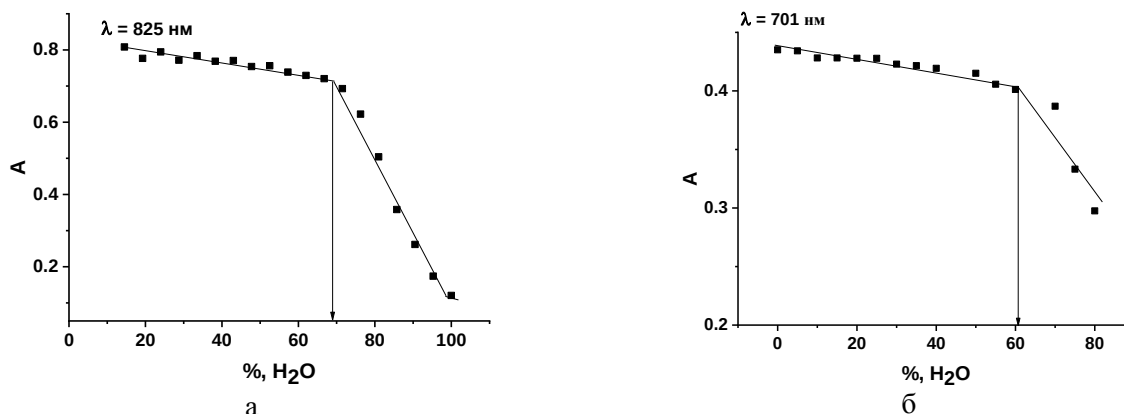


Рис. 3. Кривые спектрофотометрического титрования IGN (соед. 1 а, $C_{FS} = 9 \cdot 10^{-6}$ моль/л) и его конъюгата с пиперидином IGN-Pip (соед. 5 б, $C_{FS} = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в бинарном растворителе этанол – вода
Fig. 3. Spectrophotometric titration curves of IGN (comp. 1 а, $C_{FS} = 9 \cdot 10^{-6}$ mol/l) and its conjugate with piperidine IGN-Pip (comp. 5 б, $C_{FS} = 5 \cdot 10^{-5}$ mol/l) in a binary solvent ethanol – water

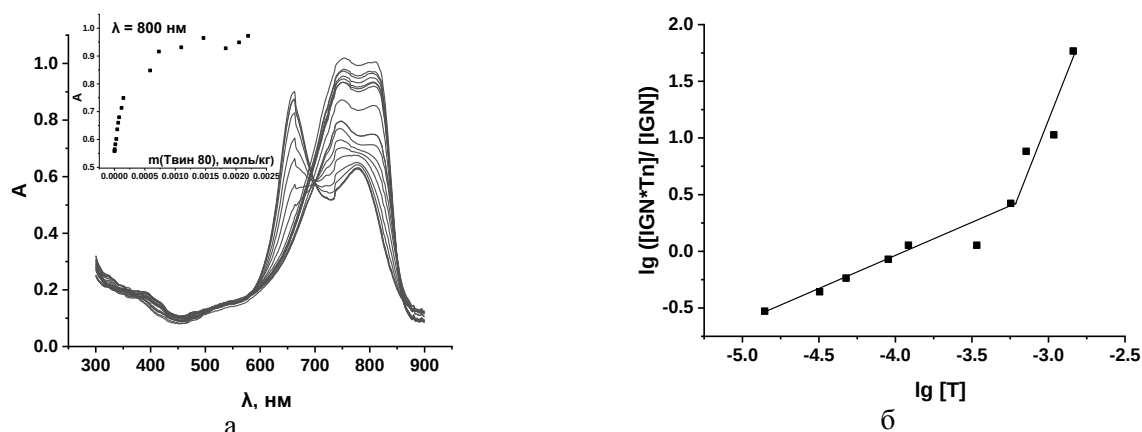


Рис. 4. Изменение ЭСП и кривая титрования IGN-Pip (соед. 5) раствором Твин 80 в воде (а) и линейризация кривой титрования ФС в соответствии с уравнением (1) (б); $C_{FS} = 2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л
Fig. 4. UV-Vis change and titration curve of IGN-Pip (comp. 5) with Tween 80 in aqueous solution (а) and the linearization of the PS titration curve according to the equation (1) (б); $C_{FS} = 2,5 \cdot 10^{-4}$ mol/l

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез производных красителя Индоцианинового зеленого нового (IGN)

В ходе проведения реакции IGN с N- и O-нуклеофилами, содержащими концевые amino- или карбокси-группы для сохранения возможности дальнейшей химической модификации полученных конъюгатов были синтезированы, выделены и спектрально охарактеризованы пять amino- и эфирных производных красителя (соед. 2, 4-7). Основные результаты синтетических экспериментов приведены в табл. 1. Условия реакции нуклеофильного

замещения активного хлора в мезо-положении молекулы соед. 1 варьировались в зависимости от растворимости и реакционной способности N- и O-нуклеофильных реагентов. В качестве растворителей применялись MeOH, DMF и DMSO, а также, в ряде случаев, основания-активаторы для повышения нуклеофильности реагентов (TEA и DBU).

Выход и химическая устойчивость образующихся конъюгатов существенным образом зависела от природы линкера. Так, например, сопоставление условий синтеза конъюгатов с первичным и вторичным N-нуклеофилами 1,6-диаминогексаном (соед. 2) и пиперазином (соед. 6), молекулы каж-

дого из которых имеют по два реакционных центра, показало, что в среде метанола вторичный амин значительно легче вступает в реакцию, время которой сокращается с 5 до 2 ч, а температура реакционной смеси может быть понижена с 50 до 20 °С. По-видимому, это проявляется не только в результате роста нуклеофильности пиперазина за счет электронного эффекта дополнительной метиленовой группы, но и в силу положительного стерического влияния циклической формы этого диа-

мина (рис. 1, табл. 1). Фото- и термоустойчивость третичных аминов (соед. 5 и 6) оказалась существенно выше по сравнению с вторичными производными (соед. 2-4), которые частично (или полностью) разлагались на свету в процессе хроматографии, а также при слабом нагревании в ходе отгонки растворителя из реакционной массы. Вопросы фото- и термостабильности производных IGN будут подробно рассмотрены в последующих публикациях.

Таблица 1

Условия и выходы продуктов реакции нуклеофильного замещения
Table 1. Conditions and yields of products of the nucleophilic substitution reaction

№	Конъюгат	Линкер	Среда	Активатор	Т, °С	Время, ч.	Выход, %
1	IGN-DAH 2	1,6-диамино-гексан	MeOH	-	50	5	58
2	IGN-ABA 3	<i>n</i> -аминобензойная кислота	DMF	TEA	50	5	- *
3	IGN-ACA 4	6-аминокапроновая кислота	DMF	TEA	50	5	20
4	IGN-Pip 5	пиперидин	DMF	-	60	2	50
5	IGN-Pipz 6	пиперазин	MeOH	-	20	2	47
6	IGN-HBA 7	<i>n</i> -гидроксibenзойная кислота	DMSO	DBU	55	2	1
7	IGN-HCA 8	6-гидроксикапроновая кислота	DMSO	DBU	55	2	- *

Примечание: * - разложение в ходе хроматографической очистки

Note: * - decomposition under chromatographic purification

В целом, использованные О-нуклеофильные реагенты оказались менее реакционно способными по сравнению с N-нуклеофилами, а проведение S_N-реакции с ними во всех случаях требовало внесения в реакционную массу активаторов, не являющихся конкурирующими молекулами (TEA или DBU). Добавки оснований требовались и в ходе реакции с аминокислотами (соед. 3, 4) для смещения кислотно-основного равновесия и повышения нуклеофильности amino-группы. В силу причин, названных выше, максимальные выходы продуктов (47-58%, табл. 1) были достигнуты в реакции IGN именно с N-нуклеофилами, не содержащими концевых карбоксильных групп.

ЭСП карбоцианиновых ФС: влияние строения красителя и природы среды

Электронные спектры поглощения Индоцианинового зеленого нового (соед. 1, IGN) типичны для красителей карбоцианинового типа и демонстрируют две полосы с максимумами поглощения в ближней ИК области, соответствующие ассоциированному (690-760 нм, обычно проявляется в виде плеча) и неассоциированному (810-840 нм)

состояниям молекулы (рис. 5 а). Ассоциация/агрегация усиливается как в слабополярных растворителях, например, CHCl₃, так и в воде, что проявляется в более выраженной полосе ассоциата при 750 и 690 нм, соответственно. Интенсивность длинноволновой полосы ЭСП IGN в органических средах характеризуется величиной lgε ≥ 5.

Нуклеофильное замещение атома хлора в молекуле IGN на любой из выше рассмотренных линкеров (соед. 2-7) приводит к более или менее выраженному гипсохромному сдвигу основной полосы ЭСП, ее существенному уширению и снижению интенсивности (рис. 6). Максимальное «синее» смещение (> 150 нм) наблюдается при внедрении в молекулу IGN О-нуклеофилов (простые эфиры, соед. 7) или N-нуклеофилов, принадлежащих к классу первичных аминов (соед. 2, 4), и не зависит от природы концевой группы, тогда как нуклеофильное замещение галогена на молекулу вторичного циклического амина приводит к более умеренному, но все еще выраженному гипсохромному сдвигу (80-120 нм, соед. 5, 6, рис. 6). Тем не менее, несмотря на смещение полос производных

IGN в «синюю» область, за счет их уширения красители обычно сохраняют поглощение в ИК-диапазоне (рис. 4а, б). Хорошо известно, что введение активных ауксохромов, какими являются функциональные группы $-NHR$, $-NR_2$ или $-OR$, в центр π -хромофора, приводит к его деполяризации [60, 61], что и обуславливает гипсохромные смещения полос ЭСП у производных IGN. Полосы этих красителей являются менее интенсивными и менее структурированными. В случае N-замещения вторичными циклическими аминами в ЭСП (соед. 5, 6), наряду с основной полосой в области 710-740 нм в этаноле (рис. 6), наблюдается bathochромное плечо при 800 нм. Уширение полос может быть связано как с дополнительным агрегационным вкладом, так и с усилением конформационного влияния при введении объемного заместителя.

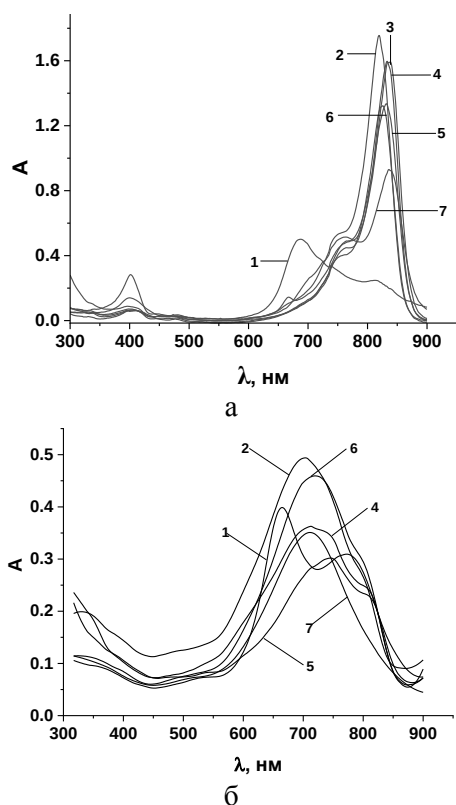


Рис. 5. Электронные спектры поглощения ($\lambda_{\text{макс}}$): а) Индоцианинового зеленого нового (соед. 1) в воде (1, 689 и 815 нм), MeOH (2, 819 нм), водном растворе Твин 80 (3, 834 нм), 1-ОсОН (4, 833 нм), DMSO (5, 830 нм), EtOH (6, 828 нм), CHCl₃ (7, 836 нм) и б) конъюгата IGN с пиперидином (соед. 5) в воде (1, 663 и 773 нм), MeOH (2, 700 нм), 1-ОсОН (4, 721 нм), DMSO (5, 718 нм), EtOH (6, 722 нм), CHCl₃ (7, 740 нм); $C_{\text{ПС}} = 5 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Fig. 5. UV-Vis spectra of a) Indocyanine green new (comp. 1) in water (1, 689 and 815 nm), MeOH (2, 819 nm), aqueous solution of Tween 80 (3, 834 nm), 1-OctOH (4, 833 nm), DMSO (5, 830 nm), EtOH (6, 828 nm), CHCl₃ (7, 836 nm) and b) the conjugate of IGN with piperidine (comp. 5) in water (1, 663 and 773 nm), MeOH (2, 700 nm), 1-OctOH (4, 721 nm), DMSO (5, 718 nm), EtOH (6, 722 nm), CHCl₃ (7, 740 nm); $C_{\text{PS}} = 5 \cdot 10^{-5}$ mol/l

При переходе от органических сред к водным растворам ЭСП цианиновых красителей претерпевает наиболее существенные изменения (рис. 5), обусловленные их агрегацией, что в случае соед. 1 подтверждается данными динамического рассеяния света (ДРС). Так, в работе [62] было установлено, что IGN наноагрегирован в водной среде в широком концентрационном интервале (10^{-6} - 10^{-3} моль/л). При этом основная полоса ЭСП красителя в воде теряет интенсивность ($I_{\text{ге}} \sim 4,0$) по сравнению с органическими растворителями, а гипсохромно смещенное плечо проявляется в виде разрешенной полосы при 690 нм, смещаясь в синюю область спектра более чем на 60 нм. Такие изменения в сочетании с резким (на порядок) тушением флуоресценции красителя можно считать удовлетворительными условиями, указывающими на образование H-агрегатов соед. 1 [63-66].

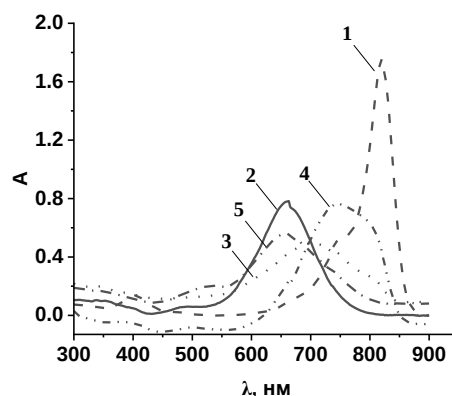


Рис. 6. ЭСП индоцианиновых красителей (соед. 1, 4-7, $\lambda_{\text{макс}}$), $C_{\text{ФС}} \sim 8 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в этаноле: соед. 1 (пунктирная линия, 820 нм, 1), соед. 4 (сплошная линия, 660 нм, 2), соед. 5 (точечная линия, 700 нм, 3), соед. 6 (пунктир - 2 точки, 744 нм, 4), соед. 7 (пунктир и точка, 660 нм, 5)

Fig. 6. UV-Vis spectra of indocyanine dyes (comp. 1, 4-7) in ethanol, $C_{\text{PS}} \sim 8 \cdot 10^{-5}$ mol/l: comp. 1 (dashed line, 820 nm), comp. 4 (solid line, 660 nm), comp. 5 (dotted line, 700 nm), comp. 6 (dashed line - 2 dots, 744 nm), comp. 7 (dashed line and dot, 660 nm)

Конъюгат IGN, содержащий фрагмент молекулы пиперидина (соед. 5), является еще менее гидрофильным [67] и более склонным к агрегации, что следует из его ЭСП (рис. 5 б), а также из результатов титрования в системе этанол – вода (рис. 3). В ЭСП соед. 5 вместо полосы в области 720 нм, регистрируемой в этаноле, в водном растворе возникают два новых электронных перехода при 663 и 773 нм, связанные, по-видимому, с образованием агрегатов H- и J-типа (рис. 5 б). Кривые спектрофотометрического титрования (рис. 3) также наглядно демонстрируют агрегацию фотосенсибилизаторов IGN (соед. 1) и IGN-Pip (соед. 5) в системе этанол-вода даже при низкой концентрации ($\sim 10^{-5}$ моль/кг) растворенного

вещества. Массовое содержание воды, соответствующее началу агрегации IGN, несколько выше по сравнению с большинством ранее изученных макрогетероциклических ФС, включая водорастворимые порфириноиды, многие из которых агрегируют в водном растворе этанола уже при содержании воды менее 60% [55-57]. Для сравнения, агрегация цианиновых красителей **1** и **5** начинается при массовом содержании воды, равном 69 и 61%, соответственно, что указывает на более гидрофильную природу этих соединений. Однако, при введении пиперидинового фрагмента в молекулу **1** гидрофильность красителя существенно снижается.

Анализ ЭСП красителя Индоцианинового зеленого нового (соед. **1**) и его производных (соед. **2-7**) показывает, что несмотря на склонность к агрегации в водных растворах эти ФС, тем не менее, интенсивно поглощают излучение в ближней ИК-области спектра, что является первичным критерием их применимости в качестве фототерапевтических препаратов, включая фототермотерапию.

Для классического фотосенсибилизатора, применяемого в ФДТ, ключевой является величина квантового выхода (γ_{Δ}) генерации синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$). Из литературы известно [42, 68], что в случае IGN величина γ_{Δ} , измеренная в этаноле, составляет всего 2%. В наших исследованиях регистрация люминесценции красителя Индоцианинового зеленого нового в среде водного ФСБ показала полное отсутствие генерации синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$) в области 1270 нм, что свидетельствует о том, что, по крайней мере, в водном гидрофильном окружении ФС не генерирует $^1\text{O}_2$. Для подтверждения справедливости этого заключения нами был применен косвенный метод обнаружения $^1\text{O}_2$ с применением *L*-триптофана в качестве ловушки (рис. 2). Из данных, приведенных на рис. 2, следует, что при сообщении водному раствору IGN (ФСБ) в присутствии *L*-триптофана дозы облучения ($\sim 30 \text{ Дж/см}^2$), даже на порядок превышающей значения в аналогичном эксперименте [53], обесцвечивания ловушки при 279 нм не происходит, тогда как краситель, поглощающий при 690 нм, подвергается фотодеструкции приблизительно на 15-20%. Этот процесс может происходить как в связи с протеканием фотореакций с участием π -связей, так и благодаря образованию активных форм кислорода радикального типа (ФДТ 1 типа). Тем не менее, с учетом отсутствия генерации $^1\text{O}_2$ и слабой флуоресценции IGN в воде [42, 53, 68] можно заключить, что основным каналом релаксации молекулы в результате ее фотосенсибилизации будет трансформация энергии возбуждения в тепловую

энергию (фототермия). Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

С позиций фототермии локализация ФС *in vivo* (включая внутриклеточную локализацию), зависящая от строения красителя и выбора средств его доставки в организм, имеет важное значение. При этом можно ожидать, что локализация ФС в полярном цитозоле будет иметь преимущество, способствуя повышению эффективности фототерапии.

Взаимодействие с экзогенными носителями мицеллярного и полимерного типа

Вопросы, касающиеся биораспределения потенциальных сенсибилизаторов для фототерапии, являются одними из главных, поскольку определяют, в каком виде препарат поступает в организм, какой тип лекарственной формы для этого необходим, каким образом будет осуществляться перераспределение ФС на эндогенные носители, а также определяют механизмы транспорта и накопления препарата в зоне, подлежащей терапевтическому воздействию. Одной из существенных проблем при использовании фотосенсибилизаторов в клинической ФДТ, в особенности, макрогетероциклических, таких как порфирины, фталоцианины или хлорины, традиционно считается их агрегация в водных растворах при терапевтических концентрациях [4, 55-57].

Для решения данной проблемы в классической экспериментальной и клинической ФДТ применяют широкий спектр средств как активной, так и пассивной доставки ФС, включающий векторные носители, моноклональные антитела, полимерные и мицеллярные поверхностно-активные вещества (ПАВ), липосомы, циклодекстрины и т.д. [34, 37, 69]. Использование подходящих биосовместимых носителей позволяет преодолеть тенденцию молекул ФС к гидрофобной ассоциации/агрегации и, кроме того, существенно повысить его растворимость в воде и общую биосовместимость, что особенно важно на этапе введения препарата в организм.

Поэтому нами была изучена возможность образования молекулярных комплексов индоцианиновых красителей IGN (соед. **1**) и IGN-Pip (соед. **5**) с пассивными носителями мицеллярного и полимерного типа с целью их солюбилизации при введении в организм в виде лекарственной формы. На рис. 4 приведены изменение ЭСП, а также кривая титрования IGN-Pip (соед. **5**) мицеллярным ПАВ Твин 80 и результаты ее математической обработки. Можно видеть, что в зависимости от природы мицеллярного ПАВ на кривых имеется один или два участка, соответствующих различным эта-

пам связывания ФС. Взаимодействие ФС с биосовместимым неионогенным ПАВ Твин 80 (табл. 2, рис. 4), как правило, протекает в два этапа [56, 58, 59, 70]. Причина двухстадийности процесса взаимодействия большинства ФС с Твин 80 состоит в различном характере распределения молекул ФС в присутствии в водном растворе недостатка и избытка мицелл ПАВ, соответственно [71, 72]. При этом взаимодействие мицеллообразующего полимерного носителя Плуороника P123 обычно является одностадийным как с макроциклическими [56], так и с немакроциклическими ФС, в частности, соед. 5.

Таблица 2

Параметры уравнения (1) для расчета характеристик взаимодействия красителей с мицеллярными носителями

Table 2. The parameters of equation (1) for calculating characteristics of the dyes interaction with micellar carriers

m_T , моль/кг	$\lg(K_b)$	n	R^2
Соед. 1			
Твин 80			
$(0,016-1,00) \cdot 10^{-4}$	$0,99 \pm 0,18$	$0,28 \pm 0,03$	0,995
$(1,00-17,78) \cdot 10^{-4}$	$5,70 \pm 0,24$	$1,38 \pm 0,07$	0,973
Соед. 5			
Твин 80			
$(0,2-1,3) \cdot 10^{-4}$	$1,39 \pm 0,22$	$0,37 \pm 0,05$	0,974
$(1,3-5,6) \cdot 10^{-4}$	$5,26 \pm 1,42$	$1,44 \pm 0,47$	0,985
P123			
$(0,063-10,00) \cdot 10^{-4}$	$1,75 \pm 0,14$	$0,62 \pm 0,04$	0,870

Как следует из данных табл. 2, краситель Индоцианиновый зеленый новый и его конъюгат с пиперидином (соед. 1, 5) обладают невысоким сродством к ПАВ несмотря на то, что сильно агрегированы в водном растворе, а величины констант связывания ФС-носитель (K_b) невелики, особенно на первом этапе взаимодействия. Например, в случае ФС макрогетероциклического типа величины $\lg K_{b1}$ обычно составляют около 5 [56, 57, 70-72].

Таким образом, изученные цианиновые красители образуют непрочные комплексы с неионогенными мицеллярными ПАВ, формирование которых благоприятствует введению ФС в организм в биодоступной форме и дальнейшему высвобождению молекул *in vivo*. По всей видимости, изученные соединения подвержены при действии ПАВ частичной дезагрегации, приводящей к полному разрушению наноагрегатов [57], но не ассоциированных форм низкого порядка. При этом следует отметить, что для потенциального препарата фототермического действия его частичная дезагрегация

необходима лишь на этапе введения в организм, тогда как поддержание ФС в ассоциированном виде в составе лекарственной формы может служить положительным фактором, поскольку агрегация «тушит» излучательные и активирует безызлучательные каналы дезактивации возбужденного состояния красителя. Этот вопрос подлежит дальнейшему изучению.

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами с применением реакции нуклеофильного замещения атома хлора в молекуле IGN синтезированы и спектрально идентифицированы пять его amino- и эфирных производных с концевыми карбокси- и аминогруппами, которые могут рассматриваться как перспективные средства фототермической терапии опухолей, а в дальнейшем – как линкеры для получения комбинированных препаратов путем их ковалентного связывания с ФС фотодинамического принципа действия. Замещение атома хлора в молекуле красителя Индоцианинового зеленого нового приводит к значительному уширению и гипсохромному смещению полос поглощения в ЭСП на 75-160 нм в зависимости от природы линкера, что позволяет вести целенаправленный синтез ФС с требуемыми спектральными характеристиками. Анализ ЭСП водных растворов красителей показал, что в этих условиях ФС находятся в агрегированной форме и могут быть дезагрегированы экзогенными пассивными носителями мицеллярного типа. Расчет констант связывания продемонстрировал невысокую степень взаимодействия IGN и его производного с ПАВ Твин 80 и Плуороник P123, приводящего, тем не менее, к полному разрушению наноагрегатов красителя. В результате проведения прямых и косвенных фотофизических исследований IGN было показано отсутствие генерации им синглетного кислорода в водно-солевом буферном растворе. В сочетании со слабой флуоресценцией этого красителя, характерной и для уже известных сенситизаторов этого класса, обладающих фототермическим действием, это позволяет ожидать, что основным каналом релаксации молекулы в результате ее фотоактивации в водном растворе будет трансформация энергии возбуждения в тепловую энергию.

БЛАГОДАРНОСТЬ И ФИНАНСИРОВАНИЕ

Это исследование профинансировано Российским научным фондом (проект № 25-23-00108, <https://rscf.ru/project/25-23-00108/>). Авторы выражают благодарность Центрам коллективного

пользования масс-спектрометрическим (ИГХТУ), а также ЯМР- и флуоресцентным спектроскопическим (ИХР РАН) научным оборудованием.

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

This research was funded by Russian Scientific Fund (project N 25-23-00108). Authors are also grateful to the Centers for the Shared Use of Scientific Equipment for the MS (ISUCT) as well as NMR and fluorescence investigations (ISC RAS).

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Olszowy M., Nowak-Perlak M., Woźniak M. Current strategies in photodynamic therapy (PDT) and photodynamic diagnostics (PDD) and the future potential of nanotechnology in cancer treatment. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 6. P. 1712. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061712.
2. 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.
3. 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.
4. Кустов А.В., Березин Д.Б., Стрельников А.И., Лапочкина Н.П. Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клинико-лабораторные исследования. Под ред. А.К. Гагуа. М.: Ларго. 2020. 108 с.
5. Странадко Е.Ф., Павлова Е.Н., А.В. Анисимова А.В., Полежаев Д.А., Федорова О.И. Эволюция применения фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований. *Клинич. случай в онкологии*. 2024. Т. 2. № 3. С. 19-33. DOI: 10.62546/3034-1477-2024-2-3-19-33.
6. Gunaydin G., Gedik M.E., Ayan S. Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of cancer—a review of the current clinical status. *Front. Chem.* 2021. V. 9. P. 686303. DOI: 10.3389/fchem.2021.686303.
7. Grin M., Suvorov N., Ostroverkhov P., Pogorilyy V., Kirin N., Popov A., Sazonova A., Filonenko E. Advantages of combined photodynamic therapy in the treatment of oncological diseases. *Biophys. Rev.* 2022. V. 14. N 4. P. 941-963. DOI: 10.1007/s12551-022-00962-6.
8. Chong L.M., Tng D.J.H., Tan L.L.Y., Chua M.L.K., Zhang Y. Recent advances in radiation therapy and photodynamic therapy. *Appl. Phys. Rev.* 2021. V. 8. P. 041322. DOI: 10.1063/5.0060424.
9. Overchuk M., Weersink R.A., Wilson B.C., Zheng G. Photodynamic and photothermal therapies: synergy opportunities for nanomedicine. *ACS nano*. 2023. V. 17. N 9. P. 7979-8003. DOI: 10.1021/acsnano.3c00891.
10. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Natur. Rev. Clinical Oncol.* 2020. V. 17. N 11. P. 657-674. DOI: 10.1038/s41571-020-0410-2.
11. Krylova L.V., Otvagin V.F., Gribova G.P., Kuzmina N.S., Fedotova E.A., Zelepukin I.V., Nyuchev A.V., Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Berezin D.B., Koifman M.O., Vatsadze S.Z., Balalaeva I.V., Fedorov A.Yu. Developing chlorin/arylaminquinazoline conjugates with nanomolar activity for targeted photodynamic therapy: design, synthesis, SAR, and biological evaluation. *J. Med. Chem.* 2025. V. 68. N 2. P. 1901-1923. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c02643.

REFERENCES

1. Olszowy M., Nowak-Perlak M., Woźniak M. Current strategies in photodynamic therapy (PDT) and photodynamic diagnostics (PDD) and the future potential of nanotechnology in cancer treatment. *Pharmaceutics*. 2023. V. 15. N 6. P. 1712. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061712.
2. 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.
3. 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.
4. Kustov A.V., Berezin D.B., Strelnikov A.I., Lapochkina N.P. Antitumor and antimicrobial photodynamic therapy: mechanisms, targets, clinical and laboratory studies. Ed. by A.K. Gagaa. M.: Largo. 2020. 108 p. (in Russian).
5. Stranadko E.F., Pavlova E.N., Anisimova A.V., Polezhaev D.A., Fedorova O.I. Evolution of photodynamic therapy application in the treatment of malignant neoplasms. *Klin. Sluchaiy Onkol.* 2024. V. 2. N 3. P. 19-33 (in Russian). DOI: 10.62546/3034-1477-2024-2-3-19-33.
6. Gunaydin G., Gedik M.E., Ayan S. Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of cancer—a review of the current clinical status. *Front. Chem.* 2021. V. 9. P. 686303. DOI: 10.3389/fchem.2021.686303.
7. Grin M., Suvorov N., Ostroverkhov P., Pogorilyy V., Kirin N., Popov A., Sazonova A., Filonenko E. Advantages of combined photodynamic therapy in the treatment of oncological diseases. *Biophys. Rev.* 2022. V. 14. N 4. P. 941-963. DOI: 10.1007/s12551-022-00962-6.
8. Chong L.M., Tng D.J.H., Tan L.L.Y., Chua M.L.K., Zhang Y. Recent advances in radiation therapy and photodynamic therapy. *Appl. Phys. Rev.* 2021. V. 8. P. 041322. DOI: 10.1063/5.0060424.
9. Overchuk M., Weersink R.A., Wilson B.C., Zheng G. Photodynamic and photothermal therapies: synergy opportunities for nanomedicine. *ACS nano*. 2023. V. 17. N 9. P. 7979-8003. DOI: 10.1021/acsnano.3c00891.
10. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Natur. Rev. Clinical Oncol.* 2020. V. 17. N 11. P. 657-674. DOI: 10.1038/s41571-020-0410-2.
11. Krylova L.V., Otvagin V.F., Gribova G.P., Kuzmina N.S., Fedotova E.A., Zelepukin I.V., Nyuchev A.V., Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Berezin D.B., Koifman M.O., Vatsadze S.Z., Balalaeva I.V., Fedorov A.Yu. Developing chlorin/arylaminquinazoline conjugates with nanomolar activity for targeted photodynamic therapy: design, synthesis, SAR, and biological evaluation. *J. Med. Chem.* 2025. V. 68. N 2. P. 1901-1923. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c02643.

12. **Wei D., Qi J., Hamblin M.R., Wen X., Jiang X., Yang H.** Near-infrared photoimmunotherapy: design and potential applications for cancer treatment and beyond. *Theranostics*. 2022. V. 12. N 16. P. 7108. DOI: 10.7150/thno.74820.
13. **Warszyńska M., Repetowski P., Dąbrowski J.M.** Photodynamic therapy combined with immunotherapy: Recent advances and future research directions. *Coord. Chem. Rev.* 2023. V. 495. P. 215350. DOI: 10.1016/j.ccr.2023.215350.
14. **Kuzmina N.S., Fedotova E.A., Jankovic P., Gribova G.P., Nyuchev A.V., Fedorov A.Y., Otvagin V.F.** Enhancing precision in photodynamic therapy: innovations in light-driven and bioorthogonal activation. *Pharmaceutics*. 2024. P. 16. N 4. P. 479. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040479.
15. **Kwon N., Kim H., Li X., Yoon J.** Supramolecular agents for combination of photodynamic therapy and other treatments. *Chem. Sci.* 2021. V. 12. N 21. P. 7248-7268. DOI: 10.1039/D1SC01125A.
16. **Wainwright M.** Therapeutic applications of near-infrared dyes. *Color. Technol.* 2010. V. 126. N 3. P. 115-126. DOI: 10.1111/j.1478-4408.2010.00244.x.
17. **Swamy P.C.A., Sivaraman G., Priyanka R.N., Raja S.O., Ponnuvel K., Shanmugpriya J., Gulyani A.** Near Infrared (NIR) absorbing dyes as promising photosensitizer for photodynamic therapy. *Coord. Chem. Rev.* 2020. V. 411. P. 213233. DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213233.
18. **Cheng F., Qiang T., James T.D.** Construction and Properties of Strong Near-IR Absorption Photosensitizers. *Adv. Optic. Mater.* 2024. V. 12. N 24. P. 2401012. DOI: 10.1002/adom.202401012.
19. **Кострова Е.А., Малясова А.С.** Фотохимическая устойчивость комплексов с Mg (II) и Cu (II) феноксипроизводных фталоцианинов. *Росс. хим. журн.* 2022. Т. 66. № 4. С. 77-81. DOI: 10.6060/rcj.2022664.11.
20. **Zheng B.D., He Q.X., Li X., Yoon J., Huang J.D.** Phthalocyanines as contrast agents for photothermal therapy. *Coord. Chem. Rev.* 2021. V. 426. P. 213548. DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213548.
21. **Kejık Z., Hajduch J., Abramenko N., Vellieux F., Veselá K., Fialová J.L., Petrláková K., Kučňirová K., Kaplánek R., Tatar A., Skaličková M., Masařík M., Babula P., Dytrych P., Hoskovec D., Martásek P., Jakubek M.** Cyanine dyes in the mitochondria-targeting photodynamic and photothermal therapy. *Commun. Chem.* 2024. V. 7. N 1. P. 180. DOI: 10.1038/s42004-024-01256-6.
22. **D'Alessandro S., Priefer R.** Non-porphyrin dyes used as photosensitizers in photodynamic therapy. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020. V. 60. P. 101979. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101979.
23. **Ищенко А.А.** Строение и спектрально-люминесцентные свойства полиметиновых красителей. *Усп. химии.* 1991. Т. 60. № 8. С. 1708-1743. DOI: 10.1070/RC1991v060n08ABEH001116.
24. **Gopika G.S., Prasad P.H., Lekshmi A.G., Lekshmypriya S., Sreesaila S., Arunima C., Kumar M.S., Anil A., Sreekumar A., Pillai Z.S.** Chemistry of cyanine dyes-A review. *Mater. Today: Proc.* 2021. V. 46. P. 3102-3108. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.02.622.
25. **Mustroph H.** Cyanine dyes. *Phys. Sci. Rev.* 2020. V. 5. N 5. P. 20190145. DOI: 10.1515/psr-2019-0145.
26. **Licha K., Riefke B., Ntziachristos V., Becker A., Chance B., Semmler W.** Hydrophilic Cyanine Dyes as Contrast Agents for Near-infrared Tumor Imaging: Synthesis, Photo-physical Properties and Spectroscopic In vivo Characterization. *Photochem. Photobiol.* 2000. V. 72. N 3. P. 392-398. DOI: 10.1562/0031-8655(2000)0720392HCDACA2.0.CO2.
27. **Yuan J., Yang H., Huang W., Liu S., Zhang H., Zhang X., Peng X.** Design strategies and applications of cyanine dyes
12. **Wei D., Qi J., Hamblin M.R., Wen X., Jiang X., Yang H.** Near-infrared photoimmunotherapy: design and potential applications for cancer treatment and beyond. *Theranostics*. 2022. V. 12. N 16. P. 7108. DOI: 10.7150/thno.74820.
13. **Warszyńska M., Repetowski P., Dąbrowski J.M.** Photodynamic therapy combined with immunotherapy: Recent advances and future research directions. *Coord. Chem. Rev.* 2023. V. 495. P. 215350. DOI: 10.1016/j.ccr.2023.215350.
14. **Kuzmina N.S., Fedotova E.A., Jankovic P., Gribova G.P., Nyuchev A.V., Fedorov A.Y., Otvagin V.F.** Enhancing precision in photodynamic therapy: innovations in light-driven and bioorthogonal activation. *Pharmaceutics*. 2024. P. 16. N 4. P. 479. DOI: 10.3390/pharmaceutics16040479.
15. **Kwon N., Kim H., Li X., Yoon J.** Supramolecular agents for combination of photodynamic therapy and other treatments. *Chem. Sci.* 2021. V. 12. N 21. P. 7248-7268. DOI: 10.1039/D1SC01125A.
16. **Wainwright M.** Therapeutic applications of near-infrared dyes. *Color. Technol.* 2010. V. 126. N 3. P. 115-126. DOI: 10.1111/j.1478-4408.2010.00244.x.
17. **Swamy P.C.A., Sivaraman G., Priyanka R.N., Raja S.O., Ponnuvel K., Shanmugpriya J., Gulyani A.** Near Infrared (NIR) absorbing dyes as promising photosensitizer for photodynamic therapy. *Coord. Chem. Rev.* 2020. V. 411. P. 213233. DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213233.
18. **Cheng F., Qiang T., James T.D.** Construction and Properties of Strong Near-IR Absorption Photosensitizers. *Adv. Optic. Mater.* 2024. V. 12. N 24. P. 2401012. DOI: 10.1002/adom.202401012.
19. **Kostrova E.A., Malyasova A.S.** Photochemical stability of complexes with Mg (II) and Cu (II) of phenoxy derivatives of phthalocyanines. *Russ. Khim. Zhurn.* 2022. V. 66. N 4. P. 77-81 (in Russian). DOI: 10.6060/rcj.2022664.11
20. **Zheng B.D., He Q.X., Li X., Yoon J., Huang J.D.** Phthalocyanines as contrast agents for photothermal therapy. *Coord. Chem. Rev.* 2021. V. 426. P. 213548. DOI: 10.1016/j.ccr.2020.213548.
21. **Kejık Z., Hajduch J., Abramenko N., Vellieux F., Veselá K., Fialová J.L., Petrláková K., Kučňirová K., Kaplánek R., Tatar A., Skaličková M., Masařík M., Babula P., Dytrych P., Hoskovec D., Martásek P., Jakubek M.** Cyanine dyes in the mitochondria-targeting photodynamic and photothermal therapy. *Commun. Chem.* 2024. V. 7. N 1. P. 180. DOI: 10.1038/s42004-024-01256-6.
22. **D'Alessandro S., Priefer R.** Non-porphyrin dyes used as photosensitizers in photodynamic therapy. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020. V. 60. P. 101979. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101979.
23. **Ishchenko A.A.** Structure and spectral-luminescent properties of polymethine dyes. *Usp. Khim.* 1991. V. 60. N 8. P. 1708-1743 (in Russian). DOI: 10.1070/RC1991v060n08ABEH001116.
24. **Gopika G.S., Prasad P.H., Lekshmi A.G., Lekshmypriya S., Sreesaila S., Arunima C., Kumar M.S., Anil A., Sreekumar A., Pillai Z.S.** Chemistry of cyanine dyes-A review. *Mater. Today: Proc.* 2021. V. 46. P. 3102-3108. DOI: 10.1016/j.matpr.2021.02.622.
25. **Mustroph H.** Cyanine dyes. *Phys. Sci. Rev.* 2020. V. 5. N 5. P. 20190145. DOI: 10.1515/psr-2019-0145.
26. **Licha K., Riefke B., Ntziachristos V., Becker A., Chance B., Semmler W.** Hydrophilic Cyanine Dyes as Contrast Agents for Near-infrared Tumor Imaging: Synthesis, Photo-physical Properties and Spectroscopic In vivo Characterization. *Photochem. Photobiol.* 2000. V. 72. N 3. P. 392-398. DOI: 10.1562/0031-8655(2000)0720392HCDACA2.0.CO2.
27. **Yuan J., Yang H., Huang W., Liu S., Zhang H., Zhang X., Peng X.** Design strategies and applications of cyanine dyes

27. Yuan J., Yang H., Huang W., Liu S., Zhang H., Zhang X., Peng X. Design strategies and applications of cyanine dyes in phototherapy. *Chem. Soc. Rev.* 2025. V. 54. N 1. P. 341-366. DOI: 10.1039/D3CS00585B.
28. Zhang J., Wang W., Shao J., Chen J., Dong X. Small molecular cyanine dyes for phototheranostics. *Coord. Chem. Rev.* 2024. V. 516. P. 215986. DOI: 10.1016/j.ccr.2024.215986.
29. Kuznetsova V.E., Vasiliskov V.A., Antonova O.V., Mikhailovich V.M., Zasedatelev A.S., Chudinov A.V. New indodicarbocyanine dyes for the biological microchip technology. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2008. V. 34. N 1. P. 130-133. DOI: 10.1134/S1068162008010184.
30. Timofeev E.N., Kuznetsova V.E., Zasedatelev A.S., Chudinov A.V. New indocyanine derivatives for the synthesis of fluorescently labeled oligonucleotides. *Lett. Org. Chem.* 2009. V. 6. N 1. P. 71-76. DOI: 10.2174/157017809787003160.
31. Ebert B., Riefke B., Sukowski U., Licha K. Cyanine dyes as contrast agents for near-infrared imaging in vivo: acute tolerance, pharmacokinetics, and fluorescence imaging. *J. Biomed. Optics.* 2011. V. 16. N 6. P. 066003-066003. DOI: 10.1562/0031-8655(2000)0720392HCDACA2.0.CO2.
32. Egloff-Juras C., Bezdetnaya L., Dolivet G., Lassalle H.P. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Intern. J. Nanomed.* 2019. P. 7823-7838. DOI: 10.2147/IJN.S207486.
33. Ma X., Shi L., Zhang B., Liu L., Fu Y., Zhang X. Recent advances in bioprobes and biolabels based on cyanine dyes. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022. V. 414. N 16. P. 4551-4573. DOI: 10.1007/s00216-022-03995-8.
34. Zhang S., Du J., Teng B., Fan J., Wang M., Zhang W., Xu X., Peng X. Novel Near-Infrared Cyanine Dyes for DNA Sequencing. *Anal. Chem.* 2025. V. 97. N 32. P. 17481-17489. DOI: 10.1021/acs.analchem.5c02312.
35. Mironov A.F., Zhdanova K.A., Bragina N.A. Nanosized vehicles for delivery of photosensitizers in photodynamic diagnosis and therapy of cancer. *Russ. Chem. Rev.* 2018. V. 87. N 9. P. 859-881. DOI: 10.1070/RCR4811.
36. Qiu Y., Yuan B., Cao Y., He X., Akakuru O.U., Lu L., Chen N., Xu M., Wu A., Li J. Recent progress on near-infrared fluorescence heptamethine cyanine dye-based molecules and nanoparticles for tumor imaging and treatment. *Wiley Interdisc. Rev.: Nanomed. Nanobiotech.* 2023. V. 15. N 5. P. e1910. DOI: 10.1002/wnan.1910.
37. Wiehe A., Senge M.O. The Photosensitizer Temoporfin (m THPC)—chemical, Pre-clinical and Clinical Developments in the Last Decade. *Photochem. Photobiol.* 2023. V. 99. N 2. P. 356-419. DOI: 10.1111/php.13730.
38. Alander J.T., Kaartinen I., Laakso A., Pätälä T., Spillmann T., Tuchin V.V., Valermo M., Välisuo P. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int. J. Biomed. Imag.* 2012. V. 2012. N 1. P. 940585. DOI: 10.1155/2012/940585.
39. Giraudeau C., Moussaron A., Stallivieri A., Mordon S., Frochet C. Indocyanine green: photosensitizer or chromophore? Still a debate. *Curr. Med. Chem.* 2014. V. 21. N 16. P. 1871-1897. DOI: 10.2174/0929867321666131218095802.
40. Reinhart M.B., Huntington C.R., Blair L.J., Heniford B.T., Augenstein V.A. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg. Innovat.* 2016. V. 23. N 2. P. 166-175. DOI: 10.1177/1553350615604053.
41. Lu C.H., Hsiao J.K. Indocyanine green: An old drug with novel applications. *Tzu Chi Med. J.* 2021. V. 33. N 4. P. 317-322. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_216_20.
- in phototherapy. *Chem. Soc. Rev.* 2025. V. 54. N 1. P. 341-366. DOI: 10.1039/D3CS00585B.
28. Zhang J., Wang W., Shao J., Chen J., Dong X. Small molecular cyanine dyes for phototheranostics. *Coord. Chem. Rev.* 2024. V. 516. P. 215986. DOI: 10.1016/j.ccr.2024.215986.
29. Kuznetsova V.E., Vasiliskov V.A., Antonova O.V., Mikhailovich V.M., Zasedatelev A.S., Chudinov A.V. New indodicarbocyanine dyes for the biological microchip technology. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2008. V. 34. N 1. P. 130-133. DOI: 10.1134/S1068162008010184.
30. Timofeev E.N., Kuznetsova V.E., Zasedatelev A.S., Chudinov A.V. New indocyanine derivatives for the synthesis of fluorescently labeled oligonucleotides. *Lett. Org. Chem.* 2009. V. 6. N 1. P. 71-76. DOI: 10.2174/157017809787003160.
31. Ebert B., Riefke B., Sukowski U., Licha K. Cyanine dyes as contrast agents for near-infrared imaging in vivo: acute tolerance, pharmacokinetics, and fluorescence imaging. *J. Biomed. Optics.* 2011. V. 16. N 6. P. 066003-066003. DOI: 10.1562/0031-8655(2000)0720392HCDACA2.0.CO2.
32. Egloff-Juras C., Bezdetnaya L., Dolivet G., Lassalle H.P. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Intern. J. Nanomed.* 2019. P. 7823-7838. DOI: 10.2147/IJN.S207486.
33. Ma X., Shi L., Zhang B., Liu L., Fu Y., Zhang X. Recent advances in bioprobes and biolabels based on cyanine dyes. *Anal. Bioanal. Chem.* 2022. V. 414. N 16. P. 4551-4573. DOI: 10.1007/s00216-022-03995-8.
34. Zhang S., Du J., Teng B., Fan J., Wang M., Zhang W., Xu X., Peng X. Novel Near-Infrared Cyanine Dyes for DNA Sequencing. *Anal. Chem.* 2025. V. 97. N 32. P. 17481-17489. DOI: 10.1021/acs.analchem.5c02312.
35. Mironov A.F., Zhdanova K.A., Bragina N.A. Nanosized vehicles for delivery of photosensitizers in photodynamic diagnosis and therapy of cancer. *Russ. Chem. Rev.* 2018. V. 87. N 9. P. 859-881. DOI: 10.1070/RCR4811.
36. Qiu Y., Yuan B., Cao Y., He X., Akakuru O.U., Lu L., Chen N., Xu M., Wu A., Li J. Recent progress on near-infrared fluorescence heptamethine cyanine dye-based molecules and nanoparticles for tumor imaging and treatment. *Wiley Interdisc. Rev.: Nanomed. Nanobiotech.* 2023. V. 15. N 5. P. e1910. DOI: 10.1002/wnan.1910.
37. Wiehe A., Senge M.O. The Photosensitizer Temoporfin (m THPC)—chemical, Pre-clinical and Clinical Developments in the Last Decade. *Photochem. Photobiol.* 2023. V. 99. N 2. P. 356-419. DOI: 10.1111/php.13730.
38. Alander J.T., Kaartinen I., Laakso A., Pätälä T., Spillmann T., Tuchin V.V., Valermo M., Välisuo P. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int. J. Biomed. Imag.* 2012. V. 2012. N 1. P. 940585. DOI: 10.1155/2012/940585.
39. Giraudeau C., Moussaron A., Stallivieri A., Mordon S., Frochet C. Indocyanine green: photosensitizer or chromophore? Still a debate. *Curr. Med. Chem.* 2014. V. 21. N 16. P. 1871-1897. DOI: 10.2174/0929867321666131218095802.
40. Reinhart M.B., Huntington C.R., Blair L.J., Heniford B.T., Augenstein V.A. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg. Innovat.* 2016. V. 23. N 2. P. 166-175. DOI: 10.1177/1553350615604053.
41. Lu C.H., Hsiao J.K. Indocyanine green: An old drug with novel applications. *Tzu Chi Med. J.* 2021. V. 33. N 4. P. 317-322. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_216_20.
42. Shramova E.I., Kotlyar A.B., Lebedenko E.N., Deev S.M., Proshkina G.M. Cyanine dyes activated in the near infrared

42. **Шрамова Е.И., Котляр А.Б., Лебеденко Е.Н., Деев С.М., Прошкина Г.М.** Цианиновые красители, активизируемые в ближнем инфракрасном диапазоне, как агенты для фототермической терапии и диагностики опухолевых новообразований. *Acta Natur.* 2020. Т. 12. № 3 (46). С. 102-113. DOI: 10.32607/actanaturae.11028.
43. **Lange N., Szlasa W., Saczko J., Chwilkowska A.** Potential of cyanine derived dyes in photodynamic therapy. *Pharmaceutics*. 2021. V. 13. N 6. P. 818. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060818.
44. **Henary M., Mojzych M.** Stability and Reactivity of Polymethine Dyes in Solution. In: *Heterocyclic Polymethine Dyes. Topics in Heterocyclic Chemistry*. Ed. by L. Strekowski. Berlin: Springer. 2008. V. 14. 241 p. DOI: 10.1007/7081_2008_111.
45. **Holzer W., Mauerer M., Penzkofer A., Szeimies R.M., Abels C., Landthaler M., Bäuml W.** Photostability and thermal stability of indocyanine green. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1998. V. 47. N 2-3. P. 155-164. DOI: 10.1016/S1011-1344(98)00216-4.
46. **Yoneya S., Saito T., Komatsu Y., Koyama I., Takahashi K., Duvoll-Young J.** Binding properties of indocyanine green in human blood. *Investigative Ophthalmol. Visual Sci.* 1998. V. 39. N 7. P. 1286-1290.
47. **Engel E., Schraml R., Maisch T., Kobuch K., König B., Szeimies R.M., Hillenkamp J., Baumler W., Vasold R.** Light-induced decomposition of indocyanine green. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 2008. V. 49. N 5. P. 1777-1783. DOI: 10.1167/iov.07-0911.
48. **Kirchherr A.K., Briel A., Mäder K.** Stabilization of indocyanine green by encapsulation within micellar systems. *Mol. Pharm.* 2009. V. 6. N 2. P. 480-491. DOI: 10.1021/mp8001649.
49. **Pansare V.J., Faenza W.J., Lu H., Adamson D.H., Prud'homme R.K.** Formulation of long-wavelength indocyanine green nanocarriers. *J. Biomed. Opt.* 2017. V. 22. N 9. P. 096007-096007. DOI: 10.1117/1.JBO.22.9.096007.
50. **Gowsalya K., Yasothamani V., Vivek R.** Emerging indocyanine green-integrated nanocarriers for multimodal cancer therapy: a review. *Nanoscale Adv.* 2021. V. 3. N 12. P. 3332-3352. DOI: 10.1039/D1NA00059D.
51. **Liu H., Yin J., Xing E., Du Y., Su Y., Feng Y., Meng S.** Halogenated cyanine dyes for synergistic photodynamic and photothermal therapy. *Dyes Pigm.* 2021. V. 190. P. 109327. DOI: 10.1016/j.dyepig.2021.109327.
52. **Lim W., Byun J.Y., Jo G., Kim E.J., Park M.H., Hyun H.** Molecular Tuning of IR-786 for Improved Tumor Imaging and Photothermal Therapy. *Pharmaceutics*. 2022. V. 14. N 3. P. 676. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030676.
53. **Fernandez-Fernandez A., Manchanda R., Lei T., Carvajal D.A., Tang Y., Kazmi S.Z.R., McGoron A.J.** Comparative study of the optical and heat generation properties of IR820 and indocyanine green. *Molecular Imaging*. 2012. V. 11. N 2. P. 7290-2011. DOI: 10.2310/7290.2011.00031.
54. **Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Smirnova N.L., Kustova T.V., Zorina T.E., Zorin V.P., Gagua A.K., Fomin N.A., Lyapin D.S., Fomichev M.D., Berezin D.B., Abramova O.B.** Natural chlorin e6 derivative containing a cationic dimethylpiperazinyl moiety for efficient photodynamic therapy of cancer. *ACS Omega*. 2026. V. 11. N 4. P. 5271-5280. DOI: 10.1021/acsomega.5c07979.
55. **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.
- range as agents for photothermal therapy and diagnostics of tumor neoplasms. *Acta Natur.* 2020. V. 12. N 3(46). P. 102-113. DOI: 10.32607/actanaturae.11028.
43. **Lange N., Szlasa W., Saczko J., Chwilkowska A.** Potential of cyanine derived dyes in photodynamic therapy. *Pharmaceutics*. 2021. V. 13. N 6. P. 818. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060818.
44. **Henary M., Mojzych M.** Stability and Reactivity of Polymethine Dyes in Solution. In: *Heterocyclic Polymethine Dyes. Topics in Heterocyclic Chemistry*. Ed. by L. Strekowski. Berlin: Springer. 2008. V. 14. 241 p. DOI: 10.1007/7081_2008_111.
45. **Holzer W., Mauerer M., Penzkofer A., Szeimies R.M., Abels C., Landthaler M., Bäuml W.** Photostability and thermal stability of indocyanine green. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1998. V. 47. N 2-3. P. 155-164. DOI: 10.1016/S1011-1344(98)00216-4.
46. **Yoneya S., Saito T., Komatsu Y., Koyama I., Takahashi K., Duvoll-Young J.** Binding properties of indocyanine green in human blood. *Investigative Ophthalmol. Visual Sci.* 1998. V. 39. N 7. P. 1286-1290.
47. **Engel E., Schraml R., Maisch T., Kobuch K., König B., Szeimies R.M., Hillenkamp J., Baumler W., Vasold R.** Light-induced decomposition of indocyanine green. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 2008. V. 49. N 5. P. 1777-1783. DOI: 10.1167/iov.07-0911.
48. **Kirchherr A.K., Briel A., Mäder K.** Stabilization of indocyanine green by encapsulation within micellar systems. *Mol. Pharm.* 2009. V. 6. N 2. P. 480-491. DOI: 10.1021/mp8001649.
49. **Pansare V.J., Faenza W.J., Lu H., Adamson D.H., Prud'homme R.K.** Formulation of long-wavelength indocyanine green nanocarriers. *J. Biomed. Opt.* 2017. V. 22. N 9. P. 096007-096007. DOI: 10.1117/1.JBO.22.9.096007.
50. **Gowsalya K., Yasothamani V., Vivek R.** Emerging indocyanine green-integrated nanocarriers for multimodal cancer therapy: a review. *Nanoscale Adv.* 2021. V. 3. N 12. P. 3332-3352. DOI: 10.1039/D1NA00059D.
51. **Liu H., Yin J., Xing E., Du Y., Su Y., Feng Y., Meng S.** Halogenated cyanine dyes for synergistic photodynamic and photothermal therapy. *Dyes Pigm.* 2021. V. 190. P. 109327. DOI: 10.1016/j.dyepig.2021.109327.
52. **Lim W., Byun J.Y., Jo G., Kim E.J., Park M.H., Hyun H.** Molecular Tuning of IR-786 for Improved Tumor Imaging and Photothermal Therapy. *Pharmaceutics*. 2022. V. 14. N 3. P. 676. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030676.
53. **Fernandez-Fernandez A., Manchanda R., Lei T., Carvajal D.A., Tang Y., Kazmi S.Z.R., McGoron A.J.** Comparative study of the optical and heat generation properties of IR820 and indocyanine green. *Mol. Imaging*. 2012. V. 11. N 2. P. 7290-2011. DOI: 10.2310/7290.2011.00031.
54. **Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Smirnova N.L., Kustova T.V., Zorina T.E., Zorin V.P., Gagua A.K., Fomin N.A., Lyapin D.S., Fomichev M.D., Berezin D.B., Abramova O.B.** Natural chlorin e6 derivative containing a cationic dimethylpiperazinyl moiety for efficient photodynamic therapy of cancer. *ACS Omega*. 2026. V. 11. N 4. P. 5271-5280. DOI: 10.1021/acsomega.5c07979.
55. **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.

- Акад. Наук. Сер. Химич. 2018. Т. 67. № 7. С. 1273-1279. DOI: 10.1007/s11172-018-2212-6.
56. **Шухто О.В., Худяева И.С., Бelykh 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.
 57. **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.
 58. **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.
 59. **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 photoinactivation. *Photochem.* 2023. V. 3. N 1. P. 171-186. DOI: 10.3390/photochem3010011.
 60. **Желтов А.Я., Перевалов В.П.** Химия и технология органических красителей. Цветность соединений. М.: Юрайт. 2026. 347 с.
 61. **Березин Б.Д., Березин Д.Б.** Хромофорные системы макроциклов и линейных молекул. М.: Красанд. 2013. 240 с.
 62. **Березин Д.Б., Бондарева Т.В., Шухто О.В., Батов Д.В., Моршнев Ф.К.** Сравнительное исследование агрегации сульфозамещенных ИК фотосенсибилизаторов на основе инвертированного порфириноида и красителя индоцианинового зеленого нового в водных растворах. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 10. С. 26-34. DOI: 10.6060/ivkkt.20256810.7250.
 63. **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. Rijeka, Croatia: InTech. 2012. P. 87-108. DOI: 0.5772/38797.
 64. **Chen Z., Lohr A., Saha-Möller C.R., Würthner F.** Self-assembled π -stacks of functional dyes in solution: structural and thermodynamic features. *Chem. Soc. Rev.* 2009. V. 38. N 2. P. 564-584. DOI: 10.1039/B809359H.
 65. **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.
 66. **Ma X., Huang Y., Li A., Zeng X., Liu S.H., Yin J., Yang G.F.** The Aggregates of Near-Infrared Cyanine Dyes in Phototherapy. *ChemMedChem*. 2023. V. 18. N 15. e202300204. DOI: 10.1002/cmdc.202300204.
 67. **Демидова Ю.В., Демидов П.А.** Растворимость пиперазина в ряде спиртов и простых эфиров. *Росс. хим. журн.* 2025. Т. 69. № 3. С. 48-54. DOI: 10.6060/rcj.2025693.4.
 68. **James N.S., Chen Y., Joshi P., Ohulchanskyy T.Y., Ethirajan M., Henary M., Strekowski L., Pandey R.K.** Evaluation of polymethine dyes as potential probes for near infrared fluorescence imaging of tumors: part-1. *Theranostics*. 2013. V. 3. N 9. P. 692-701. DOI: 10.7150/thno.5922.
 56. **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 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216411.6500.
 57. **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 analogs in water and aqueous solutions of micellar and polymer carriers. Proceedings of the higher educational institution. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 6. P. 70-82 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20256806.7166.
 58. **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.
 59. **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 photoinactivation. *Photochem.* 2023. V. 3. N 1. P. 171-186. DOI: 10.3390/photochem3010011.
 60. **Zhelto A.Ya., Perevalov V.P.** Chemistry and technology of organic dyes. Color of compounds. M.: Yurait. 2026. 347 p. (in Russian).
 61. **Berezin B.D., Berezin D.B.** Chromophore systems of macrocycles and linear molecules. M.: Krasand. 2013. 240 p. (in Russian).
 62. **Berezin D.B., Bondareva T.V., Shukhto O.V., Batov D.V., Morshnev Ph.K.** Comparative study of the aggregation of sulfo-substituted IR-photosensitizers based on the inverted porphyrinoid and dye indocyanine green new in aqueous solutions. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 10. P. 26-34 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20256810.7250.
 63. **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. Rijeka, Croatia: InTech. 2012. P. 87-108. DOI: 0.5772/38797.
 64. **Chen Z., Lohr A., Saha-Möller C.R., Würthner F.** Self-assembled π -stacks of functional dyes in solution: structural and thermodynamic features. *Chem. Soc. Rev.* 2009. V. 38. N 2. P. 564-584. DOI: 10.1039/B809359H.
 65. **Batov D.V., Kustov A.V., Kruchin S.O., Makarov V.V., Berezin D.B.** Aggregation of cationic chlorin e6 derivatives in water and aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone. *J. Struct. Chem.* 2019. V. 60. N 3. P. 443-448 (in Russian). DOI: 10.1134/S0022476619030120.
 66. **Ma X., Huang Y., Li A., Zeng X., Liu S.H., Yin J., Yang G.F.** The Aggregates of Near-Infrared Cyanine Dyes in Phototherapy. *ChemMedChem*. 2023. V. 18. N 15. e202300204. DOI: 10.1002/cmdc.202300204.
 67. **Demidova Yu.V., Demidov P.A.** Solubility of piperazine in a number of alcohols and ethers. *Russ. Khim. Zhurn.* 2025. V. 69. N 3. P. 48-54 (in Russian). DOI: 10.6060/rcj.2025693.4.
 68. **James N.S., Chen Y., Joshi P., Ohulchanskyy T.Y., Ethirajan M., Henary M., Strekowski L., Pandey R.K.** Evaluation of polymethine dyes as potential probes for near infrared fluorescence imaging of tumors: part-1. *Theranostics*. 2013. V. 3. N 9. P. 692-701. DOI: 10.7150/thno.5922.

69. **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.
70. **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.
71. **Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Berezin D.B.** Photoinactivation of the “ESKAPE” group pathogens by N-confused meso-tetrakis(p-sulfonatophenyl) porphyrin tetrasodium salt. *Mend. Commun.* 2025. V. 35. N 5. P. 611-613. DOI: 10.71267/mencom.7734.
72. **Кустов А.В., Березин Д.Б., Кручин С.О., Батов Д.В.** Взаимодействие дикатионных макроциклических фотосенсибилизаторов с ТВИН 80. *Журн. физич. химии*. 2022. Т. 96. № 4. С. 582-588. DOI: 10.31857/S0044453722040197.
69. **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.
70. **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.
71. **Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Berezin D.B.** Photoinactivation of the “ESKAPE” group pathogens by N-confused meso-tetrakis(p-sulfonatophenyl) porphyrin tetrasodium salt. *Mend. Commun.* 2025. V. 35. N 5. P. 611-613. DOI: 10.71267/mencom.7734.
72. **Kustov A.V., Berezin D.B., Kruchin S.O., Batov D.V.** Interaction of dicationic macrocyclic photosensitizers with Tween 80. *Russ. J. Phys. Chem.* 2022. V. 96. N 4. P. 793-799. DOI: 10.31857/S0044453722040197.

Поступила в редакцию 13.03.2026

Принята к опубликованию 09.04.2026

Received 13.03.2026

Accepted 09.04.2026