

СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БАКТЕРИОХЛОРОФИЛЛОВ, ОСНОВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ФДТ

д.ф.-м.н. Ш.К.Нематов, ТГТУ
Магистрант Д.Р.Абдуллева, ТГТУ

Фотосенсибилизаторы (ФС), применяемые в фотодинамической терапии (ФДТ), после введения в организм, избирательно локализуются в опухоли и при световом, в частности лазерном, возбуждении продуцируют цитотоксические вещества, прежде всего синглетный кислород ($^1\text{O}_2$).

«Идеальный» ФС должен удовлетворять целому ряду требований: – наличие интенсивной полосы поглощения в красной или ближней ИК области спектра – в так называемом «терапевтическом окне»; – отсутствие агрегации в водных растворах, приводящей к падению квантового выхода генерации $^1\text{O}_2$; – наличие интенсивной флюoresценции, позволяющей одновременно проводить флюoresцентную диагностику, и достаточно большое время триплетного состояния, обеспечивающее возможность реализации фотодинамического эффекта; – высокая стабильность при хранении и эксплуатации, в частности фазовая стабильность – отсутствие образования осадка; – отсутствие общей токсичности. Недостатком применяющихся ФС на основе производных гематопорфирина, например HPD (hematoporphyrinderivative), фотофрин-2, фотогем, является невысокая интенсивность поглощения в полосе фотовозбуждения (625–640 нм). Значительное собственное поглощение биологической ткани в этой спектральной области обусловливает малую глубину проникновения излучения и затрудняет лечение опухолей больших размеров. При удалении опухоли преимущественными являются методы, позволяющие устраниить лишь злокачественные клетки. К сожалению, существующие подходы, включая операции с высокоэнергетическими лазерами, различные радиоизотопные методы, химиотерапию, не обладают подобной селективностью. Поиск эффективных и локальных форм терапии, которые обладают низкой системной токсичностью ведется по разным направлениям и одним из них является ФДТ [1]. Применение фотодинамического эффекта в онкологии берет свое начало с работы A. Policard, в которой было показано, что при облучении УФ-светом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра [2]. Данное явление объясняли наличием в опухолях эндогенных порфиринов. Позднее это было подтверждено на экспериментальных опухолях, которые начинают флуоресцировать в красной области спектра, если животным предварительно ввести гематопорфирин [3].

Природные пигменты интенсивно изучают с целью создания ФС второго поколения, это обусловлено наличием у них приемлемых спектральных характеристик - максимумы поглощения при λ 660-740 и 770-820 нм и достаточно высокие квантовые выходы синглетного кислорода [9]. Немалое значение имеет также и то, что для этих соединений существует широкая сырьевая база: ежегодный биосинтез хлорофилла на нашей планете составляет около одного миллиарда тонн. Биотехнология позволяет выращивать биомассу, содержащую лишь один из изомеров - хлорофилла и бактериохлорофилла.

Природный хлорофилла недостаточно устойчив для использования в ФДТ. Большой стабильностью обладает феофорбид, который получают удалением иона магния и сложноэфирной группы (фитола). Феофорбид имеет интенсивный максимум поглощения в области 660 нм и хорошо генерирует синглетный кислород. Его недостатком, однако, является слабая растворимость в воде. Поэтому предложены многочисленные производные феофорбига с двумя, тремя и более карбоксильными группами.

Следующим важным производным хлорофилла является хлорин e_6 [10]. Три кислотных остатка обеспечивают этому сенсибилизатору хорошую растворимость в воде.

Среди производных хлорина особенно удачными оказались моно- и динамиды с природной аспарагиновой кислотой, получившие название МАСЕ (Талапорфин натрия, Фотолон [11]. Апоптозин) и DACE, Эти гидрофильные ФС активируются при 664 нм и проявляют максимальный фотодинамический эффект через 2-4 ч после инфузии. Выводятся они с желчью и сохраняют кожную фототоксичность в течение двух недель.

Падопорфин и Паделипорфин - производные бактериохлорофилла, который является эквивалентом бактериального хлорофилла. Падопорфин (Тукад) - гидрофобный препарат, который требует применение специального носителя. Паделипорфин - гидрофильный препарат, легко вводится в организм. Оба препарат вызывают васкулярные нарушения при облучении лазером с λ 763 нм. После их введения (оптимальная доза 2 мг/кг) фоточувствительность сохраняется в течение трех часов.

ФДТ - современный и динамически развивающийся метод лечения злокачественных новообразований. К настоящему моменту благодаря стараниям большого числа отечественных и зарубежных ученых достаточно глубоко изучены механизмы деструкции опухолевой клетки при проведении сеанса ФДТ, которые включают клеточный сосудистый и, вероятно, иммунный компоненты. На основе вновь синтезированных субстанций созданы ФС второго и третьего поколений, обладающие большей селективностью по сравнению с ФС первого поколения, а также, благодаря своим спектральным характеристикам, обеспечивающие возможность лечения более глубоких опухолей. В последнее время актуальными стали разработки наноструктурированных, в частности - липосомальных форм ФС применение которых позволяет повысить биодоступность гидрофобных субстанций и эффективность лечения за счет изменения фармакокинетики сенсибилизирующих агентов.

Литература

1. *Brown S., Brown E.A., Walker I.* The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment // Lancet Oncol. -2004. - Vol. 5, № 8. - P. 497-508.
2. *Policard A.* Etudes sur les aspects offerts par des tumeurexperimentales examinee a la lumiere de woods // C.R. Soc. Biol. -1924. - Vol. 91. - P. 1423-1428.
3. *Figge F.H.J., Weiland G.S., Manganiello L.O. J.* Cancer detection and therapy: affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1948. - Vol. 68. - P. 181-188. *Fingar V.H.*
4. *Дмитриева М.В., Санароеа Е.В., Полозкова А.П. и др.* Анализ липосомальной лекарственной формы нового фотосенсибилизатора хлоринового ряда // Российский биотерапевтический журнал.- 2013.- Т.12.- №2.- С.28.
5. *Ткаченко Н.П., Замулаева И.А., Каплан М.А. и др.* Изучение механизма системной ФТД с фотосенсибилизатором фото-лон // Российский биотерапевтический журнал. - 2013. - Т.12. - № 2. - С.83.