Оригинальное исследование
УДК 546.65.03+54.057+544.174+661.143
http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-11

КОМПЛЕКС ЕВРОПИЯ (III) С ХЛОРИНОМ Е6 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ АГЕНТ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Надежда Ивановна Стеблевская[1], Маргарита Витальевна Белобелецкая[2], Михаил Азарьевич Медков[3], Ольга Вячеславовна Шевченко[4]✉, Екатерина Валерьевна Елисеева[5], Александр Юрьевич Устинов[6], Валентин Борисович Шуматов[7]

[1-4,6]Институт химии ДВО РАН, Владивосток, Россия
[1]steblevskaya@ich.dvo.ru, https://orcid.org/0000-0003-3114-443X
[2]rita@ich.dvo.ru, https://orcid.org/0000-0003-3705-0848
[3]medkov@ich.dvo.ru, https://orcid.org/0000-0002-9417-0312
[4]✉shevchenko.ov@tgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-3113-3995
[6]all_vl@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4562-017X
[4,5,7]Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия
[5]eliseeva@tgmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-6126-1253
[7]shumatovvb@tgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-9645-3471

Аннотация. Синтезирован комплекс европия (III) с хлорином Е6 – фотосенсибилизатором в методе фотодинамической терапии. Соединение изучено методами инфракрасной, люминесцентной и фотоэлектронной спектроскопии. Люминесценция комплекса проявляется полосами эмиссии в широкой области спектра от 400 до 700 нм, характерной как для Eu^{3+} в комплексных соединениях, так и для хлорина Е6. Это объясняет возможность более интенсивной генерации АФК за счет демонстрируемой интенсивности люминесценции иона Eu^{3+} в красной области при комплексообразовании с хлорином Е6, подчеркивая потенциал применения в методе фотодинамической терапии.
Исследования темновой токсичности синтезируемых субстанций на культуре клеток асцитной аденокарциномы Эрлиха в диапазоне концентраций от 12,5 до 400 мкг/мл показало, что для дальнейших исследований биологической эффективности безопасными являются концентрации препарата от 50 мкг/мл и ниже.

Ключевые слова: хлорин Е6, комплексы европия, люминесценция европия (III), темновая токсичность, фотодинамическая терапия

Для цитирования: Комплекс европия (III) с хлорином Е6 как потенциальный агент для фотодинамической терапии / Н.И. Стеблевская, М.В. Белобелецкая, М.А. Медков и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 4. – С. 66-73. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-11.

EUROPIUM (III) COMPLEX WITH CHLORIN E6 AS A POTENTIAL AGENT FOR PHOTODYNAMIC THERAPY

Nadezhda I. Steblevskaya[1], Margarita V. Belobeletskaya[2], Mikhail A. Medkov[3], Olga V. Shevchenko[4]✉, Ekaterina V. Eliseeva[5], Alexander Yu. Ustinov[6], Valentin B. Shumatov[7]

[1-4,6]Institute of Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
[1]steblevskaya@ich.dvo.ru, https://orcid.org/0000-0003-3114-443X
[2]rita@ich.dvo.ru, https://orcid.org/0000-0003-3705-0848
[3]medkov@ich.dvo.ru, https://orcid.org/0000-0002-9417-0312
[4]✉shevchenko.ov@tgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-3113-3995
[6]all_vl@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-4562-017X
[4,5,7]Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia
[5]eliseeva@tgmu.ru, https://orcid.org/0000-0001-6126-1253
[7]shumatovvb@tgmu.ru, https://orcid.org/0000-0002-9645-3471

Abstract. A photosensitizer in the photodynamic therapy method based on europium (III) complex with chlorin E6 was synthesized. The compound was studied using infrared, luminescence, and photoelectron spectroscopy. The luminescence of the complex is manifested by emission bands in a wide spectrum region from 400 to 700 nm, characteristic of both

Eu^{3+} in complex compounds and chlorin E6. An increase in the luminescence intensity of the Eu^{3+} ion in the red region during complex formation with chlorin E6 was shown**.** It can be used for targeted delivery of light radiation to chlorin E6 and, as a result, more effective formation of reactive oxygen forms, so it is promising for use in the photodynamic therapy. Studies of the dark toxicity of the synthesized substances on the culture of Ehrlich ascites adenocarcinoma cells in the concentration range from 12,5 to 400 μg/ml showed that concentrations of the drug of 50 μg/ml and below are safe for further studies of biological efficacy.

Keywords: chlorin E6, europium complexes, europium (III) luminescence, dark toxicity, photodynamic therapy

For citation: Europium (III) complex with chlorin E6 as a potential agent for photodynamic therapy / N.I. Steblevskaya, M.V. Belobeletskaya, M.A. Medkov, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 4. – P. 66-73. http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-4-11.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в последнее время эффективно применяется в медицинских учреждениях многих стран при лечении заболеваний различной природы [1, 2]. К настоящему времени обозначены основные тенденции использования ФДТ в некоторых областях медицины: предлагается большой массив экспериментального и клинического материала, демонстрирующий эффективность и безопасность применения ФДТ при лечении опухолей различных локализаций [2-8]. Данный метод лечения основан на селективном накоплении в поврежденных тканях веществ – фотосенсибилизаторов (ФС), которые при облучении светом определенной длины волны способны стимулировать образование активного кислорода [2-8]. Одними из широко используемых в методе ФДТ фотосенсибилизаторов являются препараты на основе порфиринов [9].

Эффективно работающий в методе ФДТ фотосенсибилизатор должен обладать довольно большим набором свойств [10]: интенсивно поглощать свет с длиной волны 680-800 нм, селективно накапливаться в опухолевых тканях в достаточно высокой концентрации, демонстрировать высокий выход синглетного кислорода, иметь низкую темновую токсичность, быть доступным, стабильным и растворимым в физиологических жидкостях, легко доставляться в организм, например, в виде инъекций, и выводиться из него.

Улучшение свойств известных и поиск новых препаратов для ФДТ идет несколькими путями. В одних случаях проводят модификацию свойств фотосенсибилизаторов за счет синтеза производных представителя первого поколения ФС гематопорфирина и, в том числе, их коньюгирования с различными биомолекулами [11, 12]. В других – ФС инкапсулируют в различные носители: мицеллы, металлокаркасы, наночастицы золота или оксида кремния, квантовые точки, углеродные нанотрубки [13, 14]. Ведутся исследования о возможности использования в качестве перспективных препаратов для диагностики онкозаболеваний, ФДТ композиций на основе известных ФС и комплексных соединений ряда металлов, в частности редкоземельных, таких как Eu и Yb [15-21].

Авторами [15] изучена система, представляющая собой мицеллу Hyp-GdEuC12 с гиперицином (Hyp) в качестве ФС после воздействия рентгеновскими лучами. При возбуждении указанной системы излучением с длиной волны 275 нм в спектре люминесценции наблюдаются характерные для иона Eu^{3+} полосы при λ=595 и 618 нм. При этом за счет перекрывания данных полос с полосами в спектре поглощения Hyp происходит эффективная передача энергии от ионов лантаноидов фотосенсибилизатору и индуцируется образование синглетного кислорода. Синтезированы и исследованы нанолюминофоры на основе ортофосфатов цинка и бария, допированные двухвалентными ионами европия и марганца [16]. Фосфатные люминофоры малотоксичны и при возбуждении рентгеновским излучением с длинами волн 0,12-0,31 Å характеризуются высокой интенсивностью свечения [16]. Нанолюминофоры предложено использовать в виде коллоидного раствора совместно с ФС хлорином Е6 в методе ФДТ. Полосы излучения полученных нанолюминофоров $Zn_3(PO_4)_2$:Mn^{2+} и $Ba_3(PO_4)_2$:Eu^{2+} находятся в области длин волн полос поглощения хлорина Е6, что повышает эффективность работы данного фотосенсибилизатора при лечении онкологических заболеваний.

Одним из современных направлений биомедицины является тераностика – использование препаратов, сочетающих в себе диагностические и терапевтические функции [15, 17, 18]. К таким препаратам относятся малотоксичные ФС на основе некоторых люминесцирующих комплексных соединений ионов лантанидов (Yb, Ho, Er, Nd, Eu) с порфиринами. Так, например, комплексное соединение иттербия с 2,4-ди(*а*-метоксиэтил)дейтеропорфирином (Yb-ДМДП) имеет высокие фотофизические характеристики (время жизни и квантовый выход люминесценции, коэффициент экстинкции) [17]. К тому же, благодаря порфирину в составе ФС идет достаточно интенсивное накопление препарата в патологических тканях.

Синтезирован и исследован композит аналогичного действия, включающий липосому, комплексное соединение европия с диэтилентриаминпентауксусной кислотой (Eu-DTPA) и в качестве ФС-краситель викторианский синий [20]. Под действием рентгеновского излучения ион Eu^{3+} люминесцирует в красной области, а ФС генерирует активный кислород, в результате двойного эффекта композит может быть использован для люминесцентной диагностики и ФДТ.

Поскольку рентгеновские лучи в отличие от видимых проникают в биологические ткани на гораздо большую глубину, сочетание методов радиотерапии и ФДТ устраняет необходимость во внешнем источнике видимого света. При этом область применения радиофотодинамической терапии по сравнению с ФДТ расширяется и охватывает не только поверхностные, но и глубокие ткани. Комбинация радиотерапии и ФДТ более эффективна, чем любая из методик в отдельности, также и за счет снижения дозы рентгеновского излучения. Для радиотерапии и ФДТ глубоких опухолей предлагаются композиции, состоящие из радиолюминесцентной молекулы и фотосенсибилизатора [19, 21], используемые в методе так называемой SLPDT – «самосветящейся фотодинамической терапии». В данном случае облучение радиолюминесцентной наночастицы рентгеновским излучением вызывает люминесцентное излучение в видимой области вблизи ФС, который его поглощает и высвобождает синглетный кислород, а также другие его активные формы. В качестве люминесцентной части композиции используют хлориды лантаноидов $LnCl_3$. Фотосенсибилизаторами являются Al (III) фталоцианин, mTHPC, хлорин Е6 (ХЕ6), гиперицин, гипокрин, нильский синий, оксазин 170, оксазин 1, протопорфирин IX, 7-метоксикумарин-4, бактериохлорофилл, аурамин. В фармацевтическом растворе содержится молекулярный конъюгат из $LnCl_3$ в свободной или агрегированной форме, ковалентно связанный с ФС. Фотосенсибилизатор выбирают с учетом того, чтобы максимизировать передачу энергии от рентгеновского излучения, поглощенного радиолюминесцентным лантанидом и фотосенсибилизатором, как уже отмечалось выше.

Несмотря на массив исследований в области ФДТ, истинный потенциал метода еще не достигнут. Требуется продолжать исследования по получению, модификации и использованию ФС в методе ФДТ. Для расширения возможностей «самосветящейся ФДТ» не последнюю роль играют сведения о физико-химических свойствах и механизме взаимодействия фотосенсибилизатора и вводимых в раствор люминесцирующих молекулярных агентов.

В настоящем сообщении приведены данные о синтезе, изучении состава и свойств комплексного соединения европия (III) с широко используемым в методе клинической ФДТ фотосенсибилизатором – хлорином Е6.

Материалы и методы

Для синтеза комплексного соединения европия (III) использовали коммерческий препарат «Фотодитазин», содержащий димеглюмин хлорина Е6 (15-(карбоксиметил)-17-(2-карбоксиэтил)-2,7,12,18-тетраметил-3-этенил-8-этил-17,18-дигидропорфирин-13-карбоновая кислота, 1-дезокси-1-(метил-амино)-D-глюцит(1/2) – препарат для инфузий производства ООО «Вета-Гранд» (Россия) и хлорид европия $EuCl_3 6H_2O$ (х.ч.). Методика получения комплекса описана в [22].

Комплексное соединение было исследовано методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), ИК-, люминесцентной и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) на приборах: электронном сканирующем микроскопе Hitachi S 5500, спектрофлуориметре Shimadzu RF-5301 PC, спектрометре SPECS.

Процессы опухолеобразования моделировали клетками асцитной карциномы Эрлиха у половозрелых мышей. Все манипуляции осуществляли в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, требованиями Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными. Работа одобрена Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 08.04.2024 г.). Культивирование клеточной линии осуществляли согласно методике [23]. МТТ-тест для изучения жизнеспособности клеток после контакта с веществами в концентрациях 12,5; 25,0; 50,0; 100,0; 200,0; 400,0 мкг/мл.

Построение диаграммы и статистическую обработку осуществляли в программе GraphPad Prism 7,01 с применением однофакторного дисперсионного анализа 52 (One Way ANOVA) и критерия Даннетта (Dunnett's post hoc test). Статистически значимыми признавались значения $*p<0,5$; $**p<0,01$; $***p<0,001$.

Результаты и обсуждение

При синтезе комплексного соединения цвет реакционной смеси после образования осадка меняется с темно-зеленого (цвет раствора исходной димеглюминовой соли хлорина Е6) на бесцветный (цвет фильтрата), в фильтрате методом масс-спектрометрии обнаружен свободный метилглюкамин. По данным рентгенофазового анализа полученное в виде осадка комплексное соединение европия с хлорином Е6 является рентгеноаморфным. По результатам СЭМ образец состоит из частиц, собранных в агломераты (рис. 1а). После диспергирования в этиловом спирте или ацетоне размеры сферических частиц в образцах составляют менее 100 нм (рис. 1б).

Комплексные соединения с порфиринами (Пор) изучены для всех лантаноидов Ln (III). Ионы Ln (III) из-за своего размера, превышающего радиус полости макроцикла порфирина, и координационного числа, варьирующегося между 6 и 12 [24], обычно располагаются над основной плоскостью ядра порфирина, координируясь четырьмя атомами азота, а несколько молекул растворителя связаны с катионом Ln (III), завершая его координационную сферу [24]. Эти комплексы обычно нестабильны в растворе и разлагаются с образованием свободного порфирина и/или таких соединений как $Ln(Пор)_2$ или $Ln_2(Пор)_3$ [25]. Для стабилизации комплексов в координационную

сферу иона Ln^{3+}, состоящую из четырех атомов азота в макроциклическом ядре порфирина, вводят дополнительные кислородсодержащие монодентатные или хелатирующие лиганды [25]. В качестве лигандов используют, как правило ацетилацетонатные или ацетатные группы, диметилформамид, диметилсульфоксид, гидрохинолин и т. п. С учетом наличия в молекуле хлорина Е6 нескольких координационных центров, возможна различная координация его ионами Eu^{3+}.

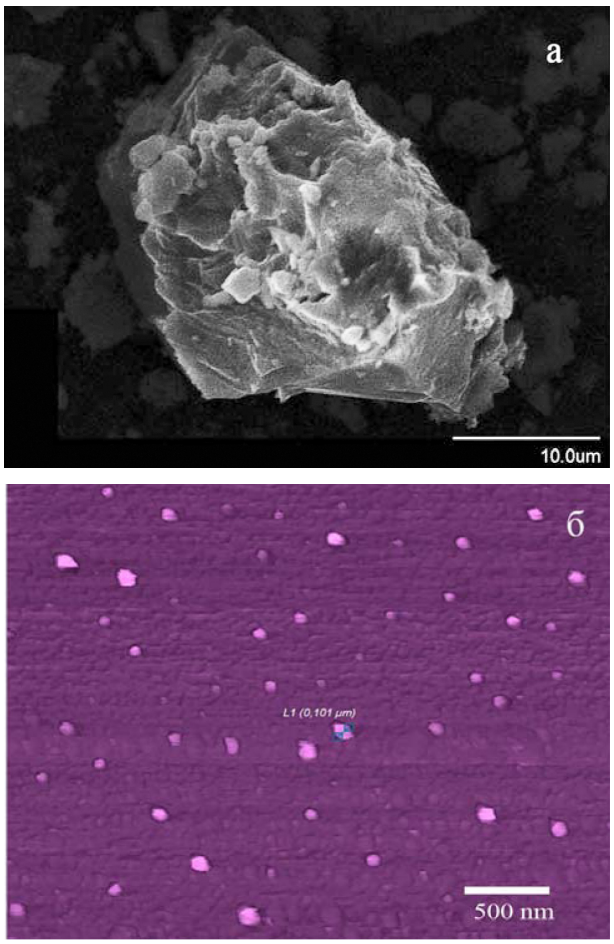

Рис. 1. Микрофотографии твердого образца комплекса EuXE6

Известны димерные комплексы лантаноидов, в которых атом Ln (Eu, Sm, Y) координирует по четыре атома азота двух макроциклов в металлофталоцианинов [26]. С учетом значения координационного числа европия, который обычно больше шести [24], вероятно образование димерных или полимерных комплексов, в которых в качестве мостиковых групп выступают карбоксилат-ионы [24, 26, 27].

В исследованных ранее ИК-спектрах [22] обнаружены дополнительные полосы поглощения (в области 480-630 $см^{-1}$, 770-1 300 $см^{-1}$ и 1 540-1 630 $см^{-1}$) и изменения в положении отдельных полос в ИК-спектре комплекса европия (III) с XE6 в области валентных и деформационных колебаний COO^{-}- и NH- групп хлорина Е6, что также свидетельствует об участии этих групп в образовании связей с ионом европия.

На рисунке 2 представлен энергодисперсионный спектр полученного комплексного соединения.

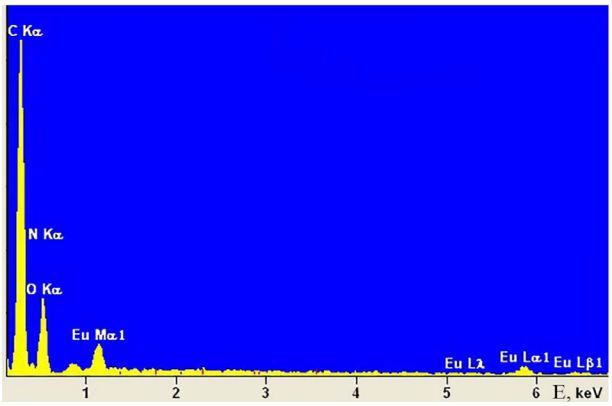

Рис. 2. Энергодисперсионный спектр комплексного соединения европия с хлорином Е6

На основании данных элементного анализа, полученных СЭМ методом, можно сделать вывод об образовании комплексного соединения европия с хлорином Е6 с соотношением в нем Eu: XE6=1:1. С учетом выше сказанного и наиболее вероятных для лантаноидов координационных чисел от 8 до 12 в полученном комплексном соединении может быть реализована координация европия четырьмя атомами азота и бидентатная координация атомами кислорода карбоксильных групп хлорина Е6. При этом возможна реализация димерной или полимерной структуры.

В рентгеновских фотоэлектронных спектрах исследованных соединений – димеглюминовой соли хлорина Е6 и комплекса, выделялись линии глубоких (остовных) уровней C 1s, N 1s, O1s, Eu 3d и Eu 4d (рис. 3).

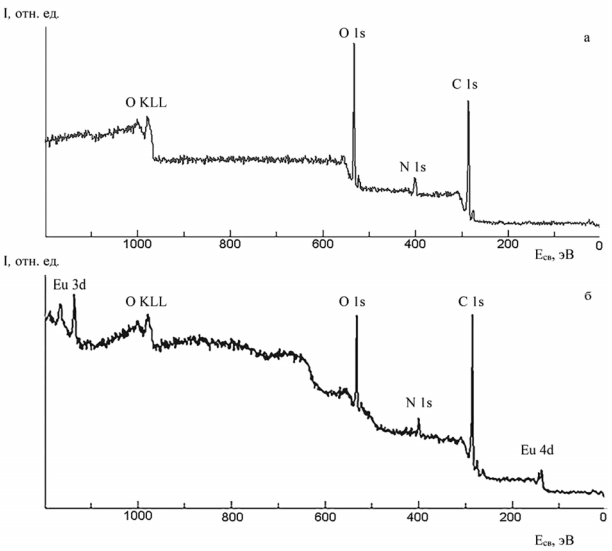

Рис. 3. Обзорные РФЭС-спектры димеглюмина хлорина Е6 (а) и комплексного соединения европия с хлорином Е6 (б)

В обзорном спектре комплекса европия с хлорином Е6 имеются линии уровней Eu 3d и Eu 4d (рис. 3б),

которых нет в РФЭС-спектре прекурсора – димеглюминовой соли хлорина Е6 (рис. 3а). Присутствующие загрязнения на поверхности незначительны. Относительные концентрации элементов, в первом приближении, соответствуют составу комплексного соединения европия с хлорином Е6 с соотношением в нем Eu:XE6=1:1.

В РФЭС-спектре исходного образца димеглюминовой соли хлорина Е6 в области остовных уровней N 1s состояний присутствуют соответствующие стехиометрии линии, относящиеся к трем выраженным азотсодержащим формам (рис. 4а).

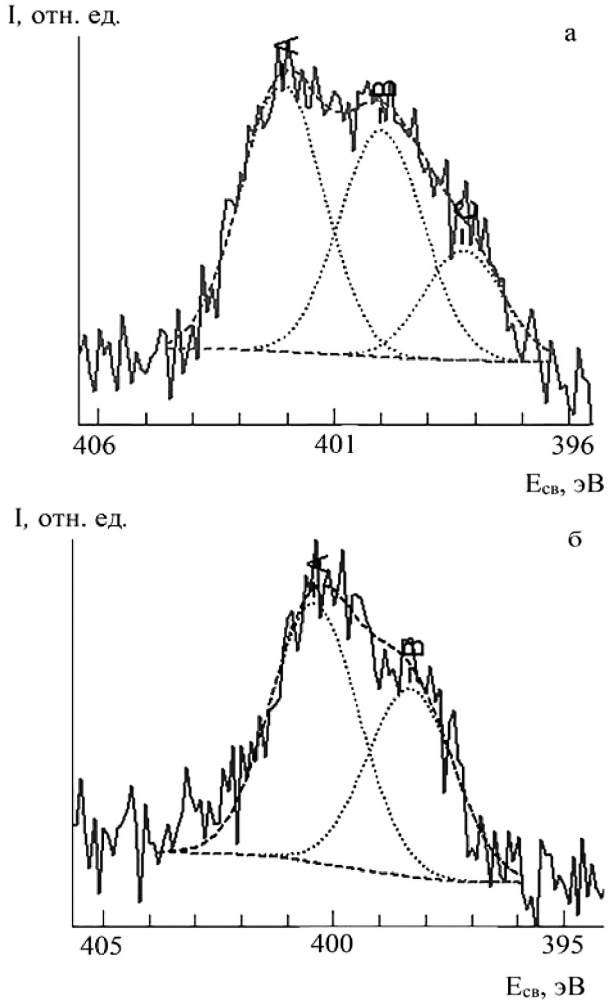

Рис. 4. Разложение спектральной линии N 1s фотоэлектронного спектра димеглюмина хлорина Е6 (а) и комплексного соединения европия с хлорином Е6 (б)

В РФЭС-спектре наблюдается трехпиковая структура с энергиями связи 402.1(С), 400.0 (В) и 398.3 (А) эВ, отвечающая азоту меглюминовой группы (С), азоту в пиррольной группе (В, конфигурация связи sp^3) и азоту в аза-группе (А, sp^2). Данные для азота с конфигурацией связи sp^3 и sp^2 хорошо согласуются с результатами для порфиринов [17, 28].

В РФЭС-спектре димеглюминовой соли хлорина Е6 линии O1s 531.6 и 533.0 эВ (рис. 5а) отвечают кислороду карбоксильных и меглюминовых групп соответственно. Большее количество кислорода, чем можно ожидать исходя из структуры демеглюмина хлорина Е6, возможно связано с присутствием адсорбированной воды в образце. Избыточным является и содержание углерода в поверхностных слоях частиц образца, что, по-видимому, связано с сохранившимися после синтеза углеродсодержащими соединениями.

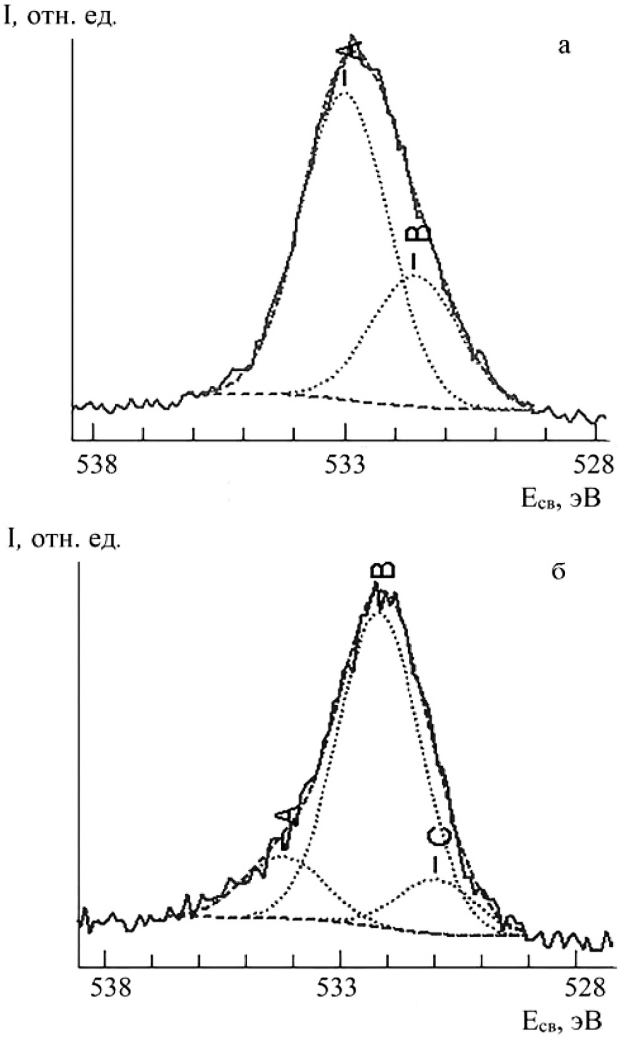

Рис. 5. Разложение спектральной линии O1s фотоэлектронного спектра димеглюмина хлорина Е6 (а) и комплексного соединения европия с хлорином Е6 (б)

В РФЭС-спектрах основного C1s-уровня образцов димеглюминовой соли хлорина Е6 (рис.6а) и комплексного соединения европия с хлорином Е6 (рис. 6б) наблюдаются линии 288,2, 286,6, 285,0 эВ и 288,7, 286,4, 285,0 эВ соответственно, обусловленные фотоэмиссией различных состояний углерода, находящихся в неэквивалентных положениях в молекуле: OCO, COC, CNC, CC, CH. Аналогичные значения C1s-состояний получены ранее для различных порфиринов и их комплексов с лантаноидами [28, 29].

РФЭС-спектры комплексного соединения европия с хлорином Е6 в области остовных N1s- и O1s-уровней (рис. 4б и 5б) значительно отличаются от спектра исходного лиганда (рис. 4а и 5а). В области

N1s-уровней остается характерная для порфиринов и их комплексных соединений двухпиковая структура с энергиями связи 400.4 и 398.4 эВ для азота в пиррольной и аза-группе соответственно (рис. 4б) [28, 29]. Наблюдаемые в РФЭС-спектре лишь две формы азота указывают на отрыв двух меглюминовых групп при комплексообразовании. При этом при комплекообразовании практически не изменяются энергии связи и соотношение форм соответствующих атомов азота.

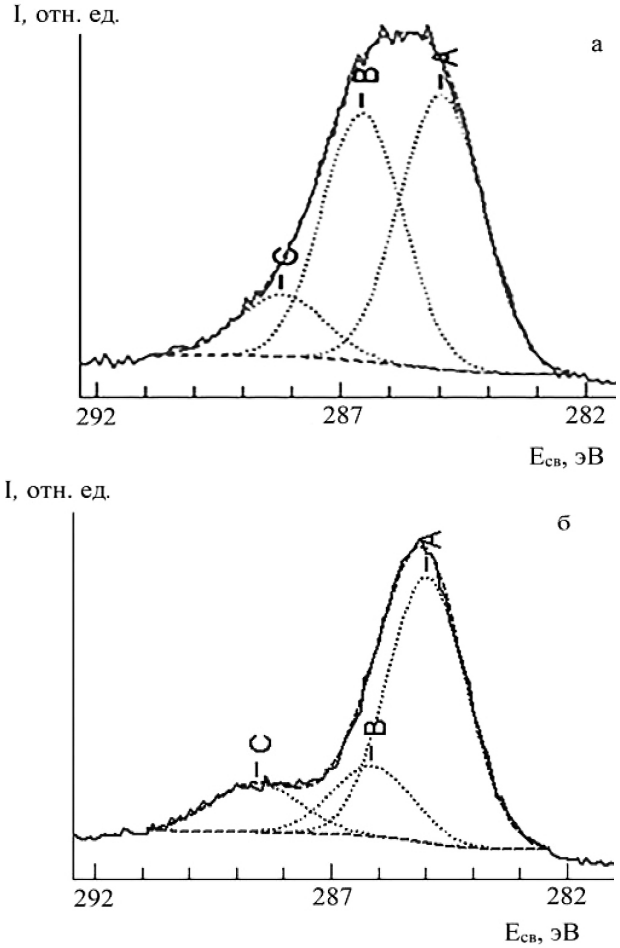

Рис. 6. Разложение спектральной линии C 1s фотоэлектронного спектра димеглюмина хлорина Е6 (а) и комплексного соединения европия с хлорином Е6 (б)

В РФЭС-спектрах комплексного соединения в O1s-уровней вместо двухпиковой появляется трехпиковая структура с энергиями связи 534.2, 532.2 и 531.0 эВ (рис. 5б), что свидетельствует об увеличении форм кислорода в комплексе по сравнению с исходным лигандом (рис. 5а).

РФЭС-спектры комплексного соединения европия с хлорином Е6 характеризуются наличием линии европия Eu 3d и Eu 4d (рис. 7а, б), энергии связи которого свидетельствуют о трехвалентном состоянии и сильном электроотрицательном ближайшем окружении типа N и/или O.

Присутствие в комплексе, по данным РФЭС, двух форм азота в пиррольной и аза-группе, аналогичных азотам в исходном лиганде, характеризует неэквивалентность связей Eu-N, а наличие в спектре O1s низкоэнергетической компоненты в области 531 эВ может указывать на координационную связь европия с кислородом.

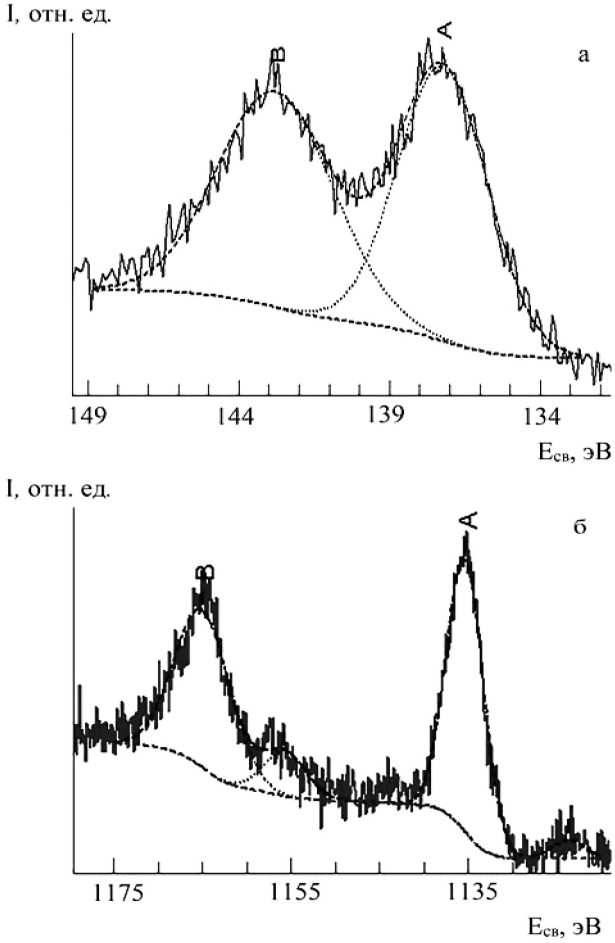

Рис. 7. Разложение спектральной линии Eu 4d (a) и Eu 3d (b) фотоэлектронного спектра комплексного соединения европия с хлорином Е6

Необходимым условием для эффективной работы препарата в методе ФДТ является перекрытие полос поглощения фотосенсибилизатора и полос излучения люминофора [4, 14-23]. В спектре поглощения используемого в медицине ФС Хлорина Е6 наблюдаются две широкие полосы с максимумами ~400 и 650нм (рис. 8, кривая 3), перекрывающиеся со спектром люминесценции Eu^{3+}, максимальная интенсивность которого приходится на $^5D_0$-$^7F_{1,2}$ переходы (рис. 8, кривая 2).

Следует отметить, что в области ~700 нм в спектрах люминесценции на полосу $^5D_0$-$^7F_4$ перехода иона европия может накладываться самая интенсивная полоса люминесценции хлорина Е6 (рис. 8, кривая 1).

Для исследования жизнеспособности клеток асцитной карциномы Эрлиха твердый комплекс Eu^{3+} с хлорином Е6 диспергировали в воде с образованием суспензии. Исследование проводили через 1 сутки контакта клеток с растворами комплексного соединения европия с ХЕ6 в диапазоне вносимых концентраций 12,5-400 мкг/мл с разведением в 2 раза,

в условиях отсутствия светового воздействия. Определено, что при таких условиях для раствора 100-400 мкг/мл EuXE6 жизнеспособность клеток менее 50 %, в то время как концентрации от 50 мкг/мл и ниже высокая жизнеспособность сохраняется (рис. 9).

Для клеток отрицательного контроля обнаружено 99,97±4,99 % жизнеспособности.

Получено рентгеноаморфное комплексное соединение европия (III) с хлорином Е6 с соотношением в нем Eu:XE6=1:1. С учетом сложного строения молекулы хлорина Е6, наличия в его составе нескольких координационных центров и свидетельствующей об образовании полимера значения молекулярной массы, можно предположить многообразие координации хлорина Е6 ионами Eu^{3+} четырьмя атомами азота порфиринового кольца и бидентатно и/или монодентатно координированными атомами кислорода карбоксильных групп хлорина Е6. Энергии связи европия в РФЭС-спектрах комплексного соединения европия с хлорином Е6 области Eu 3d- и Eu 4d-уровней свидетельствуют о его трехвалентном состоянии и сильном электроотрицательном ближайшем окружении типа N и/или O.

В спектре люминесценции комплексного соединения регистрируются характерные для иона Eu^{3+} полосы в области $^5D_0$-^7F_j (j=0, 1, 2, 3, 4) переходов. Максимум люминесценции Eu^{3+} приходится на $^5D_0$-$^7F_{2,4}$ переходы. Полосы люминесценции λ~400-700 нм частично перекрываются с полосами поглощения хлорина Е6, что приводит к увеличению интенсивности люминесценции при возбуждении УФ-светом и, следовательно, более эффективному генерированию реактивных форм кислорода.

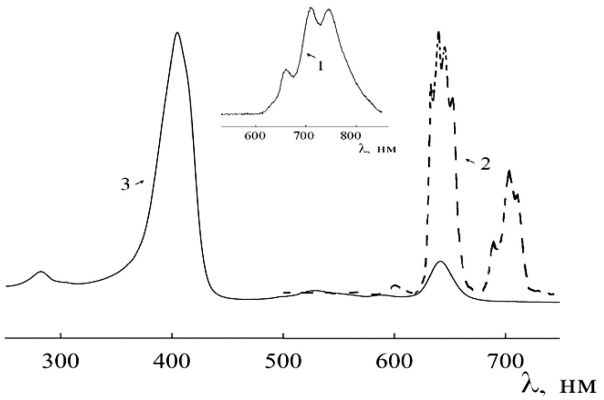

Рис. 8. Спектры люминесценции хлорина Е6 (кривая 1, вставка – увеличение); комплексного соединения с хлорином Е6 (кривая 2) (λ_{ex}= 406 нм, 300 К) и поглощения хлорина Е6 (кривая 3)

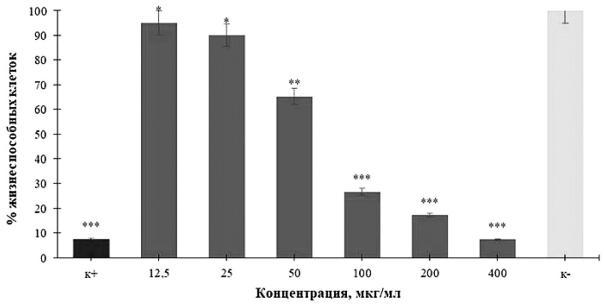

Рис. 9. Количество метаболически-активных клеток опухоли Эрлиха после суточного контакта с EuXE6 (темновая токсичность), ***p<0,001; **p<0,01)

Список источников

1. Correia J.H., Rodrigues J.A., Pimenta S., et al. // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 1332. doi: 10.3390/pharmaceutics13091332.
2. Niculescu A.G., Grumezescu A.M. // Appl. Sci. – 2021. Vol. 11, № 8. Article ID 3626. https://doi.org/10.3390/app11083626.
3. Gunaydin G., Gedik M.E., Ayan S. // Front Chem. – 2021. – Vol. 9. – P. 691. doi: 10.3389/fchem.2021.691697.
4. Кузнецов В.В. Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 98. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-98-105.
   Kuznetsov V.V. // Research and practice in medicine. – 2015. – T. 2, № 4. – P. 98. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-98-105.
5. Hillemans P., Garcia F., Petry K.U., et al. // J. Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 4, № 212. – P. 465. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107.
6. Ostanska E., Aebisher D., Bartusik-Aebisher D. // Biomed. Pharmacother. – 2021. – Vol. 137. – E111302. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111302.
7. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61, № 4. – P. 250. doi:10.3322/caac.20114.
8. Railkar R., Agarwal P.K. // Eur. urol. focus. – 2018. – Vol. 4. – P. 509. doi:10.1016/j.euf.2018.08.005.
9. Zhang Q., He J., Yu W., Li., et al. // SC Medicinal Chem. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 427. doi:10.1039/c9md00558g.
10. Bonett R. // Chem. Soc. Rev. – 1995. – Vol. 24. – P. 19.
11. Turubanova V.D., Balalaeva I.V., Mishchenko T.A., et al. // J. Immunoteher. Cancer. – 2019. – Vol. 7, № 1. e350. doi: 10.1186/s40425-019-0826-3.
12. Alzeibak R., Peskova N.N., Kutova O.M., et al. // Opera Med.Physiol. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 51. doi: 10.24412/2500-2295-2021-1-51-61.

13. Chizenga E.P., Abramse Y. // Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 12, № 7. e632. doi: 10.3390/pharmaceutics12070632.
14. Rani R., Malik P., Dhania S., et al. /// Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, № 1. E227. doi: 10.3390/pharmaceutics15010227.
15. Kaščáková S., Giuliani A., Lacerda S., et al. // Nano Research. – 2015. – Vol. 8. – P. 2373. https://doi.org/10.1007/s12274-015-0747-5.
16. Бахметьев В., Сычев М., Орлова А. и др. // Наноиндустрия. – 2013. – Т. 46. – № 8. – С. 46.
Bakhmetyev V., Sychev M., Orlova A., et al. // Nanoindustry. – 2013. – T. 46, № 8. – P. 46.
17. Shilov I.P., Gorshkova A.S., Rumyantseva V.D., et al. // Quantum Electron. – 2022. – Vol. 52, № 1. – P. 56. doi: 10.1070/QEL17966.
18. Шилов И.П., Румянцева В.Д., Алексеев Ю.В. и др. // Известия РАН. Серия физическая. – 2020. – Т. 84, № 11. – С. 1643. doi: 10.31857/S0367676520110253.
Shilov I.P., Rumyantseva V.D., Alekseev Yu.V., et al. // News of the Russian Academy of Sciences. Series physical. – 2020. – T. 84, № 11. – P. 1643. doi: 10.31857/S0367676520110253.
19. Шевченко О.В., Плехова Н.Г., Медков М.А. и др. // Журн. неорган. химии. – 2022. – Т. 67, № 9. – С. 1361. doi: 10.31857/S0044457X22090112.
Shevchenko O.V., Plekhova N.G., Medkov M.A., et al. // Rus. J. Inorg. Chem. 2022. V. 67. № 9. P. 1361. doi: 10.1134/S0036023622090112.
20. Im H.J., Lee W. S., Jeon M.Y., et al. Патент KR WO №2020138805. 16.12.2019.
21. Kascakova S., Refregiers M., Giuliani A. Патент FR WO № 2015059379 A. 30.09.2014.
22. Стеблевская Н.И., Медков М.А., Белобелецкая М.В. // Журн. неорган. химии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 327. doi: 10.31857/S0044457X20030174.
Steblevskaya N.I., Medkov M.A., Belobeletskaya M.V. // Rus. J. inorg. Chem. – 2020. – Vol. 65, № 3. – P. 329. doi: 10.1134/s0036023620030171.
23. Шевченко О.В., Коршунова О.В., Плехова Н.Г. Изучение цитотоксического действия молекулярного конъюгата на основе хлорина Е6 // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24, № 11. – С. 18-22.
Shevchenko O.V., Korshunova O.V., Plekhova N.G. Study of the cytotoxic effect of a molecular conjugate based on chlorin E6 // Medical and pharmaceutical journal "Pulse". – 2022. – T. 24, № 11. – P. 18-22.
24. Yu X., Pavlov D.I., Ryadun A.A., et al. // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – P. 7849. doi.org: 10.3390. molecules 27227849.
25. Bulach V., Sguerra F., Hosseini M.W. // Coord. Chem. Rev. – 2012. – № 256. – P. 1468. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.027.
26. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A – Theory and Applications in Inorganic Chemistry /6th Edition. John Wiley and Sons, Inc. N.-Y. 2009.
27. Зиминов А.В., Рамш С.М., Теруков Е.И. и др. // Физика и техника полупроводников. – 2006. – Т. 40, № 10. – С. 1161.
Ziminov A.V., Ramsh S.M., Terukov E.I., et al. // Physics and technology of semiconductors. – 2006. – T. 40, № 10. – P. 1161.
28. Nishimura N., Ooi M., Shimazu K., et al. // J. Electroanalyt. Chem. – 1999. – Vol. 473. – P. 75.
29. Можчиль Р.Н., Менушенков А.П., Ионов А.Н. и пр. // Макрогетероциклы. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 252. DOI: 10.6060/mhc141244m.
Mozhchil R.N., Menushenkov A.P., Ionov A.N., et al. // Macroheterocycles. – 2015. – T. 8, № 3. – P. 252. DOI: 10.6060/mhc141244m.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.10.2024.
The article was accepted for publication 12.10.2024.