

ФОТОХИМИЯ
И МАГНЕТОХИМИЯ

УДК 541.64:541.14:539.199

ВЛИЯНИЕ ДЛИНЫ ВОЛНЫ И ИНТЕНСИВНОСТИ ВОЗБУЖДАЮЩЕГО
СВЕТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО
КИСЛОРОДА ФОТОДИТАЗИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ПЛЮРОНИКА F-127
В МОДЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ФОТООКИСЛЕНИЯ

© 2021 г. А. С. Курьянова^{a,b,*}, А. Б. Соловьева^a, Н. Н. Глаголев^a, Н. А. Аксенова^{a,b}, П. С. Тимашев^{a,b}

^a Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, Москва, Россия

^b Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

*e-mail: kuryanovaanastasi@gmail.com

Поступила в редакцию 12.07.2020 г.

После доработки 12.07.2020 г.

Принята к публикации 30.07.2020 г.

Изучены активность и фотостабильность фотодитазина (ФЗ) в фотогенерации синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$) в модельной реакции фотоокисления триптофана в воде при возбуждении светом с $\lambda = 400$ нм и 660 нм при разных плотностях мощности света и влияние на этот процесс амфифильного полимера (АП) плюроника F-127. Показано, что наибольшие фотокаталитическая активность и фотостабильность фотодитазина в генерации $^1\text{O}_2$ наблюдаются при возбуждении светом с длиной волны 400 нм при средней плотности мощности излучения и введении в реакционную среду плюроника F-127. Отмечено, что на модельных реакциях можно “подбирать” фотосенсибилизаторы (ФС) системы (наличие АП, других добавляемых вместе с ФС систем) и характерные для каждого ФС режимы низкоэнергетических фотодинамических (ФД) воздействий на субстраты, наиболее благоприятных для реальной терапии, а именно, способствующих инициированию регенеративных, иммунных процессов.

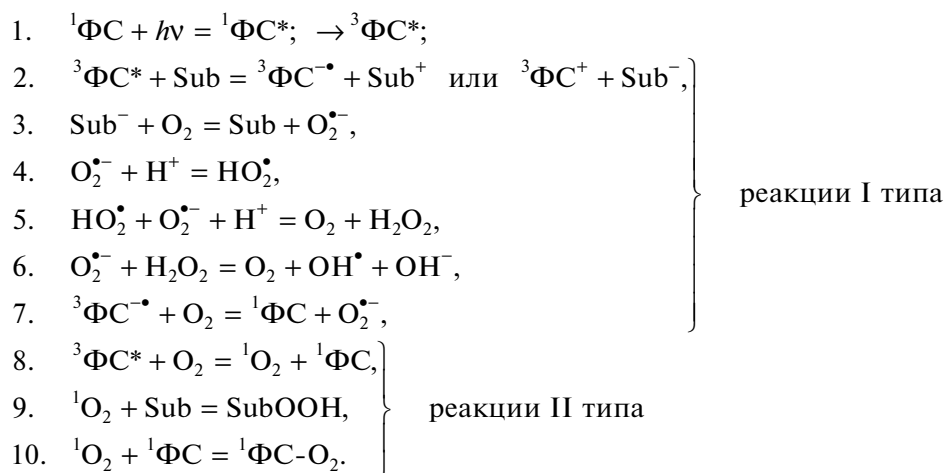
Ключевые слова: фотодитазин, фотосенсибилизированное окисление триптофана в водных растворах, плюроник F-127, плотность мощности света, фотодинамическая терапия

DOI: 10.31857/S0044453721060170

Процесс генерации синглетного ($^1\text{O}_2$) и других активных форм кислорода (АФК) возбужденными фотосенсибилизаторами (ФС) лежит в основе фотодинамической терапии (ФДТ) — метода лечения злокачественных опухолей, а также неонкологических локализованных инфекций (гнойных ран, пролежней, трофических язв) [1, 2]. Метод основан на введении фотосенсибилизирующего препарата в патогенные ткани организма с последующим облучением пораженных участков светом с определенной для каждого ФС длиной волны. Возбужденные молекулы фотосенсибилизаторов ($^3\text{ФС}^*$) способны инициировать фотохимические реакции двух типов [3]. Возможно непосредственное взаимодействие $^3\text{ФС}^*$ с биомолекулами (отрыв электрона или непосредственно атомов водорода), что ведет к образованию свободных радикалов, которые при взаимодействии с молекулярным кислородом, растворенным в тканях, образуют радикальные формы кислорода. В реакциях второго типа происходят перенос энергии от $^3\text{ФС}^*$ к молекулам кислорода и генерация активных форм кислорода (АФК), важ-

нейшие из которых, в первую очередь, синглетный $^1\text{O}_2$ кислород, а также анион-радикал супероксида (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^\bullet), а также пероксид водорода (H_2O_2) и органические пероксиды. На конечных этапах фотодинамического (ФД) воздействия оба типа фотохимических реакций приводят к деструктивным процессам в жизненно важных структурах клеток и их гибели [4]. Следует учитывать, что время жизни синглетного и других активных форм кислорода в клетке весьма мало (~ 1 мкс), и вследствие этого $^1\text{O}_2$ реагирует с окружающими молекулами на расстояниях не более 0.1 мкм от места генерации [5]. При этом синглетный кислород, помимо взаимодействия с молекулами субстрата, способен реагировать с молекулами фотосенсибилизатора, что ведет к разрушению системы сопряженных двойных связей, характерной для молекул используемых ФС, и дезактивации ФС (так называемый фотобликинг ФС) [6, 7].

Общая схема фотодинамического процесса может быть представлена в виде [8]:



Здесь ${}^1\Phi C^*$ и ${}^3\Phi C^*$ – возбужденные состояния ΦC , синглетное и триплетное соответственно; Sub – субстрат; ${}^-\Phi C$ и ${}^+\Phi C$ – анион и катион-радикал ΦC ; ${}^1\Phi C\text{-O}_2$ – окисленный (дезактивированный) ΦC .

Следует отметить, что ФДТ новообразований и локализованных инфекций подразумевает не только прямые воздействия на патологические ткани с некрозом или апоптозом пораженных клеток, но и фотоиндуцируемую динамику последующих регенеративных процессов. Такие процессы в условиях ФДТ инициируются локальной иммунной системой организма в тканях, приграничных с патологически развивающимися областями. В частности, было отмечено локальное повышение гуморального и клеточного иммунитета у онкологических больных при проведении фотодинамической терапии [9]. Было показано также, что в крови пациентов, получивших ФДТ, обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов (факторов роста) [10]. Эти результаты свидетельствуют об иммуностимулирующем действии ФДТ [11]. Именно по этой причине энергетические воздействия при ФДТ, в том числе при лечении инфицированных ран следует минимизировать до определенного уровня, чтобы инициировать, но не подавлять возможности регенеративных систем организма.

Для возбуждения фотосенсибилизаторов используют одну из полос поглощения ΦC в видимом или ближнем инфракрасном диапазоне спектра. При лечении опухолей используется красный (инфракрасный) свет, поскольку так называемое “окно прозрачности” биологических тканей заключено приблизительно между 600 и 1200 нм. Именно в этом диапазоне длин волн поглощение света биоконпонентами клеток не столь велико, и излучение проникает в биологические ткани, что делает возможным лечение достаточно глубоких пораженных тканевых структур [12, 13]. В то же время при ФДТ поверхност-

ных гнойных ран или других инфекционно-воспалительных процессов, где для эффективного лечения не требуется проникновения света в глубь тканей, возможно использование для фотозвозбуждения ΦC синне-зеленой области спектра, где, как правило, у фотосенсибилизаторов более интенсивные полосы поглощения. Это позволяет контролируемым образом понижать уровень световых воздействий при ФДТ и, тем самым, создавать условия для оптимального инициирования последующих регенерационных процессов [14].

Контролируемое понижение уровня световых воздействий при ФДТ связывается с возможным снижением до определенных значений концентрации фотосенсибилизаторов, что крайне важно и для снижения фототоксичности таких соединений. Кроме того, важно отметить, что тип гибели клеток (апоптоз/некроз) зависит не только от природы и концентрации ΦC , но и от дозы облучения [15]. Использование высоких доз световой энергии приводит к некрозу, в результате которого клетка набухает [16, 17], так что может теряться целостность цитоплазматической мембраны, и содержимое некротических клеток может попадать на соседние клетки, что приводит к развитию воспалительных процессов и гибели таких клеток (“эффект свидетеля”) [18, 19]. Некротические изменения в клетках провоцируют регионарную и системную реакцию. При проведении ФДТ с использованием низких доз световой энергии запускается, как правило, механизм апоптоза [20]. При этом клетка перестает функционировать, и происходит ее упорядоченная самоликвидация, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении цитоплазматической мембраны без выхода содержимого клетки в окружающую среду. Однако определенный оптимальный уровень ФД-воздействий, не подавляющих апоптоз, должен сохраняться. Поэтому одна из проблем ФДТ при минимально допустимом уровне ФД-

воздействий — использование оптимальных режимов (длины волны и дозы возбуждающего света) фотодинамических воздействий на патологические ткани, чтобы регенеративные системы организма могли проявлять свою активность в полной мере. Естественно, при допустимой минимизации ФД-воздействий будут минимизированы и процессы фотодеструкции ФС и максимально снижен уровень фототоксичности ФДТ.

В данной работе показано, что решение указанных проблем ФДТ частично может быть найдено на основе физико-химических исследований фотосенсибилизированного окисления модельных органических субстратов при использовании различных типов ФС-систем. При исследовании реакции окисления триптофана проведен сопоставительный анализ активности и фотостабильности фотодитазина (ФЗ) (одного из наименее токсичных ФС из используемых в клинической практике ФДТ в настоящее время) в фотогенерации $^1\text{O}_2$ при возбуждении светом разной мощности при $\lambda = 400$ и 660 нм (длины волн, соответствующие двум наиболее интенсивным полосам поглощения ФЗ в видимой области). При этом исследовано влияние плуроника F-127 (одного из наиболее известных амфифильных полимеров, используемых в лекарственных формах для ФДТ совместно с ФС [21]) на скорость процессов фотоокисления триптофана и фотодеструкции ФС. Ранее нами было показано [21], что совместное использование ФС с плуроником F-127 повышает активность ФС в 10–30 раз при фотовоздействии на культуры раковых клеток, а также в экспериментах *in vivo* при ФДТ опухолей поверхностной локализации и модельные раны у животных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве фотосенсибилизатора использовали N-метил-три-D-глюкаминовую соль хлорина e_6 (Фотодитазин, ФЗ), производство фирмы “Вета-Гранд”, Россия. Изучали фотокаталитическую активность ФЗ в зависимости от концентрации амфифильного полимера (АП) — плуроника F-127, $M = 12\ 600$ (фирма BASF, США).

Модельную реакцию фотоокисления субстрата — L,D-триптофана (Sigma-Aldrich, США) в воде проводили в кварцевой кювете (толщина $l = 1$ см) при предварительном перемешивании раствора, содержащего все компоненты реакции ($t \sim 15$ мин). Отсчет времени реакции начинали с момента включения освещения реакционной смеси. Время облучения варьировали (18–200 с). Освещение осуществляли с помощью светодиодного аппарата “АФС-Соларис” (ООО “Полироник”, Россия), снабженного светоизлучателями с $\lambda = 400$ и 660 нм. Кинетику процесса фотоокисления фиксировали по уменьшению оптической плотности

поглощения в УФ-спектре триптофана в воде ($\lambda = 280$ нм). Аналогичным образом следили за кинетикой процесса “фотодеградации” ФЗ по уменьшению оптической плотности полосы поглощения его в видимом спектре ($\lambda = 655$ нм). Электронные спектры поглощения (ЭСП) растворов снимали на спектрофотометре Cary50 (Varian, Австрия) (рис. 1).

При проведении реакций фотоокисления концентрация триптофана составляла 1×10^{-4} М, концентрации ФЗ — 2×10^{-6} и 5×10^{-6} М, концентрацию плуроника F-127 варьировали в диапазоне от 5×10^{-5} до 8×10^{-4} М. Определение наблюдаемой константы k_{obs} скорости фотоокисления триптофана на основе проводимых экспериментов осложнялось тем, что при включении светодиода в момент времени $t = 0$ одновременно с уменьшением концентрации $C^{TP}(t)$ триптофана в реакционной среде фиксировалось уменьшение концентраций $C^{PD}(t)$ фотодитозина соответственно. Для кинетики фотоокисления триптофана использовали следующее уравнение:

$$\frac{dC^{TP}(t)}{dt} = -kC^{TP}(t)C^{PD}(t). \quad (1)$$

Здесь k — константа скорости фотосенсибилизированного окисления триптофана, так что при $C^{TP}(0) \equiv C_0^{TP}$ получаем

$$C^{TP}(t) = C_0^{TP} \exp \left[-k \int_0^t C^{PD}(\tau) d\tau \right]. \quad (2)$$

В дальнейшем будем определять, прежде всего, наблюдаемую константу k_{obs}^{TP} скорости фотоокисления триптофана по уменьшению флуоресценции триптофана, анализируя линейный участок соответствующей кинетической зависимости, в течение которого окисляется $\sim 20\%$ количества триптофана в исходном растворе. При этом, как это следует из выражения (2), необходимо одновременно исследовать кинетику фотодеструкции ФЗ, т.е. фиксировать соответствующую зависимость $C^{PD}(t)$ при известной начальной концентрации $C^{PD} \equiv C_0^{PD}$ фотодитозина в реакционной среде. При исследовании таких зависимостей (они представлены ниже) было показано, что в исследуемом временном интервале $[0, \Delta t]$ фотоокисления триптофана и при выбранных концентрациях компонентов, участвующих в исследуемом процессе фотоокисления триптофана, интегральное выражение в показателе экспоненты (2) с достаточной точностью ($\sim 5\%$) может быть представлено в виде линейной зависимости от времени:

$$\chi(\Delta t) \equiv C_0^{PD} \int_0^{\Delta t} [C^{PD}(\tau)/C_0^{PD}] d\tau \approx C_0^{PD} \xi \Delta t, \quad (3)$$

с введением безразмерного коэффициента ξ , характеризующего относительную скорость фотодегградации фотосенсибилизатора в исследуемом временном интервале Δt проведения процесса [22].

Кинетика процесса окисления триптофана на указанном интервале представляется в виде:

$$\Delta C^{TP} \equiv C_0^{TP} - C^{TP}(\Delta t) = C_0^{TP} C_0^{PD} k \xi \Delta t. \quad (4)$$

Наблюдаемую константу k_{obs}^{TP} скорости фотоокисления триптофана представляем в виде, учитывая, что фиксируемая интенсивность фотолуминесценции триптофана пропорциональна его концентрации в рабочей ячейке:

$$k_{obs}^{TP} = \frac{\Delta I}{I_0 \Delta t}, \quad (5)$$

где I_0 и ΔI – соответственно интенсивность люминесценции триптофана (в приборных единицах, а.у.) и изменение этой интенсивности при фотоокислении за время Δt . Ниже нас будет интересовать эффективная константа k_{eff} скорости фотоокисления триптофана, приходящаяся на одну молекулу ПФС:

$$k_{eff} = k_{obs}^{TP} / C_0^{PD} \xi$$

с определением величины ξ при численном анализе в каждом конкретном случае.

Мы анализировали также константы k_d скорости фотодеструкции ФЗ, которые рассчитывали по линейному участку соответствующих кинетических кривых согласно: $k_d = \Delta C^{PD} / (C_0^{PD} \Delta t)$, где ΔC^{PD} – изменение концентрации фотодитазина при окислении триптофана за время Δt . Ошибка измерений получаемых данных обычно составляла ~10%.

С помощью измерителя средней мощности и энергии лазерного излучения ИМО-2Н определяли мощности (мВт) светового потока с длиной волны 400 и 660 нм, генерируемого светодиодным аппаратом “АФС-Соларис”, и вычисляли плотность мощности света, действующего на реакционную смесь. Плотность мощности излучения света рассчитывали по формуле: $P = W/S$, где W – мощность излучения на расстоянии 3 см между светом и кюветой (мВт), S – площадь облучаемой поверхности кюветы объемом 3 мл (см²). Кинетику процесса фотоокисления субстрата и фотодегградации ФЗ анализировали при трех различных плотностях мощности светодиода. Плотность P мощности (“Высокая”, “Средняя”, “Низкая”, табл. 1) подбирали таким образом, чтобы они находились в пределах значений стимулирующих доз низкоинтенсивного лазерного излучателя (от 0.5–9 мВт/см²) [23].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование фотокаталитической активности и фотодегградации ФЗ проводили при двух концентрациях C_{pz} фотодитазина (5×10^{-6} и 2×10^{-6} М) и облучении светом 400 и 660 нм при разных плотностях мощности световых потоков, условно обозначаемых как “высокая”, “средняя” и “низкая”. На рис. 2–5 приведены зависимости величины эффективной константы k_{eff} скорости фотоокисления триптофана в присутствии ФЗ и константы k_{pz} фотодегградации ФЗ от концентрации плюроника F-127, полученные при указанных концентрациях фотодитазина – 5×10^{-6} М (рис. 2 и 3) и 2×10^{-6} М (рис. 4 и 5).

Отметим основные особенности представленных на рис. 2–5 зависимостей для величин $k_{eff}(C^{Pl})$ и $k_d(C^{Pl})$ от концентрации C^{Pl} плюроника F-127 в реакционной среде.

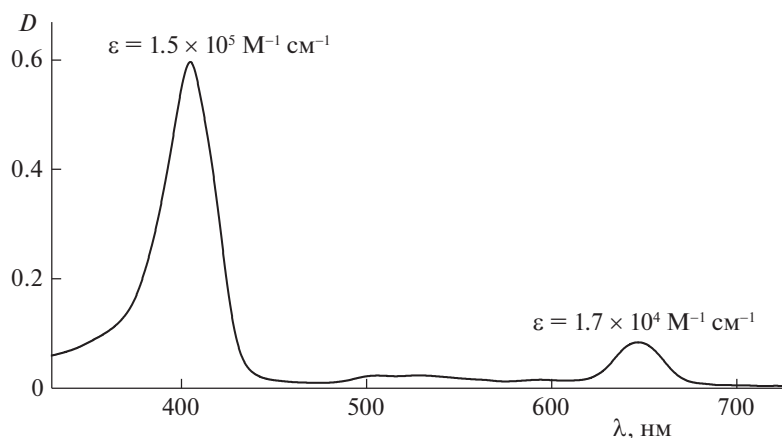


Рис. 1. Электронный спектр поглощения Фотодитазина $C = 5 \times 10^{-6}$ М в водном растворе.

1. Эффективные константы k_{eff} скорости фотоокисления триптофана при облучении светом с длиной волны 400 нм превосходят по величине соответствующие константы при воздействии на исследуемые системы излучений при 660 нм и обеих используемых в работе концентрациях ФЗ в реакционной среде для всех исследуемых концентраций плуроника F-127. Этот факт просто определяется большей эффективностью (величиной экстинкции) возбуждения молекул ФЗ в полосе поглощения ~ 400 нм, нежели в полосе возбуждения ~ 660 нм. При этом во всех случаях наблюдается очевидная зависимость – большей величине мощности воздействия соответствуют большие величины фиксируемых величин k_{eff} .

2. Все представленные зависимости $k_{\text{eff}}(C^{Pl})$ возрастают при введении плуроника F-127 в реакционную среду. При этом зависимости, полученные при меньшей концентрации фотодитазина $C_0^{PD} = 2 \times 10^{-6}$ М в реакционной среде и при воздействиях света с длиной волны 400 нм характеризуются максимумом при относительно малых $C^{Pl} \approx 1 \times 10^{-4}$ М значениях концентрации плуроника, который в большей мере проявляется при больших мощностях падающего света. В экспериментах при $C_0^{PD} = 5 \times 10^{-6}$ М такой максимум проявляется лишь при световых воздействиях с длиной волны 400 нм и наибольшей мощностью (6 мВт/см²). Во всех случаях зависи-

Таблица 1. Величины плотности мощности (P , мВт/см²) для светодиодных излучателей с $\lambda = 400$ и 660 нм, используемые для возбуждения ФЗ

λ , нм	Высокая	Средняя	Низкая
400	6.0	4.0	2.4
660	2.0	1.0	0.5

мости $k_{\text{eff}}(C^{Pl})$ выходят на постоянные значения при $C^{Pl} > 2 \times 10^{-4}$ М.

Для понимания такого характера зависимостей $k_{\text{eff}}(C^{Pl})$ необходимо рассмотреть полученные в наших экспериментах зависимости $k_d(C^{Pl})$. Для всех этих зависимостей характерно достаточно резкое падение величин $k_d(C^{Pl})$ в области малых значений C^{Pl} (от нулевых, при которых константы выгорания ФЗ максимальны, до 2×10^{-4} М). При последующем возрастании C^{Pl} зависимости $k_d(C^{Pl})$ изменяются слабо, т.е. введение в реакционную среду плуроника при концентрации $\sim 2 \times 10^{-4}$ М оказывается достаточным для эффективной защиты ФЗ от фотодеградаци, которая естественным образом связывается с воздействием молекул $^1\text{O}_2$, продуцируемых фотодитазинном. Известно [24], что при концентрациях выше 5×10^{-6} М плуроник F-127 в водных растворах образует мицеллы, и молекулы ФЗ, локализующиеся

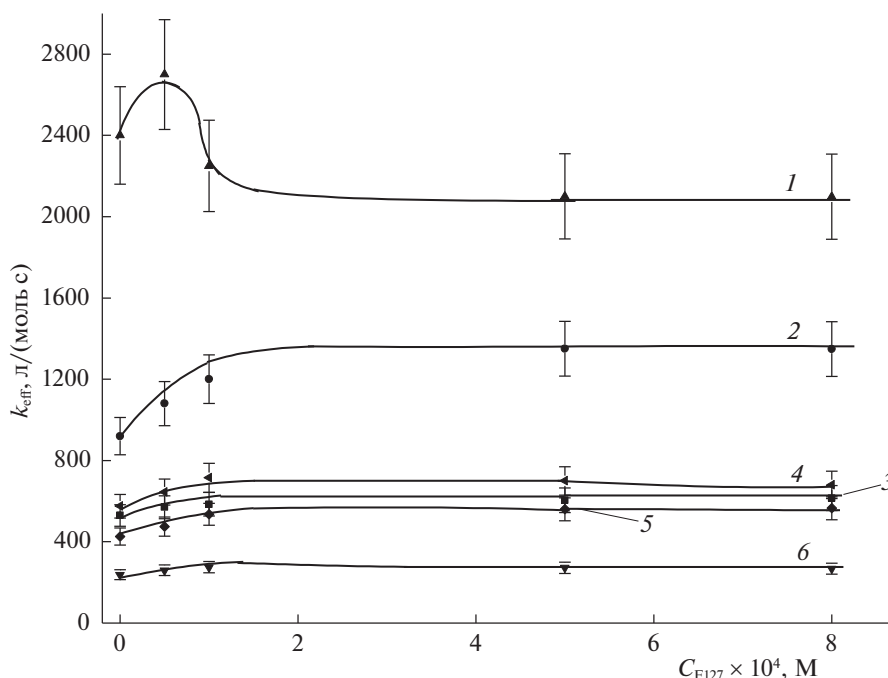


Рис. 2. Зависимости эффективной константы k_{eff} скорости фотоокисления триптофана (1×10^{-4} М) в присутствии ФЗ (5×10^{-6} М) от концентрации плуроника F-127 при разных плотностях мощности света и длинах волн падающего света (400 нм): 1 – 6, 2 – 4, 3 – 2.4 мВт/см²; (660 нм): 4 – 2, 5 – 1, 6 – 0.5 мВт/см².

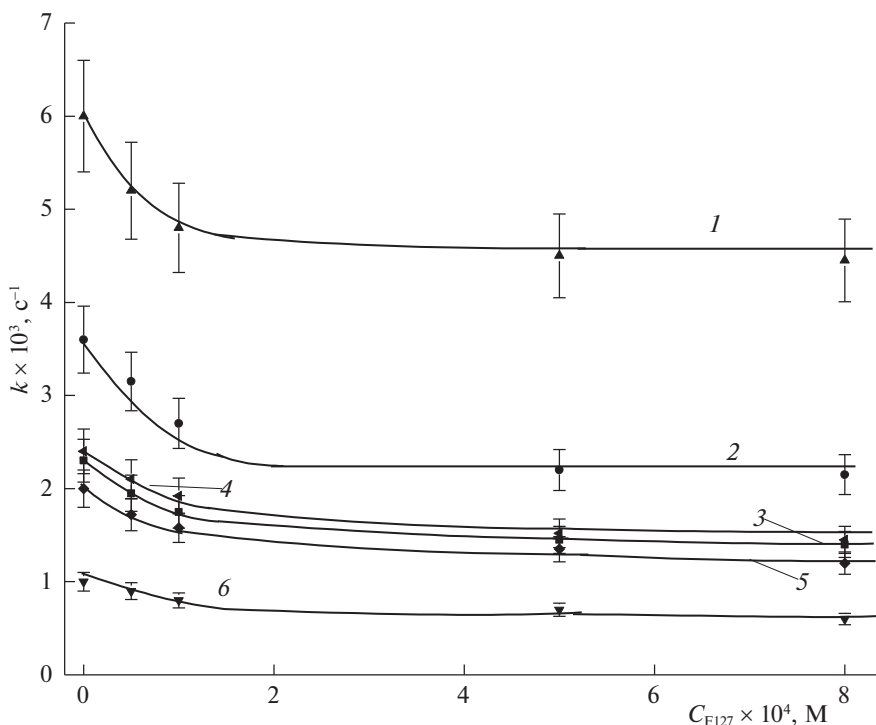


Рис. 3. Зависимости констант k_{pz} скорости фотодеградации ФЗ (5×10^{-6} М) от концентрации плуроника F-127 при различных плотностях мощности света с различными длинами волн света; обозначения см. рис.2.

во внешней, гидрофильной части таких мицелл и образующиеся координационные связи с фрагментами плуроника оказываются защищенными от разрушающего действия молекул $^1\text{O}_2$. Фактически эффективность фотосенсибилизирующего окисления молекул органических субстратов определяется тем, насколько молекулы субстрата окажутся локализованными вблизи молекул фотосенсибилизатора, чтобы синглетный кислород преимущественно атаковал молекулы субстрата и в меньшей степени — молекулы фотосенсибилизатора.

Как следует из сопоставления рис. 2 и 3, особенно кривых 1, соответствующих наибольшей мощности при облучении светом в полосе около 400 нм, сильное уменьшение константы деградации указывает на то, что защитные функции плуроника оказываются определяющими. Ранее было показано, что и ФЗ, и триптофан, в силу достаточной полярности своих молекул локализуются в верхней части мицелл плуроника в гидрофильной этиленоксидной “опушке” мицелл плуроника F-127 [24], причем молекулы ФЗ оказываются (особенно при меньших концентрациях) разнесенными на расстояния ~ 20 нм. В этих условиях вероятность фотодеградации “соседних” молекул ФЗ может быть малой, поскольку время жизни синглетного кислорода в водной среде составляет $\tau \sim 1$ мкс, и за такое характерное время частица (синглетного кислорода) в воде при грубых оценках (коэффициент диффузии $D \sim 10^{-8}$ см²/с) перемеща-

ется на характерное расстояние $l \sim \sqrt{2D\tau} \sim 1$ нм. В то же время молекулы субстрата (при достаточно большой их концентрации, $C^{TP} \sim 1 \times 10^{-4}$ М) в среднем локализуются на взаимных расстояниях $\sim 2-3$ нм, что и определяет большую вероятность взаимодействия синглетного кислорода именно с молекулами аминокислотного субстрата.

3. Формирование координационных связей ФЗ с фрагментами плуроника F-127 обуславливает разагрегирование молекул ФЗ, которые обычно формируют ассоциаты в достаточно концентрированных ($C > 5 \times 10^{-6}$ М) водных растворах. Согласно [24], размеры фиксируемых ассоциатов обычно невелики, $\sim 10-20$ нм. С этой точки зрения, интерес представляют зависимости $k_{\text{eff}}(C^{PI})$ при двух исследуемых концентрациях фотосенсибилизатора ($C_0^{PD} = 2 \times 10^{-6}$ и 5×10^{-6} М), полученные при воздействии света в полосе 400 нм и представленные на рис. 2 и 3 (кривые 1–3). Превышение эффективных констант $k_{\text{eff}}(C^{PI})$ окисления триптофана при разных значениях мощности светового воздействия в случае, когда концентрация ФЗ в растворе составляет $C_0^{PD} = 2 \times 10^{-6}$ М, в 1.5, 2.3 и 3 раза по сравнению с полученными при $C_0^{PD} = 5 \times 10^{-6}$ М, может указывать именно на дезагрегацию ассоциатов ФЗ при включении их в мицеллы плуроника. Поэтому

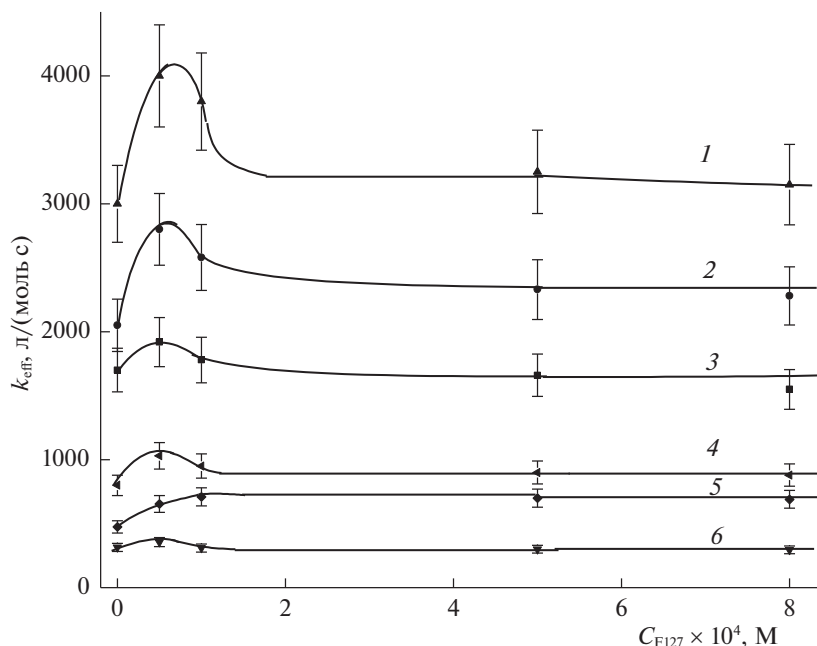


Рис. 4. Зависимости эффективной константы $k_{\text{эфф}}$ скорости фотоокисления триптофана (1×10^{-4} М) в присутствии ФЗ (2×10^{-6} М) от концентрации плуроника F-127 при различных плотностях мощности света с различными длинами волн света; обозначения см. рис. 2.

можно полагать, что такие ассоциаты ФЗ при солюбилизации в мицеллах плуроника уменьшают свой размер в 2–3 раза. Обычно полагается, что ФЗ при концентрациях в водных растворах, меньших 1×10^{-6} М, практически не агрегирован. Наши данные показывают, что при концентрациях 2×10^{-6} М небольшая степень агрегированности может еще оставаться.

Следует подчеркнуть, что эффект дезагрегированности молекул ФЗ при наличии в растворе плуроника F-127 удалось зафиксировать только на основе зависимостей $k_{\text{эфф}}(C^{Pl})$, полученных при воздействии света с длиной волны ~ 400 нм. На основе данных, полученных при воздействии света с $\lambda \sim 660$ нм, надежную информации на этот счет получить не удалось. Естественно связать такое заключение с существенно меньшей экстинкцией при таком воздействии на ФЗ и меньшими величинами мощности воздействия, используемыми в таких экспериментах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показано, что концентрации ФС, плотности мощностей излучения и длины волн света влияют на фотокаталитическую активность и фотодеградацию ФЗ в модельной реакции.

2. Значения эффективной константы $k_{\text{эфф}}$ скорости фотоокисления триптофана при облучении светом с длиной волны 400 нм в 1.5–3 раза выше, чем для аналогичных систем при воздействии света с длиной волны 660 нм при концентрациях

C_{pz} фотодитазина (5×10^{-6} и 2×10^{-6} М) в реакционной среде для всех исследуемых концентраций плуроника F-127. Данный результат связан с ЭСП фотодитазина, а именно с большим возбуждением молекул ФЗ в полосе поглощения с $\lambda \sim 400$ нм, нежели в полосе возбуждения с $\lambda \sim 660$ нм.

3. Показаны характерные зависимости констант фотодеградации ФЗ от концентрации плуроника в реакционной системе. Для всех этих зависимостей установлено резкое падение значений $k_d(C^{Pl})$ при концентрации плуроника $C^{Pl} = 0-2 \times 10^{-4}$ М и дальнейший выход на плато величин $k_d(C^{Pl})$ при последующем возрастании C^{Pl} . Увеличение концентрации плуроника ($> 2 \times 10^{-4}$ М) в реакционной системе эффективно защищает ФЗ от процесса фотодеградации, что показывает взаимосвязь процесса фоторазрушения ФЗ с фотокаталитической активностью ФС в модельной реакции, поскольку связывается с воздействием молекул 1O_2 , продуцируемых фотодитазином.

4. Показано, что амфифильный полимер плуроник F-127 способен повысить фотокаталитическую активность ФС систем в модельных реакциях фотоокисления триптофана в воде вследствие разогрегации ассоциатов ФЗ при включении их в мицеллы плуроника. Данный эффект зафиксирован только при воздействии света с длиной волны ~ 400 нм, что, вероятно, связано наибольшей плотностью мощности света и наибольшим коэффициентом экстинкции при данном воздей-

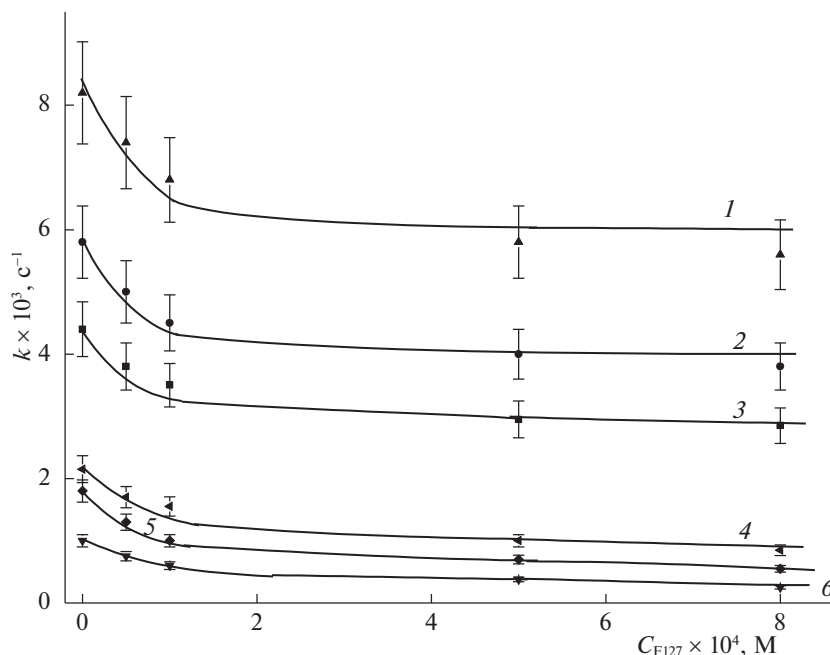


Рис. 5. Зависимости констант k_{pz} скорости фотодegradации ФЗ (2×10^{-6} М) от концентрации плуроника F-127 при различных плотностях мощности света с различными длинами волн света; 400 нм: (1) 6 мВт/см², (2) 4 мВт/см², (3) 2.4 мВт/см²; 660 нм: (4) 2 мВт/см², (5) 1 мВт/см², (6) 0.5 мВт/см².

ствии на ФС, чем при облучении светом с длиной волны 660 нм.

5. Данная модельная реакция позволит “подобрать” ФС системы (в присутствии или в отсутствие других компонентов) и характерные для каждого ФС режимы низкоэнергетических ФД-воздействий на субстраты, которые должны быть наиболее благоприятными для реальной терапии – инициирования регенеративных, иммунных процессов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания (№ 0082-2019-0012).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Juzeniene A., Nielsen K.P., Moan J.E. // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 2006. V. 25. P. 7.
- Brown S.B., Brown E.A., Walker I. // The Lancet Oncol. 2004. V. 5. P. 497.
- Красновский А.А. // Биофизика. 2004. Т. 49. № 2. С. 305.
- Jonson P.G., Bellnier D.A., Henderson B.W. // Photochem and Photobiology. 1993. V. 57. P. 50.
- Henderson B.W., Bellnier D.A. // Ciba Found. Symp. 1989. V. 146. P. 112.
- Wilkinson F., Helman W.P., Ross A.B. // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1995. V. 24. № 2. P. 663.
- McCaughan Jr.J.S. // Drugs & Aging. 1999. V. 15. P. 49.
- Plaetzer K., Krammer B., Berlanda J., Berr F. et al. // Lasers Med Sci. 2009. V. 24. P. 259.
- Canti G., De Simone A., Korbelik M. // Photochem. Photobiol. Sci. 2002. V. 1. P. 79.
- Allison R.R., Moghissi K. // Clin. Endosc. 2013. V. 46. P. 24.
- Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карлсон А. // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015. № 2. С. 9.
- Оптическая биомедицинская диагностика / Под ред. проф. В.В. Тучина. М.: Физматлит, 2007. Т. 1. С. 560. Т. 2. С. 368.
- Красников И.В., Привалов В.Е., Сетейкин А.Ю., Фотиади А.Э. // Вестн. СПбГУ. 2013. Сер. 11. Вып. 4.
- Solovieva A.B., Tolstih P.I., Melik-Nubarov N.S. et al. // Las.Phys. 2010. № 5. P. 1068–1074.
- Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. // Photochem. Photobiol. Sci. 2002. № 1. P. 1.
- Ding X., Xu Q., Liu F. et al. // Cancer Lett. 2004. V. 26. P. 43.
- Henderson B.W., Donovan J.M. // Cancer Res. 1989. V. 49. P. 6896.
- Henderson B.W., Owczarczak B., Sweeney J., Gessner T. // Photochem. Photobiol. 1992. V. 56. № 1. P. 513.
- Agarwal M.L., Clay M.E., Harvey E.J., Evans H.H. et al. // Cancer Res. 1991. V. 51. P. 5993.
- Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013. № 4. С. 19.
- Rudenko T.G., Shekhter A.B., Guller A.E., Aksenova N.A. et al. // Photochem. Photobiol. 2014. V. 90. P. 1413.
- Соловьева А.Б., Глаголев Н.Н., Аксенова Н.А. и др. // Журн. физ. химии. 2019. Т. 93. № 9. С. 1428.
- Беликов А.В., Скрипкин А.В. Лазерные биомедицинские технологии (часть 1). Учебное пособие. СПб.: СПбГУ ИТМО. 2008. 116 с.
- Zhientaev T.M., Melik-Nubarov N.S., Litmanovitch E.A., Aksenova N.A. et al. // Polymer Science. Ser. A. 2009. V. 51. № 5. P. 502.