

КООРДИНАЦИОННЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ

УДК 546.65.03+54.057+544.174+661.143

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ЕВРОПИЯ(III) С ФОТОДИТАЗИНОМ
ПО ДАННЫМ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ И ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

© 2020 г. Н. И. Стеблевская^а, *, М. А. Медков^а, М. В. Белобелецкая^а

^аИнститут химии ДВО РАН, пр-т 100-летия Владивостока, 159, Владивосток, 690022 Россия

*e-mail: steblevskaya@ich.dvo.ru

Поступила в редакцию 05.09.2019 г.

После доработки 31.10.2019 г.

Принята к публикации 31.10.2019 г.

По данным люминесцентной и ИК-спектроскопии изучено комплексообразование европия(III) с фотодитазином – фотосенсибилизатором в методе фотодинамической терапии. Люминесценция растворов европия с фотодитазином и твердого комплекса характеризуется полосами эмиссии в области спектра 400–700 нм, характерной как для комплексных соединений Eu^{3+} , так и для фотодитазина. Показано увеличение интенсивности люминесценции иона Eu^{3+} в красной области при комплексообразовании с фотодитазином. С учетом перекрывания полос люминесценции при 400–700 нм растворов с полосами поглощения фотодитазина при добавлении хлорида европия увеличивается передача энергии возбуждения фотодитазину. Комбинированный препарат из соли европия и фотосенсибилизатора – фотодитазина может быть использован для направленного подведения светового излучения к фотодитазину при возбуждении УФ-светом, что приведет к более эффективному образованию реактивных форм кислорода и может быть перспективным для использования в методе наружной фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодитазин, комплексы европия, люминесценция европия(III), фотодинамическая терапия

DOI: 10.31857/S0044457X20030174

ВВЕДЕНИЕ

Комплексные соединения редкоземельных элементов (РЗЭ) используются в аналитической практике для обнаружения микроколичеств последних, в технике при получении оптических, в том числе светотрансформирующих материалов, в качестве прекурсоров для синтеза ряда функциональных композитов с практическими свойствами, в медицине в качестве люминесцентных агентов для ранней диагностики и лечения некоторых патологий [1–5].

В методе фотодинамической терапии, применяемой при лечении поверхностно расположенных злокачественных новообразований [6–11], используется селективно накапливающийся в опухолевых клетках фотосенсибилизатор. При облучении опухоли светом фотосенсибилизатор начинает вырабатывать активный кислород (синглетный кислород, пероксиды, другие подобные соединения), уничтожающий клетки опухоли [9, 11, 12]. В качестве фотосенсибилизатора широко используется отечественный препарат фотодитазин (ФД) на основе глюкаминовой соли хлорина Е6 [11, 12]. Недостатком метода фотодинамической терапии является его ограничение для применения в лече-

нии полостных новообразований, поскольку видимый свет не способен проникать через ткани организма и, следовательно, не может активировать фотосенсибилизатор. Для преодоления этого недостатка было предложено [11] создать препарат, который наряду с фотосенсибилизатором включает коллоидный раствор нанолуминофора, испускающего под действием рентгеновского излучения видимый свет с длиной волны в области поглощения фотосенсибилизатора. После введения такого препарата в организм проводится локальное облучение злокачественной опухоли, при этом нанолуминофор преобразует излучение в видимый свет, необходимый для возбуждения флуоресценции фотосенсибилизатора и, как следствие, активации его фотодинамического действия на опухолевые клетки. В качестве нанолуминофоров были синтезированы образцы состава $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2:\text{Mn}^{2+}$ и $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2:\text{Eu}^{2+}$, обладающие малой токсичностью и наиболее высокой интенсивностью свечения при возбуждении жестким рентгеновским излучением с $\lambda = 0.12\text{--}0.31 \text{ \AA}$, что соответствует излучению медицинских терапевтических установок [11]. Для использования в составе медицинских препаратов при лечении онкологических заболеваний методом фото-

динамической терапии необходимы нанолуминофоры, излучающие в видимой области с $\lambda = 650$ и 400 нм [7, 9]. В качестве нанолуминофоров могут быть использованы синтезированные нами соединения на основе фосфатов, содержащие двух- и трехвалентный европий: метафосфат $\text{Eu}(\text{PO}_3)_3 \cdot \text{Eu}^{2+}$ и ортофосфат $\text{EuPO}_4 \cdot \text{Eu}^{2+}$ [12, 13]. Указанные люминофоры проявляют люминесценцию в области спектра от 400 нм, характерной как для Eu^{3+} (полосы ${}^5D_0 - {}^7F_j$ ($j = 0, 1, 2, 3, 4$)-переходов), так и для Eu^{2+} (полоса перехода $4f^6 5d^8 S_{7/2} \rightarrow {}^8S_{7/2}$) [14]. Ранее были изучены оптические свойства фотодитазина [12]. Однако для расширения возможностей фотодинамической терапии необходимы также сведения о механизме взаимодействия фотосенсибилизатора и вводимого в раствор нанолуминофора.

Цель настоящей работы – исследование комплексообразования европия(III) методами люминесцентной и ИК-спектроскопии с одним из используемых в методе фотодинамической терапии для лечения онкологических заболеваний фотосенсибилизаторов – фотодитазинном.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для исследования комплексообразования европия с ФД использовали водный раствор хлорида европия, концентрация $\text{Eu}(\text{III})$ в котором составляла $6,6 \times 10^{-3}$ моль/л. Исходный рабочий водный раствор ФД с концентрацией 5×10^{-3} моль/л готовили разбавлением концентрата “Фотодитазин для инфузий” 8×10^{-3} моль/л (ООО “Вета-Гранд”, Россия). Соотношение $\text{Eu} : \text{ФД}$ варьировали от $1 : 2,5$ до $10 : 1$. Синтез твердого комплексного соединения европия с фотодитазинном проводили при $\text{pH} 7-7,5$ и соотношении $\text{Eu} : \text{ФД} = 1 : 3$. Полученное соединение отфильтровывали и высушивали. Исследование соединения на дифрактометре D8 Advance “BrukerAXS” (Германия) в $\text{CuK}\alpha$ -излучении показало его рентгеноаморфность.

В каждом случае при добавлении определенных мольных количеств раствора Eu^{3+} к ФД регистрировали спектры люминесценции растворов при длине волны возбуждения $\lambda_{\text{ex}} = 406$ нм. Спектры люминесценции растворов и твердого образца при 300 К регистрировали на спектрофлуориметре Shimadzu RF-5301 PC. Выбор длины волны возбуждения люминесценции $\lambda_{\text{ex}} = 406$ нм был сделан по наиболее интенсивной линии после регистрации спектров возбуждения люминесценции образцов. ИК-спектры растворов и твердого образца, подготовленного в виде суспензии в вазелиновом масле на стекле KRS-5я, записывали при комнатной температуре на приборе Vertex 70 в области $4000-400$ cm^{-1} . Для исследования качественного и количественного элементного состава

и морфологии образцов применяли метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). СЭМ-изображения образцов получали на электронном сканирующем микроскопе высокого разрешения Hitachi S 5500 (Япония), который использует in-lens технологию для получения как сверхвысокого разрешения, так высокой чувствительности EDS-анализа. Микроскоп оборудован EDS-спектрометром и позволяет проводить рентгенофлуоресцентный анализ и картирование образца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексообразование европия(III) с ФД в растворе происходит в узком интервале pH – от 6 до 7 . При $\text{pH} < 6$ фотодитазин выпадает в осадок, в то время как гидролиз хлорида европия происходит при $\text{pH} 7,5-8$. Первоначальное значение pH исходного раствора ФД равно $8,9$. Для предотвращения образования при таком значении pH осадка гидроксида европия при добавлении к данному раствору водного раствора хлорида или нитрата европия pH рабочего раствора ФД довели до $6,5$ добавлением разбавленной соляной или азотной кислоты.

Данные о комплексообразовании европия с фотодитазинном можно получить при сравнительном изучении спектрально-люминесцентных характеристик полученных растворов и исходных соединений – хлорида европия и фотодитазина. Образование в растворе комплексных соединений европия с фотодитазинном подтверждается сравнительным изучением спектрально-люминесцентных характеристик ФД и иона Eu^{3+} . Следует отметить, что спектры люминесценции растворов соединений европия(III) по сравнению со спектрами твердых образцов отличаются обусловленной влиянием растворителя незначительной диффузностью. Кроме того, спектры люминесценции всех образцов регистрировали в идентичных условиях, что позволяет корректно использовать их для интерпретации. Европий в комплексных соединениях с неорганическими и органическими лигандами демонстрирует интенсивную люминесценцию красного цвета в области $550-700$ нм с $\lambda_{\text{max}} \approx 620$ нм [15, 16]. Ион Eu^{3+} имеет относительно простую картину расщепления ${}^5D_0 - {}^7F_j$ -уровней ($j = 0, 1, 2, 3, 4$) в поле лигандов, что позволяет использовать данные люминесценции для изучения образования комплексных соединений в растворе [15, 16]. При постепенном добавлении к раствору ФД водного раствора европия в различных мольных соотношениях происходят изменения в положении полос переходов и распределении интенсивностей полос в спектрах люминесценции иона Eu^{3+} . При этом в спектрах люминесценции растворов при увеличении соотношения $\text{Eu} : \text{ФД}$ от $3 : 1$ до

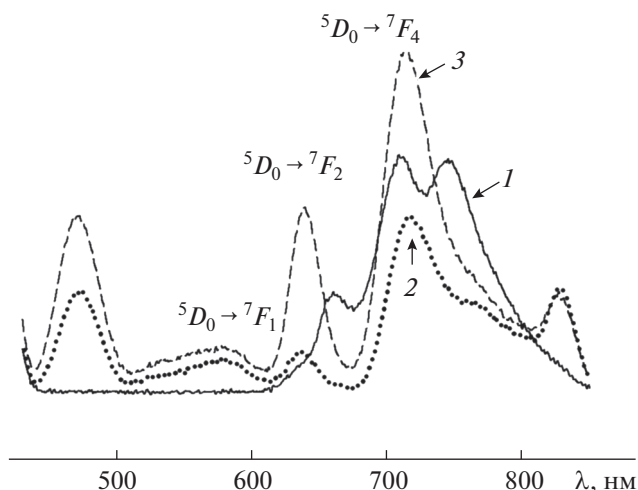


Рис. 1. Спектры люминесценции фотодитазина (1) и растворов европия с фотодитазинном: Eu : ФД = 5 : 1 (2) и 8 : 1 (3); ($\lambda_{\text{ex}} = 406 \text{ nm}$), 300 К.

10 : 1 регистрируются характерные для иона Eu^{3+} полосы в области ${}^5D_0-{}^7F_j$ -переходов ($j = 0, 1, 2, 4$). На рис. 1 для сравнения приведены спектры люминесценции растворов при соотношении Eu : ФД = = 5 : 1 и 8 : 1 и исходного фотодитазина.

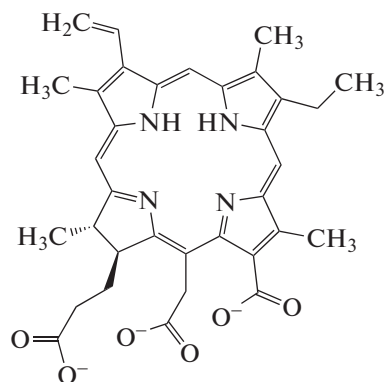
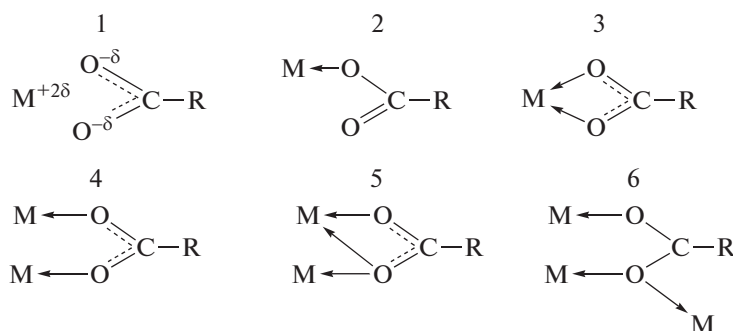


Рис. 2. Структурная формула фотодитазина.

Учитывая сложное строение молекулы ФД (рис. 2 [17]) и наличие в его составе нескольких координационных центров (шесть атомов кислорода в составе трех карбоксильных групп и четыре атома азота в порфириновом кольце), можно предположить многообразие его координации с ионами Eu^{3+} . Лиганды, содержащие карбоксильные группы, могут присоединяться к иону металла одним из следующих способов:



Согласно [18–21], наиболее вероятна бидентатная (циклическая или мостиковая) и тридентатная мостиково-циклическая координация карбоксилатного лиганда к лантанидам для реализации наиболее характерных для них КЧ 8–12. Осуществление той или иной координации при учете стремления РЗЭ к высоким КЧ зависит от количества карбоксильных групп. По мере увеличения числа карбоксильных групп, входящих в состав комплекса, их координация меняется от тридентатной мостиково-циклической к бидентатно-мостиковой, а затем к бидентатно-циклической и монодентатной [21]. Принимая во внимание, что для европия в комплексных соединениях КЧ > 6 [3, 15, 18], можно предположить возможность реализации в растворе разных способов присоединения ионов Eu^{3+} к ФД, в том

числе образование димерных или полимерных комплексов, в которых в качестве мостиковых групп выступают карбоксилат-ионы, координируясь к иону Eu^{3+} по типу 5 [19, 20]. Так, при изменении соотношения реагентов и температуры из реакционной смеси при pH 6 выделены [20] трис-хелаты европия с пиромеллитовой (1,2,4,5-бензолтетракарбоновой) кислотой (ПМ), содержащей в своем составе четыре COO^- -группы: $\text{Eu}_4(\text{ПМ})_3(\text{H}_2\text{O})_{16}$, $\text{Eu}_2(\text{ПМ})_3(\text{H}_2\text{O})_6$, $\text{Eu}_4(\text{ПМ})_3(\text{H}_2\text{O})_9(\text{L})_m$, где L – нейтральный лиганд: фенантролин (ФЕН), трифенилфосфиноксид (ТФФО), триизобутилфосфат (ТИБФ), трибутилфосфат (ТБФ), диметилформамид (ДМФА); $m = 1, 2, 3$ для ФЕН; $m = 1$ для ТФФО и ДМФА; $m = 3$ для ТИБФ и ТБФ. Молекулярные массы полученных полиядерных соединений, рассчитанные по содержанию конче-

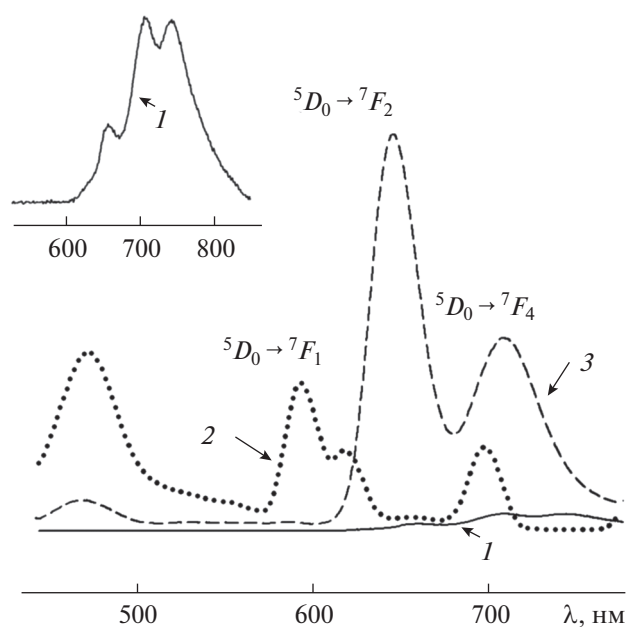


Рис. 3. Спектры люминесценции фотодитазина (1, вставка – увеличение); растворов хлорида европия (2) и европия с фотодитазинном $\text{Eu} : \text{ФД} = 10 : 1$ ($\lambda_{\text{ex}} = 406 \text{ нм}$, 300 К).

вых групп, имеют значения $(8-20) \times 10^3$. На молекулярную массу и состав полимера большое влияние оказывает соотношение исходных веществ. Полихелаты европия с пиромеллитовой кислотой наибольшей молекулярной массы получают при эквимольном соотношении реагентов.

Как уже отмечалось, для всех растворов европия(III) с ФД регистрируется характерная для иона Eu^{3+} люминесценция в области ${}^5D_0-{}^7F_j$ -переходов ($j = 0, 1, 2, 4$), максимум которой приходится на ${}^5D_0-{}^7F_{2,4}$ -переходы. Следует учесть также возможность образования в растворах фотодитазина с европием различных по составу комплексов при изменении соотношения $\text{Eu} : \text{ФД}$ от 3 : 1 до 10 : 1, что сказывается на изменении положения полос переходов и распределении их интенсивностей в отсутствие расщепления полос в спектрах люминесценции (рис. 1), а также в изменении относительной интенсивности люминесценции иона Eu^{3+} . При этом наибольшую относительную интенсивность люминесценции в равных условиях регистрации спектров показывают комплексы в растворах при отношении $\text{Eu} : \text{ФД} = 10 : 1$. Интенсивность полосы ${}^5D_0-{}^7F_2$ -перехода при $\lambda \sim 640 \text{ нм}$ в спектре люминесценции указанного раствора на три порядка больше, чем в спектре раствора хлорида европия. Таким образом, об образовании комплексных соединений европия(III) с фотодитазинном свидетельствуют не только значительные изменения в характере рас-

щепления штарковских компонент иона Eu^{3+} и в положении полос переходов по сравнению с этими характеристиками в спектрах люминесценции иона Eu^{3+} в водном растворе хлорида европия и исходного раствора фотодитазина, но и значительный рост относительной интенсивности люминесценции (рис. 3).

По данным РФА, выделенный из раствора комплекс европия(III) с фотодитазинном рентгеноаморфен. Энергодисперсионный спектр показывает наличие в составе комплекса четырех элементов: углерода, кислорода, азота и европия. Количество элементов в составе выделенного комплексного соединения составляет: С – 54.66 вес. % или 75.56 ат. %; О – 12.85 вес. % или 13.33 ат. %; N – 7.51 вес. % или 8.89 ат. %; Eu – 20.35 вес. % или 2.22 ат. %. ИК-спектр комплекса европия(III) с фотодитазинном существенно отличается от спектра исходного лиганда – ФД (табл. 1). Это отличие заключается в заметном сдвиге частот колебаний и изменении характера поглощения в области 480–1560 и 3100–3300 см^{-1} . По сравнению с ИК-спектром исходного фотодитазина в ИК-спектре комплекса европия с ФД в области 480–630 см^{-1} наблюдаются дополнительные полосы поглощения, обусловленные колебаниями связи $\text{Eu}-\text{O}$, деформационными колебаниями групп COO^- и $\text{C}-\text{CN}$ [21]. Дополнительные полосы поглощения и изменения в положении отдельных полос поглощения регистрируются также в области 770–1300 и 1540–1630 см^{-1} , что, вероятно, обусловлено изменениями валентных и деформационных колебаний колец ФД, групп CN^- , COO^- , $\text{C}=\text{N}$, металлоцикла в результате координации с ионом Eu^{3+} в комплексном соединении. Известно [22], что при образовании комплексных соединений РЗЭ с порфиринами с участием атомов азота происходит деформация порфиринового цикла, вызывающая сдвиг частот колебаний азомостиковых и пиррольных фрагментов. В ИК-спектре комплекса европия с ФД в области валентных симметричных колебаний $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ появляется полоса при 1406 см^{-1} , отсутствующая в ИК-спектре свободного фотодитазина. При этом положение полос $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ при 1306, 1377 и 1462 см^{-1} не изменяется. В ИК-спектре комплекса появляются дополнительные полосы поглощения при 1600 и 1631 см^{-1} , которые можно отнести к колебаниям $\nu(\text{C}=\text{O})$ карбоксильных групп. В этой области проявляются также колебания связи $\text{C}=\text{N}$ порфиринового цикла. Полоса $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ при 1564 см^{-1} в ИК-спектре свободного ФД при образовании комплекса европия с ФД сдвигается к 1544 см^{-1} . Сложная структура полос поглощения в области валентных асимметричных $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ (1500–1580 см^{-1}) и симметричных $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ (1300–1420 см^{-1}) колебаний связей ко-

ординированных карбоксильных групп [21] свидетельствует, по-видимому, о наличии химической неэквивалентности различных СОО-групп ФД в изучаемом соединении. Фотодитазин содержит четыре атома азота в составе $-\text{NH}-$ и $=\text{N}-$ групп. В области частот валентных колебаний этих групп, проявляющихся, согласно [21], в интервале $3200-3500 \text{ см}^{-1}$, в ИК-спектре комплекса наблюдаются изменения в положении полос ($3186, 3267, 3280 \text{ см}^{-1}$) по сравнению с ИК-спектром исходного фотодитазина ($3152, 3165, 3285 \text{ см}^{-1}$). Дополнительные полосы поглощения и изменения в положении отдельных полос в ИК-спектре комплекса европия(III) с ФД в области валентных и деформационных колебаний СОО⁻ и NH-групп фотодитазина свидетельствуют об участии этих групп в образовании связей с ионом европия. Приведенные в обзоре [23] структурные данные указывают на возможность образования лантанидами в комплексных соединениях с порфиринами, имеющими в боковых цепях карбоксильные группы, связей как с атомами азота порфиринового цикла, так и с атомами кислорода этих карбоксильных групп. Данные элементного анализа указывают на образование комплексного соединения европия с фотодитазинном в соотношении $\text{Eu} : \text{ФД} = 1 : 1$. С учетом вышесказанного и наиболее вероятных для лантанидов КЧ от 8 до 12 в полученном комплексном соединении может быть реализована координация европия четырьмя атомами азота и бидентатная координация атомами кислорода карбоксильных групп фотодитазина.

Сравнительный анализ спектрально-люминесцентных характеристик европия(III) в растворах в присутствии фотодитазина (рис. 3, кривая 3) и твердого образца комплексного соединения, выделенного из раствора при pH 7.3 и соотношении $\text{Eu} : \text{ФД} = 10 : 1$ (рис. 4а, кривая 1), показывает значительное сходство в положении полос переходов и интенсивностей линий по переходам ${}^5D_0-{}^7F_j$. При этом соотношение интенсивностей полос переходов между собой в сравниваемых спектрах люминесценции идентично. Основная доля энергии излучения европия приходится на ${}^5D_0-{}^7F_{1,2}$ -переходы. Интенсивность полос, соответствующих ${}^5D_0-{}^7F_1$ -переходу, на столько же порядков ниже интенсивности линий перехода ${}^5D_0-{}^7F_2$, как и ${}^5D_0-{}^7F_4$ -перехода. Следует отметить, что в области $\sim 700 \text{ нм}$ в спектрах люминесценции растворов и твердого образца помимо полос ${}^5D_0-{}^7F_4$ -перехода иона европия может проявляться самая интенсивная полоса люминесценции фотодитазина. Различия в спектрах люминесценции раствора и твердого образца комплекса наблюдаются лишь в характере расщепления полос переходов ${}^5D_0-{}^7F_j$ на компоненты в спектре твер-

Таблица 1. Важнейшие колебательные частоты (в см^{-1}) в ИК-спектрах фотодитазина и комплексного соединения европия с фотодитазинном

Фото-дитазин	Комплекс Eu с ФД	Отнесение
3285	3281	$\nu(\text{NH})$
3165	3267	
3152	3186	
	1631	$\nu(\text{C}=\text{O}) + \nu(-\text{N}=\text{N})$
	1600	$+ \nu(-\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{N})$ пиррольный фрагмент
	1545	$+ \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1564	1462	
1462	1406	$\nu(\text{C}-\text{O}) + \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
	1377	$+ \nu(\text{C}-\text{C}) + \nu(-\text{CH}_2)$
1377	1306	$+ \delta(\text{C}-\text{OH})$
1306	1242	$+ \nu_{\text{as}}(\text{CCN})$
1240	1194	$+ \delta(\text{C}-\text{H})$
	1155	$\nu(\text{C}-\text{C})$
1167	1119	$+ \nu(\text{C}-\text{C})$
	1080	$+ \rho(\text{CH}_3)$
1078	1065	$+ \delta(\text{NH}) + \nu(\text{CCN})$
	1028	$+ \delta(\text{C}-\text{OH})$
1028	985	
985	964	$\delta(-\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{N})$ пиррольный фрагмент
962		$\delta(\text{CH})$
914	895	
893	831	δ пиррольного кольца
847	804	$+ \delta(\text{CH})$
800		
769	721	$\delta(\text{C}-\text{CH})$
721	671	$+ \delta(\text{COO}^-)$
665	629	
611		$+ \delta$ хелатного кольца
604	565	$+ \nu(\text{M}-\text{O}) + \delta(\text{C}-\text{CN})$
579	511	
	486	
	478	
442		

дого образца комплексного соединения. Уширение полос ${}^5D_0-{}^7F_j$ -переходов в спектре люминесценции раствора связано с влиянием растворителя. В длинноволновой области $450-500 \text{ нм}$ в спектрах люминесценции и раствора, и твердого образца имеется полоса люминесценции, обусловленная, по-видимому, внутриконтинуальной

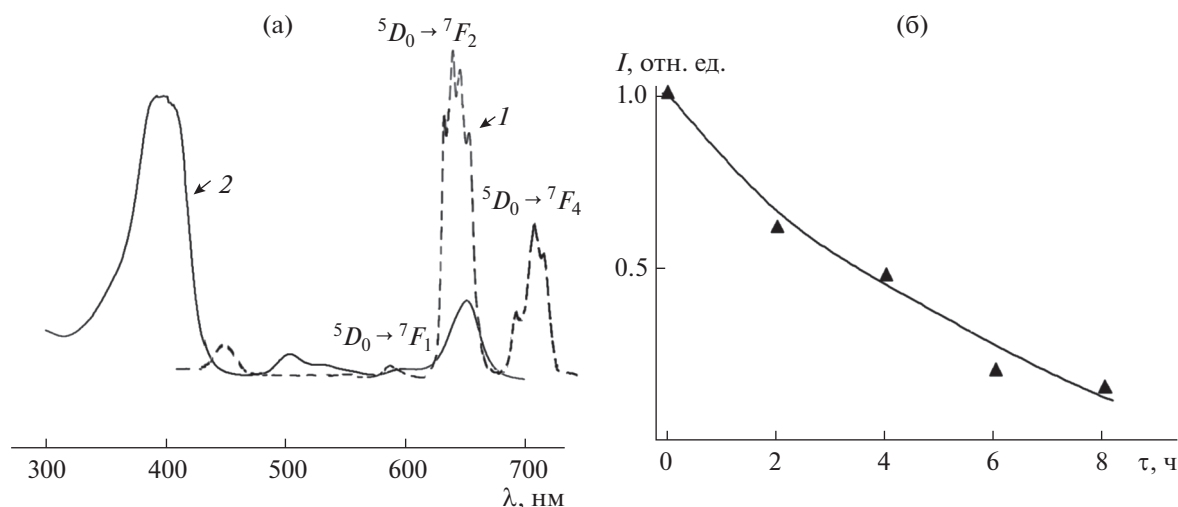


Рис. 4. Спектры (а) люминесценции твердого образца европия с фотодитазинном (I) ($\lambda_{\text{ex}} = 406$ нм, 300 К) и поглощения фотодитазина (2); зависимость относительной интенсивности полосы ${}^5D_0-{}^7F_2$ -перехода в спектре люминесценции иона Eu^{3+} в растворе с фотодитазинном (б) при возбуждении УФ-излучением ($\lambda_{\text{ex}} = 406$ нм, 8 ч, 300 К).

онными $f-f$ -переходами иона Eu^{3+} [16]. Таким образом, сравнение спектрально-люминесцентных характеристик раствора и кристаллического образца комплекса свидетельствует, по-видимому, об образовании в растворе комплексных соединений европия(III) в присутствии ФД.

В методе фотодинамической терапии длина волны излучения нанолюминофора должна быть близка к длине волны поглощения фотосенсибилизатора для обеспечения эффективной работы препарата [6–11]. Фотодитазин, широко применяемый в последнее время в медицинской практике фотосенсибилизатор, имеет полосы поглощения в области 350–700 нм (рис. 4а, кривая 2). При облучении фотодитазина светом с длиной волны $\lambda_{\text{ex}} = 406$ нм наблюдается люминесценция в области 650–800 нм с $\lambda_{\text{max}} = 680$ нм (рис. 3, кривая 1). С учетом перекрывания полос люминесценции $\lambda \sim 400$ –700 нм растворов (рис. 3, кривые 2 и 3) и кристаллического образца (рис. 4а, кривая 1) с полосами поглощения ФД (рис. 4а, кривая 2) при добавлении хлорида европия к фотодитазину увеличивается передача энергии возбуждения фотодитазину. Следует добавить, что значительное уменьшение интегральной интенсивности полосы ${}^5D_0-{}^7F_2$ -перехода в спектре люминесценции иона Eu^{3+} в растворе с ФД ($\lambda_{\text{ex}} = 406$ нм) наблюдается после 8 ч (рис. 4б) при облучении мягким γ -излучением от спектрометрического источника ${}^{60}\text{Co}$, активность которого по паспорту составляет 18.1 кБк. Кроме того, при диспергировании выделенного твердого комплекса европия(III) с ФД в воде образуется суспензия, что как раз необходимо для применения в методе фотодинамической терапии. Следовательно, такой комбинированный

препарат из соли европия в сочетании с фотосенсибилизатором – фотодитазин способен более эффективно генерировать реактивные формы кислорода, чем сам фотодитазин, и может быть перспективным для использования в методе наружной фотодинамической терапии. К тому же использование подобных препаратов приводит, как показано в [11], к уменьшению количества выживших после облучения опухолевых клеток в 12–16 раз по сравнению с контрольным образцом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексообразование европия с фотодитазинном при добавлении хлорида европия к фотодитазину подтверждается как ИК-спектроскопическим, так и сравнительным спектрально-люминесцентным исследованием. Об образовании комплексных соединений европия с фотодитазинном свидетельствуют не только значительные изменения в характере расщепления штарковских компонент иона Eu^{3+} и в положении полос переходов по сравнению с этими характеристиками в спектрах люминесценции иона Eu^{3+} в водном растворе хлорида европия и исходного раствора фотодитазина, но и значительный рост относительной интенсивности люминесценции. При постепенном добавлении к раствору фотодитазина водного раствора хлорида европия в различных мольных соотношениях происходят изменения в положении полос переходов и распределении интенсивностей полос в спектрах люминесценции иона Eu^{3+} . При этом в спектрах люминесценции растворов при увеличении соотношения $\text{Eu} : \text{ФД}$ от 3 : 1 до 10 : 1 регистрируются характерные для иона Eu^{3+} полосы в области ${}^5D_0-{}^7F_j$ -переходов

($j = 0, 1, 2, 3, 4$). Максимум люминесценции Eu^{3+} приходится на ${}^5D_0-{}^7F_{2,4}$ -переходы. Учитывая сложное строение молекулы ФД и наличие в его составе нескольких координационных центров (шесть атомов кислорода в составе трех карбоксильных групп и четыре атома азота в порфириновом кольце), можно предположить многообразие его координации с ионами Eu^{3+} . Полосы люминесценции ($\lambda \sim 400-700$ нм) растворов и твердого образца перекрываются с полосами поглощения фотодитазина, что приводит к увеличению передачи энергии возбуждения фотодитазину при возбуждении УФ-светом и более эффективному генерированию реактивных форм кислорода. Добавление хлорида европия к раствору фотодитазина может быть использовано для направленного подведения светового излучения к фотодитазину при возбуждении УФ-светом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Naо H.X., Chu Y., Yu Z.J. et al.* // Opt. Mater. 2017. V. 72. P. 8. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2017.04.013>
2. *Мешкова С.Б., Кирияк А.В., Топилова З.М. и др.* // Вестн. Харьк. ун-та. Вып. Химия. 2008. Т. 16. № 820. С. 59.
3. *Dobrokhotoва Zh.V., Fomina I.G., Aleksandrov G.G. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2009. V. 54. № 5. P. 668. [*Доброхотова Ж.В., Фомина И.Г., Александров Г.Г. и др.* // Журн. неорган. химии. 2009. Т. 54. № 5. С. 727.]
4. *Steblevskaya N.I., Belobeletskaya M.V., Medkov M.A. et al.* // Theor. Found. Chem. Eng. 2018. V. 52. № 4. P. 591. [*Стеблевская Н.И., Белобелецкая М.В., Медков М.А. и др.* // Хим. технология. 2017. № 2. С. 96.]
5. *Khol'kin A.I., Patrusheva T.N.* // Theor. Found. Chem. Eng. 2016. V. 50. № 5. P. 785. [*Холькин А.И., Патрушева Т.Н.* // Хим. технология. 2015. Т. 16. № 10. С. 576.]
6. *Кузнецов В.В.* // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 4. С. 98.
7. *Hillemans P., Garcia F., Petry K.U. et al.* // J. Obstet Gynecol. 2015. V. 4. № 212. P. 465. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.1107>
8. *Филоненко Е.В.* // Фотодинамическая терапия. 2014. № 1. С. 3.
9. *Agostinis P., Berg K., Cengel K.A. et al.* // CA Cancer J. Clin. 2011. V. 61. № 4. P. 250. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
10. *Гельфонд М.Л.* // Практическая онкология. 2007. Т. 8. № 4. С. 204.
11. *Бахметьев В., Сычев М., Орлова А. и др.* // Наноиндустрия. 2013. № 8. С. 46.
12. *Винниченко М.Я., Софронов А.М., Фирсов Д.А. и др.* // Научно-техн. ведомости СПбГПУ. Физ.-мат. науки. 2014. Т. 201. № 3. С. 110.
13. *Стеблевская Н.И., Медков М.А., Белобелецкая М.В.* Пат. RU № 2 651 028. Оpubл. 18.04.2018. // Бюл. изобр. 2017. № 11.
14. *Steblevskaya N.I., Belobeletskaya M.V., Ustinov A.Yu. et al.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. V. 64. № 2. P. 179. [*Стеблевская Н.И., Белобелецкая М.В., Устинов А.Ю. и др.* // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 2. С. 146.] <https://doi.org/10.1134/S0036023619020219>
15. *Золин В.Ф., Коренева Л.Г.* Редкоземельный зонд в химии и биологии. М.: Наука, 1980.
16. *Bunzli J.C.G., Eliseeva S.V.* // Chem Sci. 2013. V. 4. P. 1939.
17. *Жиентаев Т.М., Мелик-Нурбанов Н.С., Литманович Е.А. и др.* // Высокомолекулярные соединения. Сер. А. 2009. Т. 51. № 5. С. 757.
18. *Ионова Г.В.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2002. V. 47. № 4. P. 529. [*Ионова Г.В.* // Журн. неорган. химии. 2002. Т. 47. № 4. С. 601.]
19. *Кавун В.Я., Сергиенко В.И., Костин В.И. и др.* // Журн. неорган. химии. 1985. Т. 30. № 2. С. 341.
20. *Steblevskaya N.I., Medkov M.A., Belobeletskaya M.V.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2012. V. 57. № 7. P. 1045. [*Стеблевская Н.И., Медков М.А., Белобелецкая М.В.* // Журн. неорган. химии. 2012. Т. 57. № 7. С. 1119.]
21. *Nakamoto K.* Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A – Theory and Applications in Inorganic Chemistry. N.-Y.: John Wiley and Sons Inc., 2009.
22. *Зиминов А.В., Рамиш С.М., Теруков Е.И. и др.* // Физика и техника полупроводников. 2006. Т. 40. № 10. С. 1161.
23. *Bulach V., Sguerra F., Hosseini M.W.* Porphyrin lanthanide complexes for NIR emission // Coordination Chem. Rev. 2012. № 256. P. 1468.