
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547: 541.6:543.422

СТРУКТУРА И СВОЙСТВА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОРФИРИНОВ И ПОРФИРИН-ПОЛИМЕРНЫХ СИСТЕМ

© 2023 г. М. С. Захаров^{а, *}, Ю. В. Тертышная^{а, b}

^а ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4

^б ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»,
Россия, 117997 Москва, ул. Стремянный пер., 36

*e-mail: Imbapason@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 10.07.2022 г.

Принята к публикации 11.07.2022 г.

Обзор охватывает работы по синтезу порфиринов, в том числе амфифильных звездообразных, которые привлекают все большее внимания синтетиков. Обсуждается потенциал различных типов порфиринов, металлопорфиринов и их производных в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии. Показана связь между структурой порфиринов и их антимикробной активностью. В качестве перспективных композиционных материалов с бактерицидными свойствами рассмотрены системы полимер-порфирин на основе биоразлагаемых полиэфиров и иммобилизованных в их матрицу тетрафенилпорфиринов.

Ключевые слова: порфирин, фотодинамическая терапия, полимеры, фотосенсибилизатор, активная форма кислорода

DOI: 10.31857/S0514749223070017, **EDN:** HRZEDB

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

СИНТЕЗ ПОРФИРИНОВ И ИХ СОЛЕЙ

СИНТЕЗ ЗВЕЗДООБРАЗНЫХ ПОРФИРИНОВ

ПРИМЕНЕНИЕ ПОРФИРИНОВ В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

СИСТЕМЫ ПОЛИМЕР – ПОРФИРИН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие взгляд ученых привлекли органические соединения – порфирины, которые оказались уникальными катализаторами многих химических, электрохимических и фотохимических реакций, а также перспективными материалами для медицины при фотодинамической терапии (ФДТ) раковых заболеваний, иммунохимии и томографии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ), неинвазивный метод лечения рака, использует фотохимические взаимодействия между фотосенсибилизаторами (ФС), молекулярным кислородом и световым облучением определенной длины волны для генерации активных форм кислорода (АФК), особенно синглетного кислорода, которые вызывают окислительное повреждение опухолевой ткани и характеризуются быстрым выведением из организма [1].

Порфирины и их производные широко изучаются как потенциальные фотосенсибилизаторы первого поколения при ФДТ за счет их селективного накопления в отдельных злокачественных тканях, селективной колокализации светового облучения [2]. Однако первое поколение имеет серьезные недостатки, такие как: плохую растворимость; длительное время выведения из организма (5–6 недель), в это время больной должен находиться в затемненном помещении, чтобы не получить ожоги из-за фотосенсибилизации; вероятность травмирования здоровых тканей. В ходе поиска решений было создано второе ФС на основе хлоринов, баактериохлоринов, фталоцианинов и др. Данное поколение обладает длинноволновым поглощением в большинстве случаев. Однако у него существует такой же недостаток, как и у первого поколения ФС – невозможность селективного накопления в опухолевых клетках.

В настоящее время наибольшее внимание уделяется третьему поколению ФС, в котором фотосенсибилизаторы связаны с носителем, который обеспечивает селективную доставку в пораженной области, без повреждения здоровых клеток.

Порфирины находят применение и при лечении микробных поражений.

Большинство воспалительных заболеваний в организме человека провоцируют микроорганизмы. Растущая эволюция микробов и появление мультирезистентных микроорганизмов наносят ущерб общественному здоровью во всем мире [3, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам представляет собой глобальную угрозу, из-за которой ежегодно убивает примерно 50000 человек в Европе и США, а также тысячи людей по всему миру [5].

Бактериальные инфекции являются серьезной угрозой для здоровья, одной из основных причин смертности пациентов с хирургическими ранами или травматическими повреждениями [6, 7]. Проблема усугубляется еще и тем, что эти бактерии способны образовывать биопленки – сообщества микроорганизмов одного или нескольких видов, защищенные матриксом из экзополимеров, который они сами продуцируют. Бактерии в био-

пленках устойчивы к внешним воздействиям за счет сниженного метаболизма и наличия матрикса [8–10]. Внешняя оболочка биопленки служит щитом от вредных для микроорганизмов веществ. Помимо этого, внутри биопленки микроорганизмы размножаются и постоянно выделяют в нее новые порции клеток. Для борьбы с инфекцией приходится увеличивать дозы антибактериальных медикаментов, которые являются токсичными для организма и не могут полностью подавить развитие биопленки.

Кроме того, в последнее время из-за нерационального использования антибиотиков в медицине [6, 11] появляются бактериальные штаммы с большим разнообразием механизмов резистентности ко многим антибиотикам одновременно [12], что приводит к частой смене данных препаратов для лечения ряда бактериальных инфекций. Это делает антибиотикотерапию недостаточно эффективной в лечении бактериальных инфекций и обуславливает актуальность разработки новых эффективных подходов к борьбе с инфекционными заболеваниями [13]. Необходимо искать альтернативы для преодоления этой проблемы.

Сегодня большое внимание исследователей привлекает метод антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ). АФДТ – это новая стратегия лечения лекарственно-устойчивых инфекций [14]. Метод основан на использовании ФС, которые вводят в организм пациента и активируют световым излучением. Под действием энергии света происходит фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и свободных радикалов, которые приводят к гибели бактерий, накопивших ФС. Преимущество состоит в том, что она, в отличие от антибиотикотерапии, не приводит к возникновению резистентности у бактерий [15].

Кроме того, АФДТ является селективным, безболезненным и менее инвазивным методом, который может фокусироваться на нескольких целях, обеспечивая тем самым фоторазрушение объектов без образования фоторезистивных клеток [16].

Продемонстрирована восприимчивость к АФДТ многих патогенных микроорганизмов, в том числе устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий [6, 17]. АФДТ уничтожает бактерии в биопленках

как *in vitro*, так и *in vivo* [18]. Разрушение бактерий при АФДТ протекает стремительно, за секунды, в то время как действие антибиотиков может занять несколько часов или дней, что дает потенциальное преимущество в отношении быстро распространяющихся инфекций. Кроме того, лечение с помощью АФДТ можно начинать до того, как инфекционные агенты будут идентифицированы [19].

Преимущества антимикробной фотодинамической терапии вызвали интерес к разработке эффективных антимикробных фотосенсибилизаторов. Эффективный и селективный фотосенсибилизатор должен быстро поглощаться микробными клетками, хотя он также должен иметь низкое сродство к клеткам-хозяевам [20, 21]. Среди фотосенсибилизаторов, используемых для АФДТ, широко изучены порфирины, особенно их катионные производные [22], поскольку они уже доказали свою эффективность в качестве фотосенсибилизаторов против микроорганизмов, включая вирусы, бактерии и грибы [23–25].

На сегодняшний день существует потребность в получении порфиринов, обладающих необходимыми физико-химическими свойствами для конкретного процесса. До сих пор интерес к порфиринам увеличивается благодаря тому, что ученые продолжают синтезировать новые формы, которые могут использоваться в качестве катализаторов, хемосенсоров, полупроводников, красящих пигментов, фотосенсибилизаторов [26].

Авторы [27] написали обзор, посвященный порфиринполимерам, в котором представлены классификация, синтез, физико-химические свойства, методы идентификации, различные области применения и перспективного использования, начиная с материала в оптике, и заканчивая лекарственными препаратами.

Настоящий обзор охватывает работы, связанные не только с синтезом и свойствами порфиринов, но и их иммобилизацию в матрицу различных полимеров. Создание таких порфирин-полимерных систем позволяет расширить области применения как порфиринов, так и биоразлагаемых полимеров. Главными достоинствами биоразлагаемых полимеров являются биосовместимость и нетоксичность, поэтому они перспективны для ис-

пользования в медицине в качестве хирургических нитей и штифтов, для систем доставки лекарств, для производства микрокапсул.

СИНТЕЗ ПОРФИРИНОВ И ИХ СОЛЕЙ

В работе [28] был синтезирован новый порфириновый мономер 5-(4-акрилоилоксифенил)-10,15,20-трис(4-карбоксифенил) порфирилат цинка(II) (ZnАИФ-КФП) и соответствующая ему натриевая соль (ZnАИФ-КФП-Na).

Порфирин является аналогом хлорофилла; обе молекулы имеют жесткую структуру ядра, интенсивное поглощение в видимой области и сходные фотохимические свойства. Таким образом, порфириновые полимеры со спектрами поглощения в красной (длинноволновой) стороне в последние десятилетия привлекли значительное внимание к изучению искусственных светособирающих систем в водных средах. Авторы получили порфириновый мономер с карбоксильными группами и сополимеризован с акриламидом с образованием водорастворимых сополимеров со случайными и микроблочными структурами. Влияние самосборки сополимеров на фотофизические свойства порфириновых звеньев исследовали с помощью спектров поглощения ультрафиолетовой и видимой области и спектров излучения флуоресценции.

В данной работе осуществлен подход, представляющий собой новый путь сборки молекул порфирина с помощью полимерных цепей в водных средах, поскольку, как известно, порфирины плохо растворяются в водных средах.

Исследования полимера показали, что в сополимерах порфирина и амидоакрила растворимость порфирина значительно улучшалась за счет водорастворимых амидоакриловых звеньев в полимерных цепях. Кроме того, в полимерных каркасах были закреплены порфириновые ассоциативные комплексы с поглощением и излучением в длинноволновой области, особенно для микроблочного сополимера. Насколько известно, это одно из первых наблюдений такого поглощения или испускания порфириновых ассоциативных комплексов в водорастворимых полимерах. Следовательно, водорастворимые сополимеры, содержащие порфириновые звенья, могут быть перспективными материалами для создания искусственных светособирающих систем в водных средах.

В работе [29] представлен синтез следующих водорастворимых порфиринов: мезо-тетрафенилпорфирина тетрасульфоната (S4): (ТФПС4, **1**), его никелевые (ТФПNiS4, **2**) и цинковые комплексы (ТФПZnS4, **3**), а также мезо-тетрафенилпорфирин тетрасульфонат (ТНПС4, **4**) его комплексы Zn (ТНПZnS4, **5**) и тетрапиридилэтилацетатпорфирины (ТРуЭАцП, **6**) и их комплексы Ni и Zn (ТРуЭАцПNi, **7**; ТРуЭАцПZn, **8**). Проведено сравнение изученных фотофизических свойств поглощения, излучения флуоресценции и фотохимической характеристики генерации синглетного кислорода и свободных радикалов кислорода синтезированными порфиринами в зависимости от химической структуры.

Фотохимическая характеристика показала, что на механизмы дезактивации молекулой возбужденного состояния влияет как присутствие металлов, так и структура порфиринов. Определение АФК показало, что комплекс с фотосенсибилизирующими характеристиками II типа (переход в возбужденное синглетное состояние кислорода) составляет **1**, **2** и **6**, а I типа (образование свободных радикалов кислорода) – **3**, **8** и **4**. Было замечено, что координация с диамагнитными металлами способствует образованию свободных радикалов, в то время как комплекс без металлов имеет тенденцию производить синглетный кислород. Без облучения не наблюдалось образования свободных радикалов (темный контроль).

Из табл. 1 видно, что порфирины **3**, **8** и **4** с большей эффективностью продуцируют свободные

радикалы. Эффективность получения свободных радикалов связана с большим средним временем жизни триплетного состояния, характерного для фотосенсибилизаторов с диамагнитными металлами, такими как цинк.

Наблюдается низкий уровень образования свободных радикалов у ТРуЭАцПNi комплекса, что может быть связано с присутствием ионов никеля. Для исследования влияния периферического заряда в каждом из комплексов **1–8** проводили сравнение результатов жизнеспособности (рис. 1).

Фотоиндуцированная антибактериальная активность была тесно связана с эффективностью образования АФК и низкомолекулярной деформацией. Комплексы **1–3** проявляли наибольшую антибактериальную активность (более низкая жизнеспособность). Комплексы **1** и **2** демонстрируют высокий квантовый выход (табл. 1) и умеренную продукцию свободных радикалов (табл. 2). Комплекс **3** обладает высокой эффективностью в продуцировании свободных радикалов и умеренный квантовый выход.

Комплекс **7**, несмотря на свои низкие выходы АФК из-за его планарности, объясняет свою умеренную антимикробную активность, в то время как комплекс **8** преодолевает свою деформацию с высокой продукцией свободных радикалов (табл. 1). Наконец, низкая клеточная активность комплексов **4–6** связана как с низкой эффективностью АФК, так и с их большой структурной деформацией.

Таблица 1. Производство свободных кислородных радикалов порфиринов (1–8) в зависимости от количественного определения H_2O_2 в хемилюминесцентном анализе

Порфирины	$[\text{H}_2\text{O}_2]$ (моль $^{-1}\pm\sigma$) $\times 10^{-4}$	(моль H_2O_2 /моль порфиринов) $\pm S$
ТФПС4 (1)	1.04 $\pm$ 0.08	3 $\pm$ 1
ТФПNiS4 (2)	1.26 $\pm$ 0.08	3.8 $\pm$ 0.2
ТФПZnS4 (3)	330 $\pm$ 20	999 $\pm$ 63
ТНПС4 (4)	2.3 $\pm$ 0.1	6.9 $\pm$ 0.4
ТНПZnS4 (5)	0.42 $\pm$ 0.03	1.2 $\pm$ 0.1
ТРуЭАцП (6)	1.4 $\pm$ 0.1	4.1 $\pm$ 0.5
ТРуЭАцПNi (7)	0.27 $\pm$ 0.02	0.80 $\pm$ 0.05
ТРуЭАцПZn (8)	62 $\pm$ 1	186 $\pm$ 4

Результаты, полученные в данной работе, показывают прямую связь между структурой порфиринов и антимикробной активностью. Для более глубокого понимания этой взаимосвязи требуются дальнейшие исследования, ориентированные на клеточные механизмы.

В течение последних десятилетий порфирины, используемые для ФДТ, являются перспективными соединениями для терапии рака. Порфирины как фотосенсибилизаторы при воздействии света соответствующей длины волны продуцируют высокоактивные формы кислорода (АФК), которые индуцируют эффективное и избирательное разрушение пораженных тканей без повреждения окружающих нормальных тканей. Однако такие недостатки, как молекулярная сложность, самозатухание, фототоксичность для кожи, вызванная гидрофобностью существующего агента, и неселективность значительно ограничивают его применение *in vivo*.

В последние годы все больше сообщается об исследованиях о звездообразных амфифильных полимерах, используемых для доставки порфирина, поскольку амфифильная полимерная оболочка может ингибировать самозатухание порфиринового ядра. Из-за склонности звездообразных амфифильных порфириновых полимеров к комплексообразованию исследования ограничены, а синтез затруднен.

К настоящему времени исследования, направленные на синтез контролируемой молекулярной массы и четко определенной архитектуры звез-

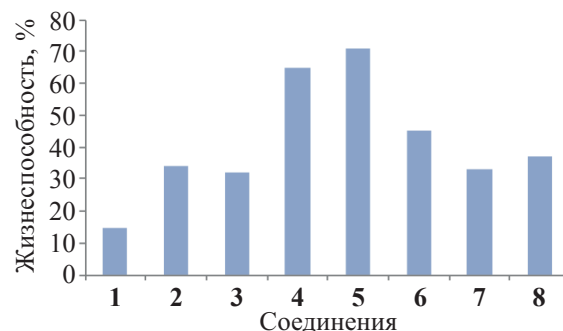


Рис. 1. Анализ жизнеспособности клеток основан на количественном определении АТФ после облучения (30 мин) культур кишечной палочки при 250 ммоль/л комплексов 1–8

дообразных блок-сополимеров с порфириновыми ядрами, были расширены. Например, в статье [30] рассмотрен синтез порфириновых олигомеров с нелинейной, линейной и координационной структурой.

Особый интерес представляют комплексы порфиринов с палладием с интенсивными электронными спектрами поглощения, величина которых может быть использована для преобразования первичного диагностического отклика в аналитический оптический сигнал сенсора, а также способные флуоресцировать, что позволяет использовать их в качестве фотосенсибилизаторов. Поэтому в работе [31] осуществлен синтез 5,10,15,20-тетракис(3,5-дибромфенил)порфирина [1, $H_2(3,5-BrPh)P$] и 5,10,15,20-тетракис(4-метокси-3-бромфенил)порфирина [2, $H_2(4-MeO-3-BrPh)P$] и спектрофотометрическим методом исследова-

Таблица 2. Квантовые выходы (U_Δ) и количественное определение синглетного кислорода порфиринами 1–8

Порфирины	U_Δ	$[^1O_2]$ (моль/литр)	моль (1O_2)/моль порфиринов
ТФПIS4 (1)	0.620	9.04×10^{-6}	120.59
ТФПNiS4 (2)	0.918	1.34×10^{-5}	178.48
ТФПZnS4 (3)	0.142	2.07×10^{-6}	27.65
ТНПIS4 (4)	0.053	7.80×10^{-7}	10.40
ТНПZnS4 (5)	0.065	9.48×10^{-7}	12.65
ТРyЭAcП (6)	0.768	1.12×10^{-5}	149.31
ТРyЭAcПNi (7)	0.167	2.43×10^{-6}	32.45
ТРyЭAcПZn (8)	0.033	4.77×10^{-7}	6.36

ны их комплексообразующие свойства по отношению к Pd^{2+} в ацетонитриле при 308–328 К.

СИНТЕЗ ЗВЕЗДООБРАЗНЫХ ПОРФИРИНОВ

В работе [32] были синтезированы звездообразные блок-сополимеры поли(L-лактид)-b-поли(этиленгликоль) (ПЛА-б-ПЭГ) с порфириновыми ядрами. Структура этого нового сополимера была тщательно изучена с помощью ЯМР, гель-проникающей хроматографии (ГПХ), ИФ-спектроскопии и рентгеновской дифракции (РД).

Амфифильные сополимеры могут самособираться с образованием мицелл, используемых в качестве фотосенсибилизаторов. Самосборка полученного звездообразного сополимера с порфириновой сердцевиной в мицеллоподобные структуры обеспечивает большой потенциал использования этого материала для систем доставки лекарств. Гидрофобный химиотерапевтический агент доксорубин (ДОКС), широко используемый противоопухолевый препарат, может быть инкапсулирован в центральную область мицеллы. Сополимер ПЛА-б-ПЭГ демонстрирует высокий выход синглетного кислорода при воздействии видимого света и высокие квантовые выходы флуоресценции, и может быть использован для систем доставки химиотерапевтических препаратов.

В работе [33] были успешно получены новые и хорошо определенные звездообразные порфириновые поли(L-лактид)-b-поли(глюконамидоэтил-метакрилат) (ПЛА-б-ПГАМА) блок-сополимеры. Структура этого блок-сополимера была тщательно изучена методами ЯМР, гель-проникающей хроматографии (ГПХ) и дифференциальной сканирующей

калориметрии (ДСК). При облучении ПЛА-б-ПГАМА проявляет эффективную генерацию синглетного кислорода и указывает на высокие квантовые выходы флуоресценции, поэтому может быть использован для систем доставки химиотерапевтических препаратов.

Была исследована жизнеспособность клеток порфиринового гликополимера ПЛА-б-ПГАМА, включая как цитотоксичность, так и фототоксичность (рис. 2). Из рисунков видно, что цитотоксичность ПЛА-б-ПГАМА против клеток Cos-7 (линия клеток почек африканской зеленой обезьяны) была очень низкой и при более длительном времени облучения раковые клетки погибают.

Порфириновые звездообразные блок-сополимеры ПЛА-б-ПГАМА обеспечивают потенциал для целенаправленной ФДТ, улучшают физические, биоразлагаемые и биосовместимые свойства биоматериалов на основе ПЛА. Однако есть недостаток: из-за низкой концентрации ПЛА-б-ПГАМА противоопухолевый эффект нуждается в улучшении.

В работе [34] синтезирован термочувствительный амфифильный звездообразный порфириновый поли(L-лактид)-блок-поли(N-изопропилакриламид) – блок-сополимер ПЛА-ПНИПАМ. ПЛА-ПНИПАМ – порфирин-центрированный звездообразный блок-сополимер, содержащий гидрофобный поли(лактид) (ПЛА) и гидрофильный поли(N-изопропилакриламид) (ПНИПАМ) в качестве нанофотосенсибилизатора (НФСС) для потенциального таргетного терапевтического агента.

ПЛА – биомедицинский термопластичный полимер. Гидрофобные блоки амфифильных сополимеров в НФСС обладают нетоксичны, биосовместимы и биodeградируемы. ПНИПАМ является широко исследованным биосовместимым сополимером для получения термически чувствительных полимеров в биологических и медицинских областях.

Исследования проводились на основе результатов ЯМР, ИК спектров и гель-проникающей хроматографии (ГПК). Агрегаты с различной морфологией могут быть получены путем регулирования массовой доли блока ПНИПАМ и блока полилактида с порфириновым ядром за счет уменьшения

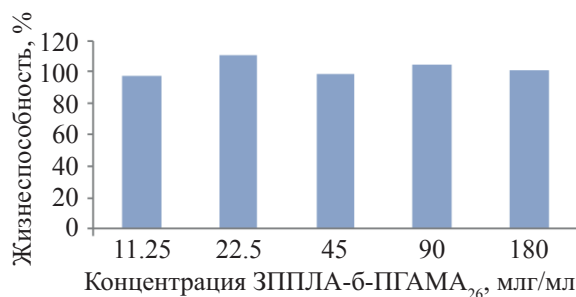


Рис. 2. Искусственная цитотоксичность ПЛА-б-ПГАМА₂₆ в различных концентрациях по отношению к клеткам COS-7 после 24-часовой инкубации

отталкивания между внешней оболочкой мицелл и увеличения поверхностного натяжения в результате уменьшения массовой доли блока ПНИПАМ. Эта перестраиваемая морфология агрегатов показала многообещающую и обнадеживающую методологию для широкого применения в биомедицинских областях, особенно в системах контролируемого высвобождения лекарств.

Термочувствительность мицелл блок-сополимера ПЛА-ПНИПАМ в воде измерялась оптическим коэффициентом пропускания мицеллярного раствора в зависимости от температуры.

Для сополимеров с различной длиной блока ПНИПАМ более низкие критические температуры раствора (НКТР) были определены как 37.9, 37.2 и 35.9 соответственно. Ниже НКТР мицеллы сополимера были растворимы, тогда как после НКТР корона мицелл сополимера (ПНИПАМ) становилась гидрофобной и разрушалась, что приводило к выпадению сополимера в осадок из водного раствора. По мере увеличения содержания растворимого блока (ПНИПАМ ниже НКТР) в блок-сополимере НКТР смещается к более низким температурам. Варьируя соотношение ПЛА и блоков ПНИПАМ, можно получить термочувствительный сополимер с требуемыми характеристиками. Полученные сополимеры являются перспективными материалами для интеллектуальных систем доставки лекарств.

Низкая токсичность является одной из важнейших потребностей биомедицинского применения полимерных материалов. ПЛА-ПНИПАМ не проявлял значимой темновой цитотоксичности при концентрациях до 128 мкг/мл (рис. 3), поэтому сополимер ПЛА-ПНИПАМ₈₆ может быть перспективным материалом для клинического применения.

Однако ПЛА-ПНИПАМ₈₆ проявлял явную фототоксичность (облучение красным светом 5 и 10 мин) по отношению к раковым клеткам Bel-7402. Полученные показатели выживаемости (рис. 4) показали, что ингибирующий эффект ПЛА-ПНИПАМ₈₆ на раковые клетки зависит как от концентрации фотосенсибилизатора, так и от времени облучения, и доказали, что свет играет ключевую роль для порфирина при ФДТ.

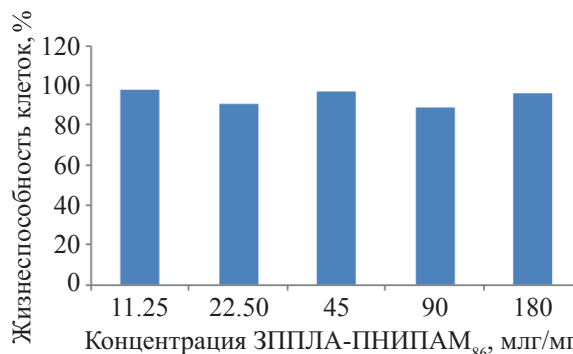


Рис. 3. Токсичность мицелл ПЛА-ПНИПАМ₈₆ при различных концентрациях

Ожидается, что сополимер ПЛА-ПНИПАМ является перспективным фотосенсибилизатором для ФДТ. Однако, что из-за относительно низкой концентрации сополимера противоопухолевый эффект нуждается в улучшении.

В [35] работе были получены новые звездобразные поли(L-лактид)-б-поли(лактобионамидоэтилметакрилат) блок-сополимеры (ПЛА-б-ПЛЭМ) с порфириновым ядром.

Структура ПЛА-б-ПЛЭМ была тщательно изучена методами ЯМР, ИФ – спектроскопии и гель-проникающей хроматографии (ГПХ). При исследовании методом УФ-спектроскопии SPPLA-b-PLAMA показала очень специфическое распознавание лектина RCA₁₂₀.

В данном исследовании взаимодействие сополимера ПЛА-б-ПЛЭМ₇ с RCA₁₂₀ измерялось в водном растворе. Мутность немного увеличивается с концентрацией сополимера для образца ПЛА-б-ПЛЭМ₇, и никаких осадков не наблюдается. Это явление подразумевает, что связывание между RCA₁₂₀ и сополимером может происходить и образовывать RCA₁₂₀-сшитые агрегаты. Специфичность связывания сополимера ПЛА-б-ПЛЭМ₇ с лектином RCA₁₂₀ в водном растворе наводит на мысль, что ПЛА-б-ПЛЭМ может быть применен в целевой системе ФДТ, а также улучшит физические и биосовместимые свойства биоматериалов на основе ПЛА, а также их биodeградацию.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОРФИРИНОВ В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

В работе [36] была исследована активность порфиринов мезо-тетра-пиридилпорфирина с

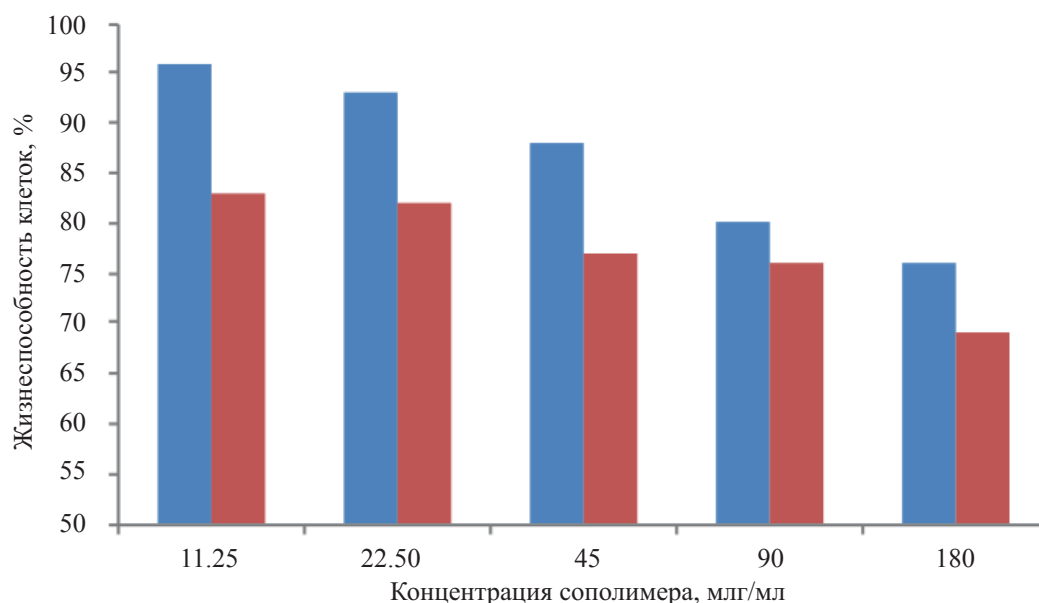


Рис. 4. Фототоксичность мицелл ПЛА-ПНИПАМ₈₆ в различных концентрациях (синий цвет – облучение светом 5 мин, красный цвет – 10 мин)

фрагментами $[\text{Pd}(\text{bpy})\text{Cl}]^+$, присоединенными в положении мета (3-PdTPyП) или пара (4-PdTPyП) (рис. 5), с различными бактерицидными патогенами на свету и в темноте (табл. 3, 4).

Проведенное исследование показывает, что тетракативные порфирины с периферически миполипиридилными комплексами палладия (II) можно рассматривать как перспективный фотосенси-

билизатор для фотоинактивационных бактерий, особенно при местном применении при бактериальных заболеваниях, так как он действует непосредственно на микроорганизмы (табл. 3, 4).

В исследовании [37] впервые показана возможность фотоинактивации *in vitro* активных и покоящихся форм микобактерий на примере быстрорастущего родственного возбудителя туберкулеза

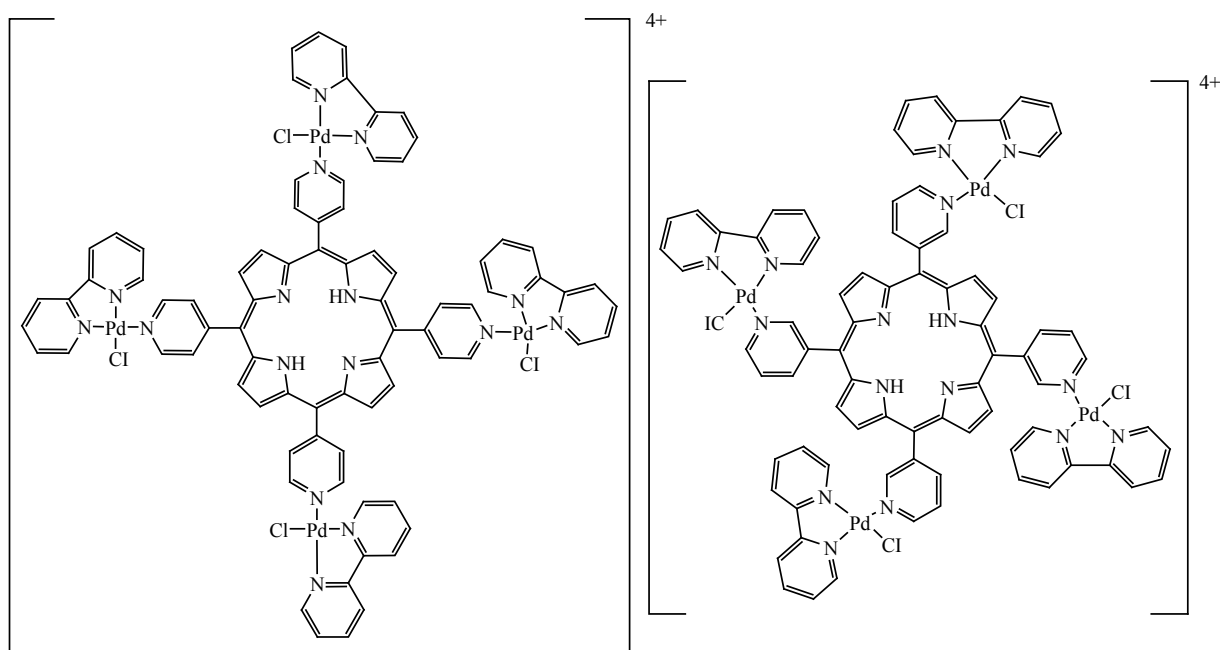


Рис. 5. Структурное представление пиридилпорфирина с единицами $[\text{Pd}(\text{bpy})\text{Cl}]^+$, присоединенными в положении мета 3-PdTPyП (а) или пара 4-PdTPyП (б)

Таблица 3. Значения минимальной ингибирующей концентрации (в мкг/мл) 3-ТРуП, 4-ТРуП, 3-PdТРуП и 4-PdТРуП при отсутствии света и воздействии белого света (2 ч) [36]

Микроорганизмы	3-ТРуП		4-ТРуП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	165.0	20.62	330.0	41.25
<i>E. coli</i> (ATCC 25, 922)	82.50	41.25	82.50	41.25
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	41.25	41.25	41.25	41.25
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	165.0	165.0	330.0	165.0
Микроорганизмы	3-PdТРуП		4-PdТРуП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	132.50	2.00	132.50	8.30
<i>E. coli</i> (ATCC 25, 922)	33.12	33.10	66.20	33.12
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	33.10	33.10	33.10	33.12
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	132.50	2.00	132.50	8.30

Msm штамма. Таким образом, настоящее исследование выявляет перспективу использования ФДИ для борьбы с покоящимися формами возбудителя ТБ и латентной формой заболевания.

Анализ экстрагированных порфиринов из активных и покоящихся клеток, выращенных в присутствии АЛК, методом ВЭЖХ показал, что в присутствии избытка АЛК в среде наблюдалось уменьшение продукции метилированной формы

копропорфирина и увеличение количества уропорфирина (табл. 5).

Работы, в которых использовались эндогенные ФС для инактивации клеток бактерий, находящихся в состоянии покоя, ранее не проводились. Обнаруженный нами факт накопления эндогенных порфиринов в процессе перехода микобактерий в состояние покоя является уникальным и расширяет горизонты для использования фотодинамиче-

Таблица 4. Значения минимальной бактерицидной концентрации (в мкг/мл) 3-ТРуП, 4-ТРуП, 3-PdТРуП и 4-PdТРуП при отсутствии света и воздействии белого света (2 ч)

Микроорганизмы	3-ТРуП		4-ТРуП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	165.0	20.62	330.0	41.25
<i>E. coli</i> (ATCC 25,922)	165.0	165.0	165.0	165.0
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	165.0	82.50	165.0	82.50
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	165.0	165.0	330.0	165.0
Микроорганизмы	3-PdТРуП		4-PdТРуП	
	Отсутствие света	Белый свет	Отсутствие света	Белый свет
<i>S. aureus</i> (ATCC 6853)	132.50	2.00	132.50	8.30
<i>E. coli</i> (ATCC 25,922)	132.50	66.20	132.50	132.50
<i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	66.20	66.20	132.50	66.20
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 1705)	132.50	2.00	132.50	8.20

Таблица 5. Содержание порфиринов в активных и покоящихся клетках *M. Smegmatis*, выращенных в присутствии 5-аминолевулиновой кислоты и без нее

Вариант опыта	Метилированный копропорфирин (экстракция ацетоном и аммиаком), мкг/мг влажного веса клеток	Уропорфирин (экстракция хлороформом и метанолом с водой), мкг/мг влажного веса клеток
Покоящиеся Msm	0.575±0.08	0.00345±0.0001
Покоящиеся Msm+АЛК	0.305±0.008	0.14±0.014
Активные Msm	0.04667±0.006	0.02233±0.002
Активные Msm+АЛК	0.07667±0.006	0.11767±0.011

ской терапии в отношении возбудителя туберкулеза.

Согласно представленным в работе [38] результатам, гидрофильные полиакриламидные наночастицы демонстрируют потенциал в доставке лекарств в фотодинамической терапии рака. При запущенных раковых заболеваниях ФДТ дает возможность повторного лечения. Чтобы вызвать разрушение опухоли, ФДТ требует три компонента: фотосенсибилизатор (ФС) локализованный в опухолевой ткани, свет определенной длины волны (для активации ФС) и кислород. ФС – соединения, которые поглощают свет определенной длины волны и используют эту энергию в сочетании с молекулярным кислородом ($^3\text{O}_2$) для генерации цитотоксического синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$).

Для осуществления ФДТ наночастицы должны быть достаточно тесно связаны с опухолевой клеткой, чтобы доставлять синглетный кислород внутрь опухоли. Авторы работы синтезировали два типа наночастиц, нагруженных фотодинамическими сенсибилизаторами: полилизин-связанные тетрасульфированные фталоцианиновые наночастицы (PCNP) и полилизин-связанные тетрасульфированные фталоцианиновые наночастицы, покрытые вторым фотосенсибилизатором на основе порфирина (PCNP-P) для повышения потенциала генерации активной формы кислорода (АФК) и, следовательно, терапевтического потенциала. Средние размеры этих частиц были 45 ± 10 и 95 ± 10 нм соответственно.

Поглощение наночастиц клетками аденокарциномы толстой кишки человека (HT29) определяли методом проточной цитометрии и конфокальной микроскопии.

Пластины с PCNP и PCNP-P оставляли в инкубаторе на ночь в течение 18–24 ч в темноте. Затем для определения жизнеспособности клеток использовали анализ метаболической активности клеток (МТТ-тест).

Клетки HT29, окруженные наночастицами, во внеклеточной среде и при минимальном времени поглощения (< 5 мин) облучали в тех же условиях, что и при 25-часовом времени поглощения. Затем были проведены МТТ-анализы, как и раньше, и определены жизнеспособности клеток.

PCNP-P показал самую низкую жизнеспособность клеток после облучения: выжило только 3.7% клеток, тогда как жизнеспособность клеток PCNP составила 33%. Однако никакой заметной темной токсичности не наблюдалось ни с PCNP, ни с PCNP-P. Этот результат может быть обусловлен, в данном случае, тем, что наночастицы смешиваются с клетками только в течение времени облучения. Чтобы вызвать фотодинамическое повреждение, наночастицы должны быть достаточно тесно связаны с опухолевой клеткой, чтобы доставить синглетный кислород. Наночастицы на основе порфирина PCNP-P производили на 20% больше синглетного кислорода по сравнению с PCNP.

Данная работа показывает, что способность доставлять более одного класса фотосенсибилизаторов может быть выгодна клинически, поскольку большая охватываемая область спектра может привести к более эффективному поглощению света, следовательно, продуктивность фотосенсибилизаторов будет повышена, что положительно скажется при лечении опухолей.

В работе [39] исследовали наночастицы полимера с золотом, в которые для улучшения их фо-

тосенсибилизации вводили порфирин, с целью применения этого сополимера для лечения рака и получения антибактериальных препаратов.

Наночастицы золота (Au) с улучшенной фотосенсибилизацией были изготовлены с использованием наночастиц Au и красителя 5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил-21*H*,23*H*)порфин (PF₆), образующего диадy путем молекулярной самосборки. Гидрофобный фоточувствительный агент PF₆ был использован для получения наночастиц порфирина-Au с помощью привитых мицелл на основе сополимера ядро-оболочка.

В качестве оболочкообразующих агентов использовали поли(этиленгликоль)-*b*-поли(D,L-лактид) (ПЭГ-*b*-ПЛА) – (рис. 6, *a*), цетилтриметиламмоний бромид – (рис. 6, *b*) и сополимер поли(*N*-винилкапролактама-со-*N*-винилимидазол)-*g*-поли(D,L-лактата) – ПВКЛ-со-ВИА-*g*-ПЛА (рис. 6, *c*). Наночастицы Au более стабильно и равномерно распределяются на поверхности сополимера ПВКЛ-со-ВИА-*g*-ПЛА. Структура ядро-оболочка

не способна образовывать оболочечные агенты с ПЭГ-*b*-ПЛА и цетилтриметиламмоний бромидом.

На рис. 7 показана жизнеспособность и фототоксичность раковых клеток A549 после инкубации с и наночастицами порфирина-Au. На рис. 7, *a* в раковых клетках, обработанных PF₆, токсичности не наблюдалось. На рис. 7, *b* цитотоксичность несколько возросла для клеток, обработанных гибридным материалом, состоящим из PF₆, смешанного с Au, тогда как частицы ядра и оболочки проявляли значительно более высокую цитотоксичность (более низкая жизнеспособность), а, следовательно, наибольшую антибактериальную активность.

Эффективное поглощение раковыми клетками наночастиц ядро-оболочка PF₆-Au показано на рис. 8 (красные пятна внутри клеток).

Структурное расположение красителей PF₆ в частицах ядро-оболочка обеспечивает также эффективность производства синглетного кислорода.

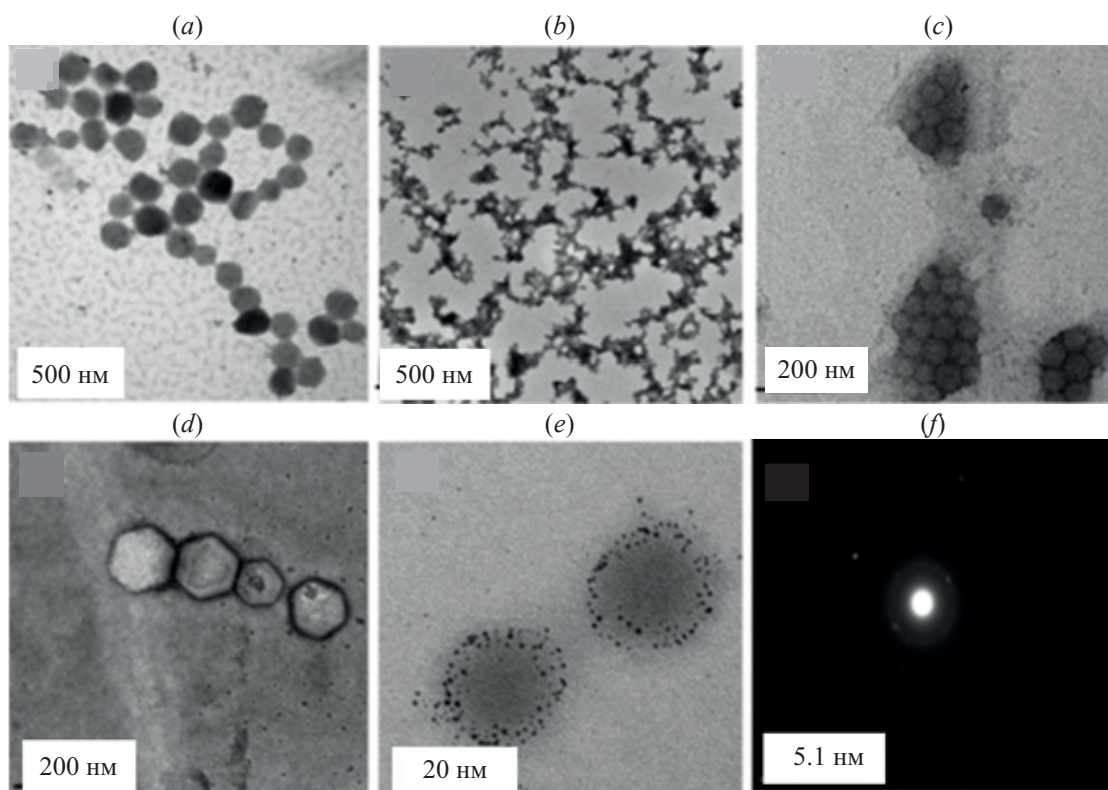


Рис. 6. ТЭМ - изображения (*a*, *b* и *c*) ядро-оболочка наночастиц с помощью разных корпус-образующих агентов ПЭГ-*b*-ПЛА (*a*), СТАВ цетилтриметиламмоний бромид (*b*) и ПВКЛ-со-ВИА-*g*-ПЛА стабильность ядро-оболочки наночастиц в средах с кислым pH (*d*), распределение Au наночастиц на поверхности ядра частицы-оболочки (*e*) и ее дифракционная картина в (*f*).

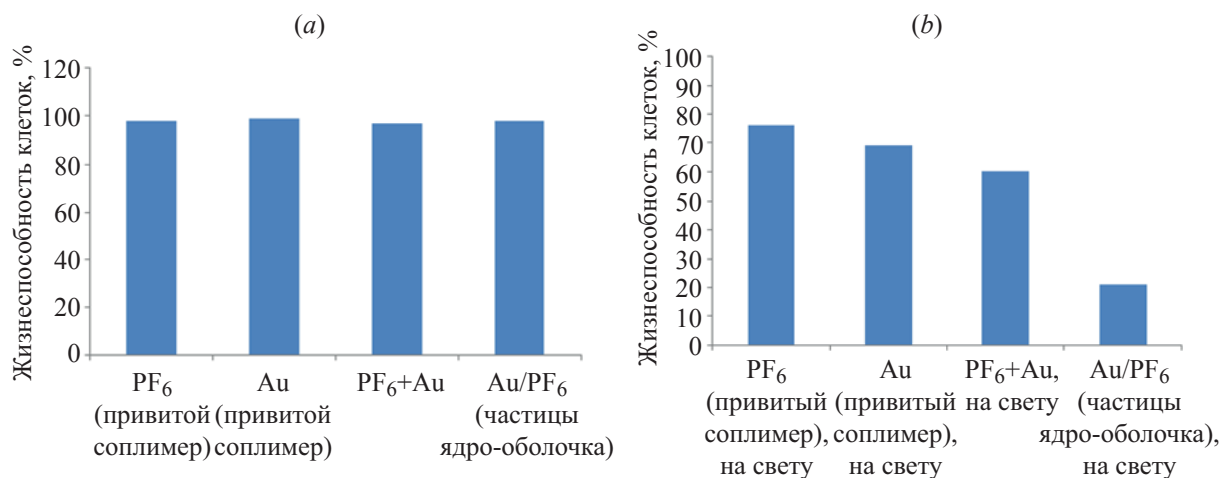


Рис. 7. Жизнеспособность клеток A549 (a) и фототоксичность A549 (b) после 24 ч инкубации на свету

Исследования в данной работе показали, что как отдельные наночастицы Au, так и отдельные PF₆ не проявляют эффективных фототермических эффектов. Однако структурное распределение этих компонентов в частицах ядро-оболочка усиливает фототермическую активность. Полученные в виде ядро-оболочки наночастицы PF₆-Au могут быть подходящей платформой для разработки эффективных систем доставки в сочетании фотодинамической и фототермической терапии раковых клеток из-за их высокой продукции синглетного кислорода и тепла.

Известно, что порфирин и его производные являются одним из наиболее типичных и полезных фотосенсибилизаторов при ФДТ. Однако плохая растворимость в воде, низкая биостабильность и низкая опухолевая специфичность традиционных порфиринов ограничивают эффективность ФДТ и

их клиническое применение. Для повышения эффективности ФДТ порфиринов были разработаны различные стратегии модификации и функционализации для создания многомерных функциональных материалов на основе порфиринов. Данные изложены в работе [40].

Самое продолжительное поглощение порфиринов происходит в красной световой порции, что позволяет свету проникать в глубокие ткани, что помогает в лечении глубоких опухолей. Химические структуры порфиринов и их производных, обычно используемых в ФДТ, представлены на рис. 9.

В течение последних десятилетий появились полимеры на основе порфиринов, которые имеют привлекательные преимущества в области проектирования химических структур, самосборки и биомедицинских применений. Так для хорошей

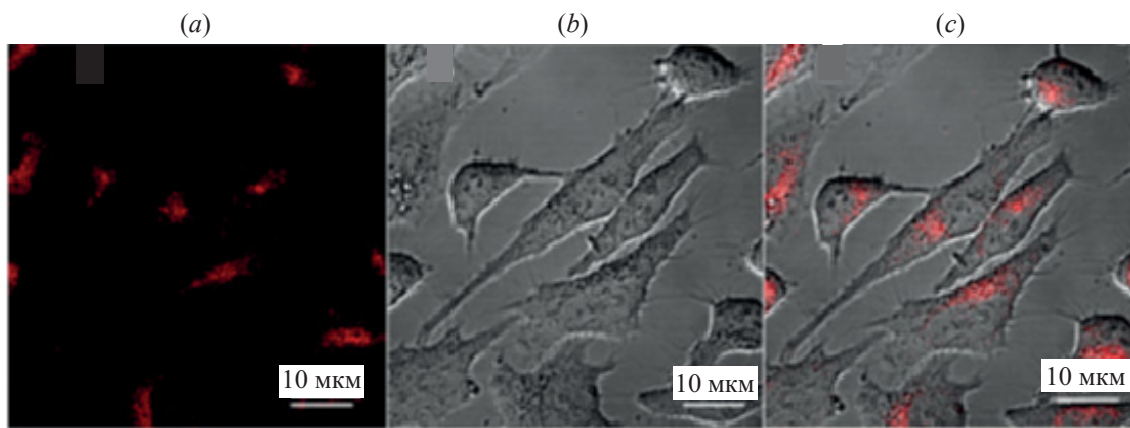


Рис. 8. Поглощение клетками наночастиц Au-PF₆ в клетках A549 в течение 12 ч основано на концентрации PF₆ в 2 мг/мл: флуоресцентного изображения (a), изображения яркого поля (b) и перекрытия вышеуказанных изображений (c)

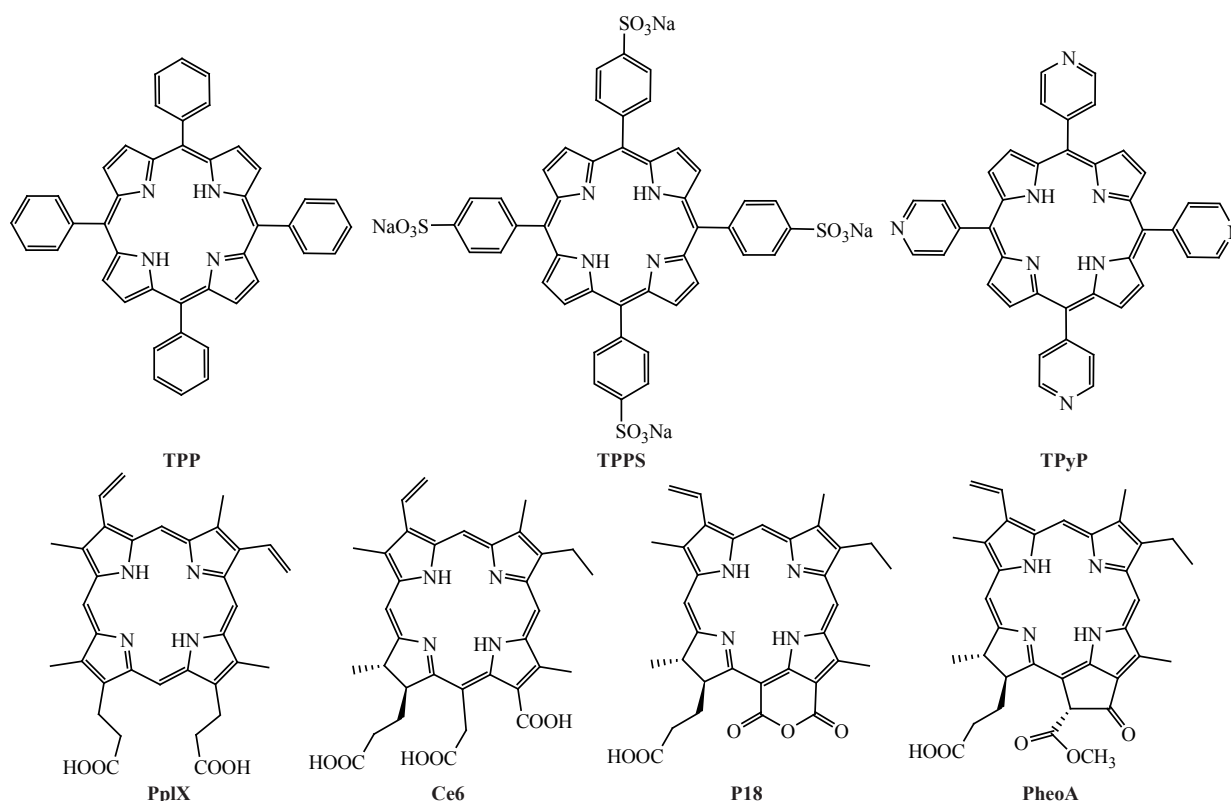


Рис. 9. Структуры порфиринов и их производных, используемые в ФДТ

биосовместимости, биodeградируемости и неиммуногенности были сконструированы на месте опухоли порфирированные нановолокна из пептидно-порфириновых конъюгатов.

Впервые проведено несколько исследовательских работ по самосборкам на основе пептидов с порфирином для противоопухолевой фотодинамической и фототермической терапии. Например, общий короткий пептид, L-фенилаланин-L-фенилаланин (ФФ), самосборка с тетрафенилпорфирином (ТПП) и ионами цинка для построения сферических наночастиц методом многокомпонентной координационной самосборки (рис. 10). Эти хорошо определенные металлопорфириновые нанопрепараты демонстрировали высокую скорость загрузки порфиринов, чувствительная редокс- и рН чувствительность, что в конечном итоге повысило эффективность его в ФДТ.

Наличие собственных функциональных групп в молекулах порфирина индуцирует легкость функционализации, позволяя разнообразию индивидуальных производных работать в качестве инициатора, мономеров, агентов переноса цепи

для полимеризации и связующих агентов для постполимеризационных модификаций.

Функционализация порфиринов гидрофильными или амфифильными молекулами путем химической модификации и реакций связывания может значительно улучшить водорастворимость и биосовместимость порфиринов.

Что еще более важно, сами молекулы могут образовывать мицеллы на основе порфирина, липосомы, нанодоты с высоким содержанием порфирина. Плотная упаковка порфирина приводит к многообещающим фотофизическим и химическим свойствам, что выгодно для применения ФДТ.

На основе хорошей дисперсности и самосборки поверхностно-активных веществ были построены нанодиски на основе порфирина, нанопроволоки, нанокубы и наностержни, используя нековалентное взаимодействие между ZnTPP и поверхностно-активными веществами. Эти конструкции способствовали передаче энергии между молекулами порфирина, что приводило к красному смещению поглощения для повышения фотокаталитических и ФДТ характеристик.

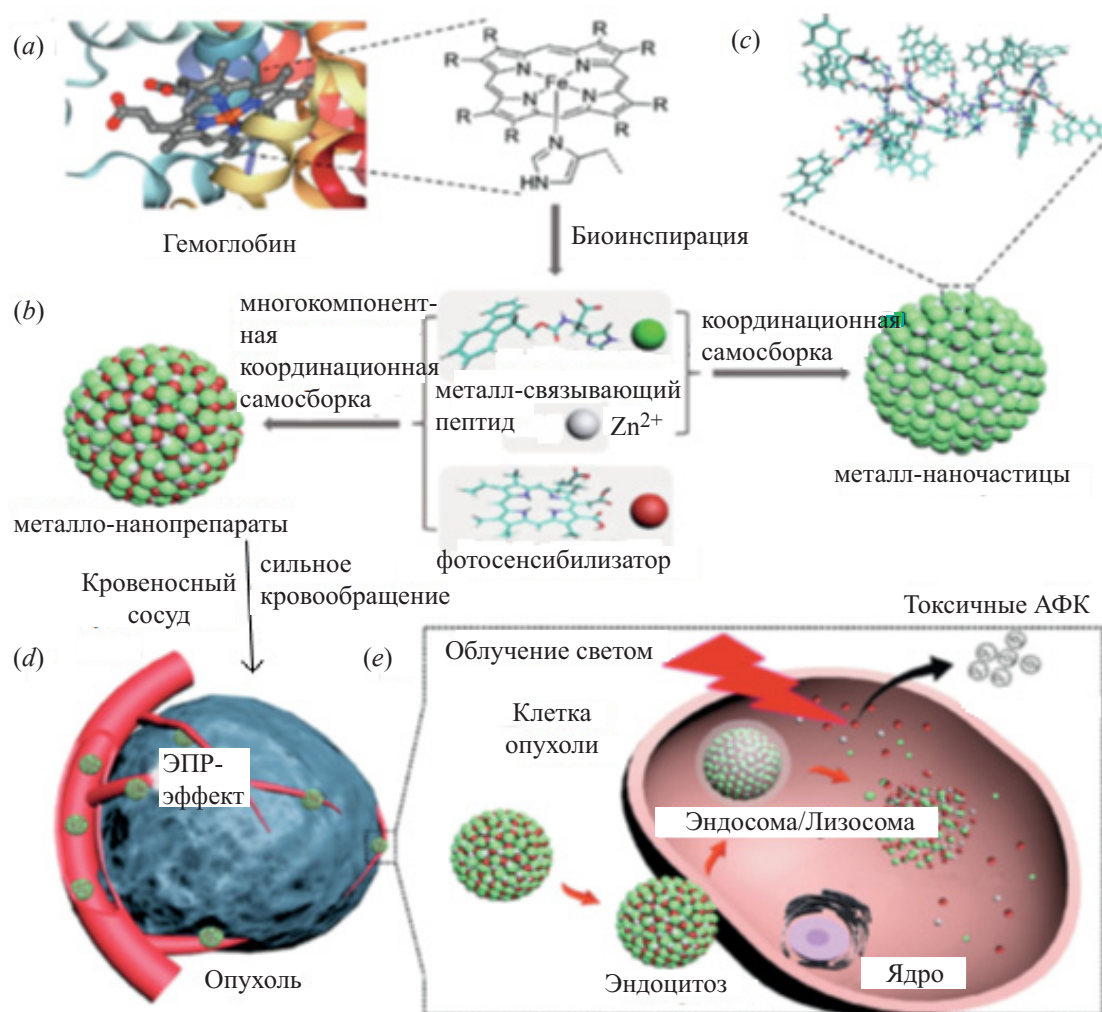


Рис. 10. Схематическая иллюстрация металлопорфиринов по координации для эффективной противоопухолевой ФДТ (a); самосборка малых пептидов и фотосенсибилизаторов в присутствии ионов цинка посредством кооперативной координации металлопорфириновых нанопрепаратов (b); схематическая структура молекулярной организации металлсвязывающего пептида и Zn^{2+} накопление в опухолях ЭПР эффекта (d); клеточная интернализация наночастиц металлопорфирина и эффективная ФДТ (e)

Различные блок-сополимеры на основе порфирина и супрамолекулярные полимеры были сконструированы с целью использования в биомедицине, в частности, для ФДТ, а также в области солнечной энергетики и катализа. Низкая концентрация порфирина и короткое время светового облучения повышает эффективность антибактериальной ФДТ.

Металлорганические каркасы (МОК) – перспективный пористый кристаллический материал на основе органических лигандов и металлсодержащих соединений. Наноразмерные МОК получили широкую популярность благодаря своей перестраиваемой структуре и размерам пор, большой

площади поверхности и хорошей биосовместимости. Легкий синтез и функционализация наноразмерных МОК расширили их применение в катализе, биомедицине и химической адсорбции. До сих пор многие МОК были разработаны как лекарственные средства системы доставки. Однако, поскольку доставка лекарств неизбежно сталкивается с серьезными побочными эффектами и лекарственной устойчивостью при химиотерапии, МОК на основе порфирина могут предоставить возможности в качестве перспективного фотосенсибилизатора для усиленной ФДТ преодолеть эти недостатки классических систем доставки лекарств.

Однако в ближайшем будущем необходимо решить ряд вопросов по использованию функциональных материалов на основе порфирина в полном объеме. Во-первых, поглощение и излучение материалов на основе порфирина должны быть расширены до более длинных длин волн для более глубокого проникновения в ткани. Во-вторых, даже при наличии разнообразных органических, неорганических или гибридных материалов на основе порфирина крайне желательно разработать более «интеллектуальные» комбинированные или синергетические методы лечения, чтобы рационально организовать множественные функции в зависимости от специфической опухолевой среды и преодолеть присущие им ограничения ФДТ. В-третьих, большинство опубликованных научных работ по материалам на основе порфирина до сих пор в основном посвящены фундаментальным научным и фундаментальным исследованиям. Следовательно, для трансляционной и клинической практики ФДТ необходимы материалы на основе порфирина, активируемые ИК-светом, обладающие хорошей биосовместимостью и биodeградируемостью, высокой фототоксичностью, отличной эффективностью доставки в организм и эффективным таргетированием опухолей с незначительными побочными эффектами.

В работе [41] получены фотокаталитические системы на основе тетрафенилпорфиринов, эффективных в генерации синглетного кислорода, иммобилизованных на альгинат-кальциевых твердых гелях – ксерогеле и криогеле. В качестве примера для оценки эффективности изучался процесс фотоокисления триптофана в водной среде. В процессе эксперимента было обнаружено, что каталитическая активность системы порфирин/аэрогель сохраняет исходную каталитическую активность, даже при многократном использовании.

Представлены данные из работы [42], о влиянии водорастворимых полимеров на активность порфириновых фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии. Показано, что в модельных условиях в процессе фотоокисления триптофана добавление амфифильных полимеров увеличивает активность фотосенсибилизаторов разной структуры. Этот феномен, определяемый как полимерный эффект, обусловлен образованием комплексов

«амфифильный полимер – фотосенсибилизатор», предотвращающих обычно происходящую в водных растворах агрегацию фотосенсибилизаторов, что способствует в большей мере проявлению их фотосенсибилизирующей активности.

Присутствие ряда амфифильных полимеров повышается эффективность фотодинамического воздействия на опухолевые клетки в культуре, что позволяет в 10 и более раз уменьшить терапевтические дозы фотосенсибилизаторов. Аналогичный эффект наблюдается при ФДТ гнойных ран и осложненных ожогов с использованием фотодитазина и амфифильных полимеров.

СИСТЕМЫ ПОЛИМЕР – ПОРФИРИН

В патенте [43] предложены новые композиционные материалы, содержащие в качестве антибактериального агента добавку 5,10,15,20-тетракис(4*H*-гексилоксифенил)порфирина, и расширяющие спектр биоразлагаемых бактерицидных полимерных материалов на основе полилактида. Предложенные материалы проявляют близкий или более высокий в сравнении с ранее известными материалами уровень антибактериальной эффективности при меньшем количественном содержании антибактериального агента, а также характеризуются более высокой эластичностью и меньшей степенью кристалличности в сравнении с материалами, содержащими добавки металлопорфириновых комплексов.

В [44] рассмотрены нетканые волокнистые материалы на основе биodeградируемого полиэфира – поли-3-гидроксibuтирата (ПГБ) и комплекса тетрафенилпорфирина. Научный подход к решению проблемы создания высокоэффективных биополимерных волокнистых матриц с антисептическими свойствами, базируется на введении в структуру материала, получаемого методом электроформования в электростатическом поле из расплава природного биополимера – поли-3-гидроксibuтирата (ПГБ), бактерицидного агента – комплекса железа (III) с тетрафенилпорфирином (FeClTPP) обладающего антимикробной и микробиологической активностью. Волокнистые материалы в данной работе являются новым классом полимерных модификаций биологически активных соединений с бактерицидными свойствами. Материалы были

получены в процессе электроформования (ЭФ) раствора полимера. Авторами показано, что внешнее воздействие и введение в полимерный раствор малых концентраций веществ и наночастиц различной химической природы оказывают существенное влияние на надмолекулярную структуру волокна.

Теплофизические характеристики определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), а структуру аморфной фазы с помощью электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Было установлено, что введение FeClTP в ПГБ приводит: во-первых, к росту степени кристалличности ПГБ, а во-вторых, к уплотнению аморфной фазы полимера при формировании волокна. Доля плотных областей при увеличении концентрации FeClTP возрастает.

Полученные в данной работе волокнистые материалы ПГБ – FeClTP являются новым классом полимерных модификаций биологически активных соединений с бактерицидными свойствами. Это на сегодняшний день активно развивающаяся отрасль химической технологии.

Авторы работы [45] получили новые пленочные композиционные материалы на основе полилактида и мезо-арилзамещенных порфиринов, содержащие алкоксильные боковые заместители. Описан синтез 5,10,15,20-тетракис-(*n*-*n*-гексилоксифенил)-порфирина и 5,10,15,20-тетракис-(*n*-*n*-гексадецилоксифенил)порфирина, а также ранее не рассмотренный синтез несимметричного 5-(4-пиридил)-10,15,20-трис-(4-*n*-гексадецилоксифенил)-порфирина. С помощью метода ДСК продемонстрировано снижение температуры плавления полилактида на 3–4°C и его степени кристалличности на 4–7% (при содержании порфирина 0.5 масс %) в зависимости от типа мезо-арилзамещенного порфирина. В электронных спектрах пленок прослеживаются полосы 400, 420 и 440 нм, соответствующие Н-агрегатам порфириновых соединений. Методом ЭПР показано увеличение времени корреляции зонда в образцах композиционного материала по сравнению с чистым полилактидом.

В работе [46] рассматриваются амфифильные порфирины с биополимерами. Объекты исследования: цинковый металлопорфирин и водораство-

римые эфиры целлюлозы: гидроксиэтилцеллюлоза (ГОЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГОП), метилцеллюлоза (МЦ), натрийкарбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), поливинилпироллидон (ПВП).

Полученные пленочные образцы проверяли на бактерицидность по отношению к штаммам стафилококка и кишечной палочки. Определение характера взаимодействия между цинковым комплексом порфирина ZnTPyP и полимером в водных растворах и пленках проводили с использованием УФ и ИК-спектроскопии.

Установлено, что при переходе от водных растворов цинкового комплекса порфирина к полимерным системам происходит снижение интенсивности аналитической полосы поглощения в электронных спектрах ZnTPyP при сохранении положения максимума. Благодаря способности металлопорфиринов к экстраординации эти соединения способны функционировать в составе биосистем и обеспечивать протекание важных процессов в живых организмах.

Водорастворимые катионные амфифильные порфирины обладают ярко выраженной антибактериальной активностью, а также противовирусной и противогрибковой активностью. В ходе испытаний все штаммы бактерий были уничтожены, если в пленке присутствовал цинковый металлопорфирин. Вероятно, причиной гибели бактерий стала адгезия бактериальных клеток на поверхности модифицированного композита. В результате повреждалась клеточная мембрана, происходит разрушение клетки, и бактерия погибает.

В работе [47] были получены несколько комплексов порфиринов алюминия в качестве катализаторов и комплекс порфиринов меди в качестве сокатализатора, которые использовали для полимеризации L-лактида (ПЛА), с целью повышения селективности получения нужного полилактида. Для повышения эффективности комплексов порфиринов при полимеризации подбирали подходящие лиганды.

Работа [48] связана с получением четырехзвездочного полилактида, где в качестве ядра используется оловянное порфириновое ядро. Звездчатый полимер был успешно синтезирован путем объемной полимеризации лактида с использованием

мезо-тетра(*n*-аминофенил)порфирина (ТАПП) в качестве инициатора и октаноата олова [Sn(Oct)₂] в качестве катализатора в вакууме.

Фотоэлектронное исследование полимера по спектрам поглощения УФ-видимой спектроскопии показывает, что звездный ПЛА проявляет фотоэлектрические свойства порфирина олова.

В работе [49] получен и исследован материал на основе ПЛА и комплекса железа (III) с тетрафенилпорфирином (FeC₁₀H₈N₄). В ходе исследования композиционного материала ПЛА – FeC₁₀H₈N₄ обнаружена способность лиганд влиять на молекулярно-массовое распределение полимера, которое варьируется в зависимости от лиганд.

Природные порфирины (хлорофиллы, геммы и др.) и большинство их синтетических аналогов, как правило, нерастворимы в воде. В то же время все природные металлокомплексы порфиринов осуществляют свои биологически важные функции в водных средах. Одним из способов придания растворимости тетрапиррольным макрогетероциклическим соединениям и их металлокомплексам, является их иммобилизация на водорастворимые полимеры.

В [50] работе исследован процесс иммобилизации медного комплекса 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина на поливиниловом спирте (ПВС) в среде растворителей: ДМФА и его смеси с этиленгликолем.

ПВС представляет интерес среди синтетических нетоксичных и биосовместимых полимеров, используемых в качестве полимерных носителей биологически активных соединений, т.к. он обладает хорошей растворимостью в воде и имеет широкое окно прозрачности: от вакуумного ультрафиолета до инфракрасной области.

В результате было показано, что, варьируя средой реакции, соотношением реагентов и временем процесса, можно получать иммобилизаты с заданным содержанием металлокомплекса. Молярная степень иммобилизации (МСИ) и массовое содержание порфирина в иммобилизате определяется состоянием полимера в растворе и условиями проведения синтеза.

Создание новых водорастворимых порфириновых полимеров, обладающих антибактериальными

свойствами, сегодня актуально, поскольку эти вещества могут быть использованы в медицине и фармакологии.

В работе [51] рассмотрен бромпроизводный цинковый металлопорфирин и его иммобилизация с поливиниловым спиртом (ПВС), а также исследование их антибактериальной активности в отношении кишечной палочки (*Escherichia coli*), грибковой инфекции (*Candida albicans*) и золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*).

Металлокомплексы порфирина получали реакцией комплексообразования дибромпроизводных порфирина с ацетатом цинка. Влияние синтезированных порфириновых полимеров на *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* исследовали диффузионным методом определения антибактериальной активности.

Исследование биологической активности водорастворимых иммобилизатов показало, что полимеры и полученные из них порфирин-цинковые (II) комплексы обладают антибактериальной активностью в отношении исследуемых культур. Значительное влияние на ингибирование данных культур оказывают иммобилизаты, содержащие цинк-2-формил-10,15-(4',4'-дибромфенил)-5,20-дифенилпорфирин.

В работе [52] показана успешная разработка новых асимметричных мезо-арилзамещенных порфиринов с олигомером в виде ПЭГ-заместителя.

Синтетические мезо-арилпорфирины как аналоги природных фотосенсибилизаторов представляют дополнительный интерес в качестве модельных соединений для изучения теоретических и инструментальных аспектов фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных опухолей.

Амфифильный полимер полиэтиленгликоль (ПЭГ) широко используется в медицинских целях из-за его низкой токсичности, неиммуногенности, растворимости как в водной среде, так и в органических растворителях, «невидимости» для моонуклеарной фагоцитарной системы и опсонизирующих белков.

Гидроксифенилпорфирины с высшими алкильными заместителями могут быть легко интегрированы в мембранные структуры (например, ми-

целлы, липосомы). Поэтому синтез амфифильных несимметрично замещенных гидроксифенилпорфиринов, содержащих полиэтиленоксидные группы и высшие алкильные остатки, представляет практический интерес для разработки эффективных лекарственных средств и диагностических препаратов.

Порфирины с олиго- и ПЭГ-остатками и гидроксильной группой наиболее целесообразно получать в водной мицеллярной среде.

Конструкция порфиринов в виде фотосенсибилизаторов с микробной активностью ФДТ широко изучена в основном с целью разработки катионных комплексов из-за хорошего взаимодействия с клеточной мембраной. Разработка нейтральных или анионных порфиринов, независимо от их эффективности для получения активных форм кислорода, не получает большого внимания из-за их низкого взаимодействия на мембране.

В работе [53] авторы рассматривали взаимодействие комплексов мезо-тетра-(4*N*-оксиэтилпиридил) порфирина (ТОЕРуР4) с различными концентрациями тРНК. Рассмотрены их спектры и механизм связывания.

Целью работ [54, 55] является получение композиционных материалов на основе биоразлага-

емого полимера полилактида (ПЛА) и комплекса хлорида марганца (III) с тетрафенилпорфирином (ПЛА-MnClTPP). Также были оценены антибактериальные свойства композитов с различными культурами микроорганизмов (табл. 6).

Согласно проведенному эксперименту, антибактериальный эффект сильнее проявляется в композициях с содержанием MnClTPP 1.5 и 2.0 масс %.

Были получены электронные спектры композитов ПЛА-MnClTPP (рис. 11). На спектрах хорошо видна полоса Core (420–425 нм). Расширенная форма полосы говорит о наличии в композите областей с более высокими локальными концентрациями марганецсодержащего металлического комплекса. В то же время образования молекулярных агрегатов с собственными полосами поглощения не наблюдалось.

Этот факт имеет важное значение для практического применения композитов на основе порфирина в биомедицине. Комплексы переходных металлов в мономолекулярной форме обладают каталитической активностью в образовании радикальных форм кислорода, тогда как агрегаты порфирина неактивны. Кроме того, электронные спектры композитов указывали на нали-

Таблица 6. Жизнеспособность культур микроорганизмов на полимерном материале ПЛА-MnClTPP

Наименование тест-культуры	Количество жизнеспособных микроорганизмов, КОЕ/мл		
	исходная тест-культура	опытный образец	контрольный образец
Содержание MnClTPP равно 0.5 масс %			
<i>S. aureus</i> p 209	2.1×10^4	1.8×10^3	7.4×10^3
<i>E. coli</i> 1257	1.8×10^4	$< 1 \times 10^2$	9.1×10^3
<i>S. typhimurium</i>	2.2×10^4	1.3×10^3	6.2×10^3
1.5 масс %			
<i>S. aureus</i> p 209	2.0×10^4	1.6×10^3	7.1×10^3
<i>E. coli</i> 1257	1.8×10^4	$< 1 \times 10^2$	8.8×10^3
<i>S. typhimurium</i>	2.0×10^4	1.0×10^3	6.4×10^3
2.0 масс %			
<i>S. aureus</i> p 209	2.0×10^4	1.3×10^3	7.2×10^3
<i>E. coli</i> 1257	1.8×10^4	$< 1 \times 10^2$	8.3×10^3
<i>S. typhimurium</i>	2.2×10^4	1.0×10^3	6.1×10^3

чие фазовых включений порфирина в матрице ПЛА.

В дальнейшем в системах порфирин-полимер следует изучить помимо антибактериальной активности при темном свете, также и антибактериальную активность на белом свете.

В работе [56] рассмотрена проблема использования природных пигментов – хлорофилла, протопорфирина и их производных в качестве экологически чистых красителей нового поколения, более безопасных, чем применяемые синтетические красители на основе аренов. В ходе проведенного эксперимента выяснилось, что изученные красители проявляют незначительное химическое сродство к целлюлозным волокнам, вследствие чего образцы ткани слабо окрашены. Это результат невысокого химического сродства π -системы и групп $-\text{COOR}$, $-\text{COOH}$, $>\text{C}=\text{O}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, алкилов, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ к функциональным группам целлюлозы ($-\text{O}-$, $-\text{OH}$), а также низкой способности крупных макроциклических π -систем (хлоринов, порфиринов, фталоцианинов) проникать в глубь хлопкового волокна.

Сильное сродство хлорофилловых красителей к белковому волокну (шелку, шерсти) при последующей обработке солями d металлов можно объяснить двумя причинами: высокой доступностью макромолекул шерсти для плоских π систем красителей; последующим депротонированием хлоринов и их комплексобразованием, в результате чего в координационной сфере иона металла оказались и краситель, и функциональные группы волокна ($-\text{NH}_2$, $\text{COO}-$, $-\text{CONH}-$).

Одна из важнейших реакций, в которую вступают комплексы порфиринов – металлообмен. Именно это рассмотрено в работе [57]. Несмотря на многочисленные исследования реакций переметаллирования металлопорфиринов, вопросы кинетики и механизма этих реакций, а также закономерностей их протекания и роли растворителя остаются неясными. Поскольку реакции обмена ионов металлов в комплексных соединениях используются при изотопном обмене, для изучения порядка устойчивости комплексов с теми лигандами, которые не удается охарактеризовать константами устойчивости, при конструировании металлических кластеров и металлоорганических сое-

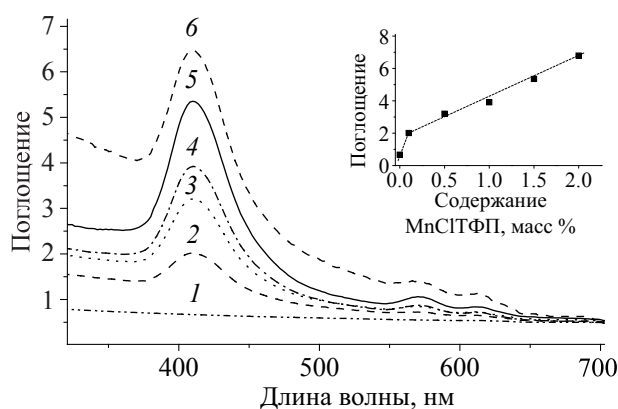


Рис. 11. Электронные спектры поглощения образцов ПЛА (1) и ПЛА – MnClTPP с содержанием MnClTPP 0.1 (2), 0.5 (3), 1.0 (4), 1.5 (5) и 2.0 (6) масс %. На вставке – зависимость поглощения от содержания MnClTPP в образцах ПЛА

динений, в синтезе координационных соединений, в медицине в качестве противоядий цианидных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены сведения о порфириновых соединениях, рассмотрены различные классы порфиринпроизводных систем, отмечена перспективность синтетических порфиринов, их роль в фотодинамической терапии и создании композиционных материалов с антибактериальными свойствами на их основе, с последующим исследованием этих свойств.

Основными причинами модификации порфириновых соединений являются достижение их большей растворимости и повышение каталитической активности. Рассмотрены синтезы синтетических порфиринов и звездообразных полимеров как новых и перспективных соединений, с целью использования их в фотодинамической терапии. Обнаружено, что водорастворимые сополимеры акрилового ряда обладают хорошей стабильностью растворов и стойкостью к действию атмосферы и бактерий. Синтез звездообразных полимеров зарекомендовал себя как материал с большим потенциалом для использования в системах доставки лекарств.

Исследования многих авторов на тему металлокомплексов порфирина показали, что необходимые свойства порфириновых соединений могут быть оптимизированы выбором центрального

атома металла и периферийных заместителей у порфиринов, а также подбором соответствующего полимера – носителя. Порфириновые комплексы палладия продемонстрировали более высокую эффективность генерации АФК по сравнению со свободноосновными порфиринами, вероятно, за счет эффекта тяжелого атома. Интересен пример, где отдельные частицы Au и отдельные частицы PF_6 не проявляют эффективных фототермических эффектов, в то время как в виде ядра-оболочки наночастицы PF_6 –Au могут быть подходящим материалом для разработки эффективных систем доставки, благодаря высокой продукции синглетного кислорода и тепла.

Порфирины – перспективные соединения для фотодинамической антимикробной химиотерапии. Было проведено исследование в области конъюгирования порфиринов с наночастицами. Используя преимущества малого размера порфиринов и конъюгатов порфирин-наночастицы, фотосенсибилизаторы могут прикрепляться к бактериальной клеточной стенке через процесс самосборки, что приводит к гибели клеток.

Закрепление порфирина на полимере-носителе дает ряд преимуществ, которые отсутствуют при применении несвязанных порфиринов. Был получен новый класс полимерной модификации биологически активных соединений с бактерицидными свойствами на основе полигидроксипропаната и комплекса порфирина с железом. В процессе исследования авторы смогли увидеть существенное влияние порфирина на надмолекулярную структуру полимерной матрицы. Установлено, что введение FeClTPP в ПГБ приводит к росту степени кристалличности ПГБ и к уплотнению аморфной фазы полимера при формировании волокна.

Активно исследуется влияние порфиринов различного строения на структуру и свойства другого полиэфира медицинского назначения – полилактида. В работах, где порфирин иммобилизован в матрицу полилактида, показана антибактериальная активность порфиринполимерных систем. Существует направление по разработке микрокапсул на основе ПЛА и порфирина, которое является перспективным в области создания новых материалов медицинского назначения.

Исследования в области химии порфиринов и порфиниполимеров продолжаются, а значит будут появляться новые вещества и системы с улучшенными свойствами для потенциального внедрения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Максим Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2064-9208>

Тертышная Юлия Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8886-4513>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Celli J.P., Spring B.Q., Rizvi I., Evans C.L., Samkoe K.S., Verma S., Pogue B.W., Hasan T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2795. doi 10.1021/cr900300p
2. Ethirajan M., Chen Y., Joshi P., Pandey R.K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 340. doi 10.1039/B915149B
3. Chang H.H., Cohen T., Grad Y.H., Hanage W.P., O'Brien T.F., Lipsitch M. *Microbiol. Mol. Biol.* **2015**, *79*, 101–116. doi 10.1128/MMBR.00039-14
4. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R., Bagaria J., Butt F., Balakrishnan R., Chaudhary U., Doumith M., Giske C.G., Irfan S. *Lancet Infect. Dis.* **2010**, *10*, 597–602. doi 10.1016/S1473-3099(10)70143-2
5. Oneill J. *Rev. Antimicrob. Resist.* **2014**, *1*, 1–16.
6. Hamblin M.R., Jori G. *J. Chem. Soc.* **2011**, 11.
7. Fleitas O., Franco O.L. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 381. doi 10.3389/fmicb.2016.00381
8. Boyle-Vavra S., Labischinski H., Eber C.C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 280–287.
9. Roland K.L., Esther C.R., Spitznagel J.K. *Bacteriol.* **1994**, *176*, 589–597.
10. Harder K.J., Nikaido H., Matsushashi M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, *20*, 549–552.
11. Park Y.S., Lee H.B., Chin S. *Hosp. Infect.* **2011**, *79*, 54.
12. Поздеев О.К. *Медицинская микробиология*. **2010**, *768*, 6. [Pozdeyev O.K. *Med. Mikrobiol.* **2010**, *768*, 6.]
13. Wainwright M. *Antimicrob. Chemother.* **1998**, *42*, 13–28.
14. Mesquita M.Q., Dias C.J., Neves M.G.P.M.S., Almeida A., Faustino M.A.F. *Molecules*. **2018**, *23*, 2424. doi 10.3390/molecules23102424
15. Vera D.M., Haynes M.H., Ball A.R., Dai T., Astrakas C., Kelso M. J., R Hamblin M., P Tegos G.

- Photochem. Photobiol.* **2012**, 88, 499–511. doi 10.1111/j.1751-1097.2012.01087.x
16. Santin G.C., Oliveira D.S.B., Galo R., Borsatto M.C., Coron S.A.M. *Transfus. Apher. Sci.* **2014**, 824538. doi 10.1155/2014/824538
17. Wardlaw J.L., Sullivan T.J., Lux C.N., Austin F.W. *Vet.* **2012**, 192, 374. doi 10.1016/j.tvjl.2011.09.007
18. de Melo W.C.M.A., Avci P., de Oliveira M.N., Gupta A., Vecchio D., Sadasivam M., Chandran R., Huang Y.-Y., Yin R., Perussi L.R., Tegos G.P., Perussi J.R., Dai T., Hamblin M.R. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2013**, 11, 669–693. doi 10.1586/14787210.2013.811861
19. Ferreyra D.D., Reynoso E., Cordero P., Spesia M.B., Alvarez M.G., Milanesio M.E., Durantini E.N. *Photochem Photobiol. B.* **2016**, 158, 243–251. doi 10.1016/j.jphotobiol.2016.02.021
20. Rajora M.A., Lou J.W.H., Zheng G. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 6433–6469. doi 10.1039/C7CS00525C
21. Josefsen L.B., Boyle W. *Theranostics.* **2012**, 2, 916–966. doi 10.7150/thno.4571
22. Habermeyer B., Guillard R. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, 17, 1675–1690. doi 10.1039/C8PP00222C
23. Basso G., Cargnelutti J.F., Oliveira A.L., Acunha T.V., Weiblen R., Flores E.F., Iglesias B.A. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* **2019**, 23, 1041–1046. doi 10.1142/S1088424619500767
24. Lopes L.Q.S., Ramos A.P., Copetti P.M., Acunha T.V., Iglesias B.A., Santos R.C.V., Machado A.K., Sagrillo M.R. *Microb. Pathog.* **2019**, 128, 47–54. doi 10.1016/j.micpath.2018.12.038
25. Moghnie S., Tovmasyan A., Craik J., Batinic-Haberle I., Benov L. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, 16, 1709–1716. doi 10.1039/c7pp00143f
26. Lucky S.S., Soo K.C., Zhang Y. *Chem Rev.* **2015**, 115, 1990–2042. doi 10.1021/cr5004198
27. Койфман О.И., Агеева Т.А. *Высокомолек. соед.* **2004**, 46, 2187–2215. [Koifman O.I., Ageeva T.A. *Polym. Sci.* **2004**, 46, 2187–2215.]
28. Wang F., Ding K., Wu F. *Dyes Pigm.* **2011**, 91, 199–207. doi 10.1016/j.dyepig.2011.03.008
29. Zoltan T., Vargas F., Lopez V., Valery C., Carlos R., Alvaro H.R. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2015**, 135, 747–756. doi 10.1016/j.saa.2014.07.053
30. Полевая Ю.П. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М. **2014**.
31. Иванова Ю.Б., Семейкин А.С., Пуховская С.Г., Мамардашвили Н.Ж. *ЖОрХ.* **2019**, 55, 1888–1894. [Ivanova Yu.B., Semeykin A.S., Pukhovskaya S.G., Mamardashvilia N.J. *J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1878–1883.] doi 10.1134/S0514749219120115
32. Dai X.-H., Wang Z.-M., Gao L.-Y., Pan J.-M., Wang X.-H., Yan Y.-S., Liu D.-M. *New J. Chem.* **2014**, 38, 3569–3578. doi 10.1039/C3NJ01621H
33. Dai X.-H., Wang Z.-M., Liu W., Dong C.-M., Pan J.-M., Yuan S.-S., Yan Y.-S., Liu D.-M., Sun L. *Colloid. Polym. Sci.* **2014**, 292, 2111–2122. doi 10.1007/s00396-014-3244-6
34. Dai X.-H., Hua J., Cai M.-H., Wang H., Zhou Z.-P., Pan J.-M., Wang X.-H., Yan Y.-S., Liu D.-M., Sun L. *React. Funct. Polym.* **2015**, 89, 9–17. doi 10.1016/j.reactfunctpolym.2015.02.002
35. Dai X.-H., Wang Z.-M., Pan J.-M., Wang X.-H., Yan Y.-S., Liu D.-M. *New J. Chem.* **2014**, 38, 3569–3578. doi 10.1039/c3nj01621h
36. da Silveira C.H., Viviane V., Clericib D.J., Santos R.C.V., Iglesias B.A. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2020**, 31. doi 10.1016/j.pdpdt.2020.101920
37. Шлеева М.О., Савицкий А.П., Никитушкин В.Д., Соловьёв И.Д., Трутнева К.А., Керученко Я.С., Капрельянц А.С. *Прикл. биохим. микробиол.* **2020**, 56, 242–249. [Shleeveva M.O., Savitsky A.P., Nikitushkin V.D., Soloviev I.D., Trutneva K.A., Keruchenko Ya.S., Kaprelyants A.S. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2020**, 56, 285–291.] doi 10.1134/S000368382003014X
38. Kuruppuarachchi M., Savoie H., Lowry A., Alonso C., Boyle R.W. *Mol. Pharm.* **2011**, 8, 920–931. doi 10.1021/mp200023y
39. Chen R.-J., Chen P.-C., Prasannan A., Vinayagam J., Huang C.-C., Chou P.-Y., Weng C.-C., Tsai H.-C., Lin S.-Y. *Mat. Sc. Eng.* **2016**, 63, 678–685. doi 10.1016/j.msec.2016.03.034
40. Jia T., Baoxuan H., Mian H.N., Weian Z. *Coordi. Chem. Rev.* **2020**, 420, 213410. doi 10.1016/j.ccr.2020.213410
41. Копылов А.С., Савко М.А., Зархина Т.С., Ловская Д.Д., Лебедев А.Е., Меньшутина Н.В., Соловьева А.Б. *Сборник тезисов «Сверхкритические флюиды (СКФ): фундаментальные основы, технологии, инновации»*. Сочи, **2017**, 91–92. [Kopylov A.S., Savko M.A., Zarkhina T.S., Lovskaya D.D., Lebedev A.E., Menshutina N.V., Solovyova A.B. *Abstracts of Papers “Supercritical fluids (SCF): fundamentals, technologies, innovations”*. Sochi, **2017**, 91–92.]
42. Соловьева А.Б., Аксенова Н.А., Толстых П.И., Глаголев Н.Н., Мелик-Нубаров Н.С., Иванов А.В., Волков В.И., Черняк А.В., Систер В.Г. *Лазерная медицина.* **2012**, 16, 9–15. [Solovyova A.B., Akseanova N.A., Tolstykh P.I., Glagolev N.N., Melik-Nubarov N.S., Ivanov A.V., Volkov V.I., Chernyak A.V., Sister V.G. *Laser Med.* **2012**, 16, 9–15.]

43. Тertyshnaya Yu.V., Zhdanova K.A., Zakharov M.S., Bragina N.A. Пат. RU 2752860 C1 (2021). РФ.
44. Ольхов А.А., Тюбаева П.М., Староверова О.В., Карпова С.Г., Лобанов А.В., Иорданский А.Л. *Сборник материалов «Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (Smartex)»*. 2017, 1, 81–84. [Ol'khov A.A., Tyubayeva P.M., Staroverova O.V., Karpova S.G., Lobanov A.V., Iordanskii A.L. *Physics of fibrous materials: structure, properties, high-tech technologies and materials (Smartex)*. 2017, 1, 81–84.]
45. Тertyshnaya Yu.V., Zakharov M.S., Zhdanova K.A., Bragina N.A. *Высокомолек. соед. Сер. Б*. 2021, 63, 521–530. [Tertyshnaya Yu.V., Zakharov M.S., Zhdanova K.A., Bragina N.A. *Polym. Sci. Ser. B*. 2021, 63, 905–914.] doi 10.31857/S2308113921060280
46. Алексеева О.В., Багровская Н.А., Пуховская С.Г., Вершинина И.А. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2012, 55, 71–74. [Alekseeva O.V., Bagrovskaya N.A., Pukhovskaya S.G., Vershinina I.A. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. i Khim. Tekhnol.* 2012, 55, 71–74.]
47. Li D., Gao B., Duan Q. *J. Biomat. Sci., Polymer Ed.* 2019, 30, 10. doi 10.1080/09205063.2019.1605867
48. Li J.-z., Jiang F., Wan X.-b. *Acta Polym. Sin.* 2012, 1314–1318. doi 10.3724/SP.J.1105.2012.12054
49. Тertyshnaya Yu. V., Khvatov A. V., Lobanov A. V. *Хим. физ.* 2017, 36, 53–58. [Tertyshnaya Yu. V., Khvatov A.V., Lobanov A.V. *Russ. J. Phys. Chem.* 2017, 11, 828–832.] doi 10.31857/S0207401X20110138
50. Алопина Е.В., Агеева Т.А., Койфман О.И. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2011, 54, 81–85. [Alopina E.V., Ageeva T.A., Koifman O.I. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. i Khim. Tekhnol.* 2011, 54, 81–85.]
51. Печникова Н.Л., Алопина Е.В., Кузнецов О.Ю., Агеева Т.А., Койфман О.И. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2017, 60, 52–59. [Pechnikova N.L., Alopina E.V., Kuznetsov O.Yu. Ageeva T.A., Koifman O.I. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. i Khim. Tekhnol.* 2017, 60, 52–59.]
52. Жданова К.А., Черепанова К.С., Брагина Н.А., Миронов А.Ф. *Макрогетероциклы*. 2016, 9, 169–174. [Zhdanova K.A., Cherepanova K.S., Bragina N.A., Mironov A.F. *Macroheterocycles*. 2016, 9, 169–174.] doi 10.6060/mhc160423z
53. Аршакова С.Г., Плохих А.В. *Биол. науки, Наукосфера*. 2020, 12, 1–5. [Arshakova S.G., Plokhikh A.V. *Biol. Sci., Sciencosphere*. 2020, 12, 1–5.]
54. Тertyshnaya Yu. V., Lobanov A. V., Khvatov A. V. *Хим. физ.* 2020, 39, 52–57. [Tertyshnaya Yu.V., Khvatov A.V., Lobanov A.V. *Russ. J. Phys. Chem.* 2020, 14, 1022–1027.] doi 10.31857/S0207401X20110138
55. Tertyshnaya Yu.V., Lobanov A.V., Karpova S.G., Pantyukhova P.V. *J. Mol. Liq.* 2020, 302, 112176. doi 10.1016/j.molliq.2019.112176
56. Звездина С.В., Березин М.Б., Березин Б.Д. *Коорд. хим.* 2010, 36, 717–720. [Zvezdina S.V., Berezin M.B., Berezin B.D. *Russ. J. Coord. Chem.* 2010, 36, 717–720.]
57. Звездина С.В., Березин М.Б., Березин Б.Д. *Коорд. хим.* 2010, 36, 925–929. [Zvezdina S.V., Berezin M.B., Berezin B.D. *Russ. J. Coord. Chem.* 2010, 36, 925–929.]

Porphyrins and Porhyrin Polymers: Synthesis, Structural Features, Prospects of Application

M. S. Zakharov^{a, *} and Y. V. Tertyshnaya^{a, b}

^a *Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia*

^b *Plekhanov Russian University of Economics, Stremyanniy per., 36, Moscow, 117997 Russia*
*e-mail: Imbapason@yandex.ru

Received June 30, 2022; revised July 10, 2022; accepted July 11, 2022

The review covers works on the synthesis of porphyrins, including amphiphilic star-shaped ones, which are attracting more and more attention of synthetic scientists. The potential of various types of porphyrins, metalloporphyrins and their derivatives as photosensitizers in photodynamic therapy is discussed. The relationship between the structure of porphyrins and their antimicrobial activity is shown. Polymer-porphyrin systems based on biodegradable polyesters and tetraphenylporphyrins immobilized in their matrix are considered as promising composite materials with bactericidal properties.

Keywords: porphyrin, photodynamic therapy, polymers, photosensitizer, reactive oxygen species