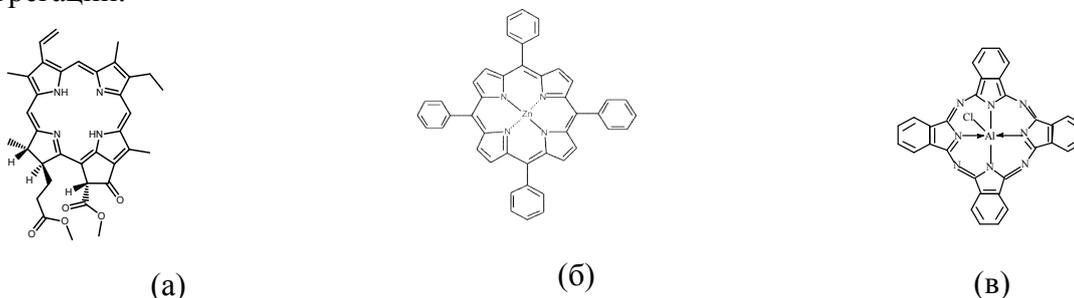


# Физико-химические основы создания эффективных транспортных платформ для гидрофобных фотосенсибилизаторов на основе оригинальных сополимеров *N*-винилпирролидона

Курмаз С.В., Ульянов И.В., Емельянова Н.С., Рыбкин А.А., Балакина А.А., Амозова В.И., Мищенко Д.В.  
ФИЦ ПХФ и МХ РАН  
ОПиКМ, ОСВ, ОКХиБП

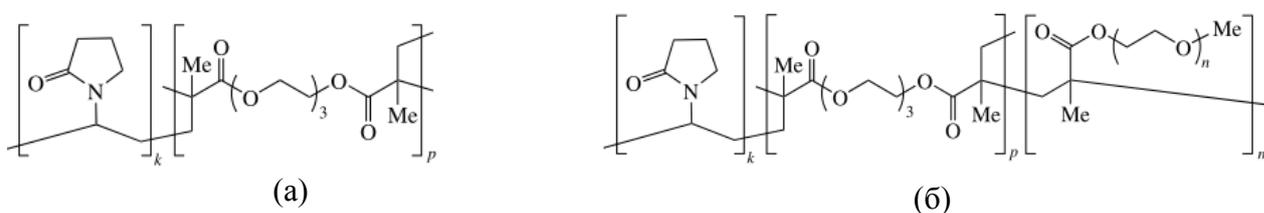
Фотодинамическая терапия (ФДТ) – эффективный неинвазивный метод лечения онкологических и инфекционных заболеваний, при котором используются фотосенсибилизаторы (ФС); при их возбуждении красным светом образуются высокотоксичные активные формы кислорода, вызывающие гибель клеток. Флуоресцентные красители порфиринового и фталоцианинового ряда являются перспективными кандидатами как ФС второго поколения для ФДТ из-за их высокого молярного коэффициента поглощения в красной области спектра, высокой фотостабильности и низкой темновой токсичности. Однако большинство из них плохо растворяются в физиологических условиях, имеют неблагоприятную фармакокинетику и низкую селективность к опухолям. Для решения этих задач активно разрабатываются ФС третьего поколения – комбинации известных ФС второго поколения с липидами, липопротеинами, полимерами и др.

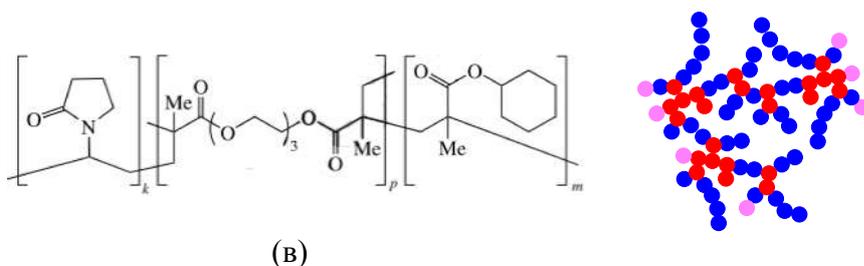
В настоящей работе обсуждаются перспективы биосовместимых амфифильных сополимеров *N*-винилпирролидона с (ди)метакрилатами как транспортных платформ флуоресцентных красителей – метилфеофорбида *a* (МФФ), тетрафенилпорфирината цинка (ZnТФП) и фталоцианина алюминия (PcAl) (рис. 1), применение которых в медицинской практике ограничено вследствие низкой водорастворимости и склонности к агрегации.



**Рис. 1.** Химические структуры метилфеофорбида *a* (а), тетрафенилпорфирината цинка (б) и фталоцианина алюминия (в).

С помощью одностадийного метода – радикальной сополимеризации в растворах была синтезирована линейка амфифильных сополимеров *N*-винилпирролидона (ВП) с использованием в качестве бифункционального мономера – диметакрилата триэтиленгликоля (ДМТЭГ) и монофункциональных метакрилатов различного строения – полиэтиленгликоль метилового эфира метакрилата (ПЭГМЭМ), гексил- и циклогексилметакрилатов (ГМА, ЦГМА), метакриловой (МАК) и акриловой кислоты (АК) широкого мономерного состава и абсолютной молекулярной массы 30–500 кДа, имеющих структуру нелинейных псевдо блок-сополимеров (Рис. 2).





**Рис. 2.** Химические структуры: поли-(ВП-ДМТЭГ) (а), поли-(ВП-ПЭГМЭМ-ДМТЭГ) (б) и поли-(ВП-ЦГМА-ДМТЭГ) (в) и топологическая структура поли-(ВП-ДМТЭГ) (г).

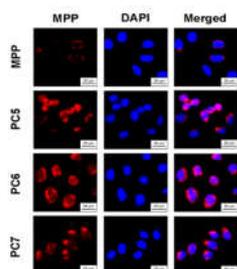
Химическое строение полимерных структур играет важную роль в эффективности сополимеров N-винилпирролидона как транспортных систем; оно определяется различием в относительной реакционной способности сомономеров, функциональностью (ди)метакрилатов, ответственных за появление боковых ответвлений в полимерных цепях (формирование их нелинейной топологии) и реакционноспособных групп, а также включением в их состав серосодержащих остатков низкомолекулярных тиолов, используемых для регулирования молекулярной массы/топологии и влияющих на амфифильность сополимеров.

Амфифильные сополимеры в водных средах способны к самоорганизации с образованием мультимицеллярных полимерных наночастиц (ПНЧ), показывают адаптивное поведение – способность изменять конформацию макромолекул под действием температуры и переходить из растворимого в нерастворимое состояние в заданном диапазоне температуры. Сополимеры сохраняют низкую цитотоксичность относительно клеток широкого ряда подобно линейному ПВП и показывают эффективное клеточное поглощение полимерных частиц в нормальных и опухолевых клетках.

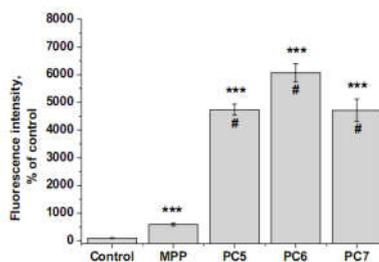
Полимерные системы липофильных красителей получены выделением из смеси органических растворителей; они существуют в водных средах как частицы с размером менее 200 нм, обладают фотофизической активностью (поглощение, флуоресценция, квантовый выход, генерация синглетного кислорода), зависящей от свойств полимерной матрицы. Их стабильность в водных средах обеспечивается за счет межмолекулярных взаимодействий (водородных связей и/или координационной связи для РсАI). В случае РсАI возможно образование связей  $Al...O(C=O)PVP$ ,  $Al...O(C=O)DMTЭГ$ , а также разных типов водородных  $N...H$  и  $O...H$  связей. Многочисленные межмолекулярные связи, по-видимому, стабилизируют мономерную форму красителя в полимерной матрице, уменьшая его самоагрегацию.

МФФ в составе полимерных частиц обладает выраженным фотодинамическим действием. Величины их фототоксической дозы  $IC_{50}$  в 1.5–2 раза выше, чем у ФС сравнения – натриевой соли хлорина еб. МФФ в составе ПНЧ транспортируется через мембраны клеток быстрее, чем гидрофильный ФС сравнения, и высвобождается из ПНЧ.

С помощью флуоресцентной микроскопии показано, что полимерные наноструктуры МФФ на основе тройных сополимеров поли-(ВП-АК-ДМТЭГ) различного состава проникают и накапливаются в неопухолевых (FetMSC) и опухолевых (HeLa) клетках (рис. 3).



(а)



(б)

**Рис. 3.** Накопление (а) и интенсивность флуоресценции (б) нативного МФФ и полимерных наноструктур МФФ на основе тройных сополимеров поли–(ВП-АК-ДМТЭГ) различного состава (РС5-РС7) в клетках HeLa через 6 ч воздействия.

Выполнен флуоресцентный имиджинг наноразмерных систем ZnТФП на основе поли–(ВП-ПЭГМЭМ-ДМТЭГ) и поли–(ВП-МАК-ДМТЭГ), позволивший изучить их биораспределение, оценить накопление в опухоли и нормальных тканях организма в динамике и пути выведения из организма.

Таким образом, в настоящей работе показана перспективность биосовместимых амфифильных полимеров N-винилпирролидона с (ди)метакрилатами как транспортных платформ флуоресцентных красителей ряда гидрофобных флуоресцентных красителей. Разработанные наноразмерные системы липофильных красителей представляют интерес как фотосенсибилизаторы 3-го поколения для фотодинамической терапии онкологических и микробных заболеваний и флуоресцентной диагностики.

Работа выполнена по темам Государственного задания № 124013000722-8, 124020500019-2

Результаты представлены в публикациях:

1. Kurmaz S. V., Ulyanov I. V., Emelyanova N.S., Kurmaz V. A., Kozlov A. V., Sizov L. R., Rybkin A. Yu. Nanosized systems of aluminum phthalocyanine and amphiphilic copolymers of N-vinylpyrrolidone with mono- and dimethacrylates for photodynamic therapy and fluorescence diagnostics // *Mendeleev Commun.* – 2024. – V. 34. – № 6. – С. 492-495. DOI: 10.1016/j.mencom.2024.06.007
2. Kurmaz S. V., Komendant R. I., Perepelitsina E. O., Kurmaz V. A., Khodos I. I., Emelyanova N. S., Filatova N. V., Amozova V. I., Balakina A. A., Terentyev A. A. New Amphiphilic Terpolymers of N-Vinylpyrrolidone with Acrylic Acid and Triethylene Glycol Dimethacrylate as Promising Drug Delivery: Design, Synthesis and Biological Properties In Vitro // *Int. J. Mol. Sci.*, – 2024. – V. 25. – 8422. DOI: 10.3390/ijms25158422
3. Курмаз С.В., Ульянов И.В., Емельянова Н.С. Композиции фталоцианина алюминия с амфифильными сополимерами ВП и их наноразмерные структуры в водных средах. Экспериментальное и теоретическое исследование // *Известия АН. Серия химическая.* – 2025. Т. 74. №1. С. 210-222.
4. Nina S. Emelyanova, Svetlana V. Kurmaz, Daria A. Poletaeva, Alexandr V. Zhilenkov Intermolecular Interactions between Bovine Serum Albumin and Nanosized Methylpheophorbide Systems Based on Amphiphilic N-Vinylpyrrolidone Copolymers: Experimental Studies and Quantum-Chemical Modeling”*Structural Chemistry.* 2025. <https://doi.org/10.1007/s11224-025-02448-z>
5. Svetlana V. Kurmaz, Igor I. Khodos, Vladimir A. Kurmaz, Sergey D. Bondarenko, Denis V. Mischenko. Nanoparticles of hydrophobic zinc tetraphenylporphyrinate dye based on amphiphilic N-vinylpyrrolidone with (di)methacrylates terpolymers and their study in vivo and ex vivo. *Polym. Bull.* 2024. In press.