

DOI <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.11.5>

УДК 669.868:547.979.733:534.4:535.37

ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИТТЕРБИЕВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНОВ ДЛЯ МАГНИТО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ТЕРАНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

В. М. Маркушев¹, В. Д. Румянцева², И. П. Шилов², А. С. Горшкова²

¹Институт Радиотехники и Электроники им. В. А. Котельникова РАН,
25009, Москва, ул. Моховая, 11-7

²Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова
РАН, 141190, Фрязино МО, пл. акад. Введенского, 1

Статья поступила в редакцию 17 ноября 2020 г.

Аннотация. Представлены результаты исследования основных фотофизических свойств наноразмерных иттербиевых комплексов порфиринов, перспективных для применения в новом методе тераностики рака, а именно, методе магнито-люминесцентной тераностики. Исследованы спектральные свойства некоторых синтезированных иттербиевых комплексов порфиринов.

Ключевые слова: иттербиевые комплексы порфиринов, время жизни люминесценции, спектры поглощения, квантовый выход люминесценции.

Abstract. The results of the main photophysical properties study of nanosized ytterbium porphyrins complexes, which are promising for use in a new method of cancer theranostics, namely, the method of magneto-luminescent theranostics, are presented. The spectral properties of some synthesized ytterbium porphyrins complexes have been investigated.

Key words: ytterbium porphyrins complexes, luminescence lifetime, absorption spectra, luminescence quantum yield.

Введение

Одним из главных направлений биомедицинской фотоники является создание мультимодальных наноструктур для тераностики новообразований, которые совмещают диагностические и терапевтические функции в одной наночастице [1, 2]. Тераностика предполагает комплекс методов диагностики и

терапии, объединенных в единый последовательный или одновременный процесс в рамках общей технологической платформы. Наноконпозиты для диагностики и тераностики, состоящие из наноносителей (мицеллы, полимерные матрицы, липосомы и пр.) и инкапсулированных в них наночастиц для лечения, а также наночастиц для диагностики новообразований, имеют большие перспективы в онкологии [3]. Ранее сообщалось о создании основ метода магнито-люминесцентной тераностики (МЛТ) опухолей на базе ИК-люминесцентной диагностики (ЛД) и магнитной гипертермии [4]. Для целей МЛТ был проведен синтез наночастиц, содержащих ядро из магнитных наночастиц (МНЧ) на основе оксидов железа и устойчивую к преждевременному выходу наночастиц Лексан-полимерную оболочку. В качестве субстанций для ИК-ЛД были предложены наноразмерные иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП), которые являются перспективными субстанциями для ближней ИК (БИК) области спектра (800–1100 нм). Эти соединения характеризуются люминесцентным сигналом повышенной интенсивности в спектральном диапазоне 900–1100 нм. Они обладают высоким коэффициентом экстинкции и временем жизни люминесценции. Кроме того, многие комплексы представляют собой производные природных порфиринов и являются малотоксичными.

Целью настоящей работы явилось изучение основных фотофизических свойств некоторых ИКП, перспективных для МЛТ опухолей.

1. Материалы и методы

Наноразмерные иттербиевые комплексы порфиринов в виде ацетилацетонатных комплексов были получены в соответствии с методом, описанным в [5]. Измерение электронных спектров поглощения (ЭСП) синтезированных ИКП проводили на спектрофлуориметре LS-5B, Perkin Elmer и спектрометре “Jasco-7800” (Japan). Изучение спектральных и временных характеристик люминесценции синтезированных ИКП проводили на экспериментальном измерительном стробоскопическом стенде для

исследования люминесценции и кинетики спектров НФС, разработанном в ИРЭ им. В. А. Котельникова РАН. Возбуждение люминесценции исследуемых образцов осуществляется излучением твердотельного импульсного лазера LS-2132 фирмы Lotis-Tii на кристалле алюмоиттриевого граната с ионами неодима. Частота следования импульсов от 1 до 15 Гц. Длительность импульса по уровню 0,5 около 10 наносекунд. Основная длина волны излучения ~ 1064 нм. Энергия в одиночном импульсе составляет 100–180 мДж. В состав лазера входит преобразователь частоты на нелинейных кристаллах. Для удвоения основной частоты используется нелинейный кристалл СДА. Преобразование в 3-ю и 4-ю гармоники происходит на кристаллах КДР. При изучении характера затухания люминесценции использовались ФЭУ, а регистрация спектров люминесценции осуществлялась с помощью камеры. В качестве фотоэлектронных умножителей использовались ФЭУ-83 и ФЭУ-79. Временное разрешение около 30 нс. Использовалась также камера типа ВИДЕОСКАН-285-USB на ПЗС матрице SONY. Разрешение камеры 1392*1040 пикселей, размер матрицы 8.77*6.6 мм, размер пикселя – 6.45*6.45 мкм.

2. Экспериментальные результаты

Основными фотофизическими свойствами ИКП являются: абсорбционные характеристики, времена жизни и интенсивность люминесценции, относительный квантовый выход 4f-люминесценции. Для МЛТ опухолей необходимы ИКП, имеющие повышенные фотофизические свойства. Кроме того, они должны обладать гидрофобными свойствами и иметь низкую токсичность, поскольку гидрофобные наночастицы значительно лучше инкорпорируются в полимерную матрицу, чем гидрофильные частицы. К тому же они, как правило, обладают и более высокими временами жизни люминесценции.

Известно, что спектры поглощения исходных порфиринов состоят из интенсивной фундаментальной полосы Core 370–420 нм (В-полоса) и четырех, так называемых, Q-полос в области 500-600 нм. При комплексообразовании полоса Core становится более интенсивной и претерпевает незначительный

батохромный сдвиг (8–12 нм). Кроме того, наблюдаются две полосы в диапазоне 550–600 нм.

Таблица 1. Основные полосы поглощения ацетилацетонатных иттербиевых комплексов порфиринов, $\lambda_{\text{макс}}$ (нм) в хлороформе

№	Соединение	В-полоса	Q-полосы
1.	Yb-протопорфирин IX ДМЭ	410	540, 578
2.	Yb-дейтеропорфирин IX ДМЭ	401	533, 569
3.	Yb-2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеро-порфирин IX	403	537, 572
5.	Yb-гематопорфирин IX ТМЭ	408	540, 578
7.	Yb-копропорфирин III ТМЭ	402	532, 570
8.	Yb-тетрафенилпорфирин	420	513, 549
9.	Yb-октабромтетраметилпорфирин	413	585
10.	Yb-октабромпентафторфенилпорфирин	465	595
11.	Yb-октабромтетрафенилпорфирин	472	611, 662
12.	Yb-тетра-мезо-(1-N-(<i>n</i> -фторфенил)-3(<i>o</i> -хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирин	430	558, 596
13.	Yb-тетра-мезо-(1-N-(<i>n</i> -метилфенил)-3(<i>n</i> -фторфенил)пиразол-4-ил)порфирин	431	557, 596
14.	Yb-тетра-мезо-(1-N-фенил-3(<i>m</i> -метоксифенил)пиразол-4-ил)порфирин	430	557, 596
15.	Yb-тетра-мезо-(<i>n</i> -толил)порфирин	419	512, 548
16.	Yb-тетра-мезо-метилпорфирин	420	513, 549
17.	Yb-тетра-мезо-(<i>n</i> -этилфенил)порфирин	419	512, 549

ДМЭ – диметилловый эфир, ТМЭ – тетраметилловый эфир

На рис. 1 в качестве примера представлены спектры поглощения иттербиевого комплекса дикалиевой соли 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX, а также Yb-ДМЭ ПП IX.

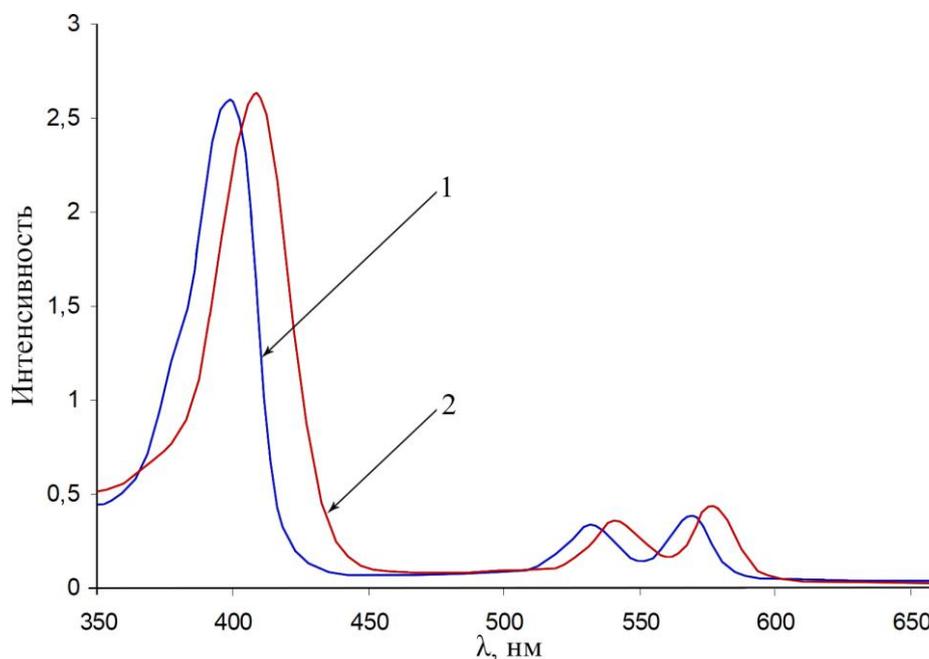


Рис. 1. Электронные спектры поглощения иттербиевого комплекса дикалиевой соли 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (1) и Yb-ДМЭ ПП IX (2).

Необходимо также подчеркнуть, что коэффициент экстинкции для вышеперечисленных в таблице 1 ИКП составляет $\sim 10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, что почти на 4 порядка величины больше при прямом возбуждении самого Yb³⁺-иона. Следовательно, возбуждение Yb-иона через порфириновую матрицу обеспечивает наиболее эффективный путь для получения сильной 4f-люминесценции, чем прямое возбуждение Yb³⁺ [6].

Важно отметить также достаточно хорошее совпадение спектров поглощения и возбуждения свободных оснований порфиринов и их ИКП, что подтверждает наличие достаточно эффективной передачи энергии световой накачки от порфириновой матрицы на иттербий.

Спектральные характеристики люминесценции некоторых образцов ИКП представлены на рис. 2, который демонстрирует, что ИКП обладают характерной для редкоземельных ионов узкой и достаточно яркой полосой

люминесценции, которая для Yb^{3+} -иона находится в ИК-диапазоне 975–985 нм, где собственная люминесценция биотканей практически отсутствует.

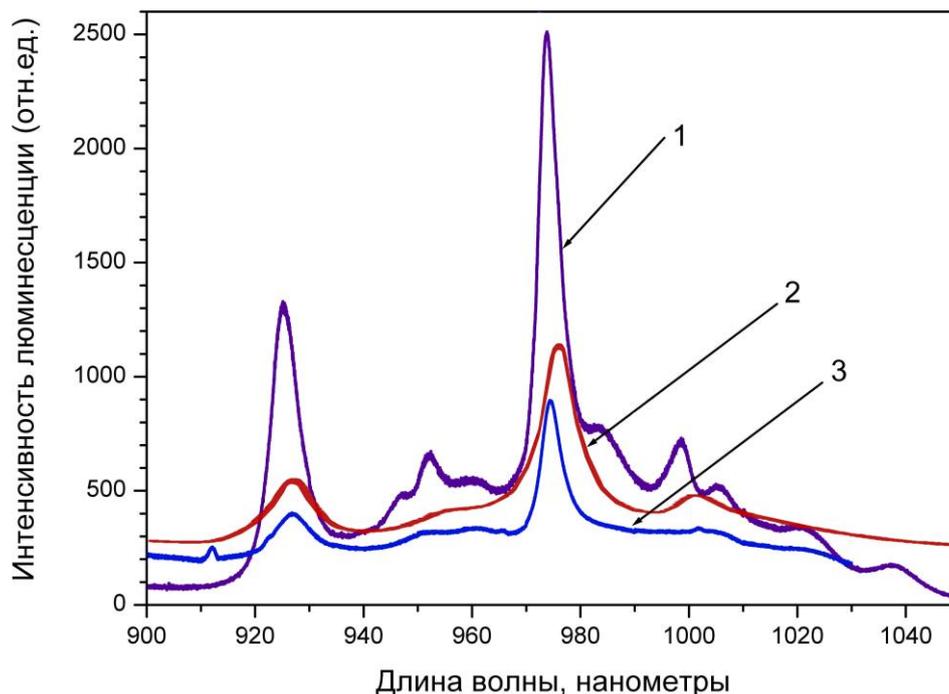


Рис. 2. Спектр люминесценции образцов ИКП в 40% растворе ДМСО (концентрация комплексов – 10^{-6} М): 1 – Yb -комплекс 5,10,15,20-тетра(1-*N*-(*n*-фторфенил)-3(*o*-хлорфенил)пиразол-4-ил)порфирина, 2 – Yb -комплекс диметилового эфира протопорфирина IX, 3 – Yb -комплекс 2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX.

При изучении спектральных характеристик ИКП было установлено, что времена жизни для синтезированных ИКП составляет 1~22 мкс, что существенно больше времени жизни неодимовых комплексов порфиринов (0,72–1,34 мкс). Спад люминесценции имеет неэкспоненциальный характер, что обусловлено сильным тушением люминесценции колебаниями О-Н групп из ближайшего окружения иона иттербия. Необходимо также отметить, что люминесценция иона иттербия в его комплексах, в том числе и порфириновых, тушится колебаниями СН- и ОН-осцилляторов и поэтому в 100%-ных водных растворах она имеет значительно меньшие значения квантового выхода и времени жизни люминесценции. Все вышперечисленные факторы свидетельствуют о том, что для увеличения диагностического потенциала ИКП необходимо по мере возможности изолировать их от тушащего действия

водной среды. В этом смысле перспективным растворителем для ИКП является ДМСО, который имеет уникальные биомедицинские и фармакологические свойства: проникает через биологические мембраны, улучшает транспортные свойства препаратов, стимулирует иммунную систему.

Изменение времени жизни люминесценции для образца Yb-2,4-ди(α -метоксиэтил) дейтеропорфирина IX в зависимости от концентрации ДМСО представлено на рис. 3. Для данного ИКП в 100%-ном растворе ДМСО время жизни люминесценции составило ~ 22 мкс. Время жизни люминесценции для Yb-протопорфирина IX ДМЭ составило 16 мкс. Практический интерес использования при внутривенном введении, представляют субстанции ИКП в 20-30% растворе ДМСО, которые разрешены в медицине. Для таких концентраций ДМСО время жизни $\tau \sim 1-5$ мкс.

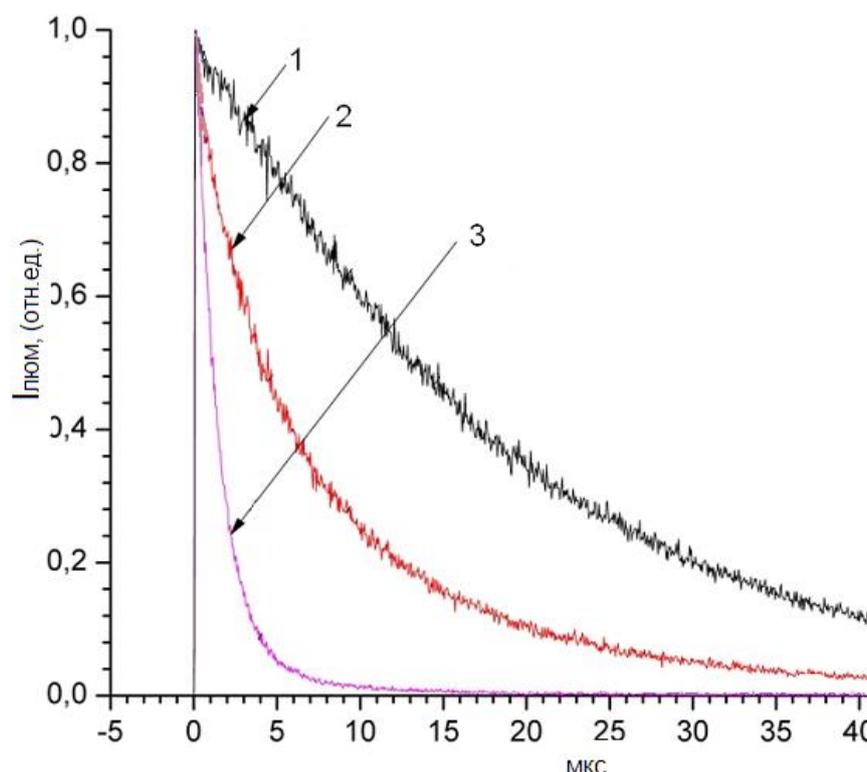


Рис. 3. Зависимость времени жизни люминесценции Yb-2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеро-порфирина IX от концентрации ДМСО (1 – ИКП в 100% ДМСО, 2 – ИКП в 20% ДМСО, 3 – ИКП в 100% водном растворе).

В таблице 2 приведены иттербиевые комплексы производных тетрафенилпорфирина, содержащие гидрофобные и гидрофильные остатки. Их

анализ четко показывает влияние степени гидрофобности на времена жизни металлокомплексов.

Таблица 2. Спектрально-люминесцентные характеристики Yb-комплексов порфиринов в хлороформе.

Соединение		ЭСП, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \times 10^{-3}$, M^{-1} , cm^{-1})	Спектр люминесценции и $\lambda_{\text{макс}}$, нм ДМСО	τ , мкс
18	Yb(acac)-5-(<i>n</i> -OH-Ph)-10,15,20-(<i>n</i> -COOCH ₃ -Ph) ₃	424.6(271), 516(5.5), 554.4(15.2), 593.2(4.6)	982	16.3
19	Yb(acac)- 5-(<i>n</i> -Py)-10,15,20-(<i>n</i> -COOCH ₃ -Ph) ₃	418, 555.4, 590.8	983	13.4
20	Yb(acac)- 5-(<i>m</i> -Py)-10,15,20-(<i>n</i> -COOCH ₃ -Ph) ₃	416.8, 551.4, 588	983	14.8
21	Yb(Im) ₂ -5-(<i>n</i> -OH-Ph)-10,15,20-(<i>n</i> -COOH-Ph) ₃	417.4(128), 549.6(6.1), 585.6(2.5)	982	3
22	Yb(Im) ₂ -5-(<i>n</i> -Py)-10,15,20-(<i>n</i> -COOH-Ph) ₃	417(322), 548.4(11.7), 585(2.6)	976	6-7
23	Yb(Im) ₂ -5-(<i>m</i> -Py)-10,15,20-(<i>n</i> -COOH-Ph) ₃	416.8, 551.4, 588.8	983	5
24	Yb(acac)-5,10,15,20-(<i>n</i> -COOCH ₃ -Ph) ₄	421.4, 515.4, 553, 591.6	974	20
25	Yb(Im) ₂ - 5,10,15,20-(<i>n</i> -COOH-Ph) ₄	417(405), 510(2.5), 548.7(15.6)	980	8

Наибольшее время жизни, аналогичное пиразолильным производным (табл. 1, соединения № 12-14) имеет симметричный 5,10,15,20-тетраakis(4-метоксикарбонилфенил) порфирин (табл.2, соединение № 25) – 20 мкс.

Замена одной сложноэфирной группы на -ОН-группу (табл. 2, соединение № 18) незначительно снижает время жизни иттербиевого комплекса. Влияние изомерных (*m*- и *n*-) остатков пиридина оказывает уже большее влияние на снижение времени жизни. Переход к гидрофильным производным порфиринов усугубляет эту картину, и минимальное время жизни имеет комплекс, хорошо растворимый в воде – № 21.

Относительные квантовые выходы люминесценции (ϕ) ионов иттербия в исследуемых комплексах рассчитывали по методике, приведенной в [7]. В качестве эталона использовался раствор Zn-тетрафенилпорфирина в этаноле, квантовый выход которого равен 0,03. Измеренный нами относительный квантовый выход люминесценции иона иттербия в комплексе Yb-2,4-ди(α -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX (20% раствор ДМСО) составил 0,86%, а для Yb-ДМЭ ПП IX – 0,94%.

Заключение

Проведенные исследования основных фотофизических свойств ИКП позволили из синтезированных субстанций для МЛТ рака выбрать гидрофобный комплекс Yb-ДМЭ ПП IX в связи с его повышенными фотофизическими свойствами, что подтверждается значительной величиной произведения коэффициента экстинкции и квантового выхода люминесценции (ϕ), а также с его низкой токсичностью. Коэффициент экстинкции данного комплекса достигал $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. При этом относительный квантовый выход люминесценции составил 0,94%.

Литература

1. Cheng S.H., Lee S.H. Chen M.-C., Souris J.S., Tseng F.-G., Yang C.-S., Mou C.-Y., Chen C.-T., Lo L.-W. Tri-functionalization of mesoporous silica nanoparticles for comprehensive cancer theranostics — the trio of imaging, targeting and therapy // Journal of Materials Chemistry. 2010. Vol.20. No.29. P.6149-6157. <https://doi.org/10.1039/c0jm00645a>. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2010/JM/c0jm00645a#!divAbstract>

2. Bardhan R., Chen W. Bartels M., Perez-Torres C., Botero M.F., McAninch R.W., Contreras A., Schiff R., Pautler R.G., Halas N.J., Joshi A. Tracking of Multimodal Therapeutic Nanocomplexes Targeting Breast Cancer in Vivo // Nano Letters. 2010. Vol.10. P.4920–4928. <https://doi.org/10.1021/nl102889y>
URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/nl102889y>
3. Su J., Sun H. Meng Q., Zhang P., Yin Q., Li Y. Enhanced Blood Susceptibility and Laser-Activated Tumor-specific Drug Release of Theranostic Mesoporous Silica Nanoparticles by Functionalizing with Erythrocyte Membranes // Theranostics. 2017. Vol.7. No.3. P.523–537. <https://doi.org/10.7150/thno.17259>
URL: <https://www.thno.org/v07p0523.htm>
4. Шилов И.П., Румянцева В.Д., Алексеев Ю.В., Иванов А.В. Иттербиевые комплексы порфиринов в люминесцентной диагностике и тераностике рака // Известия РАН, сер. Физическая. 2020. Т.84. №11. С.1645-49. <https://doi.org/10.31857/S0367676520110253>
5. Ivanov A.V., Rumyantseva V.D., Shchamkhalov K.S., Shilov I.P. Luminescence Diagnostics of malignant tumors in the IR spectral range using Yb-porphyrin metallocomplexes // Laser Physics. 2010. Vol.20. No.12. P.2056–2065. <https://doi.org/10.1134/S1054660X10220032> URL <https://link.springer.com/article/10.1134/S1054660X10220032>
6. Tsvirko M., Korovin Yu., Rusakova N. Ytterbium-porphyrins as a new class of the luminescent labels // XIII International seminar on physics and chemistry of solids. Journal of physics: conference series. 2007. Vol.79. No.012025. P.1–5. URL <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/79/1/012025/pdf>
7. Коровин Ю.В., Шевчук С. В., Бачериков В.А., Русакова Н.В., Алексеева Е.А., Грень А.И. Сенсбилизация инфракрасной люминесценции ионов неодима и иттербия в биядерных комплексах с *n*-трет-бутилкаликсареном // Журнал Неорганической химии. 2000. Т.45. №9. С.1513–1517.

Для цитирования:

Маркушев В.М., Румянцева В.Д., Шилов И.П., Горшкова А.С. Фотофизические свойства иттербиевых комплексов порфиринов для магнито-люминесцентной тераностики опухолей. Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]. 2020. №11. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.11.5>