

УДК 539.23, 539.216.1, 61:577.3, 577.32, 615.45

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СКОРОСТИ ДИССОЦИАЦИИ ТЕТРАПИРРОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ КОМПЛЕКСОВ ВКЛЮЧЕНИЯ С МОНОМЕРНЫМИ И ПОЛИМЕРНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ЦИКЛОДЕКСТРИНА

**И. В. КОБЛОВ¹⁾, И. Е. КРАВЧЕНКО¹⁾,
Т. Е. ЗОРИНА¹⁾, В. КАСКЕХ²⁾, В. П. ЗОРИН^{1), 2)}**

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова БГУ,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Аннотация. С использованием флуоресцентных методов проведено систематическое исследование эффективности образования и скорости диссоциации комплексов включения тетрапиррольного фотосенсибилизатора мета-тетра(гидроксифенил)хлорина (МТГФХ) с мономерным метил-β-циклодекстрином (М-β-ЦД) и полимер-

Образец цитирования:

Коблов ИВ, Кравченко ИЕ, Зорина ТЕ, Каскех В, Зорин ВП. Сравнительный анализ скорости диссоциации тетрапиррольных соединений из комплексов включения с мономерными и полимерными производными циклодекстрина. *Журнал Белорусского государственного университета. Физика*. 2024; 2:30–37.

EDN: NKTYBH

For citation:

Kablov IV, Kravchenko IE, Zorina TE, Kaskeh V, Zorin VP. Comparative analysis of the dissociation rate of tetrapyrrole compounds from inclusion complexes with monomeric and polymeric cyclodextrin derivatives. *Journal of the Belarusian State University. Physics*. 2024;2:30–37. Russian.

EDN: NKTYBH

Авторы:

Иван Владимирович Коблов – аспирант кафедры биофизики физического факультета. Научный руководитель – В. П. Зорин.

Ирина Евгеньевна Кравченко – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биофизики и биотехнологии кафедры биофизики физического факультета.

Татьяна Евгеньевна Зорина – кандидат биологических наук, доцент; заведующий научно-исследовательской лабораторией биофизики и биотехнологии кафедры биофизики физического факультета.

Вахаб Каскех – аспирант кафедры общей и медицинской физики факультета мониторинга окружающей среды. Научный руководитель – В. П. Зорин.

Владимир Петрович Зорин – кандидат биологических наук, доцент; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биофизики и биотехнологии кафедры биофизики физического факультета¹⁾, доцент кафедры общей и медицинской физики факультета мониторинга окружающей среды²⁾.

Authors:

Ivan V. Kablov, postgraduate student at the department of biophysics, faculty of physics.

iv.kablov@gmail.com

Irina E. Kravchenko, senior researcher at the laboratory of biophysics and biotechnology, department of biophysics, faculty of physics.

krav-irina@mail.ru

Tatiana E. Zorina, PhD (biology), docent; head of the laboratory of biophysics and biotechnology, department of biophysics, faculty of physics.

zorinate@mail.ru

Vahab Kaskeh, postgraduate student at the department of general and medical physics, faculty of environmental monitoring.

v.kaskeh@gmail.com

Vladimir P. Zorin, PhD (biology), docent; leading researcher at the laboratory of biophysics and biotechnology, department of biophysics, faculty of physics^a, and associate professor at the department of general and medical physics, faculty of environmental monitoring^b.

vpzorin@mail.ru

ными производными циклодекстрина – полимером β -циклодекстрина (β -ЦДПР) и полимером карбоксиметил- β -циклодекстрина (КМ- β -ЦДПР). Показано, что ряд параметров спектров возбуждения и испускания флуоресценции можно использовать для контроля процессов связывания молекул фотосенсибилизатора с исследованными наноструктурами. На основании анализа изотерм связывания сделан вывод о влиянии особенностей структуры полимеров на их взаимодействие с мТГФХ. Установлено, что константы связывания мТГФХ с β -ЦДПР и КМ- β -ЦДПР значительно выше константы связывания мТГФХ с М- β -ЦД. Исследование процессов диссоциации мТГФХ из состава комплексов включения при разведении растворов, а также при перераспределении молекул фотосенсибилизатора на липидные везикулы показало, что скорость диссоциации мТГФХ из комплексов включения с β -ЦДПР и КМ- β -ЦДПР существенно меньше его скорости диссоциации из комплексов включения с М- β -ЦД. Введение фотосенсибилизаторов в составе комплексов включения с полимерными циклодекстринами может обеспечить большую степень контроля распределения лекарственных препаратов, а также возможность прогнозирования фармакокинетического поведения пигмента.

Ключевые слова: темопорфин; фотосенсибилизатор; комплексы включения; циклодекстрины; полимеры; липидные везикулы.

Благодарность. Работа выполнена в рамках государственных программ научных исследований «Биотехнологии-2» (задание 1.29.2) и «Конвергенция-2025» (задание 3.03.7.2).

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DISSOCIATION RATE OF TETRAPYRROLE COMPOUNDS FROM INCLUSION COMPLEXES WITH MONOMERIC AND POLYMERIC CYCLODEXTRIN DERIVATIVES

I. V. KABLOV^a, I. E. KRAVCHENKO^a,
T. E. ZORINA^a, V. KASKEH^b, V. P. ZORIN^{a, b}

^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

^bInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Dawgabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

Corresponding author: I. V. Kablov (iv.kablov@gmail.com)

Abstract. A systematic study of the formation efficiency and dissociation rate of inclusion complexes of the tetrapyrrole photosensitizer *meta*-tetra(hydroxyphenyl)chlorine (mTHPC) with monomeric methyl- β -cyclodextrin (M- β -CD) and polymeric derivatives of cyclodextrin – β -cyclodextrin polymer (β -CDPS) and carboxymethyl- β -cyclodextrin polymer (CM- β -CDPS) was carried out using fluorescence methods. It is shown that a number of parameters of fluorescence excitation and emission spectra can be used to control the binding processes of photosensitizer molecules to the studied nanostructures. On the basis of the analysis of binding isotherms, the conclusion about the influence of the structure features of polymers on their interaction with mTHPC was made. The binding constants of mTHPC to β -CDPS and CM- β -CDPS were shown to be significantly higher compared the binding constant of mTHPC to M- β -CD. The study of dissociation processes of mTHPC from inclusion complexes during dilution of solutions, as well as during redistribution of photosensitizer molecules on lipid vesicles showed that the dissociation rate of mTHPC from inclusion complexes with β -CDPS and CM- β -CDPS is significantly lower than the dissociation rate of its from inclusion complexes with M- β -CD. The introduction of photosensitisers as part of inclusion complexes with polymeric cyclodextrins may provide a greater degree of control over the distribution of the drugs, as well as the ability to predict pharmacokinetic behaviour of pigment.

Keywords: temoporfin; photosensitizer; inclusion complexes; cyclodextrins; polymers; lipid vesicles.

Acknowledgements. This work was carried out within the framework of the state programmes of scientific research «Biotechnologies-2» (assignment 1.29.2) and «Convergence-2025» (assignment 3.03.7.2).

Введение

Циклические полисахариды циклодекстрины (ЦД) широко применяются для решения разнообразных медицинских и биотехнологических задач. Благодаря способности образовывать комплексы включения с различными молекулами, обусловленной пространственной структурой в виде усеченного конуса с липофильной внутренней полостью и гидрофильной периферической поверхностью, ЦД используются при разработке и совершенствовании лекарственных форм для химиотерапии различных заболеваний, в том числе фотодинамической терапии (ФДТ) [1; 2].

Производные β -ЦД (рис. 1, б) демонстрируют высокое сродство к арилзамещенным порфиринам (АП), которые применяются в методе ФДТ в качестве фотосенсибилизирующих агентов. Механизмы взаимодействия АП с ЦД являлись предметом многочисленных научных исследований [3–5]. Согласно экспериментальным данным время существования комплексов АП с ЦД невелико [6], поэтому в средах, содержащих биологические молекулы, АП могут легко перераспределяться из комплексов включения на данные структуры [7]. В силу этого использование производных β -ЦД для введения фотосенсибилизаторов (ФС) на основе АП влияет на процессы их биораспределения.

Увеличить время существования комплексов АП с ЦД можно посредством применения полимерных производных ЦД, в которых молекула ФС способна образовывать комплексы одновременно с двумя циклодекстриновыми звеньями [8]. В данном случае разрыв одного контакта не приводит к освобождению молекулы ФС, при этом существует большая вероятность образования новых связей с другими звеньями полимерной цепи. Предполагается, что подобные особенности взаимодействия могут значительно влиять на физико-химические характеристики комплексов включения АП с полимерами ЦД [9].

Целью настоящей работы являлись сравнительное исследование процессов взаимодействия мономерного β -ЦД и двух полимерных производных β -ЦД с порфириновым ФС и оценка скоростей диссоциации молекул ФС из состава комплексов включения с производными β -ЦД.

Материалы и методы исследования

Реагенты. В работе использовали ФС *мета*-тетра(гидроксифенил)хлорин (мТГФХ) под торговым наименованием «Темопорфин» (*Biolitec Research*, Германия). Его растворяли в 99,6 % этаноле до получения стоковой концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Готовый раствор мТГФХ хранили в защищенном от света месте при температуре 4 °С. Структурная формула исследуемого ФС представлена на рис. 1, а.

Кроме того, в работе использовали метил- β -циклодекстрин (М- β -ЦД) производства компании *AraChem* (Нидерланды), а также растворимые полимерные производные ЦД производства фирмы *CycloLab* (Венгрия) – полимер β -циклодекстрина (β -ЦДПР) и полимер карбоксиметил- β -циклодекстрина (КМ- β -ЦДПР). Согласно документации полимерные производные ЦД получены путем случайного сшивания мономеров ЦД (β -ЦД и карбоксиметил- β -циклодекстрина (КМ- β -ЦД)) с эпихлоргидрином. Молекулы β -ЦДПР и КМ- β -ЦДПР содержали в среднем 100–110 мономерных циклодекстриновых звеньев.

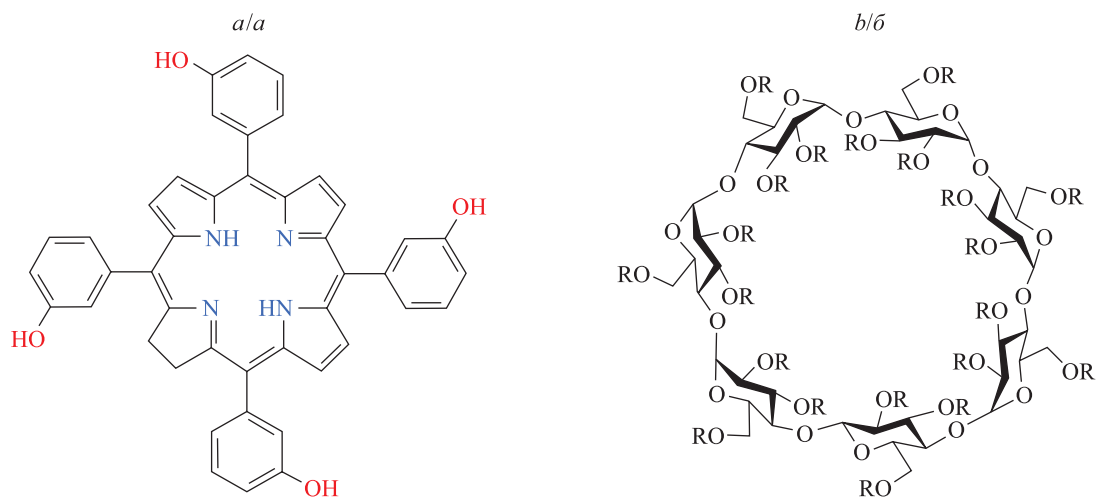


Рис. 1. Молекулярная структура мТГФХ (а), β -ЦД и его производных (б)
(для β -ЦД R = H, для М- β -ЦД R = H или R = CH₃, для КМ- β -ЦД R = H или R = COOH)

Fig. 1. Molecular structures of *meta*-tetra(hydroxyphenyl)chlorine (mTHPC) (a),
 β -cyclodextrin (β -CD) and its derivatives (b)
(for β -CD R = H, for methyl- β -cyclodextrin (M- β -CD) R = H or R = CH₃,
for carboxymethyl- β -cyclodextrin R = H or R = COOH)

Водные растворы готовили на основе фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (8 г NaCl, 0,2 г KCl, 1,44 г Na₂HPO₄ и 0,24 г KH₂PO₄ на 1 л раствора; pH 7,4). При работе исходный раствор ФСБ разбавляли дистиллированной водой в соотношении 1 : 4.

Приготовление липидных везикул. Униламеллярные липидные везикулы готовили из синтетического дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) производства компании *Sigma-Aldrich* (США) на ручном экстрадере *Avanti Mini-Extruder* (*Avanti Polar Lipids*, США) по методу Бенгема, используя поликарбонатные

мембранные фильтры Nuclepore® (Whatman, Великобритания) с порами размером 100 нм. Высушенную липидную пленку гидратировали ФСБ при постоянном перемешивании. Качество суспензии липосом контролировали методом динамического светорассеяния.

Абсорбционные и флуоресцентные измерения. Спектральные характеристики ФС регистрировали на спектрофотометре PV-1251C (SOLAR, Беларусь) и спектрофлуориметре CM-2203 (SOLAR), оборудованных термостатируемой ячейкой. Концентрацию мТГФХ определяли по величине оптической плотности на длине волны $\lambda = 417$ нм, коэффициент молярной экстинкции мТГФХ в растворе этанола составлял $1,5 \cdot 10^5$ (моль/л) $^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Оптическая плотность всех образцов на длинах волн возбуждения и регистрации флуоресценции не превышала 0,02.

Исследование динамики перераспределения ФС между биологическими структурами. Для измерения количества ФС, связанного с производными β -ЦД в присутствии липидных везикул, использовали описанный ранее метод [10], основанный на особенностях спектрально-флуоресцентных характеристик мТГФХ при образовании комплексов с различными биологическими структурами.

Результаты и их обсуждение

Анализ спектрально-флуоресцентных характеристик мТГФХ. Следует отметить, что мТГФХ имеет характерный для хлоринов спектр поглощения: в видимой области спектра наблюдаются интенсивная полоса Сорэ с максимумом при 417 нм и четыре Q -полосы, из которых наиболее интенсивной является длинноволновая полоса с максимумом при 651 нм. Как и многие АП, молекулы мТГФХ в водных растворах агрегируют, что приводит к характерным изменениям их абсорбционных и флуоресцентных свойств [11–13]. В присутствии биологических структур происходит мономеризация мТГФХ [14]. При этом спектрально-флуоресцентные характеристики ФС восстанавливаются. Согласно работам [10; 15] абсорбционные свойства мТГФХ в суспензии липосом и в составе комплексов включения с β -ЦД близки к характеристикам ФС в органических растворителях. Показано, что спектры возбуждения флуоресценции мТГФХ в составе различных биологических молекул могут отличаться (рис. 2), что, вероятно, обусловлено особенностями влияния микроокружения на электронную структуру молекул пигмента. Эти особенности можно использовать для определения природы центров связывания, а также для анализа процессов миграции молекул пигмента между различными структурами. Согласно нашим данным наиболее информативным является параметр ψ , определяемый как отношение интенсивностей флуоресценции мТГФХ при возбуждении на длинах волн $\lambda_1 = 400$ нм и $\lambda_2 = 430$ нм (I_{400}/I_{430}). Значение $\psi = 1,15$ соответствует флуоресценции мТГФХ, связанного с М- β -ЦД. Величина параметра ψ , равная 0,65 (0,66), характерна для флуоресценции мТГФХ в комплексах включения с КМ- β -ЦДПР (β -ЦДПР). Для флуоресценции молекул мТГФХ, включенных в состав липидных везикул, величина параметра ψ составляет 0,95.

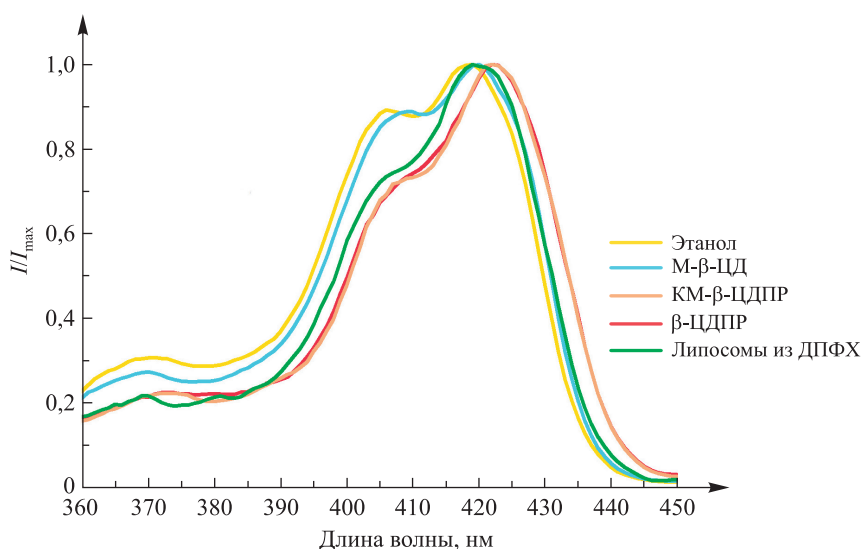


Рис. 2. Нормированные спектры флуоресценции мТГФХ (0,1 мкмоль/л) в этаноле и в водных растворах М- β -ЦД (10 мкмоль/л), КМ- β -ЦДПР (10 мкмоль/л), β -ЦДПР (10 мкмоль/л), липосом из ДПФХ (0,1 ммоль/л)

Fig. 2. Normalised fluorescence spectra of mTHPC (0.1 $\mu\text{mol/L}$) in ethanol and in aqueous solutions of M- β -CD (10 $\mu\text{mol/L}$), carboxymethyl- β -cyclodextrin polymer (CM- β -CDPS) (10 $\mu\text{mol/L}$), β -cyclodextrin polymer (β -CDPS) (10 $\mu\text{mol/L}$), liposomes from dipalmitoylphosphatidylcholine (0.1 mmol/L)

Определение констант связывания. Проведенные ранее исследования показали, что оценивать величину константы связывания ($K_{св}$) мТГФХ с производными β -ЦД можно на основании анализа изотерм связывания ФС в растворах с различной концентрацией β -ЦД [3; 16]. Так, при изучении взаимодействия мТГФХ с М- β -ЦД была получена константа связывания, равная $7,1 \cdot 10^5$ (моль/л) $^{-1}$; для триметил- β -циклодекстрина константа связывания с мТГФХ существенно выше – $1,1 \cdot 10^7$ (моль/л) $^{-1}$. Подобный алгоритм определения констант связывания может быть использован и в случае с полимерными β -ЦД.

На рис. 3 представлены зависимости относительного квантового выхода флуоресценции мТГФХ в водном растворе при варьировании концентрации производных β -ЦД (М- β -ЦД, КМ- β -ЦДПР и β -ЦДПР).

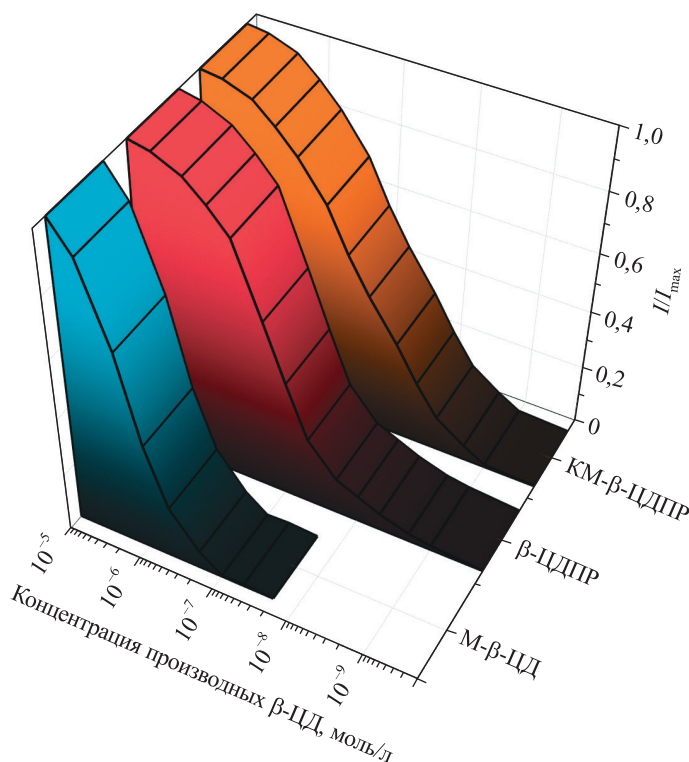


Рис. 3. Нормированные зависимости относительного квантового выхода флуоресценции мТГФХ (0,1 мкмоль/л) в водном растворе при варьировании концентрации производных β -ЦД

Fig. 3. Normalised dependences of the relative fluorescence quantum output of mTHPC (0.1 μ mol/L) in aqueous solution when varying the concentration of β -CD derivatives

Для М- β -ЦД наблюдается S-образная кривая с резким наклоном. Рост величины относительного квантового выхода флуоресценции на 90 % происходит в интервале изменения концентрации β -ЦД не более чем на порядок. В случае взаимодействия с КМ- β -ЦДПР и β -ЦДПР наблюдаются также S-образные изотермы, которые смещены в область меньших молярных концентраций. При этом увеличение относительного квантового выхода флуоресценции на 90 % происходит при изменении концентрации β -ЦД более чем на два порядка. На основании анализа кривых титрования были оценены значения кажущихся констант связывания мТГФХ с производными β -ЦД (см. таблицу). Согласно полученным данным аффинность мТГФХ к КМ- β -ЦДПР и β -ЦДПР существенно выше, чем к М- β -ЦД. Более объективным является сравнение показателей связывания молекул ФС с учетом различий концентрации мономерных циклодекстриновых звеньев. Перерасчет изотерм связывания с учетом степени полимеризации показывает, что относительное сродство мТГФХ к мономерному β -ЦД значительно выше, чем к его полимерным производным.

Отличия формы изотерм связывания, вероятно, обусловлены влиянием особенностей структуры полимеров на процессы формирования комплексов включения. Присутствие циклодекстриновых звеньев в составе линейной полимерной молекулы может влиять на вероятность образования комплексов со стехиометрией 1 : 2. В случае с КМ- β -ЦДПР этот эффект может быть выражен более значительно вследствие влияния заряженных групп COO^- на конформационную подвижность полимерной цепи.

Значения кажущихся констант связывания мТГФХ
с производными β -ЦД, (моль/л)⁻¹Values of apparent binding constants of mTHPC
with β -CD derivatives, (mol/L)⁻¹

Производные β -ЦД	$K_{св}$	$K_{св}^*$
М- β -ЦД	$6,8 \cdot 10^5$	—
КМ- β -ЦДПР	$1,8 \cdot 10^7$	$1,6 \cdot 10^5 - 1,8 \cdot 10^5$
β -ЦДПР	$6,1 \cdot 10^6$	$5,5 \cdot 10^4 - 6,1 \cdot 10^4$

Примечание. $K_{св}^*$ — значения констант связывания, рассчитанные на одно мономерное циклодекстриновое звено в составе полимерных β -ЦД.

Кинетика высвобождения мТГФХ из комплексов включения. Следует отметить, что при использовании различных систем для введения лекарственных препаратов в организм важное значение имеют не только равновесные, но и кинетические характеристики комплексообразования, отражающие скорость, с которой молекулы лекарственного соединения образуют комплекс и выходят из него. Ранее для комплексов включения ФС с мономерными ЦД была проведена оценка констант скоростей ассоциации и диссоциации [7]. Показано, что константы скоростей диссоциации пигмента из комплексов включения велики, вследствие чего время нахождения молекул ФС в составе комплекса включения мало. Исходя из этого, вероятность нахождения мТГФХ в составе комплекса включения с ЦД в значительной степени определяется концентрацией ЦД.

В настоящей работе проведено сравнение скоростей диссоциации мТГФХ из комплексов включения с мономерным и полимерными β -ЦД. Оценить скорость выхода молекул мТГФХ из состава комплексов включения с производными β -ЦД можно на основании анализа изменений интенсивности флуоресценции мТГФХ при разведении растворов комплексов включения ФС с ЦД. Снижение концентрации ЦД в растворе смещает равновесие в процессе формирования комплексов включения в сторону их диссоциации с последующей агрегацией свободных молекул ФС. Действительно, при разведении растворов комплексов включения мТГФХ (5 мкмоль/л) с мономерным М- β -ЦД (20 мкмоль/л) в 100 раз относительный квантовый выход флуоресценции молекул ФС снижается на 50 % в течение 30 мин, а через 2 ч падает на 90 % от первоначального значения. При разведении растворов комплексов включения мТГФХ (5 мкмоль/л) с КМ- β -ЦДПР и β -ЦДПР (20 мкмоль/л) наблюдается очень медленное уменьшение интенсивности флуоресценции ФС. Изменение относительного квантового выхода флуоресценции мТГФХ в обоих образцах через 2 ч не превышает 18–22 %.

Более объективные данные при сравнении скоростей диссоциации можно получить на основании анализа скоростей перераспределения молекул ФС из состава комплексов включения на липидные везикулы. Действительно, при внесении в раствор комплексов включения мТГФХ с β -ЦД избытка липидных везикул скорость процесса перераспределения определяется в основном скоростью выхода ФС из состава комплексов включения с β -ЦД. Следить за процессом перераспределения можно посредством измерений величины параметра ψ , который характеризует отличия полосы Core в спектрах возбуждения флуоресценции мТГФХ, связанного с различными структурами.

На рис. 4 представлены кривые, иллюстрирующие скорости перераспределения мТГФХ из комплексов включения с исследуемыми производными β -ЦД (М- β -ЦД, КМ- β -ЦДПР и β -ЦДПР) на липидные везикулы.

Согласно полученным данным для мономерного β -ЦД наблюдается очень быстрое перераспределение молекул мТГФХ, что, очевидно, связано с их высокой скоростью диссоциации из комплексов включения. Для обоих полимерных производных β -ЦД процесс перераспределения осуществляется значительно медленнее. Для того чтобы молекулы пигмента вышли из комплексов включения с КМ- β -ЦДПР и связались с липидными везикулами, требуется около 30 мин. За это время из комплексов включения с β -ЦДПР перераспределяется всего 15 % молекул ФС. Разница в скоростях перераспределения мТГФХ из комплексов включения с полимерными производными β -ЦД, возможно, обусловлена отличиями количественных характеристик связывания мТГФХ с полимерами. Интересным представляется тот факт, что КМ- β -ЦДПР, несмотря на более высокую аффинность при равновесном связывании с мТГФХ, характеризуется более высокой скоростью диссоциации из комплексов включения по сравнению с β -ЦДПР.

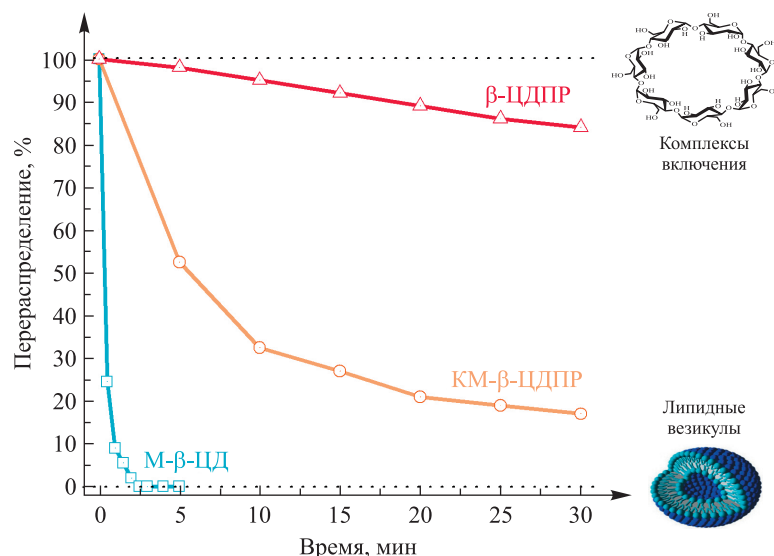


Рис. 4. Кинетика перераспределения мТГФХ (0,1 мкмоль/л) из комплексов включения с М-β-ЦД (0,1 мкмоль/л), КМ-β-ЦДПР (0,1 мкмоль/л), β-ЦДПР (0,1 мкмоль/л) на липидные везикулы (0,2 ммоль/л)

Fig. 4. Kinetics of redistribution of mTHPC (0.1 μmol/L) from inclusion complexes with M-β-CD (0.1 μmol/L), CM-β-CDPS (0.1 μmol/L), β-CDPS (0.1 μmol/L) to lipid vesicles (0.2 mmol/L)

Закключение

Согласно проведенным исследованиям мТГФХ эффективно взаимодействует как с мономерными, так и с полимерными производными β-ЦД. Характеристики процесса комплексообразования для исследованных β-ЦД существенно различаются. Относительное сродство мТГФХ к мономерному β-ЦД меньше, чем к его полимерным производным, однако сродство ФС к мономерным циклодекстриновым звеньям в составе полимерной молекулы больше. Значительно различаются скорости диссоциации молекул пигмента из состава комплексов включения с мономерными и полимерными β-ЦД. Полученные результаты позволяют предположить, что введение лекарственных препаратов в составе комплексов с полимерными ЦД может обеспечить большую степень контроля их распределения, а в случае ФДТ даст возможность прогнозировать фармакокинетическое поведение ФС при использовании специальных фармакологических форм.

Библиографические ссылки / References

1. Conceicao J, Adeoye O, Cabral-Marques HM, Sousa Lobo JM. Cyclodextrins as drug carriers in pharmaceutical technology: the state of the art. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(13):1405–1433. DOI: 10.2174/1381612824666171218125431.
2. Ben Mihoub A, Larue L, Moussaron A, Youssef Z, Colombeau L, Baros F, et al. Use of cyclodextrins in anticancer photodynamic therapy treatment. *Molecules*. 2018;23(8):1936. DOI: 10.3390/molecules23081936.
3. Yakavets I, Lassalle H-P, Yankovsky I, Ingrosso F, Monari A, Bezdetnaya L, et al. Evaluation of temoporfin affinity to β-cyclodextrins assuming self-aggregation. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2018;367:13–21. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2018.07.046.
4. Guo Xiliang, An Wenting, Shuang Shaomin, Cheng Fangqin, Dong Chuan. Study on spectroscopic characterization of meso-tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin (THPP) in β-cyclodextrin and its derivatives. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2005;173(3):258–263. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2005.04.004.
5. Mavridis IM, Yannakopoulou K. Porphyrinoid – cyclodextrin assemblies in biomedical research: an update. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63(7):3391–3424. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01069.
6. Kano K, Nishiyabu R, Asada T, Kuroda Y. Static and dynamic behavior of 2 : 1 inclusion complexes of cyclodextrins and charged porphyrins in aqueous organic media. *Journal of the American Chemical Society*. 2002;124(33):9937–9944. DOI: 10.1021/ja020253n.
7. Yakavets IV, Yankovsky IV, Khludeyev II, Lassalle HP, Bezdetnaya LN, Zorin VP. Optical methods for the analysis of the temoporfin photosensitizer distribution between serum proteins and methyl-β-cyclodextrin nanocarriers in blood serum. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2018;84(6):1030–1036. DOI: 10.1007/s10812-018-0582-z.
8. Bibby DC, Davies NM, Tucker IG. Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000;197(1–2):1–11. DOI: 10.1016/S0378-5173(00)00335-5.
9. Matencio A, Hoti G, Monfared YK, Rezayat A, Pedrazzo AR, Caldera F, et al. Cyclodextrin monomers and polymers for drug activity enhancement. *Polymers*. 2021;13(11):1684. DOI: 10.3390/polym13111684.

10. Yakavets I, Yankovsky I, Bezdetnaya L, Zorin V. Soret band shape indicates mTHPC distribution between β -cyclodextrins and serum proteins. *Dyes and Pigments*. 2017;137:299–306. DOI: 10.1016/j.dyepig.2016.11.007.
11. Bonnett R, Charlesworth P, Djelal BD, Foley S, McGarvey DJ, Truscott TG. Photophysical properties of 5,10,15,20-tetrakis(*m*-hydroxyphenyl)porphyrin (m-THPP), 5,10,15,20-tetrakis(*m*-hydroxyphenyl)chlorin (m-THPC) and 5,10,15,20-tetrakis(*m*-hydroxyphenyl)bacteriochlorin (m-THPBC): a comparative study. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1999;2:325–328. DOI: 10.1039/A805328F.
12. Redmond RW, Land EJ, Truscott TG. Aggregation effects on the photophysical properties of porphyrins in relation to mechanisms involved in photodynamic therapy. In: Kessel D, editor. *Methods in porphyrin photosensitization*. New York: Plenum Press; 1985. p. 293–302 (Advances in experimental medicine and biology; volume 193). DOI: 10.1007/978-1-4613-2165-1_28.
13. Triesscheijn M, Ruevekamp M, Out R, Van Berkel TJC, Schellens J, Baas P, et al. The pharmacokinetic behavior of the photosensitizer *meso*-tetra-hydroxyphenyl-chlorin in mice and men. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2007;60(1):113–122. DOI: 10.1007/s00280-006-0356-9.
14. Ali S, Amin MU, Ali MY, Tariq I, Pinnapireddy SR, Duse L, et al. Wavelength dependent photo-cytotoxicity to ovarian carcinoma cells using temoporfin loaded tetraether liposomes as efficient drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020;150:50–65. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.03.008.
15. Kirejev V, Gonçalves AR, Aggelidou C, Manet I, Mårtensson J, Yannakopoulou K, et al. Photophysics and *ex vivo* biodistribution of β -cyclodextrin-*meso*-tetra(*m*-hydroxyphenyl)porphyrin conjugate for biomedical applications. *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2014;13(8):1185–1191. DOI: 10.1039/c4pp00088a.
16. Thordarson P. Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry. *Chemical Society Reviews*. 2011;40(3):1305–1323. DOI: 10.1039/C0CS00062K.

Получена 06.02.2024 / исправлена 20.02.2024 / принята 20.02.2024.
Received 06.02.2024 / revised 20.02.2024 / accepted 20.02.2024.