

TEXTILE MATERIALS WITH SENSORY PROPERTIES AND PHOTODYNAMIC ACTIVITY

Topic No: 5/6, Textile materials with photodynamic activity.

Nature of photodynamic activity.

Mechanism of action. Main groups of photosensitizers.

Fields of application of photodynamic therapy.

Desislava Staneva¹, Ivo Grabchev²

¹ *University of Chemical Technology and Metallurgy, 1756 Sofia, Bulgaria*

² *Sofia University "St. Kliment Ohridski", Faculty of Medicine, 1407 Sofia, Bulgaria*

E-mail: grabcheva@mail.bg

Abstract

The textbook "Textile materials with sensory properties and photodynamic activity" (ISBN 978-954-91951-6-3) is intended for the students of the Master's specialty "Medical Textiles" of the University of Chemical Technology and Metallurgy, as well as for all those who work in this field, conduct scientific research, apply these materials in practice and everyday life, or show interest in smart textile materials. It aims to introduce them to two modern and rapidly developing areas in the field of textile production, as well as to technologies for modifying textile materials to give them new properties such as sensory properties and photodynamic activity. Textile materials with sensory properties refer to the so-called intelligent textile materials, which can be used to monitor various vital functions, changes in health status and early diagnosis, as well as various changes in the environment. Their advantage is the ability to be worn constantly without causing discomfort. Their preparation is related to the use of different types of indicator dyes, therefore students need to familiarize themselves with the structure and principles of operation of optical sensors and their application in modifying textile materials. The essence and mechanism of action of photodynamic therapy are discussed. Various photosensitizers and their use in the preparation of textile materials with various medical applications (antimicrobial, self-cleaning, medicinal, etc.) are presented.

ТЕКСТИЛНИ МАТЕРИАЛИ СЪС СЕНЗОРНИ СВОЙСТВА И ФОТОДИНАМИЧНА АКТИВНОСТ

Тема №5/6, Текстилни материали с фотодинамична активност.

Същност на фотодинамичната активност.

Механизъм на действие. Основни групи фотосенсибилизатори.

Области на приложение на фотодинамичната терапия

Десислава Станева¹, Иво Грабчев²

¹Химикотехнологичен и металургичен университет, 1756 София, България

²Софийски университет "Свети Климент Охридски", Медицински факултет,
1407 София, България

E-mail: grabcheva@mail.bg

Резюме

Учебникът "Текстилни материали със сензорни свойства и фотодинамична активност" (ISBN 978-954-91951-6-3) е предназначен за студентите от магистърската специалност „Медицински текстил“ на Химикотехнологичния и металургичен университет, както и за всички, които работят в тази сфера, провеждат научни изследвания, прилагат тези материали в практиката и ежедневието си или проявяват интерес към интелигентните текстилни материали. Той има за цел да ги запознае с две съвременни и бързоразвиващи се направления в областта на текстилното производство, както и с технологиите за модифициране на текстилните материали, за да им бъдат придадени нови свойства като сензорни свойства и фотодинамична активност. Текстилните материали със сензорни свойства се отнасят към т. нар. интелигентни текстилни материали, с помощта на които могат да се наблюдават различни жизнени функции, промяна в здравословното състояние и ранна диагностика, както и на различни промени в околната среда. Тяхно предимство е възможността да бъдат носени постоянно, без да създават дискомфорт. Получаването им е свързано с употребата на различни видове индикаторни багрила, затова студентите е необходимо да се запознаят със структурата и принципите на действие на оптичните сензори и приложението им при модифициране на текстилни материали. Разгледана е същността и механизма на действие на фотодинамичната терапия. Представени са различни фотосенсибилизатори и тяхната употреба при получаване на текстилни материали с различни медицински приложения (антимикробни, самопочистващи се, лечебни и др.).

Текстилни материали с фотодинамична активност

III.1. Същност на фотодинамичната терапия. Механизъм на действие

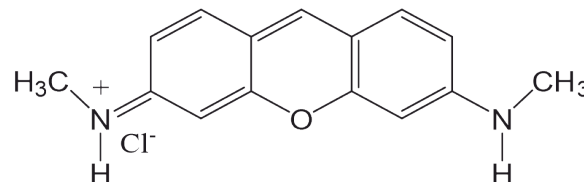
1.1. Исторически сведения

В медицинската практика третирането на кожните заболявания със светлина датира от преди 1400 год. пр. н. е. Този вид лечение е известно в момента като фототерапия. Тя се провежда под действието на ултравиолетова, видима или инфрачервена светлина при отсъствие или присъствие на фотосенсибилизатор. Когато не се използва фотосенсибилизатор, фототерапията се прилага главно в дерматологията за лечение на различни заболявания: дефицит на витамин D, неонатална жълтеница, псориазис, екзема, витилиго, полиморфна светлинна ерупция, кожен Т-клетъчен лимфом, лихен планус и дори за облекчаване симптомите на болестта на Паркинсон.

При фотохимиотерапията се използват фотосенси-билизатори (ФС). Това са съединения, които абсорбират светлинната енергия и я предават на съседните молекули. Те в комбинация с подходящо електромагнитно лъчение и в присъствието на кислород генерират синглетни кислородни молекули или радикали, които могат да унищожат целевите клетки, включително ракови и микробни клетки.

Това явление случайно е открито през 1900 г. в Мюнхен от студента по медицина Oscar Raab, който участва в проучване, свързано с токсичността на багрилата при разработване на докторската си дисертация. Въпреки многото повторения на експериментите с изследваното в малки концентрации багрило акридиново

червено (фигура 66) върху *Paramecium* spp., той получава различни невъзпроизводими резултати.



Фиг. 66. Химична структура на акридиново червено

Заедно със своя научен ръководител Hermann von Tappeiner установява, че наблюдаваната токсичност зависи от времето през деня и количеството дневна светлина, което е единственият променящ се параметър. По-късно Н. von Tappeiner прилага този подход заедно с Albert Jesionek за клинично лечение на кожни карциноми и те въвеждат термина „фотодинамичен феномен“. През 1904 г. Jodlbauer и von Tappeiner и Huber през 1905 са първите, които описват успешното фотодинамично дезактивиране на бактерии. По-нататъшните изследвания показват, че фотодинамичната терапия е ефективна срещу паразити, вируси, бактерии, гъбички и др. Така комбинирането на фотосенсибилизатор и светлина като терапевтично средство за първи път е приложено в началото на XX век, но е одобрено едва през 90-те години на XX век.

1.2. Механизъм на фотодинамичната терапия

Фотодинамичната терапия има терапевтичен ефект, който зависи от комбинирането на различни параметри, представени на фигура 67. Това са количеството на биологично активното вещество - фотосенсибилизатор, което е

нетоксично на тъмно, количеството на кислорода и характеристиките на светлината, обикновено от видимия или инфрачервения спектър (разпределението на интензитета, в зависимост от дължината на вълната, хомогенността и възпроизводимостта). При фотодинамичната терапия могат да се използват различни светлинни източници, но обикновено лъчението е по-малко от 100 mW cm^{-2} .



Фиг. 67. Елементи на фотодинамичната терапия

Механизмът на образуването на синглетен кислород и радикали е представен на фигура 68.

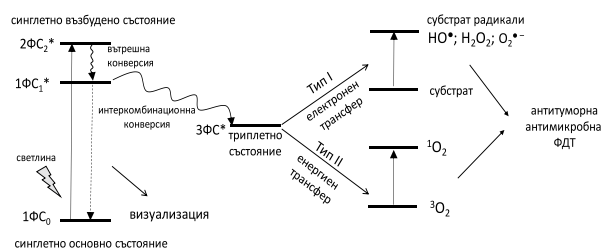
- под действието на светлината фотосенсибилизаторът абсорбира фотон и преминава от основно (1FC_0) до първото (1FC_1^*) или второто (2FC_2^*) възбудено състояние. От 2FC_2^* възбудено състояние чрез вътрешна конверсия той се връща до 1FC_1^* състояние. Когато е в 1FC_1^* възбудено състояние, фотосенсибилизаторът може да се върне в основно състояние, излъчвайки флуоресценция или да претърпи интеркомбинационна конверсия и да премине във възбудено триплетно състояние (3FC^*), което е с по-ниска енергия и с по-

дълго време на живот. От състояние 3FC^* фото-сенсibiliзаторът също може да се върне в основно състояние чрез излъчване на светлина - фосфоресценция. В състояние 3FC^* фотосенсибилизаторът обаче е много реактивоспособен и може да участва в две реакции, които включват молекулен кислород:

- при реакциите тип I се образува йон радикал чрез електронен трансфер между възбудения в триплетно състояние фотосенсибилизатор и съседна молекула на субстрата. Йон радикалът, който се е получил може да реагира по-нататък с кислорода в основно състояние, при което се получават реактивни кислородни видове, които включват супероксиден радикал ($\text{O}_2^{\bullet-}$), водороден пероксид (H_2O_2) и хидроксилен радикал (OH^{\bullet}), които окисляват биомолекулите и причиняват клетъчно увреждане и в крайна сметка апоптоза.

- при реакциите тип II енергията от фотосенсибилизатора на 3FC^* триплетно ниво се прехвърля към кислорода, който е в триплетно състояние ($^3\text{O}_2$) и го възбужда до синглетен кислород $^1\text{O}_2$.

Смята се, че реакциите от тип I и тип II (фигура 67) протичат едновременно по време на ФДТ, а съотношението между тях зависи от вида на фотосенсибилизатора и средата, в която се прилага ФДТ.



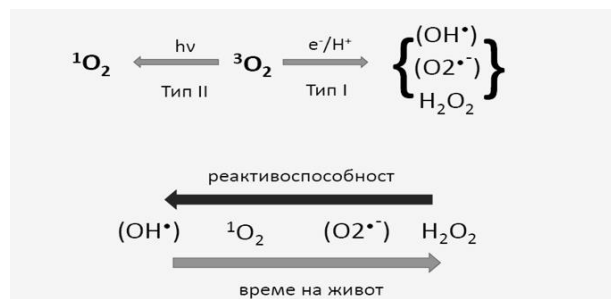
Фиг. 68. Фотохимичен механизъм на реакция за получаване на различни реактивни кислородни видове (радикали и синглетен кислород)

1.3. Синглетен кислород

Синглетният кислород е газообразно неорганично вещество с химична формула $O=O$ и с квантово състояние, при което всички електрони са сдвоени. Той е кинетично нестабилен при температурата на околната среда, но скоростта му на разпадане е бавна. Най-ниското възбудено състояние на двуатомната кислородна молекула е синглетно състояние. Това е газ с физични свойства, които се различават едва доловимо от тези на най-разпространеното триплетно основно състояние на кислорода. По отношение на химичната си реактивност синглетният кислород е по-реактивен към органични съединения, но е отговорен и за фоторазграждане на много минерали. Участва в различни реакции в органичната химия и е важна част от фотодинамичната терапия. Следи от синглетен кислород се намират в горните слоеве на атмосферата, а също и в замърсения градски въздух, където той допринася за образуването на увреждащия белите дробове азотен диоксид NO_2 . Често се появява и съжителства в среди, които също генерират озон, като борови гори с фоторазграждане на терпентин, съдържащ се в дърветата.

Молекулярната основа на оксидативния стрес се корени в специфичната химична структура на кислорода. Молекулата му притежава два несдвоени електрона с паралелни спинове в триплетно състояние и затова кислородът лесно приема по един електрон. В резултат на това се получават много агресивни радикалови форми наречени активни кислородни форми - супероксиден радикал ($O_2^{\cdot-}$), хидроксилен радикал (OH^{\cdot}) и водороден пероксид (H_2O_2) при реакция тип I и синглетен

кислород (1O_2) при реакция тип II. На фигура 69 е представен реда на реактивността на активните кислородни форми и времето им на живот.



Фиг. 69. Характеристики на реактивните кислородни видове

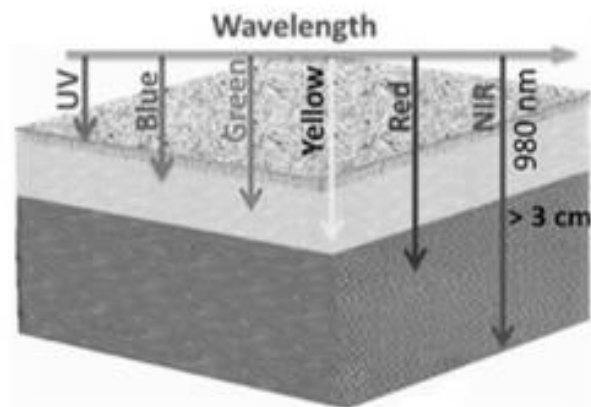
Съществуват различни методи за получаване на синглетен кислород. Облъчване на кислороден газ в присъствието на органично багрило като сенсibiliзатор, като например метиленово синьо или порфирина. Големи стационарни концентрации на синглетен кислород се отчитат от реакцията на пирогроздената киселина в триплетно възбудено състояние с разтворен във вода кислород.

Синглетният кислород, въпреки че е неразделна част от фотодинамичната терапия, е трудно контролируем, страда от слаба селективност и има бърза скорост на разлагане в биологична среда. Провеждат се изследвания за контролирано освобождаване на синглетен кислород и за инициране на селективни взаимодействия, за да се получи последователен и възпроизводим терапевтичен ефект върху целевата тъкан.

1.4. Характеристики на фотосенсибилизаторите за фотодинамични цели

Във ФДТ основна роля играе вида на фотосенсибилизаторът (ФС) и неговата

концентрация, а използваната светлина трябва да е близка до абсорбционния му максимум и да има подходящ интензитет. След откриването на фотодинамичният процес в началото на 20 век са започнали да се използват „светлинно активиращи се багрила“ като фотосенсибилизатори. През последните 20 години се предприемат различни подходи за оптимизиране на фотодинамичните свойства на ФС, чрез модифициране на химичната им структура или чрез разработване на нови класове ФС. Структурата на фотосенсибилизаторите определя фотофизичните и фармакокинетичните им свойства и като следствие води до различна ефективност, селективност, методи за прилагане, схеми за облъчване и странични ефекти (появата в дългосрочен план на фототоксичност). Абсорбционният спектър в УВ-Видимата област на всеки един фотосенсибилизатор е може би най-важното му фотофизично свойство. Добре е да съществува възможност за контрол върху абсорбционните свойства на фотосенсибилизаторите, тъй като различните тъкани изискват различни дължини на вълните на възбуждане, в зависимост от мястото, размера, плътността и пигментацията си. Дълбочината на проникване на светлината през тъканите е пряко свързано с дължината на вълната ѝ. Коефициентът на пропускане на биологичните тъкани е относително нисък при по-малка дължина на вълната и нараства в дълговълновата област. Трябва да се има в предвид, че водата започва да абсорбира силно енергията с дължина на вълната по-голяма от 900 nm. На фигура 70 е представено взаимодействието на светлината с тъканите.



Фиг. 70. Схематично представяне на дълбочината на проникване на различните дължини на вълната в модел на тъкан.

1.5. Свойства на фотосенсибилизаторите

Идеалният фотосенсибилизатор за фотодинамична терапия трябва да има следните характеристики:

- а) лесно да се синтезира;
- б) да бъде химически чист и с познат състав;
- в) да притежава висок квантов добив на синглетен кислород (Φ от 0.2 до 0.8);
- г) да има силна абсорбция в червената област на видимия спектър (680–800 nm) с висок коефициент на екстинкция (ϵ_{\max}), напр. $50\,000 \div 100\,000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1} \text{ nm}$ за *in vivo* лечение, поради пречещото влияние на хемоглобина и меланина в областта с пониска дължина на вълната. Това позволява въвеждането на минимално количество фотосенсибилизатор и генерирането на голямо количество реактивни частици;
- д) да притежава дълга продължителност на живот в триплетно състояние и енергия на триплетното състояние по-голяма от 94 kJ/mol^{-1} ;
- е) ефективно и предимно да се натрупва в атакуваните тъкани (напр. туморна тъкан);
- ж) да притежава ниска токсичност на

тъмно, а също и неговите метаболити (продукти, получени при разпадането му);

(з) да бъде стабилен, разтворим в телесните тъканни течности и лесно да се въвежда в тялото чрез инжектиране или други методи;

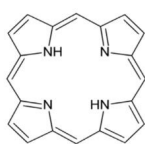
(и) да се отделя бързо от тялото след завършване на терапевтичния процес.

1.6. Влияние на фотосенсибилизатора

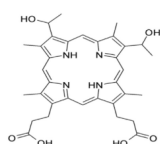
Фотосенсибилизаторите са важен компонент във фотодинамичната терапия. От тях зависи инкубационното време, дължината на вълната, светлинната доза, молекулния отговор на клетките на терапията. Много съединения са изследвани за приложение във ФДТ, както *in vitro*, така и *in vivo*. Изследванията в областта са актуални, тъй като е необходимо цялостно разбиране за молекулния механизъм на действие на фотосенсибилизаторите, тяхната ефективност при генериране на синглетен кислород, афинитета на клетъчните структури и тяхната реакция.

III.2. Основни групи фотосенсибилизатори

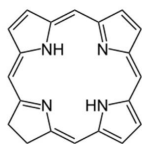
Фотосенсибилизаторите имат дълга система от спрегнати двойни връзки и абсорбират светлина във видимата или инфрачервената област, поради което са цветни съединения или багрила. Най-изследваните фотосенсибилизатори са: порфирины; хлорини; фталоцианини; синтетични багрила и природни вещества (фигура 71). Сред тях най-широко използваните фотосенсибилизатори са порфирините и сродни на тях съединения.



порфирин



хематопорфирин

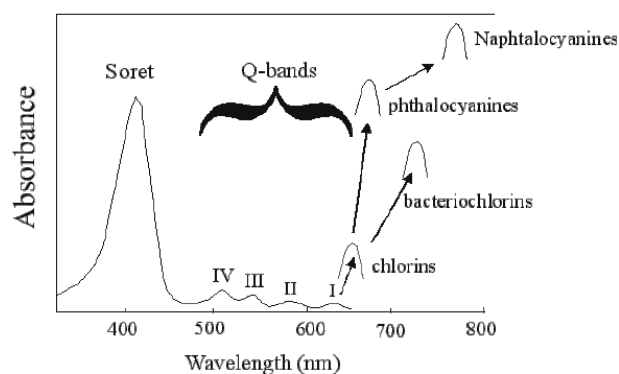


хлорин

Фиг. 71. Структури на (а) порфирин, (б) хематопорфирин, (с) хлорин

2.1. Порфирины

В природата порфирините играят важна роля във фотосинтезата, транспорта на кислород, реакциите на биологично окисление и редукция. Те са добре разтворими във вода, тъй като съдържат катионни групи, което определя и големият им афинитет към клетъчните структури (включително отрицателно заредените ДНК и РНК), както и имат капацитет за производство на синглетен кислород, за разлика от техните електроотрицателни и неутрални аналози. Първото приложение на модерната ФДТ е докладвана през 1913 г. и първите вещества, които са одобрени като фотосенсибилизатори в Канада през 1993 г. са именно порфирините. Повечето порфирины се активират при 440 nm *in vitro* и при 630 nm *in vivo*, поради наличието на няколко Q-ивици, както е показано на фигура 72.

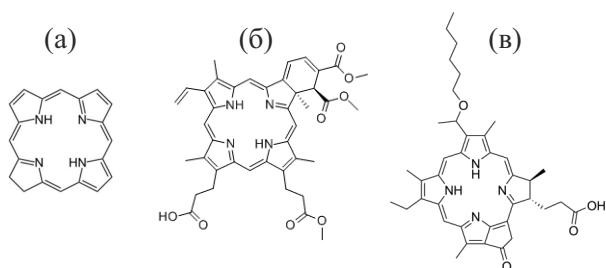


Фиг. 72. Абсорбционен спектър на порфиринови фотосенсибилизатори с характерни ивици: Soret-ивица и четири Q-ивици

2.2. Хлорини

Друг клас съединения, използвани широко във ФДТ са хлорините, които са производни на хлорофила и се получават

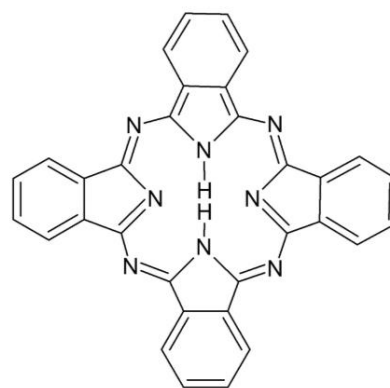
от спиролина. Химичната им структура се получава чрез редукция на порфирините и имат по-добри абсорбционни свойства, които могат допълнително да се подобрят чрез комплексообразуване на метални йони. В зависимост от структурата си се активират със светлина в областта на 650–700 nm. Някои от тях са в търговската мрежа Foscan®, Verteporfin®, Bremachlorin®, Photochlor®, а други все още се изследват. Химичните им структури са представени на фигура 73.



Фиг. 73. Структури на (а) хлорин, (б) ветерпорфин, (в) 2-[1-хексилоксиетил 1]-2-девинил пирофенофорбид-а

2.3. Фталоцианини

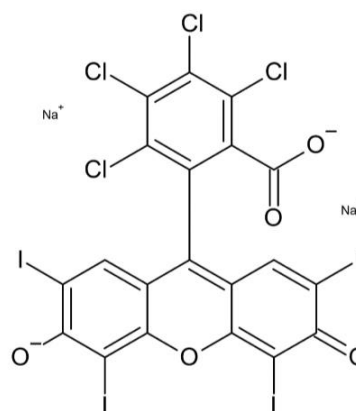
От 1928 г. фталоцианините се използват като багрила, отличаващи се с термична стабилност, интензивен цвят и голяма инертност. По-късно намират приложение в области като електрониката, фотоволтаиците, електрофотографията, електрокатализата и ФДТ. Те имат интензивна абсорбция в областта 670–700 nm (червената светлина), което позволява дълбоко проникване в тъканите, добро генериране на синглетен кислород и голяма фотостабилност. Могат да координират метални йони във вътрешността си, което създава различни възможности за регулиране на физичните им свойства чрез синтетично модифициране. Основната химичната структура на фталоцианините е представена на фигура 74.



Фиг. 74. Фталоцианин

2.4. Бенгалската роза

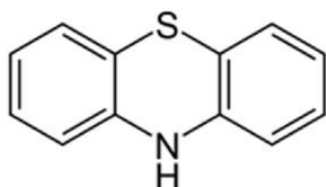
Химичната структура на бенгалската роза е представена на фигура 75. Тя проявява противотуморна и антимикробна активност. Изследвана е като фотосенсибилизатор, както отделно, така и свързана с наночастици. Излъчва силна флуоресценция след възбуждане със светлина при 520 nm. Действието ѝ се ограничава от това, че е хидрофилно съединение, което трудно прониква в клетките. За преодоляване на този недостатък се използват методите на нанотехнологията, с което се подобрява проникването ѝ през клетъчната мембрана.



Фиг. 75. Химична структура на синтетичното багрило бенгалската роза

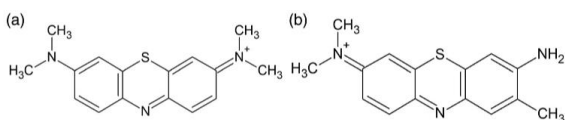
2.5. Фенотиазинови производни

Основната химична структура на фенотиазините е представена на фигура 76.



Фиг. 76. Основна химична структура на фенотиазините

Основни представители на фенотиазиновите производни са метиленовото синьо и толуидиновото синьо, с химични формули, представени на фигура 77. Метиленовото синьо има два абсорбционни пика при 635 nm и при 670 nm. Намира приложение в медицинската практика поради ниската си токсичност и генерирането на синглетен кислород и хидроксилни радикали, което предизвиква апоптоза на клетките. Толуидиновото синьо има абсорбционен пик при 620-660 nm и проявява по-слабо изразена активност като фотосенсибилизатор за фотодинамична терапия.

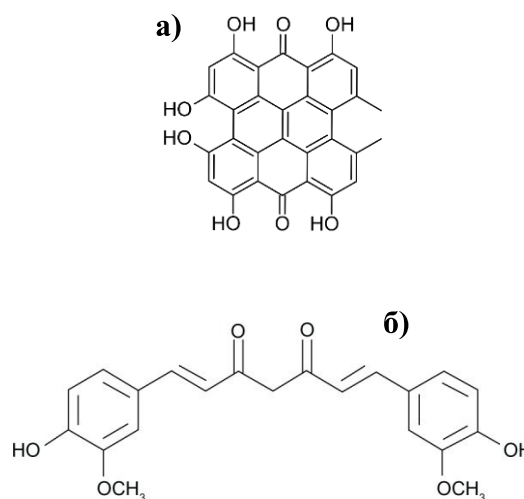


Фиг. 77. Химични структури на: а) метиленово синьо; б) толуидиново синьо

2.6. Хиперицин

Хиперицинът е природен пигмент изолиран от жълтия кантарион (вид *Hypericum*) и традиционно намира приложение в народната медицина. През последните години той е обект на

задълбочени биохимични изследвания с цел доказване на неговата антидепресивна, антинеопластична, противотуморна и антивирусна (човешки имунодефицит и вирус на хепатит С) активност. Също така в сравнително новите области на медицинската фотохимия и фотобиология, интензивните изследвания разкриват, че хиперицинът е обещаващ нов терапевтичен и диагностичен агент при лечение и откриване на рак (фотодинамично активиране на производството на свободни радикали).



Фиг. 78. Химична структура на а) хиперицин и б) куркумин

Хиперицинът има ниска цитотоксичност на тъмно и значителна антиракова активност при комбиниране със светлина (фигура 78а). Светлина с максимум при 590 nm го активира, което води до флуоресцентна емисия в червената спектрална област. Неговото време на полуживот в кръвта е 2 часа, а пълното му елиминиране от организма е приблизително 38.5 ч. Действието му зависи от количеството и мястото му на приложение. След облъчване започва

получаването на реактивни кислородни видове. Предизвиква клетъчен стрес и активиране на клетките на имунната система, което е свързано със скоростта на апоптозата.

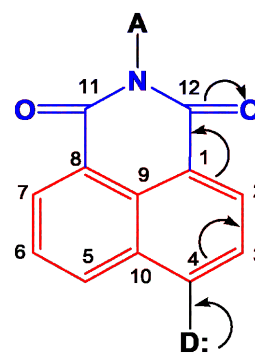
2.7. Куркумин

Куркуминът е полифенолно природно съединение, чиято химична формула е представена на фигура 786. Поради специфичния си цвят и биологично действие се използва и като подправка. Има антибактериални и антиоксидантни свойства. Намира различни медицински приложения при лечение на рани, чернодробни болести или ставни възпаления. Негов основен недостатък е слабата разтворимост във вода, което намалява неговата бионаличност. Действието му се подпомага чрез различни модификации (капсулиране, липозоми, липопротеини), чрез които се повишава неговата биосъвместимост. Подобрява се и неговата фототоксична активност.

2.8. 1,8-Нафталиמידни флуорофори

Химичната структура на 1,8-нафталиמידните производни комбинира две подсистеми: нафтаденово ядро и дикарбокси имидна група (-OC-NR-CO), свързана в шест членен цикъл, както е показано на фигура 80. При облъчване, поляризацията на 1,8-нафталиמידната молекула се осъществява в резултат на донорно-акцепторно (Д-А) взаимодействие между електрон акцепторните карбонилни групи от имидната структура и заместителя в четвърта позиция (С-4) на нафтаденовото ядро. Тази поляризация води до излъчване на флуоресцентна емисия с различни нюанси на син, жълт, зелен и

оранжево-червен цвят. По този начин варирайки електрондонорната способност на заместителя в С-4 позиция може да се моделира синтеза на 1,8-нафталиמידните съединения с предварително зададени и желани цветови свойства и интензитет на флуоресцентната емисия.



Фиг. 80. Химична структура на 1,8-нафталиמיד

В зависимост от това каква флуоресценция излъчват 1,8-нафталиמידните флуорофори те се разделят на следните две групи:

- Излъчващи виолетова, синя или синьо-зелена флуоресценция с максимуми в областта 380 - 460 nm;
- Излъчващи от жълто-зелена до оранжево-червена флуоресценция с максимуми >460 nm.

Изследванията на фотофизичните свойства на производните на 1,8-нафталиמידните флуоресцентни багрила показват, че те се отличават с интензивна флуоресценция, с висок квантов добив и продължително време на живот на възбудено състояние, което ги прави полезни инструменти за изследвания и диагностика. Поради характерните си фотохимични свойства и биологична активност те намират приложение в различни области като химия, биология и материалознание, за маркиране и

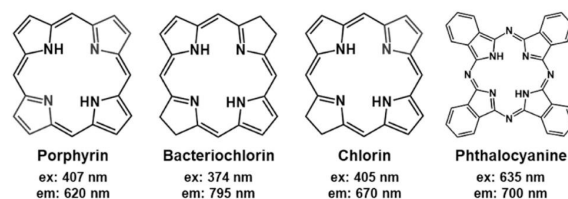
визуализация на различни обекти. Чрез специален дизайн на 1,8-нафталимидните производни са създадени високоефективни и селективни сензорни системи за откриването на различни по природа замърсители в течна среда. Получени са и различни хетерогенни полимерни сензори за многократна употреба за откриване на метални йони и протони. Те намират приложение за получаване на диагностика и клетъчни изображения. На тяхна основа са разработени терапевтични средства като противоракови лекарства и фотосенсибилизатори за фотодинамична терапия.

До момента има редица изследвания, свързани с прилагане на 1,8-нафталимидите и модифицирани с тях високомолекулни съединения, включително и текстилни материали като фотосенсибилизатори в антибактериална фотодинамична терапия за преодоляване предизвикателството на антимикробната резистентност спрямо използваните в клиничната практика антибиотици. Отложени върху текстилни материали и при облъчване, те не позволяват развитието на патогенни микроорганизми. Това ги прави подходящи за получаване на антимикробен текстил и превръзки за рани. Въпреки това синтезирането и приложението на тези флуорофори върху текстилните материали представлява интерес, с цел постигане на най-подходящите условия за приложение, целенасочено действие и добри потребителски свойства.

2.9. Одобрени фотосенсибилизатори за *in vivo* клинично приложение

Фотосенсибилизаторите, които са одобрени вече за клинично приложение

са: порфирин, бактериохлорин, хлорин, фталоцианин (фигура 79).



Фиг. 79. Химична структура на одобрените за клинично приложение фотосенсибилизатори и фотофизичните им характеристики

III.3. Области на приложение на фотодинамичната терапия

Фотодинамичната терапия е ефективен инструмент за лечение на рак, както и за фотодезактивиране на бактерии, вируси, гъбички и паразити.

3.1. Фотодинамичната антитуморна терапия

Фотодинамичната антитуморна терапия се нарежда на четвърто място сред противотуморните методи за лечение, след хирургичната интервенция, химиотерапията и лъчетерапията. Тя намира приложение и при различни други заболявания като възрастовата макулна дегенерация, ревматоиден артрит, атеросклеротични плаки и др. При фотодинамичната антитуморна терапия фоточувствителните вещества трябва да се прилагат системно. След възбуждане на фотосенсибилизатора се генерира синглетен кислород, чрез който се унищожават туморните клетки. Антираковата фотодинамична терапия се прилага в клиничната практика от няколко десетилетия за третиране на актинова кератоza или на базално-клетъчен карцином.

3.2. Антимикробна фотодинамичната терапия (АФДТ)

Поради масовото навлизане на антибиотиците през ХХ век, проучванията и практическата употреба на АФДТ остават дълго време в застой. Антимикробните приложения на фотодинамичните процеси са преоткрити едва през 90-те години на ХХ век, след появата на първата резистентна инфекция към прилаганите дотогава в клиничната практика антибиотици. Многогодишната и неконтролирана употреба на антибиотици води до продължаващо световно нарастване на лекарствената резистентност сред много класове патогенни микроби. Многолекарствената резистентност на патогенните бактерии се превръща в сериозна заплаха за общественото здраве. Световната здравна организация предупреждава, че приближава "пост-антибиотична ера, в която дребните наранявания и обикновените инфекции могат да убиват". Грам-положителните и Грам-отрицателните супербактерии, като *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*, т.нар. патогени "ESKAPE", са способни да устоят на почти всички видове/класове антибиотици, използвани в клиничната практика. Поради това намирането на нови подходи за борба с мултирезистентните бактерии става все по-важно и наложително.

Антимикробната фотодинамична терапия (АФДТ) е обещаващ подход за лечение на бактериални инфекции, които са неподатливи на антибиотици. Този метод е известен с много имена, като

антимикробна фотодинамична инактивация, антимикробна фотоинактивация, антимикробна фотодинамична терапия, летална фотосенсибилизация, фотоактивирана дезинфекция (в областта на стоматологията), фотодинамична антимикробна химиотерапия и фотодинамична инактивация на бактерии. Всички тези терапии се различават само по наименованието, тъй като работят по един и същи начин, т.е. чрез използване на светлина за активиране на екзогенни съединения, наричани фотосенсибилизатори (ФС), генерирайки реактивни кислородни видове, които убиват патогените микроорганизми. ФС няма или има много малка антимикробна активност на тъмно. Под действие на светлина с подходяща дължина на вълната, при която фоточувствителното съединение абсорбира фотони, обикновено във видимия спектрален диапазон (400-700 nm), то преминава от основно състояние през възбудено синглетно състояние до триплетно състояние, в което реагира с молекулите на триплетния кислород съгласно механизмът, представен на фигура 68. В резултат на фотоактивирането на ФС се образуват реактивни кислородни видове (РКВ), включващи синглетен кислород ($^1\text{O}_2$) или радикали, които са токсични за целевите клетки. ФС, разположен в бактериите или на бактериалната повърхност предизвиква тяхната клетъчна смърт.

В момента АФДТ се прилага за клинично лечение на бактериални инфекции в устната кухина, но са необходими още изследвания за приложението ѝ при други заболявания. АФДТ има голям потенциал да се справи с

разрушаване на бактериални биофилми, които иначе са много трудни за въздействие. АФДТ е много ефективна при локализираните микробни инфекции на кожата. Освен това тя може да се комбинира с други антимикуробни методи, което да компенсира техните недостатъци и да се постигне синергичен бактерициден ефект.

С развитието и усъвършенстването на оптичната технология и прилагането на нови фотосенсибилизатори се очаква, че АФДТ ще стане един от най-обещаващите подходи за лечение на бактериални инфекции, особено тези, причинени от бактерии с множествена лекарствена резистентност.

АФДТ има няколко предимства пред антибиотиците:

Първото важно предимство е, че АФДТ проявява специфично действие към мястото на заразяване, поради:

- преобладаващото свързване/приемане на ФС от целевите клетки в сравнение с нецелевите клетки;
- фармакодинамичната инерция на необлъчените ФС;
- целево облъчване на заразената област.

В резултат на което токсичността до голяма степен липсва извън облъчената зона, наситена с ФС.

Друго важно предимство на АФДТ пред антибиотиците е, че не се развива резистентност срещу ФС. В това отношение повторното третиране с АФДТ не води до селекция на резистентни щамове, което се дължи на няколко причини:

- Времето между прилагането на ФС и протичането на ФДТ е твърде кратко, за да могат бактериите да развият резистентност.

- Фотосенсибилизаторите обикновено не проявяват токсичност, в резултат на което на бактериите не се налага да включват адаптивни механизми за оцеляване срещу тях.

- За бактериите е трудно да "усетят", че оксидативният стрес произлиза от иначе нетоксичния ФС, така че всички метаболитни адаптации са насочени другаде (напр. към антиоксидантните защитни механизми).

- Клетките са твърде увредени след ФДТ, което ги лишава от възможността да предават адаптивност между поколенията. Освен това, АФДТ не е насочена към едно-единствено място в бактериалните клетки, което е много по-различно от конвенционално използваните антибиотици. Реактивните кислородни видове, генерирани от АФДТ, са насочени към различни структури на бактериалните клетки и различни метаболитни пътища.

Тези причини са в основата на потенциалната ползност на АФДТ в борбата с резистентните щамове по минимално инвазивен и удобен за пациентите начин.

Ефикасността на АФДТ зависи най-вече от оптималната комбинация от ФС и светлината. Идеалният ФС за АФДТ трябва да се характеризира с висока фототоксичност, ниска токсичност на тъмно, висок квантов добив на генериране на $^1\text{O}_2$ или свободни радикали, преференциално свързване с бактерии в сравнение с клетките на бозайниците, подходяща фармакокинетика и натрупване в бактериите или свързване с бактериалната клетъчна обвивка. Свързването на ФС с бактериалната клетка и поглъщането зависят от бактериалния вид. Поради отличителната структура на клетъчната обвивка, Грам-

положителните патогени са много по-податливи към анионни и неутрални ФС поради дебелия, но поръозен пептидогликанов слой върху външната повърхност. Грам-отрицателни бактерии са по-малко склонни да приемат екзогенни съединения поради допълнителната външна мембрана и бариерата на пропускливост, която се налага от липополизахаридите. За предпочитане е АФДТ да се извършва с катионни ФС при двата вида бактерии. Доказано е, че катионните фенотиазинови, фталоцианинови и порфиринови производни значително повишават фототоксичността както при Грам-положителни, така и при Грам-отрицателни видове. В някои случаи обаче, отрицателно заредени или неутрални ФС с висока концентрация са по-ефективни от катионните ФС. Въпреки че не се поемат в големи количества от бактериите, ФС се натрупват извънклетъчно в непосредствена близост до клетъчната мембрана. Генерирането на реактивни междинни продукти в непосредствена близост до клетъчните структури причинява директно окисление на тези компоненти или позволява трансмембранна дифузия на реактивни междинни продукти и последващо окислително увреждане на различни вътреклетъчни цели. В повечето случаи АФДТ протича предимно чрез процеси от тип II. Въпреки това, сравнявайки ФС, които са склонни да преминават през механизъм тип I или тип II, се е установило, че Грам-отрицателните видове са по-чувствителни към ОН, отколкото към $^1\text{O}_2$. Следователно при насочване към Грам-отрицателни видове се предпочита реакция от тип I. Много ФС първоначално са показали висока

инактивационна ефикасност срещу Грам-положителни бактерии в нативната си форма. По-късно обаче тези ФС са модифицирани структурно чрез добавяне на катионни функционални групи, за да се подобри терапевтичната ефикасност и при Грам-отрицателни видове.

3.3. Предимства и недостатъци на АФДТ

Методът на АФДТ за лечение на бактериални и гъбични инфекции има значителни предимства и перспектива в сравнение с обичайно използвани в клиничната практика лекарствени средства. Той е замислен да бъде евтин, екологичен и да показва високо ниво на безопасност при различни приложения. Основните предимства на АФДТ са следните:

(1) широк спектър от действие: ФС ефективно инактивират бактерии, вируси, гъбички и паразити както в латентни, така и вегетативни състояния, противоречащи на химио-лечението;

(2) ефективна фототоксична активност срещу устойчиви на антибиотици микробни щамове;

(3) липса на селекция на фотоустойчиви микробни видове;

(4) нисък мутагенен потенциал;

(5) висока селективност при умъртвяването на патогени в сравнение с тъканите на гостоприемника;

(6) висока селективност в пространство и време; микро-секундният кратък живот и високата реактивност на синглетният кислород ($^1\text{O}_2$) ограничава фотооксидативното увреждане на средата;

(7) възможност за повторно използване на ФС, което прави технологията по-евтина и екологична.

Като недостатък на АФДТ може да се

отчете, че реактивните кислородни видове, генерирани при фотовъзбуждане, са неспецифични и следователно те могат да убият както патогенните, така и полезните бактерии, намиращи се в близост. Съвременните технологии позволяват да се контролира реакцията чрез оптимизиране на концентрациите на ФС, време на излагане на светлина и интензитета на светлината. Въпреки това, напредък в специфичното за организма прикрепване/доставяне на ФС и к о н т р о л и р а н о т о производство/освобождаване на реактивните кислородни видове са предизвикателство. АФДТ ефективно убива патогенните микроорганизми като *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, отговорни за инфекции при животни и хора. Първо поколение ФС като толуидиново синьо или метиленово синьо предизвиква увреждане на клетъчната стена и разрушаване на ДНК в целевите микроорганизми. Освен това, силата на някои вирулентни фактори (липополизахариди и протеаза) е доказано, че намаляват чрез фотосенсибилизация. Поради локализиран и неинвазивен характер, страничните ефекти на много антибиотици са малко вероятни да се случат. Освен това, развитието на резистентност към АФДТ би било малко вероятно, тъй като неговата бактерицидна активност се дължи на $^1\text{O}_2$ и други реактивни кислородни видове като хидроксилни радикали, които засягат редица клетъчни цели. Вируси като HIV-1, HSV и VSV също са податливи на АФДТ. Например метиленово синьо фотоуврежда ядрото протеини, вирусната РНК и ензими на HIV-1.

Използвана литература

1. Optochemical nanosensors, edited by A. Cusano, F. Arreghi, M. Giordano, A. Cutolo, CRC Press Taylor&Francis Group, 2012, ISBN 9781439854891.
2. J.F. Kennedy, K. Bunko, 10 - The use of 'smart' textiles for wound care, edited by: S. Rajendran, In Woodhead Publishing Series in Textiles, Advanced Textiles for Wound Care, Woodhead Publishing, 2009, 254-274, ISBN 9781845692711.
3. Intelligent Textiles and Clothing for Ballistic and NBC Protection, Technology of cutting edge, edited by P. Kiekens, S. Jayaraman, Springer, 2012, ISBN 978-94-007-0576-0.
4. A. P. Demchenko, Introduction to Fluorescence Sensing, 2009, XXVI, p. 590, Chapter 12 (Opening New Horizons), p. 507-544, ISBN: 978-1-4020-9002-8.
5. Photodynamic Therapy. From Theory to Application, edited by Abdel-Kader, Mahmoud H., Springer, 2014, ISBN: 978-3-642-39628-1.
6. Mark Wainwright, Photosensitisers in Biomedicine, 2009, Wiley, ISBN: 978-0-470-74494-9.
7. Joseph R. Lakowicz, Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3rd ed., Springer, 2006, ISBN-13. 978-0387312781.
8. A. Lang (Editor), Dyes and pigments: New research, Nova Science Publishers, 2009, ISBN 978-1-60692-027-5.
9. В. Василева, Багрила и текстилни спомагателни средства, изд. ХТМУ, 2002, ISBN 954-8954-23-0.
10. Georgiev NI, Bakov VV, Anichina KK, Bojinov VB. Fluorescent Probes as a Tool in Diagnostic and Drug Delivery Systems. Pharmaceuticals (Basel). 2023, 16(3), 381, DOI: 10.3390/ph16030381.
11. A. Lobnik, M. Turel, Šp. K. Urek (2012). Optical Chemical Sensors: Design and Applications, Advances in Chemical Sensors, Prof. Wen Wang (Ed.), InTech, ISBN: 978-953-307-792-5.
12. I. Grabchev, D. Staneva, I. Betcheva, Fluorescent dendrimers as sensors for biologically important metal ions, Curent

Medical Chemistry, 2012, 19, 4976-4983, DOI: 10.2174/0929867311209024976.

13. In: Handbook of Photomedicine, edited by M.R. Hamblin, Y. Huang, 2013, CRC Press, ISBN 9780429193842.

14. D. Staneva, I. Grabchev, Chapter 20, Dendrimer as antimicrobial agents, 2021, 363-384, Dendrimer-Based Nanotherapeutics, (edited by P. Kesharwani), Elsevier Inc., DOI: 10.1016/B978-0-12-821250-9.00016-0, ISBN 978-0-12-821250-9.

15. D. Staneva, I. Grabchev, Modification of textile with stimuli responsive polymers. Encyclopedia of Polymer Applications. (edited by M. Mishra), Taylor & Francis, 2018, ISBN 9781351019422.

16. Dodangeh, M.; Grabchev, I.; Staneva, D.; Gharanjig, K. 1,8-Naphthalimide Derivatives as Dyes for Textile and Polymeric Materials: A Review. *Fibers Polym.* 2021, 22, 2368–2379, DOI:10.1007/s12221-021-0979-9.

17. D. Staneva, E. Slaveva Vasileva-Tonkova, I. Grabchev, Chemical modification of cotton fabric with 1,8-naphthalimide for use as heterogeneous sensor and antibacterial textile, *J Photochem Photobiol A: Chemistry*, 2019, 382, 111924, DOI: 10.1016/j.jphotochem2019.111924.

18. D. Staneva, R. Betcheva, J-M Chovelon, Fluorescent Benzo[de]anthracen-7-one pH-sensor in Aqueous Solution and Immobilized on Viscose Fabrics, *J Photochem Photobiol A: Chemistry*, 2006, 183, 159, DOI: 10.1016/j.jphotochem.2006.03.011.

19. D. Staneva, R. Becheva, Synthesis and functional properties of new optical pH sensor based on benzo[de]anthracen-7-one immobilized on the viscose, *Dyes Pigments*, 2007, 74, 148-153, DOI: 10.1016/j.dyepig.2006.01.029.

20. D. Staneva, R. Betcheva, J-M Chovelon, Optical Sensor for Aliphatic Amines Based on the Simultaneous Colorimetric and Fluorescence Responses of Smart Textile, *J Appl Polymer Science*, 2007, 106, 1950-1956, DOI: org/10.1002/app.26724.

21. J. Zhou, B. Jiang, Ch. Gao, K. Zhu, W. Xu, D. Song, Stable, reusable, and rapid response

smart pH-responsive cotton fabric based on covalently immobilized with naphthalimide-rhodamine probe, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2022, 355, 131310, DOI: 10.1016/j.snb.2021.131310.

22. G. J. Mohr, H. Müller, Tailoring colour changes of optical sensor materials by combining indicator and inert dyes and their use in sensor layers, textiles and non-wovens, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, 206, 788-793, DOI: 10.1016/j.snb.2014.09.104.

23. W. Chen, J. Chen, L. Li, X. Wang, Q. Wei, R. A. Ghiladi, Q. Wang, Wool/Acrylic Blended Fabrics as Next-Generation Photodynamic Antimicrobial Materials, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(33), 29557-29568, DOI: 10.1021/acsami.9b09625.

24. Ch. Jiang, S. Dejarnette, W. Chen, F. Scholle, Q. Wang, R. A. Ghiladi, Color-variable dual-dyed photodynamic antimicrobial polyethyleneterephthalate (PET)/cotton blended fabrics, *Photochem Photobiol Sci*, 2023, 22, 1573–1590, DOI: 10.1007/s43630-023-00398-1.

25. Trovato V, Sfameni S, Rando G, Rosace G, Libertino S, Ferri A, Plutino MR. A Review of Stimuli-Responsive Smart Materials for Wearable Technology in Healthcare: Retrospective, Perspective, and Prospective. *Molecules*. 2022, 27(17), 5709, DOI: 10.3390/molecules27175709.

26. D. Staneva, A. I. Said, E. Vasileva-Tonkova, I. Grabchev, Enhanced Photodynamic Efficacy Using 1,8-Naphthalimides: Potential Application in Antibacterial Photodynamic Therapy, *Molecules*, 2022, 27, 5743, DOI: 10.3390/molecules27185743.

27. H. Manov, D. Staneva, E. Vasileva-Tonkova, P. Grozdanov, I. Nikolova, S. Stoyanov, I. Grabchev, Photosensitive dendrimers as a good alternative to antimicrobial photodynamic therapy of Gram-negative bacteria, *J Photochem Photobiol, A: Chemistry*, 2021, 419, 113480, DOI: 10.3390/molecules27185743.

28. D. Staneva, H. Manov, E. Vasileva-Tonkova, R. Kukeva, R. Stoyanova, I. Grabchev, Enhancing the antibacterial activity of PAMAM dendrimer modified with 1,8-naphthalimides and

its copper complex via light illumination, *Polymers for Advanced Technologies*, 2022, 33 (10), 3161–3172, DOI: <https://doi.org/10.1002/pat.5768>.

29. D. Staneva, D. Atanasova, A. Nenova, E. Vasileva-Tonkova, I. Grabchev, Cotton fabric modified with a PAMAM dendrimer with encapsulated copper nanoparticles: Antimicrobial activity, *Materials*, 2021, 14(24), 7832, DOI: 10.3390/ma14247832.

30. N. Promphet, P. Rattanawaleedirojn, K. Siralermukul, N. Soatthiyanon, P. Potiyaraj, Ch. Thanawattano, J. P. Hinestroza, N. Rodthongkum, Non-invasive textile based colorimetric sensor for the simultaneous detection of sweat pH and lactate, *Talanta*, 2019, 192, 424–430, DOI: 10.1016/j.talanta.2018.09.086.

31. L. V. Langenhove, in *Smart textiles for medicine and healthcare: materials, systems and applications*, 2007, Elsevier, Amsterdam, ISBN: 9781845692633.

32. Bonizzoni M., *Fluorescent Sensors Based on Indicator Displacement*, *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, 2017, 8, 21–36, DOI: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12614-9.

33. Ibrahim N.A., Eid B.M., Abdellatif F.H.H. *Advanced materials and technologies for antimicrobial finishing of cellulosic textiles*, *Handbook of Renewable Materials for Coloration and Finishing*, 2018, 303–356. DOI: 10.1002/9781119407850.ch13.

34. Pragma A., Chatterjee K., Ghosh T.K., *Sensors and actuators for textiles: From materials to applications*, *Smart and Functional Textiles*, 2023, 469–531. DOI: 10.1515/9783110759747-012.

35. Kangazi M.K., Merati A.A. *Biomedical applications of healthcare textiles*, *Advances in Healthcare and Protective Textiles*, 2023, 23–56, DOI: 10.1016/B978-0-323-91188-7.00014-5

36. Sanz del Olmo N., Carloni R., Ortega P., García-Gallego S., de la Mata F.J. *Metallo-dendrimers as a promising tool in the biomedical field: An overview*, *Advances in Organometallic Chemistry*, 2020, 74, 1–52, DOI: 10.1016/bs.adomc.2020.03.001.

37. van der Schueren L., de Clerck K. *Coloration and application of pH-sensitive dyes on textile materials*, *Coloration Technology*, 2012, 128 (2), 82–90, DOI: 10.1111/j.1478-4408.2011.00361.x

38. Demchenko A.P. *Introduction to fluorescence sensing: Volume 2: Target recognition and imaging*, *Introduction to Fluorescence Sensing: Volume 2: Target Recognition and Imaging*, Springer, 2023, 1–761, ISBN: 9783031190889.

39. De Meyer T., Steyaert I., Hemelsoet K., Hoogenboom R., Van Speybroeck V., De Clerck K. *Halochromic properties of sulfonphthaleine dyes in a textile environment: The influence of substituents*, *Dyes and Pigments*, 2016, 124, 249–257, DOI: 10.1016/j.dyepig.2015.09.007.

40. Simončič B., Tomšič B. *Recent Concepts of Antimicrobial Textile Finishes*, *Textile Finishing: Recent Developments and Future Trends*, 2017, 3–68, DOI: 10.1002/9781119426790.ch1.

41. Karlsen H., Dong T. *Biomarkers of urinary tract infections: State of the art, and promising applications for rapid strip-based chemical sensors*, *Analytical Methods*, 2015, 7 (19), 7961–7975, DOI: 10.1039/c5ay01678a.