

УДК 519.67

Розглянуті процеси, які проходять при проведенні фотодинамічної терапії з використанням наноматеріалів. Розроблені математичні та фізичні моделі, проведено математичне моделювання кінетики процесів генерації та реєстрації синглетного кисню за допомогою хімічних пасток

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатор, синглетний кисень, хімічні пастки

Рассмотрены процессы, происходящие при проведении фотодинамической терапии с применением наноматериалов. Разработаны математические и физические модели, проведено математическое моделирование кинетики процессов генерации и регистрации синглетного кислорода с помощью химических ловушек

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, синглетный кислород

The paper is dedicated to consider action of processes which occur in the method of photodynamic therapy using nanomaterials. In this work the mathematic modeling of the kinetics process of singlet oxygen generation and registration done by chemical traps method

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, singlet oxygen

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ С УЧАСТИЕМ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

И. В. Березовская

Аспирантка*

Контактный тел.: (057) 702-03-69

E-mail: berezovskaya.irina@gmail.com

Н. Н. Рожицкий

Профессор, доктор физико-математических наук
*Кафедра биомедицинских электронных приборов и систем

Харьковский национальный университет
радиоэлектроники

пр. Ленина, 14, г. Харьков, 61166

Контактный тел.: (057) 702-03-69

E-mail: rzh@kture.kharkov.ua

1. Введение

Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями остается одной из приоритетных для современного общества. Уровень заболеваемости раком увеличивается и достигает более 155 тысяч новых случаев ежегодно. Злокачественные новообразования занимают второе место в структуре смертности населения [1].

Во многих случаях традиционные методы лечения не дают нужный положительный результат, а иногда и противопоказаны. Причина этого заключается в сложном расположении опухоли, либо в поздней стадии заболевания.

Одним из перспективных методов терапии злокачественных заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ). Метод ФДТ выгодно отличается от традиционной лучевой и лекарственной терапии рака высокой избирательностью деструкции опухолевой ткани.

Изучение теоретических основ процессов при ФДТ с участием наноматериалов, как фотосенсибилизаторов (ФС), подбора их оптимальных физико-химических свойств, концентрации является актуальным научным направлением. Данная работа посвящена разработке физических и математических моделей процессов генерации и регистрации синглетного кислорода, генерируемого в методе фотодинамической терапии, который является перспективным направлением в медицине.

2. Метод ФДТ

Метод фотодинамической терапии – комплексный метод лечения опухолевых заболеваний различной локализации. ФС, используемые в методе, при фотовозбуждении приобретают реакционно-активные свойства, вступает в фотодинамические реакции II типа с молекулярным кислородом в триплетном состоянии, приводящие к образованию синглетного кис-

лорода, и некрозу опухолевой ткани. Поглощение ФС опухолевыми тканями можно объяснить структурой самой опухолевой ткани. Размер здоровых капилляров отличается от капилляров опухолевых тканей. Капилляры опухолевых тканей имеют более сильную перфорированную структуру. В этом случае в здоровые ткани и органы ФС проникнуть не могут. Это свойство используется для доставки наночастиц (ФС) в опухолевые ткани.

Сочетание данного метода с технологическим прогрессом в области нанотехнологий позволяет повысить не только эффективность ФДТ, но и дополнить его диагностическими возможностями.

Используемые в методе ФДТ фотодинамические реакции II типа сложны и нуждаются в изучении для повышения эффективности метода.

3. Анализ фотосенсибилизаторов

Обзор литературных данных показал, что большинство исследований, связанных с методом ФДТ, проводятся при использовании классических фотосенсибилизаторов (фотофрин, фотогем, 5-аминолевуленовая кислота, аспарат хлорина Е6). Данные ФС имеют ряд недостатков, которые ограничивают возможности метода ФДТ. Недостатки заключаются в сложности синтеза некоторых ФС, невысокой селективности накопления в тканях опухолей, длительном времени вывода из организма, ограничении по оптическому возбуждению и т.п.

Интерес к исследованию и применению полупроводниковых наноструктурированных квантовых точек (КТ) получил значительный рост в последние годы. В результате нанометровых размеров КТ их электрические, физические, оптические свойства выделяют их среди наноматериалов. Это дает возможность разрабатывать новые поколения надежных и эффективных нанофотонных сенсоров, излучателей, маркерных элементов и фотосенсибилизаторов.

Квантовые точки имеют несколько преимуществ перед органическими флуорофорами, что в свою очередь дает им возможность заменять органические красители во многих биологических применениях. Эти преимущества включают: узкий спектр излучения, зависящий от размеров наноматериала; широкий спектр поглощения; стойкость к фотообесцвечиванию; практически полное отсутствие проявлений токсических свойств; высокий квантовый выход люминесценции.

4. Синглетный кислород, генерируемый в методе ФДТ

Ввиду того, что основным элементом в ФДТ, повреждающим опухолевые ткани, является синглетный кислород, рассмотрим механизмы, способы его генерации и реакции с его участием.

Синглетный кислород имеет два низших электронно-возбужденных состояния. Два электрона на $1\pi_g$ орбитали имеют разнонаправленные спины. Разница энергии между основным триплетным состоянием и первым возбужденным состоянием ($^1\Delta_g$) – $94.2 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$, между вторым возбужденным состо-

янием ($^1\Sigma_g^+$) и основным состоянием – $156.9 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$. Электронный переход между основным триплетным состоянием и возбужденным синглетным является запрещенным по спину.

В основе физического метода генерации лежит фотосенсибилизация (метод ФДТ), за счет переноса энергии по обменно-резонансному механизму от молекул фотосенсибилизатора на молекулярный кислород в триплетном состоянии.

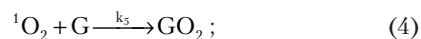
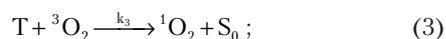
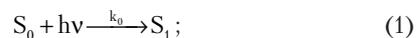
Химическое образование синглетного кислорода возможно в результате разложения перекиси водорода: $\text{OCl} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow ^1\text{O}_2 + \text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$. Также $^1\text{O}_2$ может образовываться при термоллизе эндопероксидазы ароматически углеводородами и пр.

5. Моделирование процесса фотодинамической реакции

Точное математическое решение задачи о механизме последовательных реакций часто оказывается невозможным, в этом случае для изучения кинетики используют приближенный метод *стационарных концентраций* [2].

В сложных фотодинамических процессах участвуют фотосенсибилизатор, источник оптического возбуждения и кислород. Процесс начинается с поглощения света ФС. Это процесс характеризуется переходом ФС из его основного синглетного состояния в возбужденное синглетное. Дальнейшая интеркомбинационная конверсия (за время 10^{-9} с [3]), это переход из возбужденного синглетного в триплетное состояние. Из триплетного состояния ФС возвращается в первоначальное состояние в результате переноса энергии кислороду в триплетном состоянии ($^3\text{O}_2$). Данный процесс приводит к переходу кислорода из триплетного состояния в синглетное ($^1\text{O}_2$), являющееся деструктивным для опухолевых клеток.

Для регистрации синглетного кислорода воспользуемся одним из методов – методом химических ловушек. В качестве ловушки синглетного кислорода используем гистидин [4]. Гистидин вступает с $^1\text{O}_2$ в реакцию трансанулярного присоединения. В результате этого образуется трансанулярная перекись. Данное соединение приводит к обесцвечиванию п-нитрозодиметиланилина (RNO), который был добавлен в начале реакций. Обесцвечивание происходит на длине волны 440 нм. Выше описанные механизмы можно записать в виде следующей последовательности физических и химических процессов (уравнения 1-5, рис. 1):



где: S_0 – основное состояние ФС, S_1 – его возбужденное синглетное состояние, T – триплетное состо-

яние ФС, 1O_2 – синглетное состояние молекулярного кислорода, 3O_2 – триплетное основное состояние молекулярного кислорода, G – гистидин, GO_2 – образовавшаяся трансанулярная перекись в результате взаимодействия гистидина и синглетного кислорода, RNO – 4-нитрозо-N,N-диметиланилин, P – продукты реакции, k_i – константы скорости соответствующих процессов.

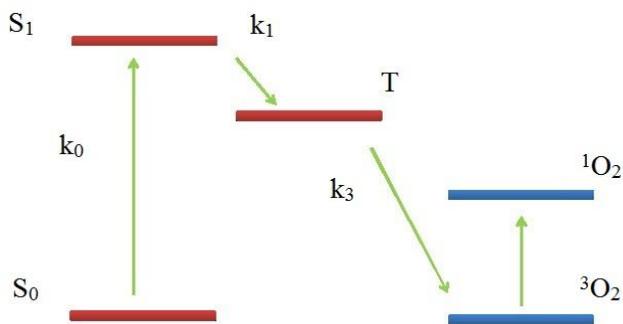


Рис. 1. Схема процесса генерации синглетного кислорода

В результате получаем систему для семи дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\frac{d[S_0]}{dt} = -k_0[S_0] + k_3[T][^3O_2]; \quad (6)$$

$$\frac{d[S_1]}{dt} = k_0[S_0] - k_1[S_1]; \quad (7)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = k_1[S_1] - k_3[T][^3O_2]; \quad (8)$$

$$\frac{d[^1O_2]}{dt} = k_3[T][^3O_2] - k_5[^1O_2][G]; \quad (9)$$

$$\frac{d[RNO]}{dt} = -k_6[GO_2][RNO]; \quad (10)$$

$$\frac{d[G]}{dt} = -k_5[^1O_2][G]; \quad (11)$$

$$\frac{d[GO_2]}{dt} = -k_5[^1O_2][G] - k_6[GO_2][RNO], \quad (12)$$

где в квадратных скобках отображены концентрации соответствующих веществ.

Данные дифференциальные уравнения можно решить с использованием математического пакета Mathematica 5. При моделировании в качестве значений констант скорости k_i ($i=0..6$) использовались литературные данные. В результате получаем модели поведения фотодинамических процессов.

Анализируя полученные графики (рис. 2) нужно отметить, что в момент истощения O_2 синглетный кислород начинает убывать, что в свою очередь подтверждает внутренний фотодинамический процесс перехода триплетного состояния в синглетное. Сопоставление рис. 2 а и рис 2 б показывает, что с увеличением начальной концентрации кислорода, увеличивается как концентрация синглетного кислорода, так и время его генерации. Это, в свою очередь, приводит к большему

расходу гистидина, который вступает в реакцию с 1O_2 (рис. 3).

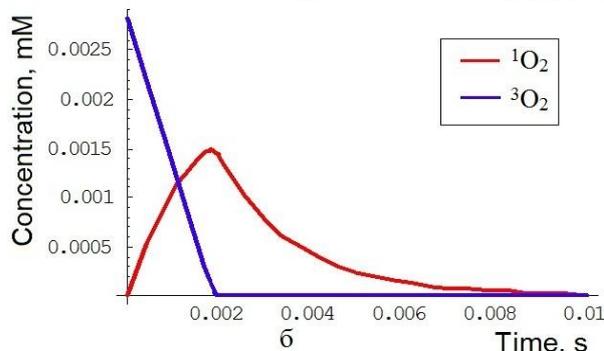
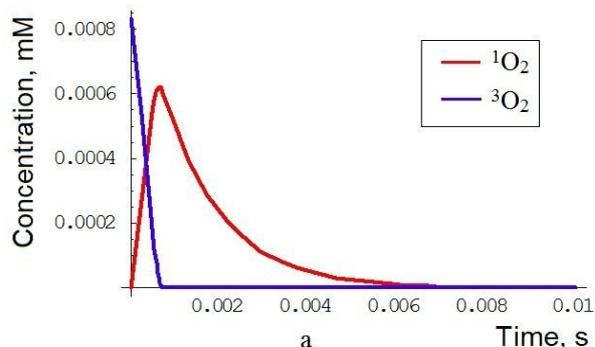


Рис. 2. Генерация синглетного кислорода (а – с начальной концентрацией O_2 , б – увеличенная начальная концентрация O_2 в 3 раза)

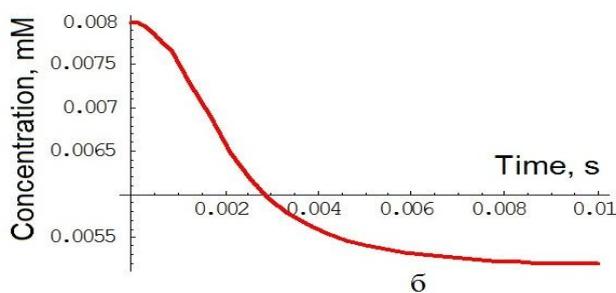
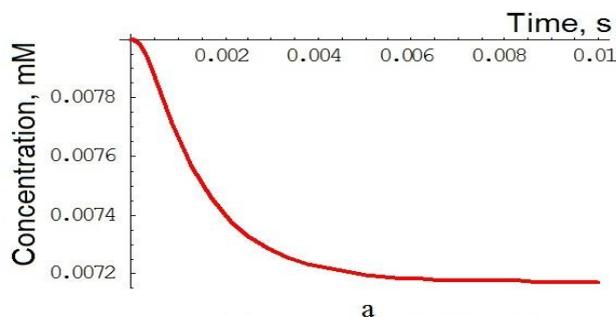


Рис. 3. Кинетика гистидина при разных концентрациях O_2

Генерацию синглетного кислорода в методе химических ловушек можно фиксировать посредством обесцвечивания RNO. Подтверждением этого служит расхождение RNO (рис. 4). По результатам моделирования можно сделать вывод, что именно продукты реакции 4 (трансанулярные перекиси, образующиеся

в реакции синглетного кислорода и гистидина) приводят к обесцвечиванию RNO.

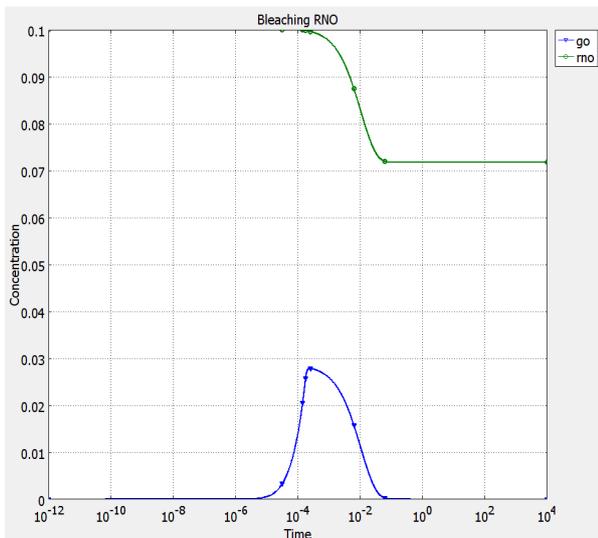


Рис. 4. Процесс обесцвечивания RNO

На графике (рис. 5) приведен процесс генерации трансанулярных перекисей. В результате выработки синглетного кислорода процесс образования трансанулярных перекисей прекращается. Данное условие необходимо учитывать для обесцвечивания высокой скорости реакции с RNO.

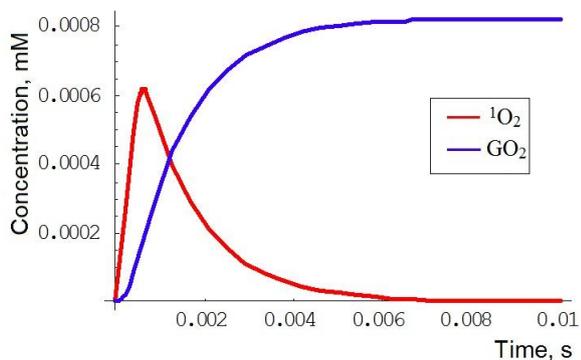


Рис. 5. Генерация трансанулярных перекисей

6. Выводы

Т.о., в данной работе разработаны химико-физические и математические модели процессов генерации и регистрации синглетного кислорода, генерируемого в методе фотодинамической терапии. Проведено математическое моделирование кинетики химических реакций с участием синглетного кислорода при использовании наноматериалов. В результате получена кинетика процесса с участием синглетного кислорода. Рассмотрение и анализ этих зависимостей позволяет определить оптимальные концентрации используемых в реакции веществ, что, в свою очередь, является фактором, влияющим на ход исследуемой реакции, а так же скорость ее протекания.

Результаты моделирования подтверждают эффективность перехвата 1O_2 с помощью гистидина - химической ловушки синглетного кислорода. С помощью проведенного моделирования показано, что для полного обесцвечивания RNO необходимо достаточное количество кислорода O_2 , который в дальнейшем переходит в синглетный кислород.

Работа выполнена при поддержке проектов УНТЦ №№ 4495, 5067 (руководитель – проф. Н.Н. Рожицкий).

Литература

1. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України Про схвалення Концепції Державної програми “Дитяча онкологія та гематологія на 2011 - 2015 роки” [Електронний ресурс]/ Міністерство охорони здоров’я України. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20100813_0.html
2. Еремін Е.Н., Основи хімічної кінетики/ Е.Н. Еремін. – Учеб. пособие для университетов и хим.-тех. Вузов. Изд. 2-е. – М.: Высшая школа, 1976. – 375 с.
3. Паркер С. Фотолюминесценция растворов/ С. Паркер. – под ред. Васильева Р.Ф. – М.: Мир, 1972. – 510 с.
4. A.J. Gomes, C.N. Lunardi, S. Gonzalez and A.C. Tedesco The Antioxidant Action of Polypodium Leucotomos Extract and Kojic Acid: Reactions with Reactive Oxygen Species, Braz J Med Biol Res (2001) 34: 1487-1494.