

УДК 535.37, 535.343

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО
КИСЛОРОДА ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ПОД ДЕЙСТВИЕМ
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

Мягких М.К. (Университет ИТМО), **Дададжанова А.И.** (Университет ИТМО)

Научный руководитель – д.ф.-м.н., профессор Орлова А.О.
(Университет ИТМО)

В данной работе было произведено моделирование системы «одинокый сонолюминесцентный микропузырек – фотосенсибилизатор» для анализа возможности возбуждения фотосенсибилизатора хлорина еб ультразвуком с определенными параметрами. Результаты моделирования показали, что от точечного источника света, имитирующего одинокый сонолюминесцентный микропузырек поглощенная молекулами хлорина еб энергия составляет 11.75 нДж – 91.5 нДж.

Введение. На сегодняшний день онкологические заболевания занимают шестое место в списке самых распространенных в мире причин смерти, обусловленных состоянием здоровья. Особенно быстрые темпы роста заболеваемости онкологией наблюдаются в последние два десятилетия. В настоящее время применяется и совершенствуется широкий спектр методов терапии онкологических заболеваний, один из которых – фотодинамическая терапия (ФДТ). Данный метод заключается в генерации активных форм кислорода (АФК) возбужденными светом видимого диапазона молекулами – фотосенсибилизаторами. Образование АФК внутри зараженных тканей приводит к их апоптозу или некрозу. ФДТ имеет ряд преимуществ по сравнению с остальными методами терапии, такими как химиотерапия, генная терапия или хирургическое удаление опухоли. В то же время, глубина проникновения электромагнитного излучения видимого диапазона в человеческие ткани ограничена (5 – 8 мм), что не позволяет использовать данный вид терапии для лечения глубоко локализованных опухолей. Однако, согласно последним исследованиям, определенные наночастицы или молекулы под действием ультразвука способны вызывать деструкцию раковых клеток. В современной литературе подход к лечению онкологии посредством воздействия ультразвука в комбинации с сенсибилизаторами был назван сонодинамической терапией (СДТ). СДТ – комплексная терапия, сочетающая в себе несколько механизмов, приводящих к апоптозу или некрозу раковых клеток. В частности, исследования показали возможность генерации АФК фотосенсибилизаторами при воздействии на них ультразвука. Под его действием происходит инерционная кавитация, т.е. быстрый рост и последующее схлопывание пузырьков. При определенных параметрах ультразвука при схлопывании пузырька наблюдается явление сонолюминесценции. Спектр данного люминесцентного излучения может быть аппроксимирован спектром излучения абсолютно черного тела при определенной температуре. Основные параметры, приводящие к появлению сонолюминесценции на разных частотах, находятся на стадии исследований. Принцип данного механизма, а именно генерации АФК, в том числе синглетного кислорода наночастицами или молекулами основывается в следующем: на первом этапе схлопывание микропузырька приводит к появлению сонолюминесценции, на втором этапе сонолюминесценция выступает световым источником фотовозбуждения сенсибилизаторов, по аналогии с ФДТ.

Основная часть. Согласно проведенным ранее фото- и сонодинамическим тестам с традиционным фотосенсибилизатором – хлорином еб (Себ), ультразвук в комбинации с молекулой Себ приводит к деградации раковых клеток с эффективностью, соизмеримой с эффективностью, наблюдающейся при фотодинамическом воздействии на Себ. Однако точная причина генерации АФК фотосенсибилизатором под воздействием ультразвука неизвестна, но предполагается, что это связано непосредственно с генерацией АФК молекулами Себ под

воздействием сонолюминесцентного излучения. Данное предположение основывается на том факте, что ультразвук без добавления молекул Себ не оказывал негативного воздействия на клетки. Также, проводившиеся эксперименты показали снижение оптической плотности в спектрах поглощения молекул Себ до и после воздействия ультразвука, что тоже может свидетельствовать о генерации АФК фотосенсибилизатором в этих условиях. Для оценки возможности фотовозбуждения молекул Себ под действием оптического сонолюминесцентного излучения было произведено численное моделирование системы «одиночный люминесцирующий пузырек – фотосенсибилизатор». Данная модель учитывает как спектр излучения источника, так и спектр поглощения используемого фотосенсибилизатора. Исходя из стандартных клеточных экспериментов, моделируемая область представляет собой кубическую ячейку, на одну из граней которой нанесен слой фотосенсибилизатора Себ с концентрацией $9 \cdot 10^{-8}$ М, соответствующей концентрации Себ внутри раковых клеток после 24 часов инкубации. Соответствуя размерам раковых клеток в лунке культурального планшета, толщина слоя Себ варьировалась от 1 до 2 мкм. Спектр источника излучения в модели совпадает со спектром излучения абсолютно черного тела, чей спектр, согласно литературным данным, соответствует спектру излучения сонолюминесцентного пузырька. Температура АЧТ варьировалась от 3000 К до 12 000 К. Источник излучения был помещен в центр моделируемой ячейки, мощность источника составляет 0.8 Вт, время экспозиции – 10 с. Моделирование производилось при помощи языка Python 3.8.

Выводы. Результаты, полученные при моделировании показали, что энергия, поглощенная слоем Себ от точечного источника света (одиночного пузырька) составляет от 11.75 нДж (при толщине слоя 1 мкм и температуре АЧТ 3000 К) до 91.5 нДж (при толщине слоя 2 мкм и температуре АЧТ 12 000 К), при этом суммарная энергия, дошедшая до образца, составила 1.333 Дж – 1/6 часть исходной энергии, излученной за время экспозиции источником (в силу того, что препарат находится на одной из граней кубической ячейки). Предполагается, что при моделировании многопузырьковой сонолюминесценции, то есть при наличии множества точечных источников излучения, поглощаемая молекулами Себ энергия значительно возрастет. В дальнейшем планируется провести моделирование многопузырьковой сонолюминесценции и рассчитать количество поглощаемой молекулами Себ энергии, а также промоделировать фотодинамический тест, что необходимо для сравнения эффективностей генерации АФК в случае ФДТ и СДТ.

Работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, госзадание №2019-1080

Мягких М.К. (автор)

Подпись

Орлова А.О. (научный руководитель)

Подпись