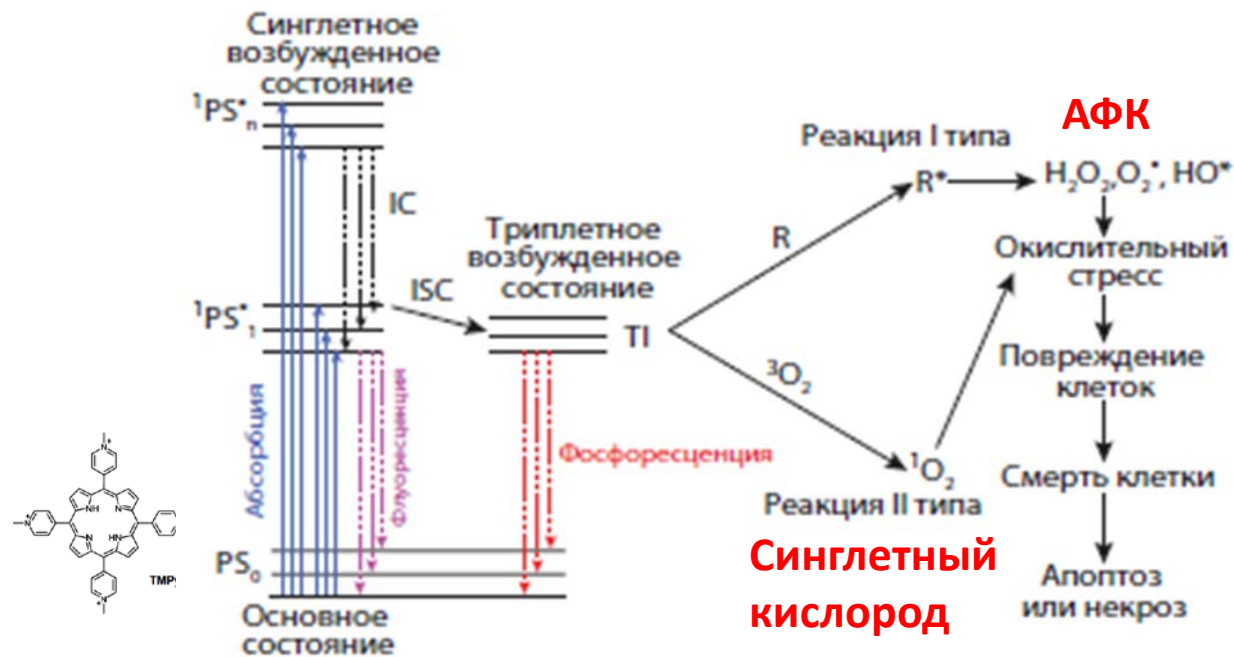


Математическое моделирование терапевтического действия лазерного излучения с длиной волны 1268 нм на раковые клетки

А.Н. Гольцов, К.В. Тикунова*, Г.Г. Голышев*, С.Г. Соколовский†, Э.У. Рафаилов†*
МИРЭА – Российский технологический университет, институт искусственного интеллекта,
кафедра биокибернетических систем и технологий. Россия, 119454, Москва,
† Optoelectronics and Biomedical Photonics Group, School of Engineering and Applied Science,
Aston University, Birmingham, UK

Фотодинамическая лазерная терапия (ФДТ) в клинической онкологии

Механизм действия ФДТ - генерация цитотоксичных активных форм кислорода (АФК, ROS) молекулами фотосенсибилизаторов (ФС) под действием ЛИ с последующим поражением раковых клеток.



КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ФДТ: $\lambda=600-900$, нм, экспозиционной дозе 30 - 100 Дж/см² с плотностью мощности 0,1-0,17 мВт/см². ФС: аминоревулиновой кислоты, порфириновые ФС, хлориновые ФС.

Клиническое применения ФДТ для лечения рака:

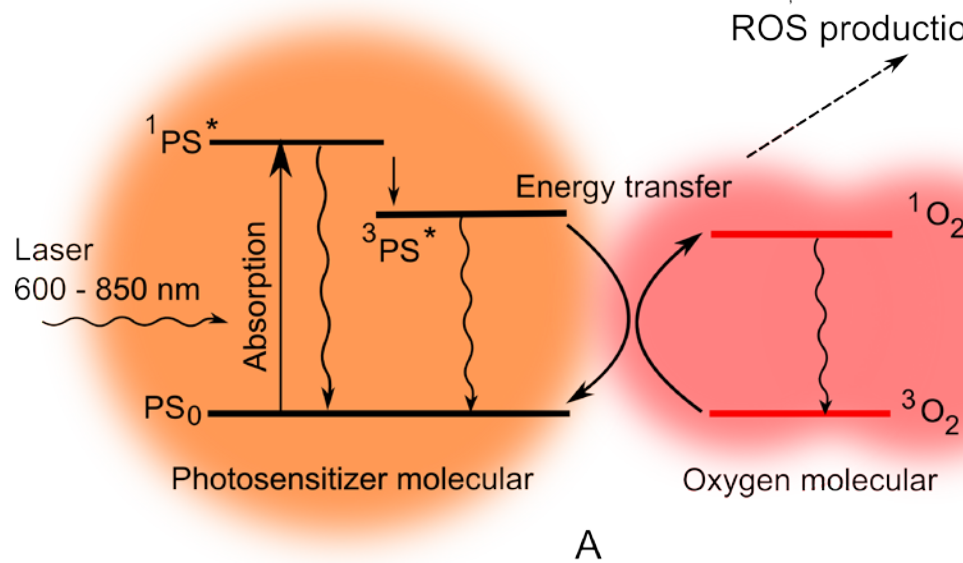
- слизистых оболочек полости рта, вульвы и шейки матки,
- злокачественных новообразований кожи, легкого, пищевода, поджелудочной и предстательной желез,
- злокачественных глиом головного мозга

Недостатки ФДТ:

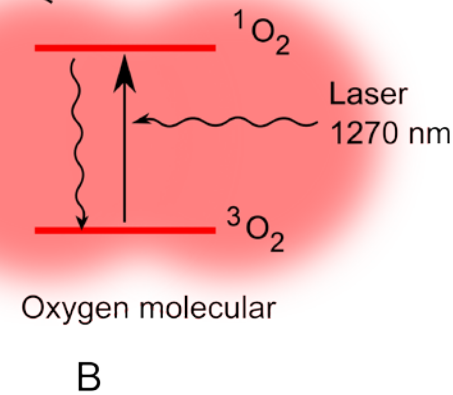
- Необходимость введения молекул фотосенсибилизатора (ФС) в организм пациентов (токсичность)
- Генерация 1O_2 происходит только в области ФС
- Трудно контролировать концентрацию ФС в опухоли
- Активность ФС уменьшается при его окислении

Отличие прямой лазерной терапии от фотодинамической

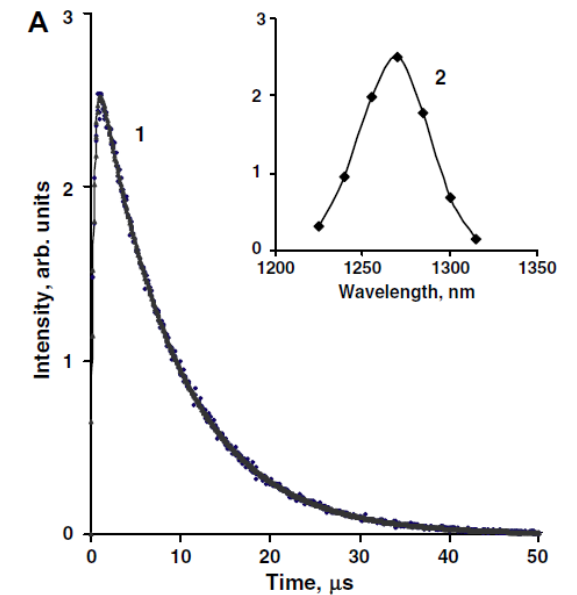
Photodynamic mechanism of singlet oxygen generation by photosensitizer



Direct laser generation of singlet oxygen in the condensed phase



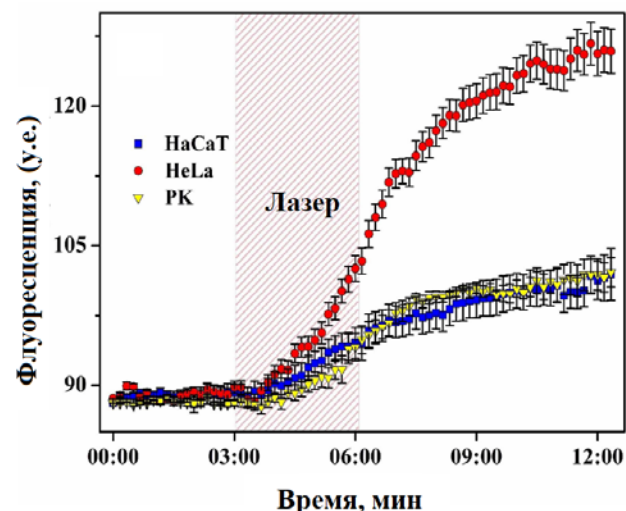
Спектр 1O_2 флуоресценции



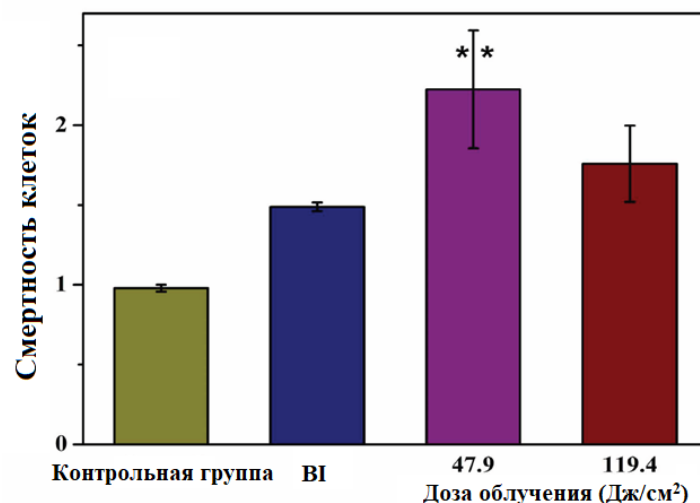
Кинетика 1O_2 флуоресценции на $\lambda=1270$ нм.
 $\tau = 3$ мкс

(A.A. Krasnovsky Jr. et al. Chemical Physics Letters, 2008)

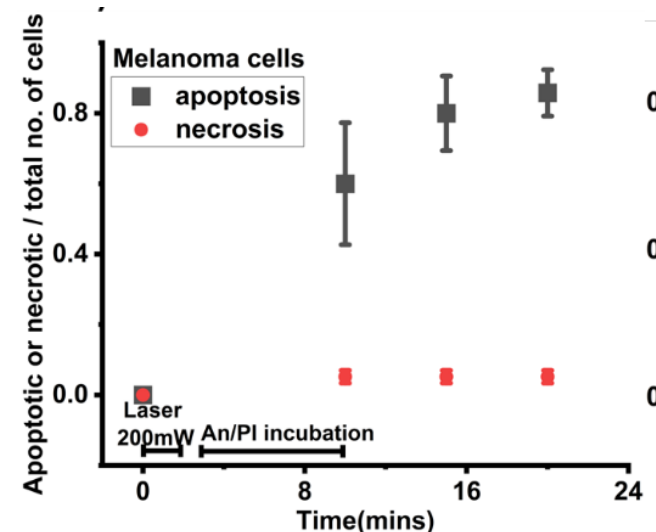
Экспериментальные результаты поражающего действия 1267 нм лазерного излучения на раковые клетки



Лазерно-индуцированная генерация АФК (флуоресценция DHOE) в раковых клетках HeLa и здоровых клетках HaCaT (кератиноциты) и PK



Зависимость уровня гибели раковых клеток HeLa от энергии лазерного излучения



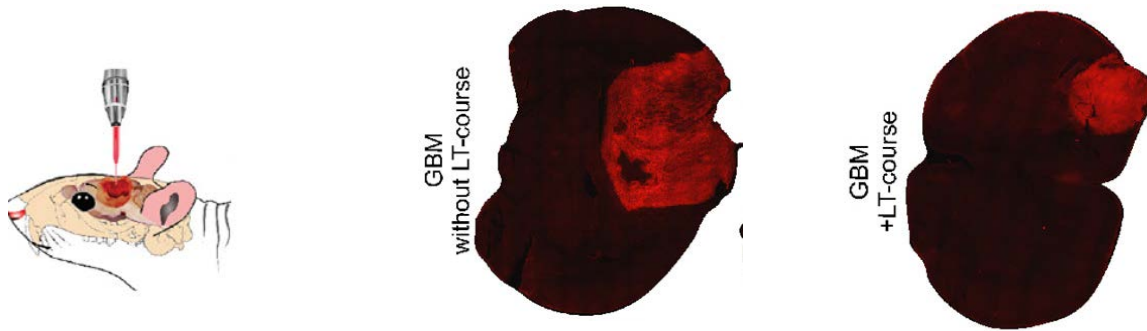
Апоптоз в клетках меланомы под действием ЛИ P=250 mW/cm² (30 J/cm²)

Sokolovski, S.G., Zolotovskaya, S.A., Goltsov, A., Pourreynon, C., South, A.P., Rafailov, E.U., 2013. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. Sci Rep 3, 3484.

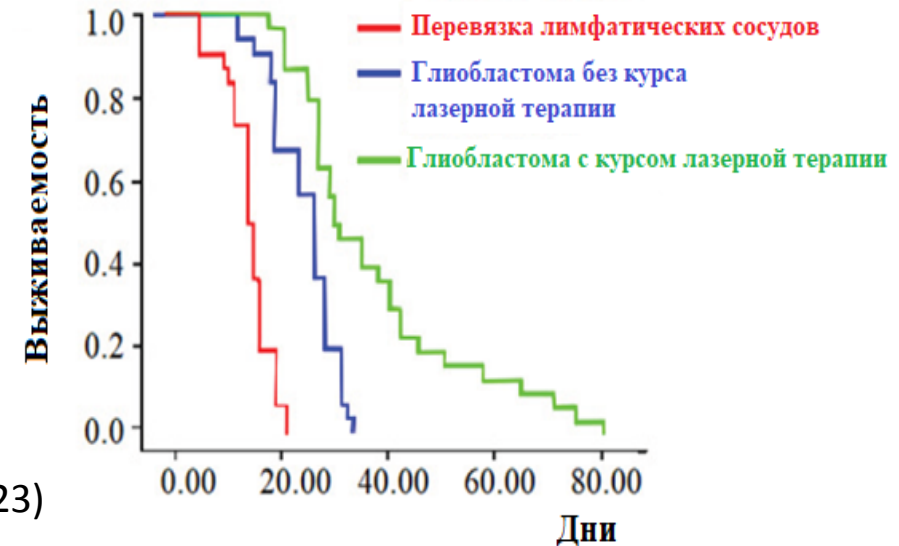
Khalid A., Sokolovski S., Rafailov E. Direct near-infrared laser-induced suppression of human 2D melanoma // Proceedings Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXXIII BiOS. — 2025. — T. 13299.

Терапевтический эффект 1267 нм лазерного излучения в экспериментах на мышах и продемонстрировали подавление роста глиобластомы.

Подавление роста глиобластомы 1267 нм ЛИ в *in vitro* экспериментах на мышах на



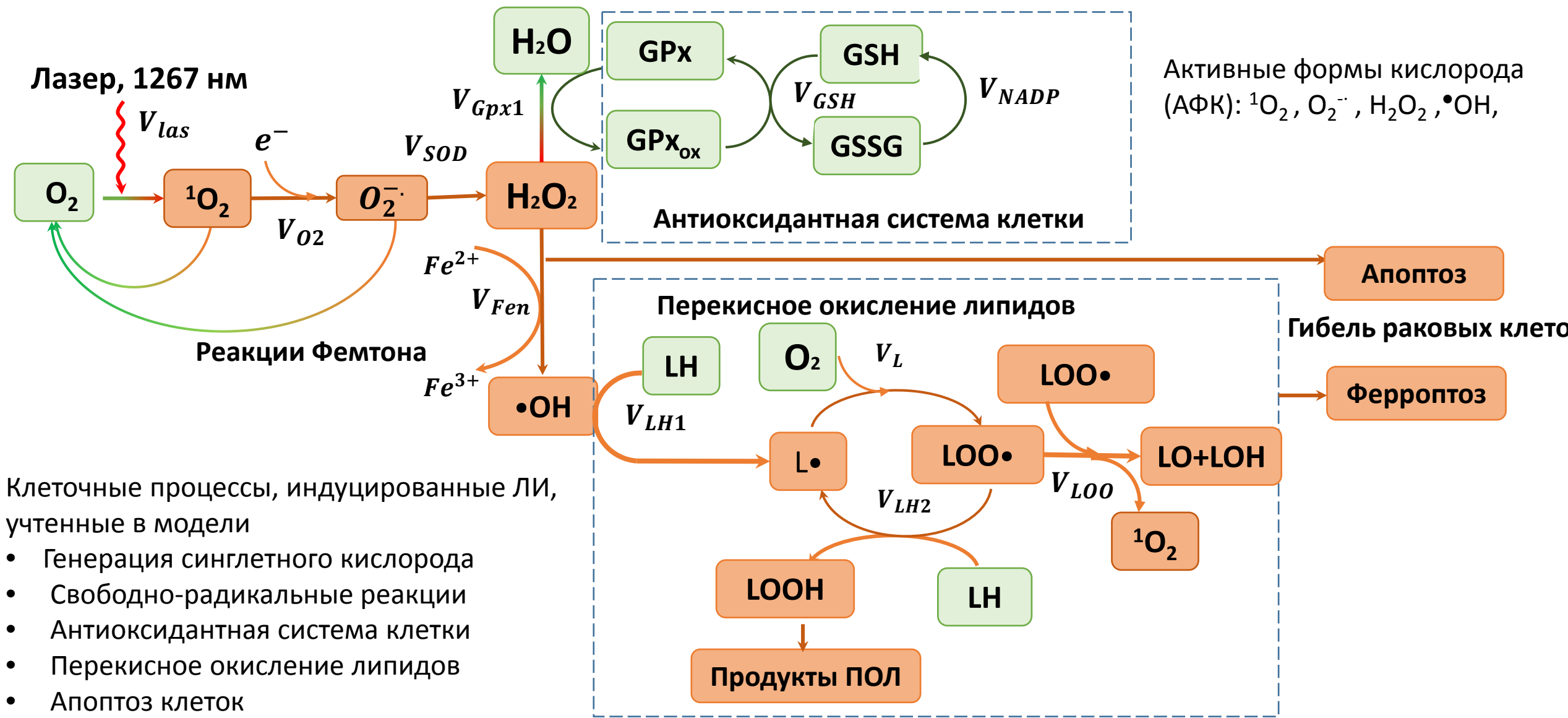
(Semyachkina-Glushkovskaya O., Sokolovski S., Rafailov E. et.al. Transcranial Photosensitizer-Free Laser Treatment of Glioblastoma in Rat Brain. IJMS, 2023)



Исследования прямой лазерной терапии в Российских научных центрах:

- Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы, Ульяновский государственный университет
- Междисциплинарный центр критических технологий в медицине, Саратовский государственный университет
- Лаборатория клеточной физиологии и патологии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева
- Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи
- Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА, Москва
- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва
- Институт общей физики им. А.М. Прохорова, РАН

Математическая модель клеточных процессов клеточных процессов, индуцированных прямым действием 1267 нм лазерного излучения

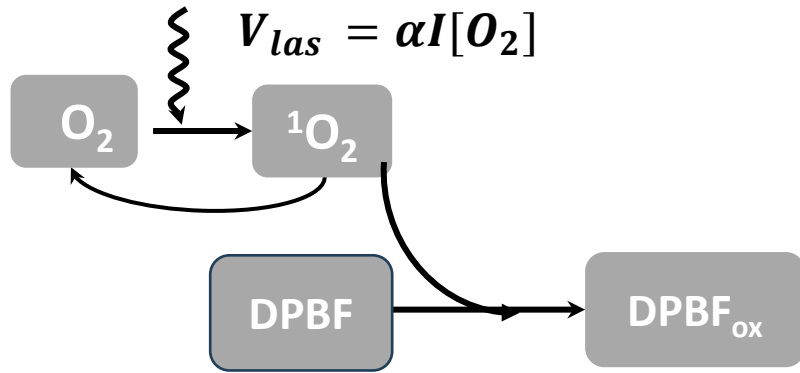


Клеточные процессы, индуцированные ЛИ, учтенные в модели

- Генерация синглетного кислорода
- Свободно-радикальные реакции
- Антиоксидантная система клетки
- Перекисное окисление липидов
- Апоптоз клеток

Определение скорости лазер-индуцированной генерации $^1\text{O}_2$ в воде в экспериментах по окислению DPBF ловушки

Лазер, 1267 нм



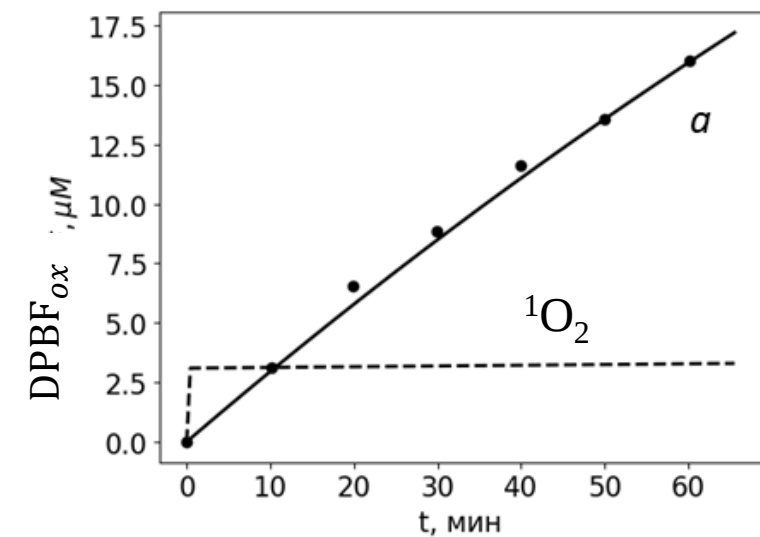
$$\frac{d[^1O_2]}{dt} = V_{las} - k_{DPBF}[^1O_2][DPBF] - k_{d1}[^1O_2]$$

$$\frac{d[DPBF_{ox}]}{dt} = -k_{DPBF}[^1O_2][DPBF]$$

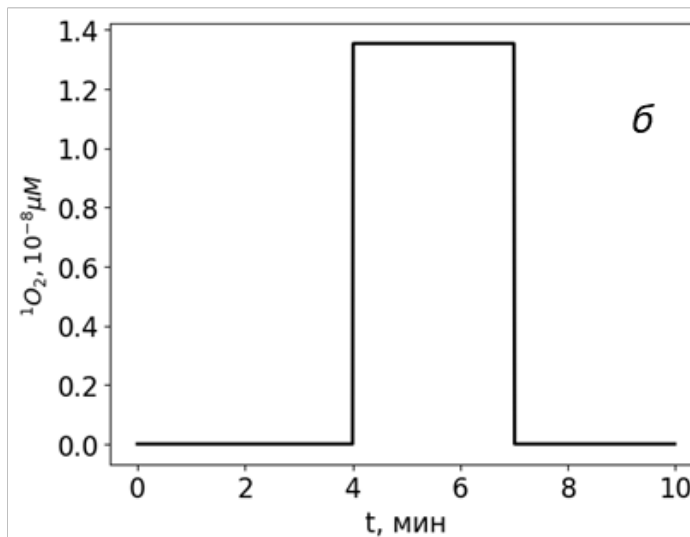
$$\frac{d[O_2]}{dt} = -V_{las} + k_{d1}[^1O_2],$$

Определена константа скорости генерации $^1\text{O}_2$ $\alpha = 4.4 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ W}^{-1} \text{ s}^{-1}$

$$V_{las} = \alpha I [O_2] = 12,8 \text{ нМ/с}$$



Расчеты и экспериментальные данные по кинетике окисленной ловушки $DPBF_{ox}$ под действием ЛИ с $\lambda = 1273 \text{ нм}$ при плотности мощности $I = 1 \text{ Вт/см}^2$ в водном растворе.



Генерация $^1\text{O}_2$ при 1273 нм ЛИ и плотностью энергии 47,7 Дж/см² в воде при концентрации O_2 200 мкМ

Сравнение с ФДТ

$V_{las} = 4200 \text{ нМ/с}$ для ФС на основе хлорина е6 при облучении лазером 662 нм с $P = 10 \text{ мВт/см}^2$

Модель кинетики активных форм кислорода (АФК) при действии 1267 нм лазерного излучения на раковые клетки

$$\frac{d[{}^1O_2]}{dt} = V_{las} - V_{O_2} + V_{LOO} - k_{d1}[{}^1O_2]$$

$$\frac{d[O_2^{\cdot-}]}{dt} = V_{O_2} - V_{SOD} - k_{d2}[O_2^{\cdot-}]$$

$$\frac{d[H_2O_2]}{dt} = V_{SOD} - V_{Gpx1}$$

$$\frac{d[Gpx]}{dt} = -V_{Gpx} + V_{GSH}$$

$$\frac{d[GSH]}{dt} = -V_{GSH} + V_{NADP}$$

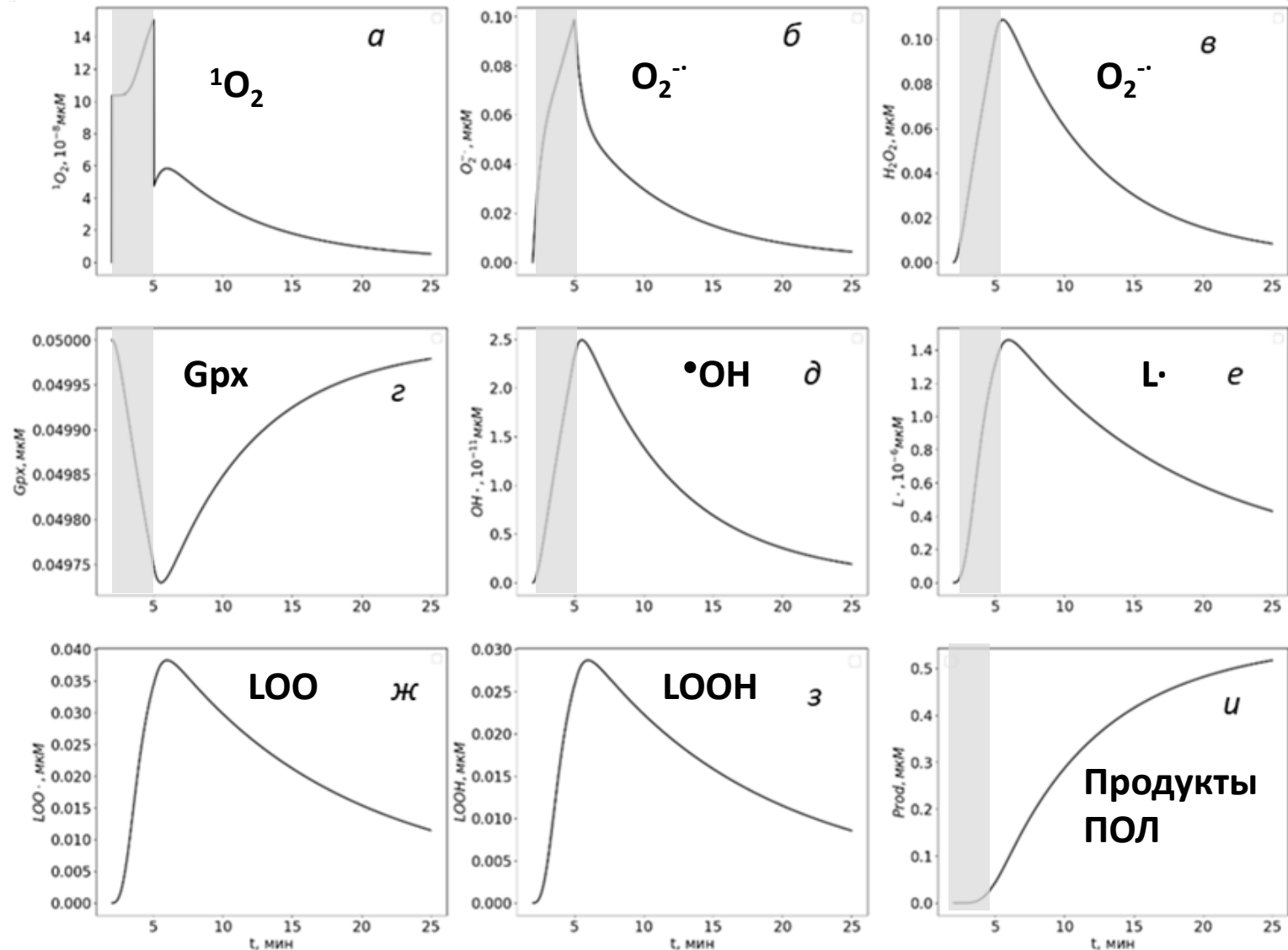
$$\frac{d[\cdot OH]}{dt} = V_{Fen} - V_{LH1}$$

$$\frac{d[L\cdot]}{dt} = V_{LH1} + V_{LH2} - V_L$$

$$\frac{d[LH]}{dt} = -V_{LH1} - V_{LH2}$$

$$\frac{d[LOO\cdot]}{dt} = -V_{LOO} - V_{LH1} + V_L$$

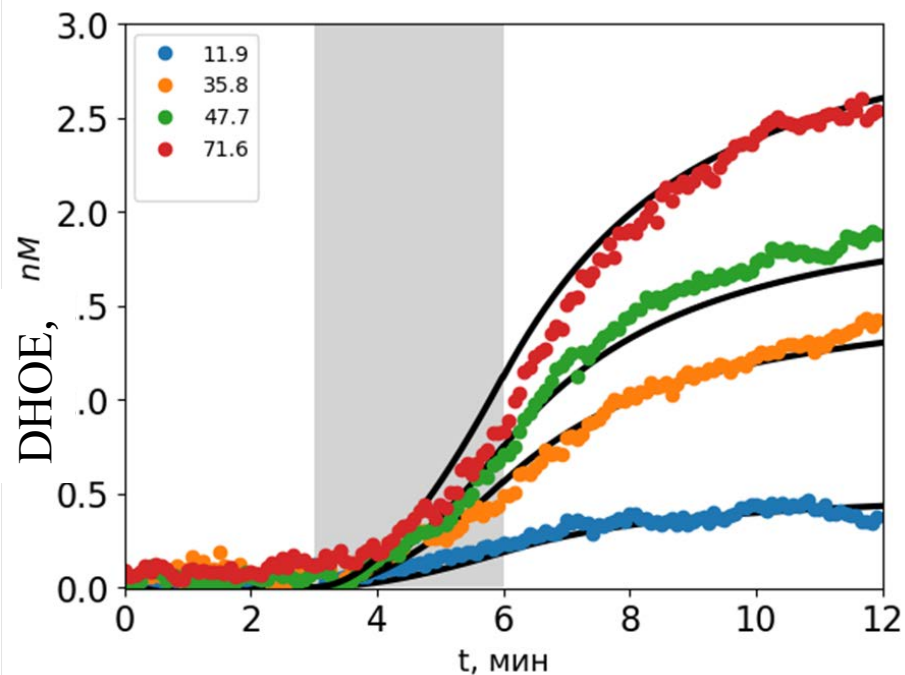
$$\frac{d[LOOH]}{dt} = V_{LH2} - V_{Gpx2}$$



Результаты моделирования показали пролонгированное действие 1267 нм ЛИ на раковые клетки

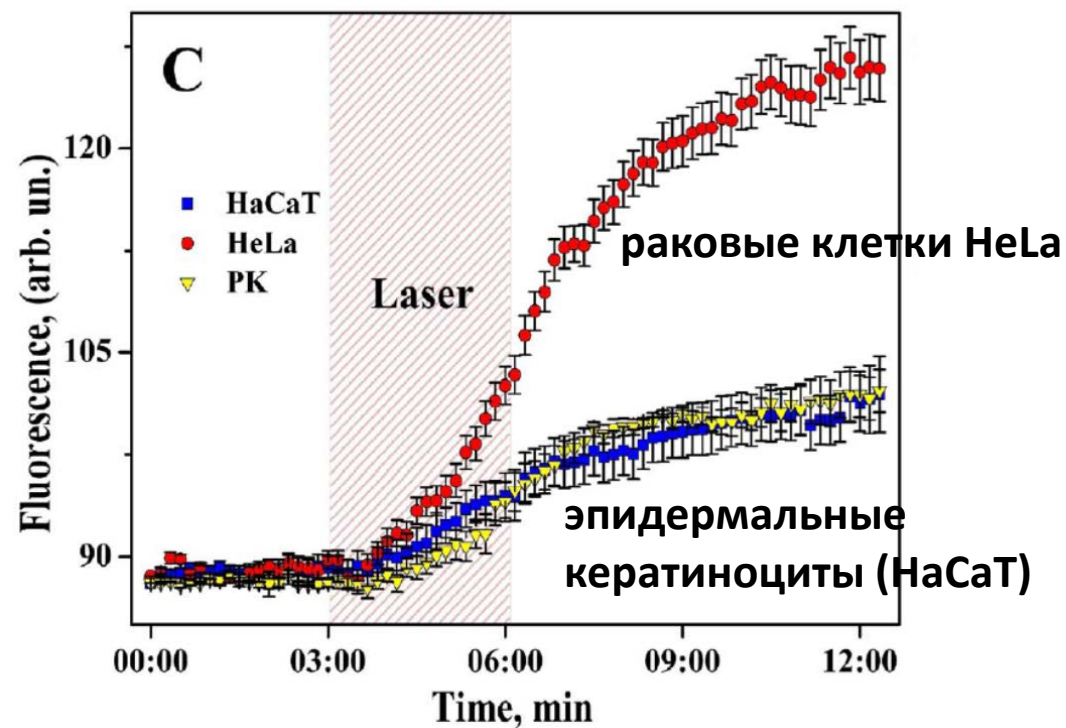
Применение модели к описанию экспериментальных данных по кинетике АФК при действии ЛИ с $\lambda=1268$ нм

Кинетика окисления ловушки дигидроксиэтидий (DHOE $\rightarrow$ DHE) молекулами АФК ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 и $\cdot OH$), при действии ЛИ длительностью 3 минуты с $\lambda=1268$ нм с плотностью энергии 11,9; 35,8; 47,7 и 71,6 Дж/см² раковые клетки опухоли шейки матки HeLa. Эксп. данные – (Sokolovski et al. 2013)



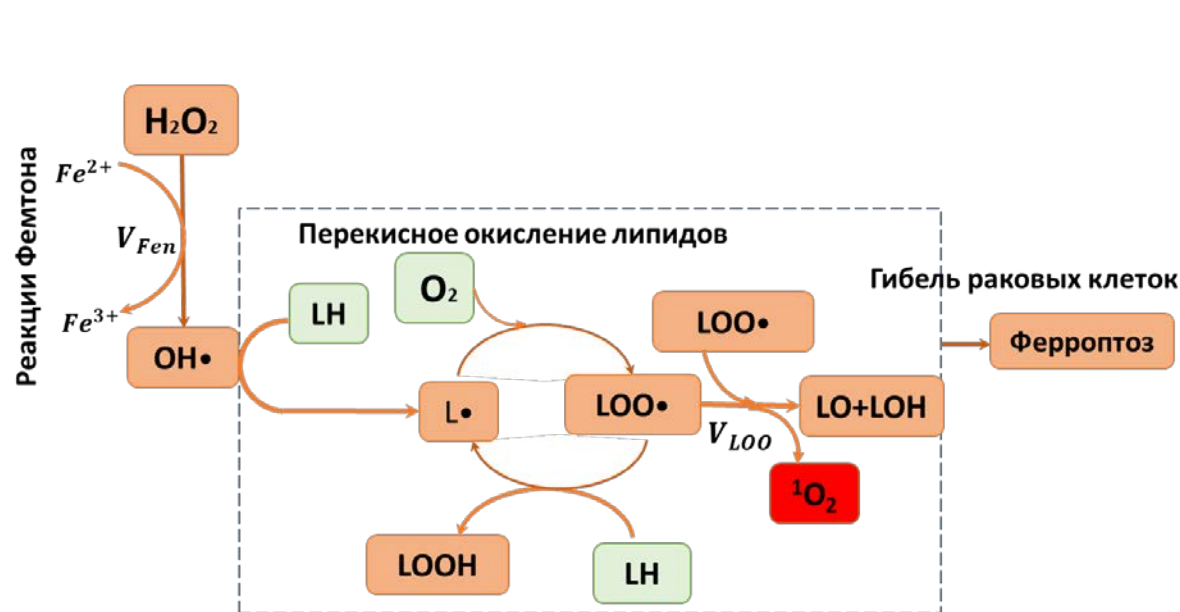
Пролонгированный ответ клетки на ЛИ – генерация АФК продолжается после выключения лазера.

Селективность ЛИ – ЛИ сильнее действует на раковые клетки, чем на нераковые.

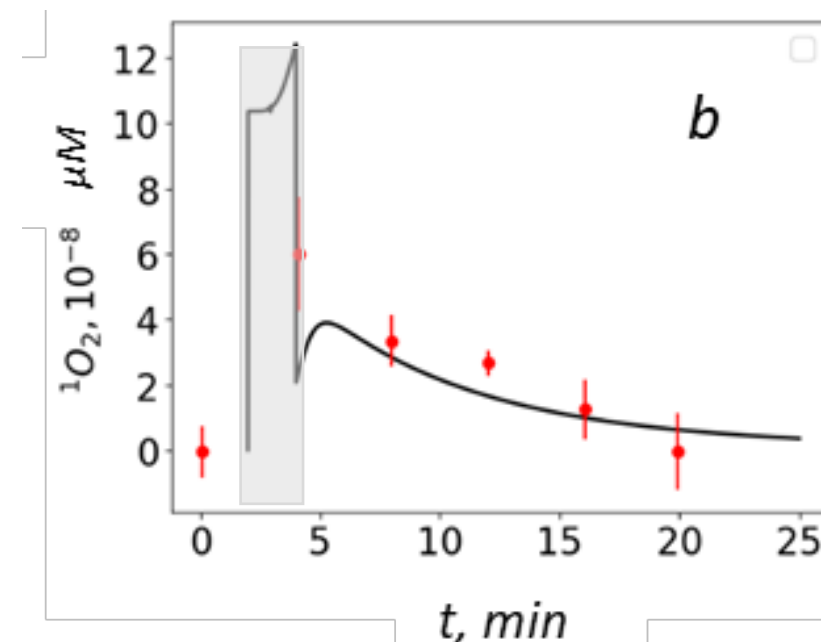


Sokolovski, S.G., Zolotovskaya, S.A., Goltsov, A., Pourreynon, C., South, A.P., Rafailov, E.U., 2013. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. Sci Rep 3, 3484.

Механизм пролонгированного ответа раковых клеток на БИК ЛИ связан с перекисным окислением липидов, индуцированным ЛИ



Реакция Рассела $2\text{LOO}\cdot \rightarrow \text{LO} + \text{LOH} + {}^1\text{O}_2$



Расчет генерация ${}^1\text{O}_2$ в раковых клетках при 1267 нм ЛИ ($30 \text{ Дж}\cdot\text{см}^{-2}$, 2 мин). Экспериментальные данные - флуоресценция Si-DMA в клетках глиомы.

Пролонгированная генерация ${}^1\text{O}_2$ после выключения ЛИ обусловлена перекисным окислением липидов и реакцией Рассела.

Активацией ПОЛ в клетках меланомы A875 была обнаружена в экспериментах в клетках меланомы A875 при 1265 нм ЛИ с $E=18,9 \text{ Дж/см}^2$ (Хохлова и др. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020).

(Khalid, A., Sokolovski, S., Rafailov, E., 2025. Direct near-infrared laser-induced suppression of human 2D melanoma, in: Proc. of SPIE Vol. pp. 1329907–1)

Моделирование лазер-индуцированного повреждения ДНК и апоптоза в раковых клетках

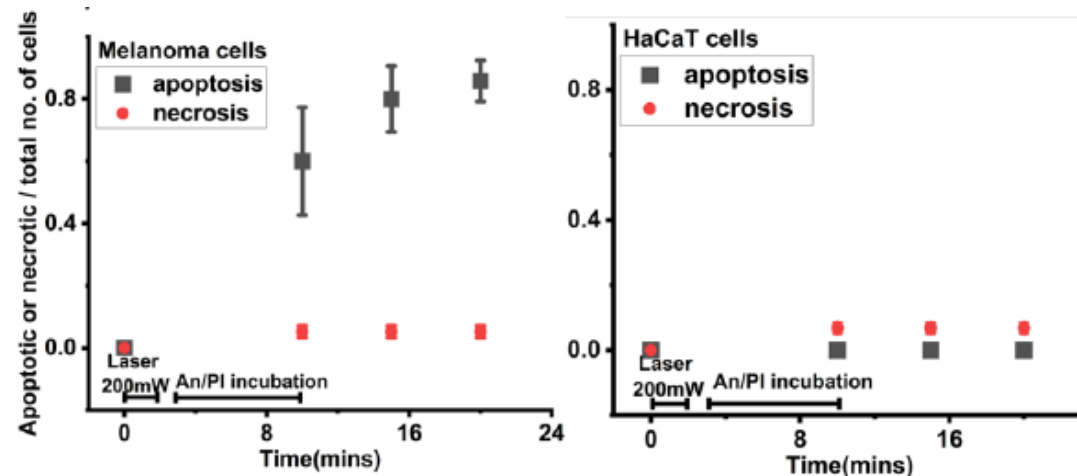
В модели количество пораженных раковых клеток (апоптоз) пропорционально количеству повреждений ДНК (DNA double-strand breaks, DSB), вызванных ЛИ

$$\frac{d[DSB]}{dt} = k_{DSB}[ROS] - \frac{1}{\tau_{rep}}[DSB]$$

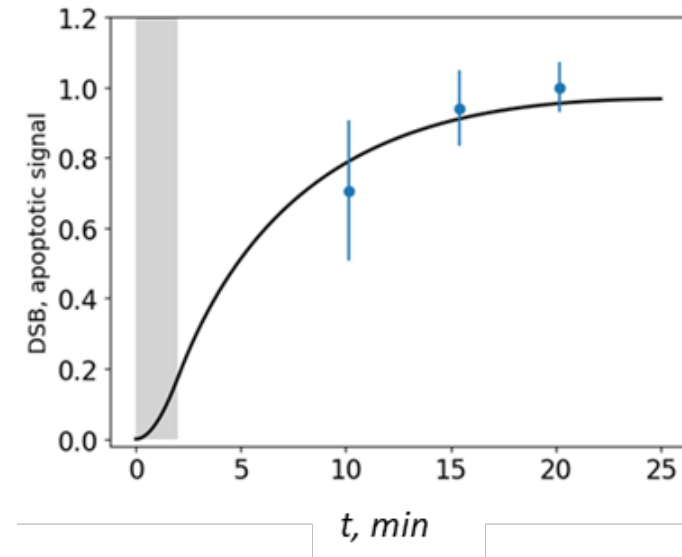
$$[ROS] = [^1O_2] + [O_2^{\cdot-}] + [H_2O_2] + [\cdot OH]$$

$\tau_{rep} \cong 3-6$ часов - среднее время репарации разрывов ДНК

Экспериментальные данные по апоптозу клеток под действием ЛИ



Расчет кинетики количества повреждений ДНК при действии 1267 нм ЛИ в течение 2 мин.



Эксперимент – флюоресценция пораженных клеток меланомы и нераковых клеток HaCaT, под действием ЛИ $P=250 \text{ mW/cm}^2$ (30 J/cm^2) и окрашенный аннексином V-FITC и пропидиум-йодидом клеток

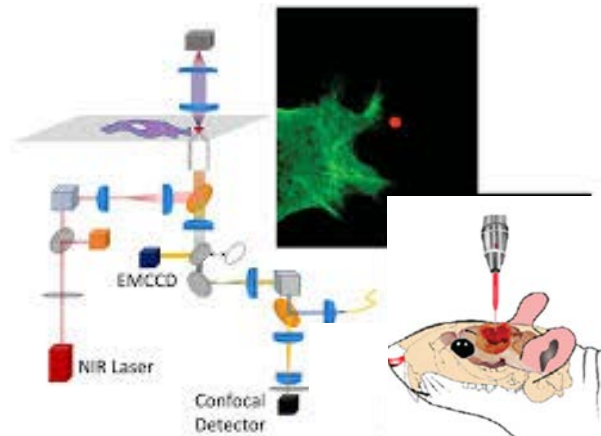
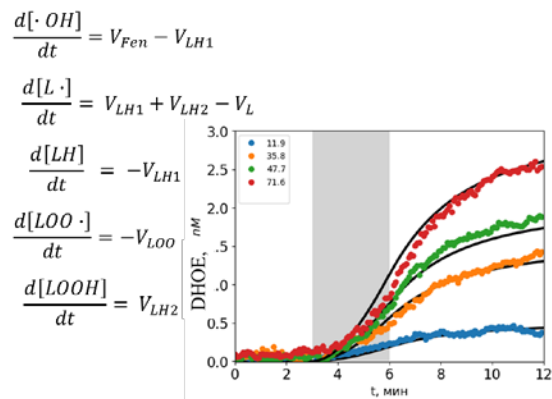
(Khalid, A., Sokolovski, S., Rafailov, E., 2025a. Direct near-infrared laser-induced suppression of human 2D melanoma, in: Proc. of SPIE Vol. pp. 1329907–1)

Заключение: Дальнейшее развитие и применение модели в экспериментальных исследованиях прямой лазерной терапии

Теоретическое исследование нерешенных вопросов:

- Механизма селективности действия 1265 нм лазерного излучения на раковые и нераковые клетки
- Механизма пролонгированного действия 1265 нм лазерного излучения
- Механизмы апоптоза: ЛИ индуцированный Ca^{2+} сигналинг, механизм усиления
- Механизмов действия непрерывного ЛИ и фемтосекундных импульсов.

Оптимизация частоты, мощности и фракционирования.



Optoelectronics and Biomedical
Photonics Group,
School of Engineering and Applied
Science,
Aston University, Birmingham