**Математическое моделирование действия импульсного лазерного излучения ближнего ИК спектра на раковые клетки**

***Тикунова К.В.,***

*Аспирант*

***Голышев Г.Г.,***

*Аспирант*

***Зайцев О.А.,***

*Аспирант*

***Гольцов А.Н.***

*Доктор физико-математических наук, доцент*

*МИРЭА – Российский технологический университет, институт искусственного интеллекта, кафедра биокибернетических систем и технологий, Москва, Россия*

*E–mail:* [*tikunova@mirea.ru*](mailto:tikunova@mirea.ru)

В последние десятилетия внедрение методов биофотоники и квантовой электроники в медицинскую практику привело к развитию новых методов диагностики и терапии широкого спектра заболеваний. Среди методов лазерной биофотоники сегодня успешно применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения онкологических пациентов. Терапевтическое действие ФДТ определяется генерацией синглетного кислорода (1О2) в присутствии молекул фотосенсибилизатора (ФС) при воздействии лазерного излучения (ЛИ) в диапазоне длин волн 600–700 нм [1]. В последние годы наряду с дальнейшим совершенствованием ФДТ ведутся исследования, направленные на разработку прямой лазерной терапии, при которой генерация молекул 1О2 в раковых клетках происходит в результате прямого действия ЛИ ближнего ИК (БИК) спектра с длиной волны 1267 нм без необходимости введения ФС в организм пациента [1, 2]. Терапевтический эффект 1267 нм лазерного излучения на подавление роста глиобластомы подтверждён в экспериментах на мышах [3].

Детали молекулярного механизма повреждающего действия низкоинтенсивного 1267 нм ЛИ на раковые клетки остаются до конца невыясненными. В частности, открытыми являются вопросы пролонгированного действия лазерного излучения, его селективности по отношению к раковым и здоровым клеткам, а также неясны молекулярные механизмы гибели раковых клеток. Настоящий доклад посвящен обсуждению результатов моделирования терапевтического действия 1267 нм ЛИ на раковые клетки. Для описания основных процессов генерации синглетного кислорода и активных форм кислорода (АФК) под действием ЛИ была разработана математическая модель. На начальной стадии действия БИК ЛИ в модели учтены процессы образования синглетного кислорода 1O2 в клетке, который запускает свободно-радикальные реакции (СРР), приводящие к повреждению компонент раковых клеток (ДНК, белков, липидов) и их гибели. В модели также учтена система антиоксидантой защиты клетки, включающая ряд антиоксидантных ферментов, катализирующих деградацию АФК и предотвращающих развитие окислительного стресса в раковых клетках при действии ЛИ.

В нашей работе использовались экспериментальные данные по окислению химической ловушки 1,3-дифенилизобензофурана (DPBF) под действием непрерывного ЛИ с длиной волны 1273 нм в водном растворе [4]. Согласно полученным данным, генерация короткоживущих молекул синглетного кислорода происходит во время лазерного импульса, и его концентрация остаётся низкой (10−8 мкМ) на протяжении всего импульса. Основная часть 1O2 расходуется на образование супероксид-аниона O2-. и других АФК, при этом концентрация H2O2 поддерживается в клетке в течение длительного времени на уровне, достаточном для формирования окислительного стресса и гибели раковых клеток.

В модели проведены расчеты действия как непрерывного ЛИ, так и коротких импульсов ЛИ (мс и мкс), что позволяет достичь высоких плотностей мощности ИК-излучения без сопутствующего нагрева здоровых тканей и избежать побочных эффектов.

Модель учитывает два механизма гибели клетки: апоптоз (программная смерть клеток, запускаемая митохондриальными компонентами под действием и АФК) и ферроптоз (запрограммированная гибель клеток в результате перекисного окисления липидов). В модели проведен учет реакций Фентона, что позволило описать процессы перекисного окисления липидов и гибель клетки путем ферроптоза.

Расчет кинетики 1O2, O2-. и H2O2 показал, что импульсное действие ЛИ приводит к интегральному эффекту генерации АФК за счет пролонгированного ответа клеток на одиночные импульсы.

Дальнейшее развитие модели будет направлено на описание новых экспериментальных данных по действию коротких и сверхкоротких (фс) импульсов ЛИ и оптимизацию режимов импульсного ЛИ с целью повышения эффективности прямой лазерной терапии.

**Благодарности**

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Грант № FSFZ-2023-0004).

**Список литературы**

1. Makovik I., Vinokurov A., Dunaev A., Rafailov E., Dremin V. Efficiency of direct photoinduced generation of singlet oxygen at different wavelengths, power density and exposure time of laser irradiation // Analyst, 2023, Vol. 148, No. 15, P. 3559-3564.

2. Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyron C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells // Scientific Reports, 2013, Т. 3, C. 3484.

3. Semyachkina-Glushkovskaya O., Sokolovski S., Fedosov I., Shirokov A., Navolokin N., Bucharskaya A., Blokhina I., Terskov A., Dubrovski A., Telnova V., Tzven A., Tzoy M., Evsukova A., Zhlatogosrkaya D., Adushkina V., Dmitrenko A., Manzhaeva M., Krupnova V., Noghero A., Bragin D., Bragina O., Borisova E., Kurths J., Rafailov E. Transcranial Photosensitizer-Free Laser Treatment of Glioblastoma in Rat Brain // International Journal of Molecular Sciences, 2023, Т. 24, № 18, C. 13696.

4. Богданов А.А., Клименко В.В., Богданов Ан. А., Бурдаков В.С., Верлов Н.А., Моисеенко В.М., Дубина М.В. Generation of Singlet Oxygen by Laser Infrared Radiation 1273 nm and Evaluation of Cytotoxic Effect on Tumor Cell Lines // Практическая онкология, 2023, Т. 24, № 3, C. 273-283.