

Список литературы

1. Литовченко Т.А., Флорикян В.А. // Укр. вестник психоневр. 2014. Т. 22, № 3. С. 139–145.
2. Hunt W.E., Hess R.M. // J. Neurosurg. 1968. Vol. 28. P. 14–19.
3. Drake C.G. // J. Neurosurg. 1988. Vol. 68. P. 985–986.
4. Костюк В.А., Потапович А.И. // Вопр. мед. химии. 1987. № 3. С.115–118.
5. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // Вопр. мед. химии. 1990. Т.36, № 2. С. 88–91.
6. Starke R.M. // Curr Neurovasc Res. 2013. Vol. 10 (3). P. 247–255.
7. Chen X.L., Zhang Q., Zhao R. et. al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004. Vol. 286 (3). P. 1001–1007.

УДК 577.344.3:53**ИЗУЧЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСОВ
ЦИКЛОДЕКСТРИН-ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР mTHPC**

М.В. ГОЛЬЦЕВ, Н.А. НЕДЗЬВЕДЬ, В.П. ЗОРИН*

¹*Белорусский государственный медицинский университет, кафедра медицинской и биологической физики
Дзержинского, 83, Минск, 220116, Беларусь*^{*}*Белорусский государственный университет, НИЛ биофизики и биотехнологии
Бобруйская, 5, Минск, 220013, Беларусь**Поступила в редакцию 22 ноября 2016*

Исследована фотоустойчивость комплексов фотосенсибилизатора mTHPC с различными типами циклодекстринов, как характеристика прочности связывания фотосенсибилизатора с носителем. Сделаны выводы о наиболее подходящем типе циклодекстрина, для которого определено оптимальное соотношение концентраций фотосенсибилизатор-носитель.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотоустойчивость, mTHPC.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из актуальных нехирургических методов лечения онкологических и инфекционных заболеваний [1]. В основе метода лежит локальная активация видимым светом специальных веществ – фотосенсибилизаторов, которые избирательно накапливаются в патологических клетках и разрушают их в результате фотохимической реакции в присутствии кислорода тканей. Механизмы деструкции опухоли при проведении ФДТ можно разделить на первичные и вторичные. Первичные механизмы включают в себя некроз и апоптоз опухолевых клеток. Ко вторичным механизмам относится нарушение микроциркуляции крови в результате повреждения клеток сосудистого эндотелия, а также развитие воспалительной реакции, сопровождаемое повышением содержания макрофагов и миелоидных клеток, которые стимулируют выработку противоопухолевых антигенов [2, 3].

Разработка препаратов для ФДТ является важной и актуальной задачей. К ее приоритетным направлениям принадлежит поиск нетоксичных носителей, обеспечивающих высокую прочность связывания с фотосенсибилизатором и его целевую доставку в опухоль. Кроме того, важной задачей является определение оптимального соотношения концентраций фотосенсибилизатор-носитель. В данной работе было выполнено сравнительное изучение свойств комплексов фотосенсибилизатора mTHPC с двумя видами циклодекстринов: метил- β -циклин и триметил- β -циклин, исследование фотоустойчивости и скорости фотовыгорания комплексов в зависимости от типа циклодекстрина и от соотношения концентраций фотосенсибилизатора и циклодекстрина.

Методика эксперимента

Фотосенсибилизатор 5,10,15,20-мета(тетра-гидроксифенил)хлорин mTHPC относится к фотосенсибилизаторам класса хлоринов. Он является одним из наиболее эффективных сенсибилизаторов, применяемых в фотодинамической терапии [4]. К его достоинствам относится неполярная структура, низкая скорость диффузии и высокая прочность связывания с носителем и мембраной клетки. Эффективность фотосенсибилизатора вычисляется по формуле: $E = 1/(n_{\text{ФС}} \cdot t_{\text{воздействия}})$, где E – эффективность ФС; $t_{\text{воздействия}}$ – количество затраченного фотосенсибилизатора; $n_{\text{ФС}}$ – длительность фотооблучения.

Доставка фотосенсибилизатора является одной из важнейших задач при ФДТ. В несвязанном виде в крови фотосенсибилизаторы образуют конгломераты, из-за которых значительно понижается продуктивность доставки ФС, а также может произойти закупорка сосудов. В крови фотосенсибилизатор связывается с сывороточными белками, альбуминами, глобулинами. Транспорт сенсибилизатора к клетке осуществляется за счет различных носителей, среди которых большое значение имеют липосомы, полимерные частицы и циклодекстрины.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из D-глюкопиранозных звеньев, связанных α -1,4 глюкозидными связями и стабилизированных водородными связями между ОН-группами. Циклодекстрины обладают уникальной способностью образовывать комплексы типа «гость-хозяин» со множеством органических и неорганических соединений. Они применяются для увеличения растворимости, улучшения фармакокинетики, физической и химической стабильности активных субстанций. Комплекс фотосенсибилизатор-циклодекстрин обладает большей скоростью достижения максимума накопления по сравнению с чистым фотосенсибилизатором (30 мин против 7 ч). Кроме того, при наличии циклодекстрина, концентрация mTHPC в опухоли на порядок больше, чем при введении чистого фотосенсибилизатора. Фотоустойчивость является важной характеристикой комплекса фотосенсибилизатор-носитель, т.к. она гарантирует стабильность целевой доставки фотосенсибилизатора [5]. Такая инкапсуляция позволяет фотосенсибилизатору равномерно распределяться в пораженной ткани, проявляя активность только при фотооблучении, которое становится при этом селективным и управляемым. Следует отметить, что в результате фотохимических реакций окисляются не только биомолекулы, но и молекулы фотосенсибилизатора, что ведет к снижению его концентрации в тканях в процессе облучения. Этот процесс называется «фотовыгоранием», или «фотоблиchingом».

В ходе работы были исследованы спектры поглощения комплекса циклодекстрин-фотосенсибилизатор при фотовыгорании. Всего было исследовано 12 комплексов mTHPC с тремя видами циклодекстринов: фенил- β -циклин, метил- β -циклодекстрин и триметил- β -циклодекстрин. Концентрации mTHPC были выбраны равными 10^{-5} моль/л, $3 \cdot 10^{-5}$ моль/л, 10^{-6} моль/л, $3 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Фотоустойчивость комплекса mTHPC-фенил- β -циклин оказалась крайне слабой, по этой причине в дальнейшем выполнялось сравнение комплексов метил- β -циклодекстрином и триметил- β -циклодекстрином. Исследование выполнялось на базе НИЛ биофизики и биотехнологии физического факультета БГУ. Фотооблучение выполнялось с помощью диодного лазера LAND, длина волны 660 нм. Спектры поглощения комплексов циклодекстрин-фотосенсибилизатор были получены при помощи спектрофотометра Solar PV1251B.

Результаты и их обсуждение

Оптическая плотность раствора, содержащего комплекс циклодекстрин-фотосенсибилизатор зависит от типа циклодекстрина, так как степень включения фотосенсибилизатора в состав комплекса циклодекстрин-фотосенсибилизатор будет разной для разных типов циклодекстринов. В результате фотовыгорания количество фотосенсибилизатора в растворе уменьшается и, соответственно, уменьшается оптическая плотность раствора. Таким образом, изменение значения оптической плотности может служить мерой изменения фотоустойчивости фотосенсибилизатора. На рис.1 приведены спектры поглощения комплекса mTHPC-циклодекстрин при фотовыгорании для одинаковой

концентрации 2×10^{-5} моль/л двух разных типов циклодекстринов: метил- β -циклодекстрина и триметил- β -циклодекстрина. Измерения проводились в начальный момент фотооблучения, а затем через 10, 20, 30 и 40 мин.

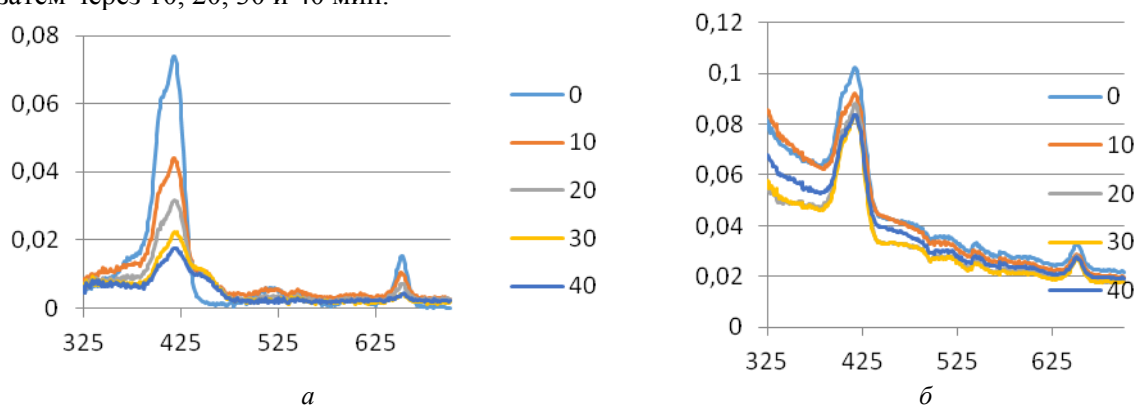


Рис. 1. Спектр поглощения комплекса mTHPS-метил- β -циклодекстрин (а); спектр поглощения комплекса mTHPS- триметил- β -циклодекстрин (б)

Из сравнения графиков видно, что наибольшая устойчивость будет наблюдаться у комплекса mTHPS -триметил- β -циклодекстрин, так как разброс амплитудных значений для этого комплекса является минимальным. На рис. 2 приведены спектры поглощения комплекса mTHPS-триметил- β -циклодекстрин при фотовыгорании для концентрации mTHPS, равной 3×10^{-5} моль/л. Концентрация триметил- β -циклодекстрина равна 2×10^{-5} моль/л.

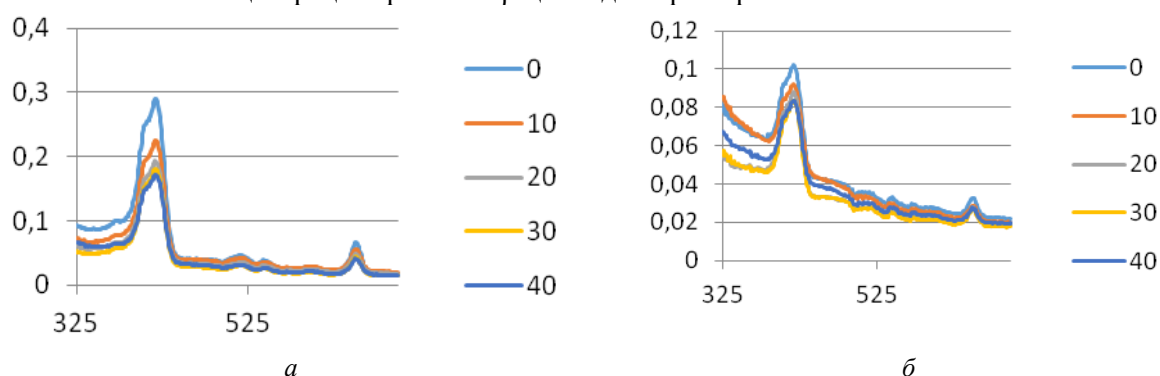


Рис. 2. Спектр поглощения комплекса mTHPS-триметил- β -циклодекстрин при концентрации mTHPS = 3×10^{-5} моль/л (а) и mTHPS = 2×10^{-5} моль/л (б)

В результате исследования было выявлено, что наибольшей фотоустойчивостью обладает комплекс mTHPS-триметил- β -циклодекстрин, в котором концентрация циклодекстрина в два раза превосходит концентрацию фотосенсибилизатора.

Заключение

В ходе работы была изучена фотоустойчивость комплексов фотосенсибилизатора mTHPS и циклодекстринов (метил- β -циклин и триметил- β -циклин) с учетом того, что фотоустойчивость комплекса фотосенсибилизатор-циклодекстрин является важной характеристикой прочности связывания фотосенсибилизатора с носителем и гарантирует стабильность его целевой доставки. Установлено, что при концентрации mTHPS 10^{-5} моль/л эффективность связывание триметил- β -циклином в 3-4 раза больше по сравнению с комплексом метил- β -циклин той же концентрации. Таким образом, комплексы с триметил- β -циклином являются гораздо более устойчивыми, чем с метил- β -циклином. С помощью исследования спектров поглощения была выявлена зависимость прочности связывания фотосенсибилизатора с циклодекстрином от концентрации фотосенсибилизатора. Для mTHPS наибольшая фотоустойчивость достигается при отношении концентраций ФС и циклодекстрина как 1:2. Таким образом, исследование показало, что триметил- β -циклин по своим

характеристикам являются более подходящим для использования в комплексах с фотосенсибилизатором и его аналоги могут быть использованы для регуляции процессов биораспределения фотосенсибилизатора при проведении фотодинамической терапии.

THE STUDY OF THE OPTICAL PROPERTIES OF CYCLODEXTRIN- PHOTOSENSITIZER mTHPC COMPLEXES

M.V. GOLTSEV, N.A. NEDZVEDZ, V.P. ZORIN

Abstract

The photostability of complexes of the mTHPC photosensitizer with different types of cyclodextrins was studied. The photostability is a characteristic of the bond strength of the photosensitizer-carrier complex. The conclusions about the most appropriate type of cyclodextrin for photodynamic therapy were made. The optimal ratio of photosensitizer and carrier concentrations was determined.

Keywords: photodynamic therapy, photostability, mTHPC.

Список литературы

1. *Красновский А.А.* // Проблемы регуляции в биологических системах. 2006. С. 223–254.
2. *Robertson C.A., Hawkins Evans D., Abrahamse H.* // J. of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2009. № 1. P. 1–8.
3. *Mathias O. Senge, Marek W. Radomski* // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2013. № 10. P. 1–16.
4. *Mathias O. Senge* // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2012. № 9. P. 170–179.
5. *Atif M., Stringerb M.R., Cruse-Sawyer J.E. et. al.* // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2005. № 2. P. 235–238.

УДК 617-089.844

ЭЛЕКТРО- И ЛАЗЕРОКОАГУЛЯЦИЯ В ХИРУРГИИ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

О.М. БАЗЫК-НОВИКОВА, М.Д. АЖГИРЕЙ, Т.Б. ЛЮДЧИК*,
М.В. ГОЛЬЦЕВ, Л.В. БУТЬКО

*Белорусский государственный медицинский университет
Дзержинского, 83, Минск, 220116, Беларусь*

**Белорусская медицинская академия последипломного образования
П. Бровки, 3, корп. 3, Минск, 220013, Беларусь*

Поступила в редакцию 22 ноября 2016

Проанализировано применение электро- и лазерокоагуляции при оперативных вмешательствах на околоушной слюнной железе в эксперименте на 30 морских свинках и в клинических условиях при оперативном лечении доброкачественных опухолей околоушной железы 20 пациентов.

Ключевые слова: электрокоагуляция, лазерная коагуляция, околоушная слюнная железа.