

Выполненное исследование влияние преобразования геометрии сосудистого русла крупных кровеносных сосудов на изменение гемодинамических характеристик может осуществить и проработать новые методы неинвазивной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний в практической деятельности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ivanov, D.* Mechanical properties of Willis circle arteries / D. Ivanov // СММ 2009. Short papers / ed. by M. Kuczma, K. Wilmanski, W. Szajna. – Zielona Gora, 2009. – P. 213 – 214.
2. *Николаенко, В. Н.* Прочностные свойства артерий основания головного мозга взрослых людей 1-го периода зрелого возраста / В. Н. Николаенко и др. // Ангиология и сосудистая хирургия 2008. – Т. 14, № 3. – С. 123–124.
3. *Балюк, Д. А.* Моделирование и оценка гемодинамических характеристик кровотока сонной артерии при образовании аневризмы / Д. А. Балюк // Доклады БГУИР. 2018 №7 (117). – Минск : БГУИР, 2018. – С. 85–89.
4. *Балюк, Д. А.* Моделирование параметров кровотока (скорости и давления) в зависимости от геометрических параметров сосуда / Д. А. Балюк, И. Ю. Базик, Е. Д. Витковский // Доклады БГУИР. 2016 № 7 (101). – Минск : БГУИР, 2016. – С. 110–115.
5. *Балюк, Д. А.* Моделирование и оценка гемодинамических характеристик кровотока сонной артерии / Д. А. Балюк // Великие преобразователи естествознания: Нильс Бор : материалы юбилейных XXV Международных чтений. – Минск : БГУИР, 2017. – С. 214–215.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ мТГФХ С МОНОМЕРНЫМИ И ПОЛИМЕРНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА

### COMPARATIVE ANALYSIS OF PROCESSES OF MTHPC INTERACTION WITH MONOMERIC AND POLYMERIC $\beta$ -CYCLODEXTRIN DERIVATIVES

***К. Н. Борисов<sup>1</sup>, И. Е. Кравченко<sup>1</sup>, В. П. Зорин<sup>1,2</sup>***  
***K. Borisov<sup>1</sup>, I. Kravchenko<sup>1</sup>, V. Zorin<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup> *Белорусский государственный университет, НИЛ биофизики и биотехнологий,  
г. Минск, Республика Беларусь  
borisov.k.n98@gmail.com*

<sup>2</sup> *Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь*

<sup>1</sup>*Belarusian State University, Biophysics and biotechnology laboratory, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Исследованы процессы образования комплексов мТГФХ с мономерными и полимерными производными циклодекстрина. Установлены значительные отличия в скоростях диссоциации мТГФХ из состава данных комплексов.

We investigated the formation of complexes mTHPC with monomers and polymeric derivatives of cyclodextrins. A significant difference in the dissociation rate for mTHPC molecules from these complexes was observed.

*Ключевые слова:* циклодекстрин, порфирин, комплексы включения, полимер.

*Keywords:* cyclodextrin, porphyrin, inclusion complexes, polymer.

Одним из перспективных материалов для разработки новых лекарственных форм препаратов являются циклодекстрины (ЦД). ЦД представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из D-глюкопиранозных звеньев. Комплексы включения на основе ЦД широко используются в фармацевтике для увеличения растворимости многих лекарственных средств. Использование таких наноносителей позволяет отказаться от применения органических растворителей и эмульсий. Согласно рентгеновскому исследованию, молекула ЦД представляет собой усеченный конус (форма тора) с первичными гидроксильными группами, расположенными на узком (нижнем) сечении конуса, и вторичными гидроксильными группами – на широком верхнем. При этом внешняя поверхность ЦД является гидрофильной, в то время как внутренняя полость – гидрофобной, за счет этого обеспечивается стабильная инкапсуляция различных лекарственных средств во внутренней полости ЦД.

Основным принципом использования ЦД является их способность благодаря своей уникальной структуре образовывать с множеством органических и неорганических соединений комплексы типа «гость–хозяин». Недавние исследования показали, что ЦД могут с высокой эффективностью образовывать комплексы включения с арилзамещенными порфиринами (АП). Это свойство позволяет использовать ЦД в фотодинамической терапии для создания новых лекарственных форм фотосенсибилизаторов, обладающих особыми фотофизическими и фармакологи-

ческими свойствами. Введение АП с ЦД предотвращает агрегацию, увеличивает химическую и фотохимическую стабильность фотосенсибилизатора, а также влияет на процессы распределения и локализации фотосенсибилизатора.

Исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что производные  $\beta$ -ЦД наиболее подходят для создания новых фармакологических форм АП. Показано, что именно этот класс ЦД характеризуется наиболее высокими значениями констант образования комплексов включения с АП. Образование комплексов ЦД сопровождается изменениями фотофизических характеристик ФС: смещением положения полос спектров поглощения и испускания, увеличением квантового выхода флуоресценции (если флуоресценция тушится растворителем), увеличением времени триплетного состояния и др. Изменения в спектральных характеристиках АП связаны как с предотвращением агрегации пигмента в водной среде, так и с изменениями электронной системы и микроокружения тетрапиррольного кольца при встраивании в гидрофобную полость  $\beta$ -ЦД боковых заместителей АП.

Хотя сами ЦД не проникают в клетку, они влияют на скорость перемещения молекул АП и, как следствие, увеличивают накопление фотосенсибилизатора в клетках, изменяют процессы биораспределения в опухолевых тканях. Фармакокинетика комплексов АП и ЦД сильно зависит от свойств порфирина и от свойств ЦД. Решающим фактором в этом случае является константа комплексообразования и время существования комплекса. Следует отметить, что несмотря на очень высокое сродство АП к производным  $\beta$ -ЦД, время существования их комплексов мало, что существенно ограничивает возможности регуляции фармакокинетики фотосенсибилизаторов в организме. Считается, что использование полимерных циклодекстринов и материалов на их основе может позволить значительно увеличить время нахождения молекул фотосенсибилизатора в составе комплексов с ЦД. В этой связи в последние годы исследуются возможности применения в качестве носителей АП полимеров ЦД. Полимеры ЦД синтезируются путем сшивания мономеров ЦД с использованием линкеров (эпихлоргидрина и т.д.). Достаточно высокая гибкость полимерной цепи (цепей) обеспечивает возможность установления нескольких контактов АП с одной молекулой носителя, что может привести к значительному увеличению времени нахождения молекул фотосенсибилизатора в связанном состоянии и повышению устойчивости комплексов включения к разбавлению.

Целью данной работы являлось сравнительное исследование процессов взаимодействия фотосенсибилизатора мета-тетра(гидроксифенил)хлорина (мТГФХ) с мономерными и полимерными ЦД.

В работе использовали мономерный триметил- $\beta$ -ЦД (ТМ- $\beta$ -ЦД), и карбоксиметил- $\beta$ -ЦД- полимер (КМ- $\beta$ -ЦД-ПМ) (степень полимеризации 100-110). Стоковый раствор мТГФХ готовили в этаноле, растворы ЦД готовили в фосфатном буфере с ионной силой 0,05 М.

Молекулы мТГФХ в водной среде образуют крупные агрегаты и, как следствие этого, не флуоресцируют. Добавление ЦД в водный раствор мТГФХ сопровождается разрушением агрегатов и восстановлением флуоресцентных свойств данного фотосенсибилизатора. Эти изменения обусловлены образованием комплексов включения ЦД-мТГФХ, о чем свидетельствует появление характерных полос в спектрах кругового дихроизма исследуемых образцов.

Были исследованы абсорбционные и флуоресцентные характеристики мТГФХ в растворах мономерного и полимерного ЦД (отдельные результаты представлены на рис. 1, 2). Анализ полученных данных позволяет сделать ряд обобщений.

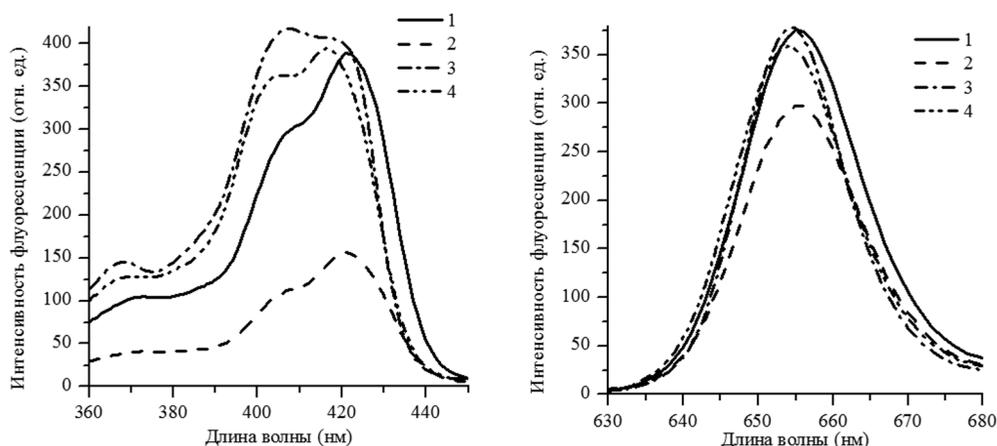


Рисунок 1 – Спектры возбуждения и испускания

- 1 – мТГФХ и КМ- $\beta$ -ЦД-ПМ,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $C_{\text{КМ-}\beta\text{-ЦД-ПМ}} = 1 \times 10^{-5} \text{M}$ ;  
 2 – мТГФХ и КМ- $\beta$ -ЦД-ПМ,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $C_{\text{КМ-}\beta\text{-ЦД-ПМ}} = 3 \times 10^{-8} \text{M}$ ;  
 3 – мТГФХ и ТМ- $\beta$ -ЦД,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $C_{\text{ТМ-}\beta\text{-ЦД}} = 5 \times 10^{-6} \text{M}$ ; 4 – мТГФХ и этанол,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ .

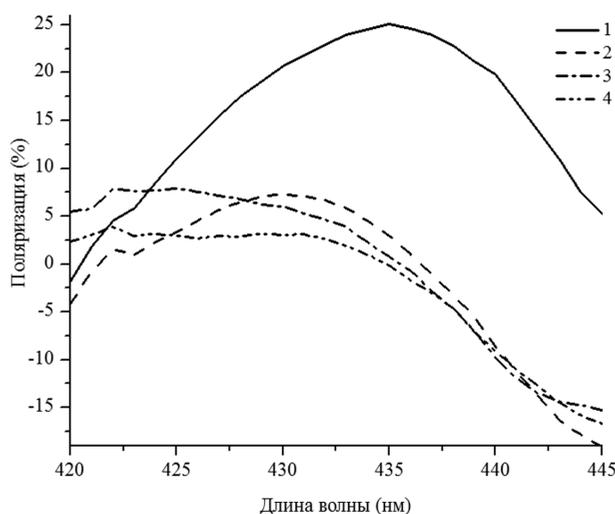


Рисунок 2 – Спектры поляризации

- 1 – мТГФХ и КМ-β-ЦД-ПМ,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $C_{\text{КМ-β-ЦД-ПМ}} = 1 \times 10^{-5} \text{M}$ ;  
 2 – мТГФХ и КМ-β-ЦД-ПМ,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $C_{\text{КМ-β-ЦД-ПМ}} = 3 \times 10^{-8} \text{M}$ ;  
 3 – мТГФХ и ТМ-β-ЦД,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ ,  $C_{\text{ТМ-β-ЦД}} = 5 \times 10^{-6} \text{M}$ ; 4 – мТГФХ и этанол,  $C_{\text{мТГФХ}} = 5 \times 10^{-7} \text{M}$ .

1. Связывание мТГФХ с мономерным ЦД сопровождается небольшим коротковолновым (1-2 нм) смещением полосы Сорэ в спектре поглощения относительно спектра хлорина в спиртовом растворе. В растворах полимерного ЦД положение максимума полосы Сорэ смещено в сторону больших длин волн.

2. Форма полосы Сорэ мТГФХ в растворе мономерного ЦД испытывает характерные изменения в сравнении с мТГФХ в этаноле. Связывание с ЦД сопровождается увеличением интенсивности коротковолнового плеча, что, как предполагается, является следствием изменений конформации молекулы мТГФХ в составе комплекса включения. Интенсивность данного эффекта зависит от типа мономерного ЦД. В растворах полимерного ЦД форма полосы Сорэ испытывает противоположные по отношению к растворам ТМ-β-ЦД изменения.

3. Полоса испускания мТГФХ в растворах полимерного ЦД смещена в сторону больших длин волн на 3–4 нм.

4. Величины степени поляризации флуоресценции мТГФХ в растворах мономерного и полимерного ЦД значительно отличаются. Поляризация флуоресценции мТГФХ в комплексах с мономерным ЦД невелика, что обусловлено высокой скоростью их вращательной релаксации. Связывание мТГФХ в составе полимера сопровождается сильной поляризацией флуоресценции, что, очевидно, обусловлено ограничением подвижности молекулы фотосенсибилизатора в составе относительно больших молекул полимера. Следует отметить, что значение степени поляризации флуоресценции в этом случае является функцией степени нагрузки полимера мТГФХ. Одновременное связывание 2–3 молекул мТГФХ в одной молекуле полимера обеспечивает условия для безызлучательного переноса между близко расположенными молекулами порфирина. Уменьшение концентрации полимерных ЦД приводит к значительному снижению степени поляризации флуоресценции, что обусловлено миграцией энергии возбуждения между близко расположенными молекулами мТГФХ.

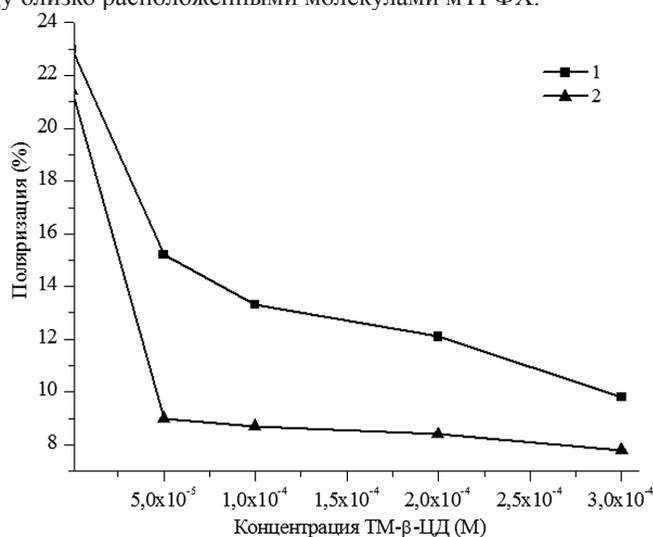


Рисунок 3 – Кривые титрования

- 1 – мТГФХ и КМ-β-ЦД-ПМ,  $C_{\text{мТГФХ}} = 2 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $C_{\text{КМ-β-ЦД-ПМ}} = 1 \times 10^{-6} \text{M}$ , 1 час инкубации;  
 2 – мТГФХ и КМ-β-ЦД-ПМ,  $C_{\text{мТГФХ}} = 2 \times 10^{-6} \text{M}$ ,  $C_{\text{КМ-β-ЦД-ПМ}} = 1 \times 10^{-6} \text{M}$ , 24 час инкубации.

Анализ полученных данных показывает, что характеристики флуоресценции мТГФХ в комплексах с мономерными и полимерными ЦД существенно отличаются. Данные различия могут быть использованы для анализа скорости процессов перераспределения молекул мТГФХ между различными комплексами включения. Как видно из рис. 3, перераспределения мТГФХ из комплексов с полимерами после добавления избытка мономерного ТМ-β-ЦД сопровождается значительным снижением степени поляризации флуоресценции. Скорость этого процесса относительно невелика, так как достижение равновесного распределения требует многочасового инкубирования. Поскольку равновесие в связывании мТГФХ с мономерным ТМ-β-ЦД обычно достигается в течение 20-30 минут, полученные результаты позволяют предположить низкую скорость диссоциации молекул сенсibilизатора из состава комплексов с полимерным ЦД.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Yakavets, I.* Soret band shape indicates mTHPC distribution between β-cyclodextrins and serum proteins / I. Yakavets, I. Yankovsky, L. Bezdetnaya, V. Zorin // *Dyes and Pigments*. – 2017. – Vol. 137. – P. 299–306.

### **АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕДУР КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТЕХНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МЕДИЦИНСКОГО ЛИНЕЙНОГО УСКОРИТЕЛЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ TRUE BEAM STX С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ MACHINE PERFORMANCE CHECK**

### **ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE QUALITY CONTROL PROCEDURES OF THE TECHNICAL PARAMETERS OF THE MEDICAL LINEAR ACCELERATOR OF THE NEW GENERATION TRUE BEAM STX USING THE MACHINE PERFORMANCE CHECK SOFTWARE**

***O. A. Герцик, E. B. Тутович, M. C. Майорова***  
***O. Gertsik, E. Shutov, M. Mayorov***

*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской  
радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь*  
*olgera.ru@yandex.ru*

*N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

Рассмотрена эффективность использования программного обеспечения Machine Performance Check установленного на медицинском линейном ускорителе нового поколения. Проанализированы характеристики, подлежащие программному контролю на соответствие установленным стандартным процедурам. Проведены тестовые проверки линейного ускорителя программным обеспечением, наряду со стандартными процедурами. Выявлена и обоснована необходимость совместного использования данного программного обеспечения со стандартными процедурами национальной программы гарантии качества.

This article discusses the effectiveness of using the software Machine Performance Check installed on the medical linear accelerator of the new generation. The characteristics subject to program control for compliance with the established standard procedures are analyzed. Test checks of the linear accelerator were performed by the software along with standard procedures. Identified and justified the need to share this software with the standard procedures of the national quality assurance program.

*Ключевые слова:* Machine Performance Check, медицинский линейный ускоритель, контроль качества, True Beam STx, фантом IsoCal.

*Keywords:* Machine Performance Check, medical linear accelerator, quality control, True Beam STx, phantom IsoCal.

Machine Performance Check (проверка производительности аппарата, далее MPC), – программное приложение для осуществления контроля качества следующих технических характеристик медицинского линейного ускорителя: геометрических характеристик радиационных полей облучения, характеристик системы радиационной безопасности, дозиметрических характеристик полей, а также характеристик систем управления, влияющих на условия облучения онкологических пациентов. Данное приложение проверяет работоспособность наиболее важных функций всех систем линейного ускорителя, а также позволяет выполнить проверку геометрических параметров полей облучения и оценивает стабильность пучка излучения. Результаты каждой проверки могут быть проанализированы, в том числе и с использованием полученных ранее результатов аналогичных тестов. Полученные зависимости могут быть экспортированы в одном из широко используемых цифровых форматов для последующего их анализа с использованием различных статистических моделей, в том числе и для сравнительного анализа с данными, полученными при контроле качества разных терапевтических установках.