

МЕХАНИЗМ ИСТОЩЕНИЯ ТРИПЛЕТНОГО КИСЛОРОДА В ОПУХОЛЕВЫХ СФЕРОИДАХ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В. В. Клименко, В. М. Моисеенко, А. А. Богданов

*ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)
им. Н.П. Напалкова», г. Санкт-Петербург, Россия*

Фотодинамическая терапия является эффективным дополнением традиционным методам лечения рака, таким как хирургия, химиотерапия и лучевая терапия. Однако метаболические особенности опухолевых клеток делают некоторые типы рака менее восприимчивыми к фотодинамическому воздействию (ФВ) и изменяют микроокружение опухоли в пользу выживания. В частности, метаболическое потребление триплетного кислорода ($^3\text{O}_2$) в опухоли приводит к формированию гипоксических зон, в которых клетки способны выживать при низких концентрациях $^3\text{O}_2$. Гипоксия и кислородная гетерогенность опухоли является одной из проблем, которая влияет на противоопухолевую эффективность ФВ. В работе рассмотрено влияние метаболического потребления $^3\text{O}_2$ в сфероидах, сформированных из клеток колоректального рака мыши СТ26, на формирование гипоксических зон и на эффективность ФВ с фотосенсибилизатором Фотодитазин (хлорин е6). Проведено моделирование концентрации $^3\text{O}_2$ для 3D модели опухолевого сфероида диаметром 650 мкм с использованием программного пакета COMSOL Multiphysics с учетом метаболического потребления $^3\text{O}_2$ в клетках. Использована макроскопическая модель генерации синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$) для оценки фотохимического потребления $^3\text{O}_2$ во время облучения при ФВ. Проведен расчет генерации $^1\text{O}_2$. Было установлено, что метаболическое потребление $^3\text{O}_2$ в опухолевых сфероидах диаметром 650 мкм приводит к снижению его концентрации у поверхности сфероида до 70–80 мкМ и формированию гипоксических зон (концентрация $^3\text{O}_2$ менее 1 мкМ) в центре сфероида диаметром 100–150 мкм. При ФВ на сфероиды происходит снижение концентрации $^3\text{O}_2$ у поверхности сфероида до 40 мкМ и уменьшение глубины проникновения $^3\text{O}_2$ вглубь сфероида. В экспериментальных исследованиях было показано, что гипоксические зоны опухолевых клеток были защищены от воздействия ФВ при дозе облучения 15 Дж/см², плотности мощности 50 мВт/см² (662 нм) и концентрации фотодитазина 10 мкг/мл, что приводило к продолженному росту сфероидов. Моделирование генерации $^1\text{O}_2$ показало ограниченную область генерации $^1\text{O}_2$ по глубине от поверхности к центру сфероида. Экспериментальные результаты ФВ на сфероидах при облучении с плотностью мощности 50 мВт/см² показали глубину повреждения 50–60 мкм, а при плотности мощности 12.5 мВт/см² глубина повреждения составила 120–150 мкм. Размер области повреждения сфероидов обратно пропорционален интенсивности облучения и скорости фотохимического потребления $^3\text{O}_2$ при сохранении дозы облучения. Таким образом, механизм истощения $^3\text{O}_2$ обусловлен метаболическим потреблением кислорода опухолевыми клетками. Цитотоксическое действие ФВ на сфероидах 650 мкм при плотности мощности 50 мВт/см² демонстрирует ограниченную область повреждения у поверхности сфероидов с сохранением живых клеток внутри сфероидов из-за ограниченной диффузией $^3\text{O}_2$ в клеточной среде. Для повышения эффективности ФВ необходимо корректировать режимы облучения за счет снижения скорости фотохимического потребления $^3\text{O}_2$ и уменьшения гипоксических зон.

Работа выполнена в рамках государственного задания Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга для ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова».