

Увеличение редокс-потенциала митохондрий $\Delta\Psi_m$ (Y) также зависит от концентрации Ca^{2+} (Z), а снижение $\Delta\Psi_m$ (Y) пропорционально его же уровню:

$$\frac{dY}{dt} = k_4 \cdot Z - k_5 \cdot Y. \quad (1.3)$$

Система линейных дифференциальных уравнений (1.1)-(1.3) описывает процесс усиления синтеза АТФ и повышения энергетики в живой клетке под влиянием внешнего физического фактора (например, НИЛИ). В модели присутствуют как активизирующие, так и ингибирующие факторы, влияющие на конечный результат; их наличие обеспечивает цикличность и обратимость процесса, наблюдаемые в эксперименте.

Зададим начальные и граничные условия. В начальный момент времени ($t=0$), отсутствует и внешнее воздействие ($P=0$); система находится в равновесии; правые части всех уравнений равны нулю: $k_1 \cdot Y = k_2 \cdot P - k_3 \cdot Y = k_4 \cdot Z - k_5 \cdot Y = 0$.

Поскольку в начальный момент времени концентрация Ca^{2+} имеет известный базовый минимальный уровень Z_0^0 (индекс вверху обозначает предельное значение параметра, индекс внизу – период времени в секундах), то $k_4 \cdot Z_0^0 = k_5 \cdot Y_0^{\min}$ или $Z_0^0 = \frac{k_5}{k_4} \cdot Y_0^{\min}$.

Реальная биологическая система работает с определенной задержкой на каждом этапе цикла $\text{Ca}^{2+}-\Delta\Psi_m-\text{АТФ}$. Однако при численных оценках возможных решений пренебрежем задержками, считая, что система $\text{Ca}^{2+}-\Delta\Psi_m-\text{АТФ}$ работает достаточно быстро на всех этапах.

Через уже известный полупериод (100 сек.) после внешнего воздействия концентрация Ca^{2+} поднимается от минимального до максимального уровня. Для упрощения предельные значения будем считать неизменными: $Z_0^0 = Z_{200}^0 = Z_{400}^0$ и $Z_{100}^{\max} = Z_{300}^{\max}$.

Величина $\Delta\Psi_m$ (Y) и концентрация АТФ (X) достигают максимальных значений в тот момент, когда концентрация Ca^{2+} (Z) примет минимальное значение, т. е. через 200 сек. от момента начала воздействия, при этом все производные становятся равны нулю: $k_1 \cdot Y_{200}^{\max} = k_4 \cdot Z_0^0 - k_5 \cdot Y_{200}^{\max} = 0$ или

$$Z_0^0 = \frac{k_1 + k_5}{k_4} \cdot Y_{200}^{\max}. \quad \text{Тогда } Y_0^{\min} = \frac{k_1 + k_5}{k_5} \cdot Y_{200}^{\max}.$$

Значение интенсивности внешнего фактора оптимально при достижении уровнем Ca^{2+} (Z) максимума, т. е. через 100 сек., тогда $k_2 \cdot P_{100}^{\max} - k_3 \cdot X_{100} = 0$ или $k_2 \cdot P_{100}^{\max} = k_3 \cdot X_{100}$.

Эти соотношения позволяют определить значения коэффициентов k (руководствуясь, разумеется, и справочными данными).

Численное решение системы уравнений (1.1)-(1.3) подтверждает наши представления о механизме первичном процесса БЭ НИЛИ, а также

известную «митохондриальную» концепцию Т.Й.Кару (1982-2000), но с иной последовательностью событий: активация работы митохондрий есть следствие повышения концентрации ионов кальция, а не наоборот.

Предложенная теоретическая модель позволяет прогнозировать варианты оптимизации воздействия НИЛИ. Пока она реализована только для непрерывного режима работы лазера, но после коррекции системы уравнений позволит сделать расчеты и для модулированного режима.

ЗАСТОСУВАННЯ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ ТА ВІДБІВНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДІАГНОСТИКИ

Павлов С.В., Камінський О.С.

Вінницький національний технічний університет

Актуальність. Кількісна оцінка оптичних параметрів шкіри дає можливість отримувати об'єктивну інформацію про наявність чи відсутність та просторовий розподіл в ній різних біологічних компонентів і успішно використовувати цю інформацію для діагностики різних шкірних захворювань. Завдяки простоті свого отримання спектри відбивання і флуоресценції шкіри людини застосовуються в кількісних спектральних методиках для моніторингу і діагностики ряду шкірних і системних захворювань *in vivo*.

Методи. Розроблені флуоресцентні методи, засновані на реєстрації автофлуоресценції і мікроскопії з флуоресцентними маркерами, що використовують техніку з розділенням в часі (з фазовою і часовою селекцією), лазерне сканування і багатотонну мікроскопію, які успішно застосовуються для неінвазивного вивчення стану біотканей і клітин людини. Такі флуоресцентні методи використовуються для медичної діагностики різноманітних патологій багатьох типів тканин, включаючи тканини ока. Розроблені комбіновані оптичні діагностичні методи, – наприклад, засновані на одночасній реєстрації флуоресценції і комбінаційного розсіяння.

Спектроскопія комбінаційного розсіяння, яка є потужним інструментом у вивченні структури і динаміки біологічно важливих молекул, також широко використовується для моніторингу і діагностики захворювань *in vitro* і *in vivo*, – наприклад, катаракти, атеросклеротических порушень серцевих артерій, передракових і ракових порушень м'яких тканин людини, патології кісток і зубів.

Серед перспективних неінвазивних методів визначення змісту глюкози в крові великий інтерес у дослідників викликають оптичні методи, такі як спектрофотометрія у ближньому інфрачервоному діапазоні та флуоресцентна спектроскопія.

Метою флуоресцентної спектроскопії є отримання інформації про діапазон довжин хвиль, в якому найвиразніше виявляються спектральні відмінності між нормальною біологічною тканиною і тканиною з патологією,

та ідентифікація хромофорів, відповідальних за такі відмінності. В даний час для застосування в анатомії і фізіології клітин і навіть в медичній діагностиці доступні багато флуоресцентних фарбників, що покривають весь видимий діапазон спектру; це, безсумнівно, розширює перспективи застосування флуоресцентної та відбивної спектроскопії шкіри для діагностики різних шкірних та системних захворювань.

ДИМЕГИН – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ДЛЯ ИХ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Пономарев Г.В., *Красновский А.А., **Койфман О.И.

Институт биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАН,
г. Москва, Россия;

*Институт биохимии им. Н.А.Баха РАН, г. Москва, Россия;

**Ивановский химико-технологический университет, г. Иваново, Россия

Развитие в последние годы исследований в области создания новых фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака и других заболеваний связано с осознанием врачами факта большой перспективности ФДТ в практической медицине. Два фактора являются основными для дальнейшего более широкого использования ФДТ – это, во-первых, создание новой удобной, экономически доступной для большинства медицинских учреждений лазерной и светодиодной техники и, во-вторых, внедрение в медицинскую практику ФС, приемлемых по цене для большинства пациентов. Немаловажное значение приобретает и тот факт, что применение ФДТ в большинстве случаев не требует стационарного лечения пациентов, и возможно использовать амбулаторные процедуры.

Мировая тенденция в разработке новых ФС – поиск соединений, обладающих хорошими фотофизическими характеристиками в длинноволновой области спектра, т. е. имеющих максимум поглощения на длине волны более 660 нм (желательно – 760 нм) и, соответственно, хороший выход генерации синглетного кислорода при возбуждении лазерным излучением в области максимума поглощения. Такой способностью обладают некоторые производные хлоринового и бактериохлоринового ряда, а также их некоторые металлокомплексы.

Однако и ФС первого поколения (к ним относятся такие известные, как фотофрин II, его отечественный аналог фотогем и другие производные гематопорфирина-IX) также нельзя сбрасывать со счетов. Они могут сослужить большую пользу, особенно при ФДТ многих заболеваний, связанных с поверхностным поражением кожи и слизистых, когда нет необходимости глубокого проникновения ФС и лазерного излучения в очаг поражения.

Целью настоящего сообщения является привлечение внимания специалистов в области лазерной (светодиодной) техники, практической медицины и косметологии к использованию препарата димегин для ФДТ и флуоресцентной диагностики.

Димегин является ближайшим аналогом такого известного соединения, как гематопорфирин-IX, который, в свою очередь, составляет основу самого распространенного ФС — фотофрина II. По своей химической структуре это динатриевая соль 2,4-ди(1-метоксиэтил) дейтеропорфирина-IX, т. е. отличается от гематопорфирина тем, что в нем вместо оксиэтильных групп находятся 1-метоксиэтильные группы. Это позволило, во-первых, увеличить амфифильность соединения, т. е. повысить его проницаемость через клеточные мембраны и тем самым тропность к опухолевым и другим пролиферирующим тканям, и, во-вторых, заметно снизить агрегируемость препарата в водных средах, что существенно увеличило его способность генерировать синглетный кислород при облучении из-за отсутствия самотушения в ассоциатах ФС. По нашему мнению, димегин относится к одному из самых эффективных из известных ФС тетрапиррольного ряда, включая порфирины, хлорины и бактериохлорины (см. А.А.Krasnovskii Jr. et al., Biophysics, 1987, Vol.32, №6, p.1069-1082).

По своим спектральным характеристикам (спектрам поглощения) димегин имеет классический спектр этио-типа, характерный для октаалкилзамещенных порфиринов, т. е. имеет интенсивную полосу Sore в области 400 нм и четыре полосы в видимой части спектра, причем наиболее длинноволновая полоса находится не в области 630 нм, как у фотофрина II, а при 608 нм (для водных растворов при pH 8,0-8,5) и при 622 нм (для спиртовых растворов). При возбуждении в область полосы Sore 395-405 нм наблюдается исключительно сильная флуоресценция, хорошо видимая невооруженным глазом при разведении стандартного водного раствора димегина (2-5 мг/мл) в миллион раз, что может иметь существенное значение в использовании данного препарата для флуоресцентной диагностики при использовании светодиодного источника с синим излучением.

Димегин был разработан в Институте биофизики МЗ СССР в 1980-е гг. для лечения острой лучевой болезни в качестве радиопротектора и при пострадиационном применении. Технология его получения основана на использовании доступного природного гемина, выделяемого из крови животных (обычно из бычьей крови). Гемин подвергают обработке бромистым водородом в ледяной уксусной кислоте с последующей этерификацией до тетраметилового эфира гематопорфирина, а затем щелочным гидролизом до конечного продукта. Большим достоинством разработанной технологии получения димегина является возможность масштабирования данного процесса без ухудшения качества препарата.

Однако обнаруженные уже тогда выдающиеся свойства димегина как ФС создали предпосылки для более обстоятельного изучения его фотофизических свойств. Было показано, что растворы димегина можно