

Математическое моделирование воздействия электрических импульсов на транспорт цисплатина через плазматическую мембрану

Р.П. Ким¹, С.А. Корчагин²

¹Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А., Саратов

²Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, Москва

Аннотация: Работа посвящена исследованию воздействия электрических импульсов на процессы транспорта цисплатина через плазматическую мембрану. Технические устройства, основанные на применении данной технологии, используются для повышения клеточного поглощения цитотоксических агентов в рамках определенных стратегий лечения рака. В статье представлены результаты математического моделирования, выполненного с использованием компьютерных методов, которые позволяют изучить влияние различных параметров импульсов (амплитуды, длительности, частоты) на эффективность транспорта цисплатина. Проведены численные эксперименты с использованием различных разностных схем и математических моделей, учитывающих физические свойства плазматической мембраны. Полученные результаты позволяют лучше понять механизмы воздействия электрических импульсов на процессы транспорта цисплатина, что может иметь практическое значение для разработки новых методов доставки лекарственных препаратов и лечения рака.

Ключевые слова: математическое моделирование, программный комплекс, электропорация, транспорт цисплатина, плазматическая мембрана, вычислительный эксперимент.

Введение

Использование электрохимиотерапии (ЭХТ) является хорошо зарекомендовавшей себя методикой для повышения клеточного поглощения цитотоксических агентов в рамках определенных стратегий лечения рака [1,2]. Изучение механизмов, участвующих в этом сложном процессе, представляет большой интерес для получения более глубоких знаний о данном процессе и позволяет улучшить стратегии лечения опухолевых заболеваний [3,4]. ЭХТ, клинически признанный в мире [5] метод лечения поверхностных опухолей и метастазов в коже, использует импульсные электрические поля для преходящей пермеабилзации плазматической мембраны, позволяя проникнуть высокоэффективным, но не проницаемым цитотоксическим агентам. Обычно, данный метод включает в себя применение восьми импульсов длительностью 100 нс, напряженностью

порядка 1 кВ/см, с частотой 1-5000 Гц, со средним временем применения 25 мин в контексте нескольких кожных опухолей [6,7]. ЭХТ может увеличить клеточное поглощение и цитотоксичность блеомицина или цисплатина в 8000- и 80 раз, соответственно [8,9].

Несмотря на то, что первые исследования по ЭХП появились в восьмидесятих годах прошлого века [10,11], в клиническую практику данные методы вошли только в девяностых годах [12, 13]. В настоящее время активно продолжают исследования механизма электропорации, который включает в себя не только начальное состояние пермеабилзированной мембраны, но и последующие, транспортные структуры, индуцированные пермеабиллизацией, а также восстановительные реакции [14]. Одним из прогрессивно развивающихся направлений текущего десятилетия, является математическая онкология, которая подразумевает любую форму математического моделирования, связанную с опухолевым генезом, прогнозом опухоли, оптимизацией лечения и ответом на лечение [15]. В настоящее время наблюдается постепенная тенденция к разработке интегративных многомасштабных моделей, способных связать различные уровни биологической организации и пространственно-временные масштабы, что является новым этапом в задачах моделирования механизмов и устройств для борьбы с раком [16].

Взаимодействие цисплатина с плазматической мембраной до сих пор остается не изученным в полной мере механизмом [17]. В настоящее время принято считать, что половина цисплатина попадает в клетку через закрытый анионный канал, а остальная часть поступает в клетку путем пассивной диффузии (с очень низким коэффициентом диффузии) в неионизированной форме и взаимодействует со специфическими липидами, такими как кардиолипины [18, 19]. Влияние параметров электрических импульсов (амплитуда, длительность, частота) на транспорт цисплатина остается не до

конца изученным. Натурные эксперименты исследования данного процесса являются трудоемкими и дорогостоящими. Эффективным методом исследования цисплатиновой электропорации является математическое моделирование, где строится модель и проводится ряд вычислительных экспериментов, позволяющих подобрать оптимальные параметры электромагнитного воздействия на клетку и изучить физические механизмы данного явления.

Математическое моделирование

В работе представлена связанная мультифизическая модель электропорации, которая позволяет описывать влияние набора электрических импульсов на передачу цисплатина через плазматическую мембрану. Модель основана на дифференциальных уравнениях и связывает распределение электрического поля, транспорт видов и деформацию клеток на микроскопическом уровне с динамикой электропоры на наноскопическом уровне, посредством введения явной дискретизации мембраны. Частичная валидация модели достигается путем сравнения ее теоретических результатов с опубликованными данными в рецензируемых отечественных и международных изданиях.

Двумерная пространственная область представляет собой прямоугольник 50 x 100 нм с одной ячейкой диаметром 16 нм в центре (рисунок 1). Два стержневых электрода размещаются на верхней (анод) и нижней (катод) границах домена, равноудаленных от клетки.

Плазматическая мембрана дискретизирована в явном виде, поэтому можно выделить три различных субдомена: внутриклеточный (цитоплазма), внеклеточный (внеклеточный матрикс) и клеточная мембрана. (рисунок 2). Дискретизация достигается методом конечных элементов методом конечных элементов[13].

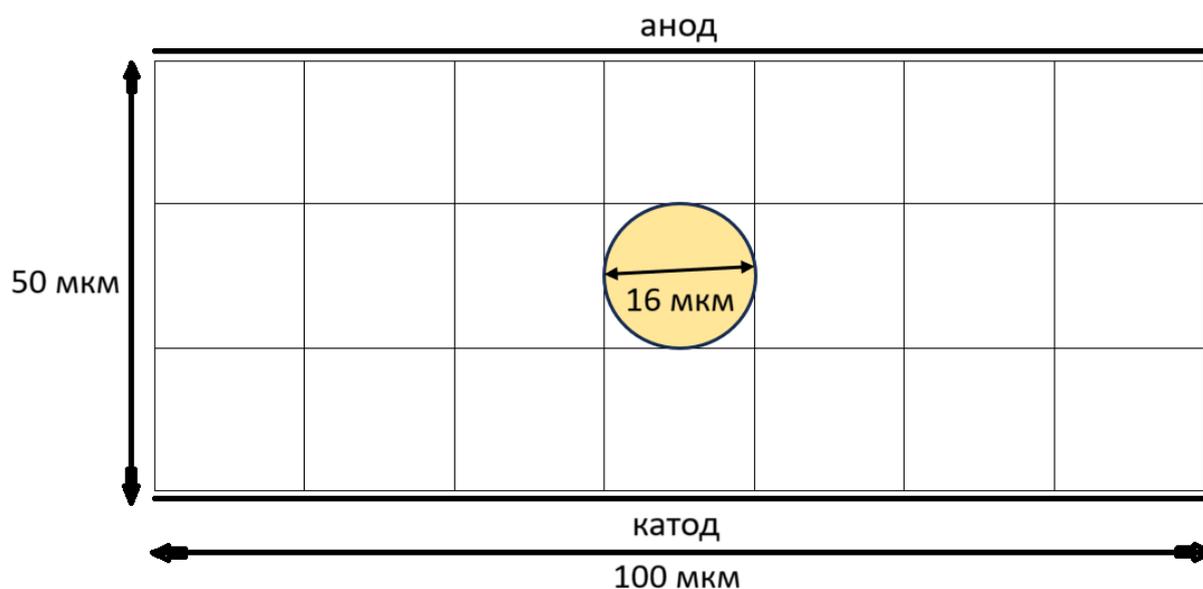


Рис. 1. – Пространственная область моделирования

Модель электрического поля описывается уравнением Лапласа, которое определяет распределение электрического поля по всей области:

$$\Delta^2 \varphi = 0, \quad (1)$$

где $\Delta = \nabla \cdot \nabla = \nabla^2$ – (оператора Лапласа), φ – электростатический потенциал.

Проводимость мембраны на четыре-пять порядков ниже, чем проводимость внутриклеточной и внеклеточной среды, что заставляет мембрану вести себя как изоляционный материал.

Модель деформации клетки основана на тензоре Максвелла, который описывает распределение механического напряжения по всей области. В субдомене мембраны это напряжение отвечает за деформацию клетки:

$$T_{ij} = E_i D_j + B_i H_j - \frac{1}{2} \delta_{ij} (E \cdot D + B \cdot H) = E_i D_j + B_i H_j - \delta_{ij} W, \quad (2)$$

где E – напряжённость электрического поля; D – электрическая индукция; B – магнитная индукция; H – напряжённость магнитного поля; δ – электрическая проводимость среды; W – плотность энергии электромагнитного поля; i, j – порядковый номер компоненты тензора.

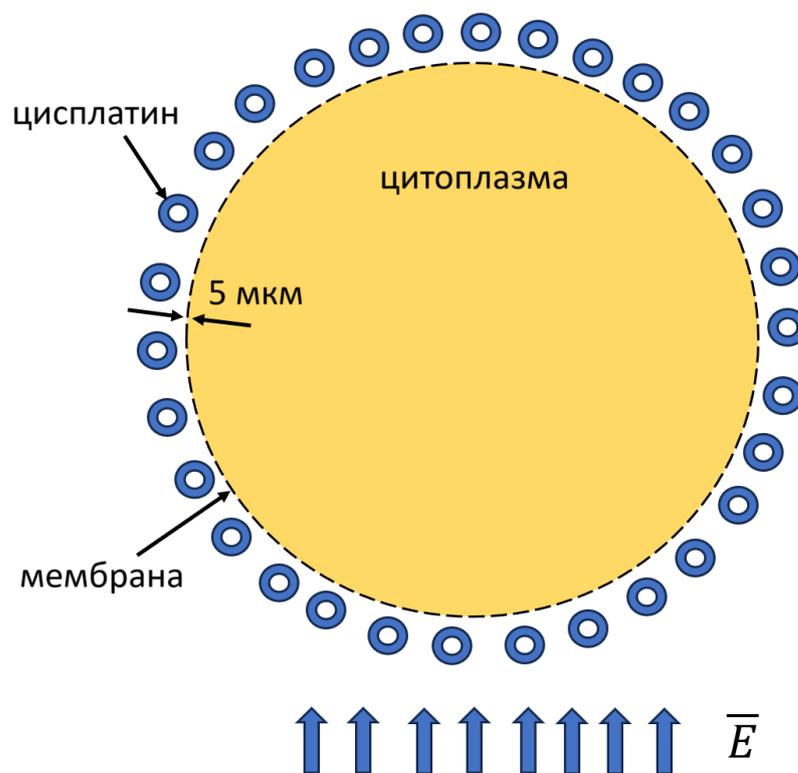


Рис. 2. – Схематическое изображение процесса транспорта цисплатина через плазматическую мембрану под воздействием внешнего поля

При моделировании мембранной электропорации предполагается, что клеточная мембрана функционирует как конденсатор с параллельно включенным сопротивлением. Таким образом, трансмембранный потенциал, индуцированный приложенным электрическим полем на участке мембраны, постепенно уменьшается по мере разряда мембраны. С другой стороны, приложенное электрическое поле вызывает образование гидрофильных пор в мембране в соответствии с уравнениями, описанными в [20]. Поры в мембране создаются первоначально с минимальным радиусом и увеличиваются со временем, согласно [21].

Электропроводность мембраны на каждом участке зависит от количества и размера пор, присутствующих на этом участке. Таким образом,

доля площади мембраны, покрытой порами (уровень пористости p), используется для определения электропроводности электропорированной мембраны или эффективной проводимости мембраны σ_m посредством:

$$\sigma_m = \sigma_1(1 - p) + \sigma_p p, \quad (3)$$

где σ_1 и σ_p – электропроводности липидов и пор, соответственно.

На мембране, эффективный коэффициент мембранной диффузии D_m рассчитывается для каждого вида в каждой секции мембраны как:

$$D_m = D_1(1 - p) + D_a p, \quad (4)$$

где D_1 и D_a – коэффициенты диффузии вида в липидах и водной среде (внутри гидрофильной поры), соответственно.

Результаты работы

На рисунке 3 представлены результаты вычислительного эксперимента: влияние трех типичных амплитуд ЭХТ-импульсов на интернализацию цисплатина во время применения предполагаемой процедуры из 32 импульсов. Электрические импульсы длительностью 100 мкс и напряжением 800, 1000 или 1200 В/см подавались с частотой 1 Гц при начальной внеклеточной концентрации цисплатина 100 микромоля (мкМ) на литр. Значительное включение цисплатина в клетки наблюдается при 1000 и 1200 В/см.

Численные результаты, полученные на основе модели: пунктирная линия на рисунке 3 (1200 В/см), пунктирная линия с точками (1000 В/см) и линия с точками (800 В/см). Экспериментальные значения, полученные на базе Института электронной техники и приборостроения Саратовского государственного университета имени Гагарина Ю.А.: сплошные линии – круги (1200 В/см), сплошные линии – треугольники (1000 В/см), сплошные линии – квадраты (800 В/см).

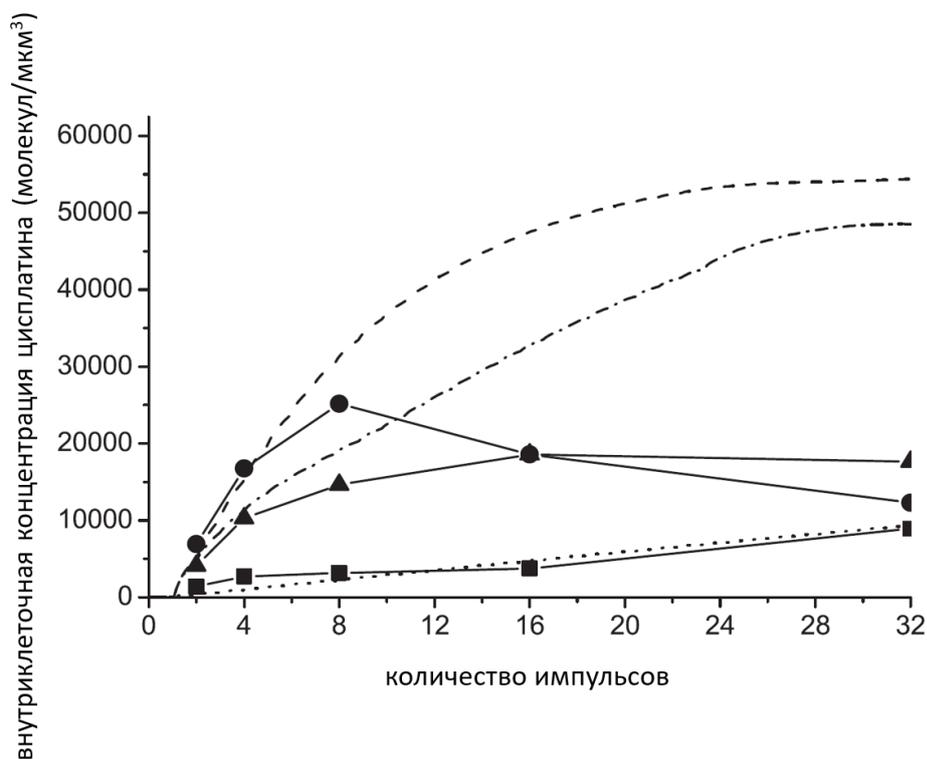


Рис. 3. – Внутриклеточная концентрация цисплатина (молекул/мкм³) во время приложения электрических импульсов длительностью 100 мкс и различной амплитуды, подаваемых с частотой 1 Гц.

На рисунке 4 показано внутриклеточное содержание цисплатина после восьми импульсов 1000 В/см и 100 мкс при частоте 1 Гц, как функция от начальной внеклеточной концентрации.

Результаты вычислительного эксперимента: треугольники на рисунке 4 – внутриклеточная концентрация цисплатина при воздействии электрических импульсов, круги – внутриклеточная концентрация цисплатина в отсутствие электрического воздействия, закрашенные символы – численные результаты, не закрашенные символы – экспериментальные данные, полученные на базе Института электронной техники и приборостроения Саратовского государственного университета имени Гагарина Ю.А.

Как видно из графиков, только электрическая обработка способна вызвать значительное включение препарата, пропорциональное внеклеточному содержанию.

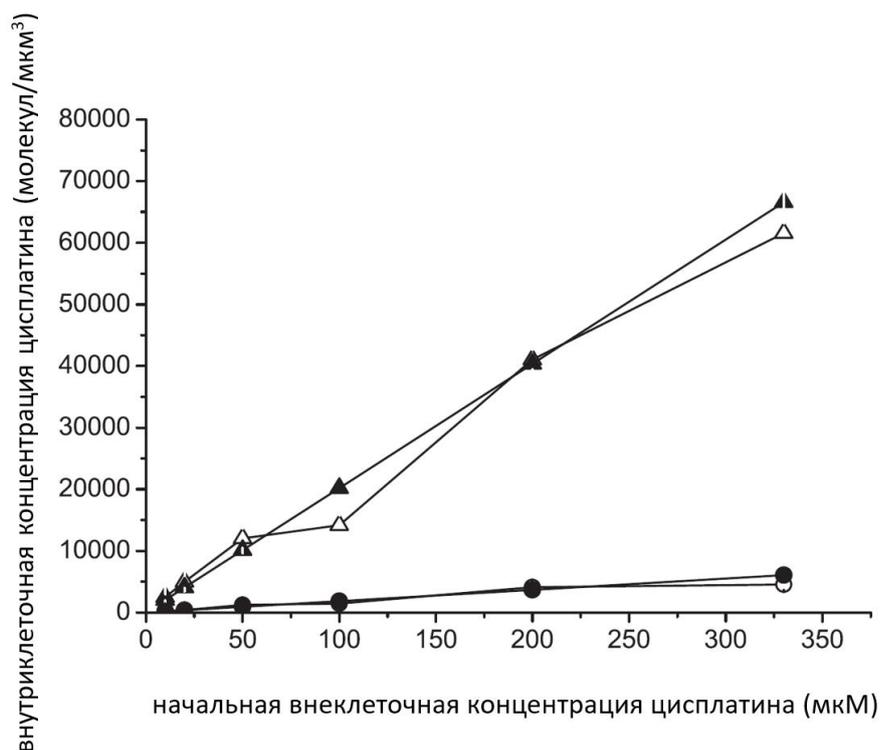


Рис. 4 б)

Рис. 4. – Внутриклеточная концентрация цисплатина (молекул/мкм³) в сравнении с исходным внеклеточным содержанием цисплатина (мкМ), после 8 импульсов 1000 В/см, 100 мкс, с частотой 1 Гц.

Заключение

В работе было проведено математическое и компьютерное моделирование воздействия электрических импульсов на транспорт цисплатина через плазматическую мембрану. Исследование показало, что такое воздействие может значительно улучшить процесс транспорта и

увеличить проникновение цисплатина через мембрану. Установлены наиболее эффективные параметры электрических импульсов для транспорта цисплатина в клетку. Полученные результаты являются важными для разработки новых методов доставки цисплатина в организм, создания устройств электропорации и могут быть полезны в медицине в задачах борьбы с раком. Дальнейшие исследования в этой области с использованием математического моделирования могут привести к разработке более эффективных методов доставки цисплатина и, как следствие, улучшению качества лечения пациентов.

Литература

1. Хамидуллина Р.Р., Фаткуллин Б.С. Применение электрохимиотерапии при лечении рака // Теории, школы и концепции устойчивого развития науки в современных условиях. 2020. С. 126-130.
2. Alkis M. E., Akdag M. Z., Kandemir S. I. Influence of extremely low-frequency magnetic field on chemotherapy and electrochemotherapy efficacy in human Caco-2 colon cancer cells // Electromagnetic Biology and Medicine. 2022. V. 41. №. 2. pp. 177-183.
3. Гречко В. В., Овчинников Д. К. Цитологические изменения мастоцитомы при лечении с помощью электрохимиотерапии // Наука и Образование. 2023. Т. 6. №. 3.
4. Хисамутдинова Н. Р., Саббахова А. Ф., Мулюкова Э. Р. Теоретические соображения об электропорации тканей с высокочастотными биполярными импульсами // Приоритетные направления инновационной деятельности в промышленности. – 2020. – С. 29-30.
5. Самойленко И. В., Демидов Л. В. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед // Медицинский совет. 2020. №. 9. С. 76-89.

6. Сатбаева Э. Б., Мухаметгалиев Н. А., Исакова Э. Е. Кожная лейомиосаркома/атипичная гладкомышечная опухоль // Онкология и радиология Казахстана. 2020. Т. 2. №. 56. С. 22-25.

7. Гришина Н. И., Нам В. А. Радиохирургическое лечение опухолей век //Саратовский научно-медицинский журнал. 2021. Т. 17. №. 3. С. 632-635.

8. Семешко О. Г. Малигнизация кожного покрова //Синтез науки и образования как механизм перехода. 2022. С. 208.

9. Колесников П. Г., Чхиквадзе В. Д., Бирюкова Т. А. Редкое наблюдение единичного метастаза рака ободочной кишки в коже волосистой части головы // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2022. Т. 22. №. 1. С. 34-42.

10. Сасов Д. А., Зубков, А. В., Орлова, Ю. А., & Турицына, А. В. Классификация рака молочной железы с помощью сверточных нейронных сетей // Инженерный вестник Дона. – 2023. – № 6. URL: ivdon.ru/ru/magazine/archive/n6y2023/8507

11. Гребенникова А. И., Свистельникова Д. В., Петрова Л. П. Нанотехнологии в терапии рака // Перспективные материалы науки, технологий и производства. 2022. С. 93-99.

12. Завьялов А. А., Андреев Д. А. Перспективные цифровые решения для медицинского менеджмента пациентов с онкологическими заболеваниями //Здоровье мегаполиса. 2022. Т. 3. №. 1. С. 79-87.

13. Макеева Е. В., Пономарева А. Г. Случай с дифференциальным диагнозом туберкулеза и опухоли матки //Актуальные вопросы судебной медицины. 2023. С. 90.

14. Аверенков А. В., Шептунов С. А., Вдовиченко О. А. Информационно-аналитическая система обеспечения процесса обследования щитовидной железы при помощи ультразвукового исследования //



Инженерный вестник Дона. 2022. №. 10. URL:
ivdon.ru/ru/magazine/archive/n10y2022/7941

15. Глазунов В. А. Локализация опухоли при раке молочной железы по данным микроволновой термометрии с использованием искусственных нейронных сетей // Инженерный вестник Дона. 2021. №. 11. URL:ivdon.ru/ru/magazine/archive/n11y2021/7296

16. Красняков И. В., Брацун Д. А. Математическое моделирование формирования малоклеточных групп инвазивной карциномы неспецифического типа // Российский журнал биомеханики. 2021. Т. 25. №. 2. С. 173-185.

17. Додохова М. А., Алхусейн–Кулягинова, М. С., Сафроненко, А. В., Котиева, И. М., Шпаковский, Д. Б., Милаева, Е. Р. Влияние цисплатина и гибридного оловоорганического соединения в малых дозах на рост и метастазирование эпидермоидной карциномы Lewis в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. №. 8. С. 32-35.

18. Гиневский А. Ф., Гиневский Д. А., Ижевский П. В. Моделирование пространственно-временного распределения лекарственного агента в биологической ткани // Математическое моделирование. 2021. Т. 33. №. 11. С. 3-17.

19. Feng G. S., Hanley, K. L., Liang, Y., Lin, X. Improving the efficacy of liver cancer immunotherapy: The power of combined preclinical and clinical studies //Hepatology. – 2021. – V. 73. – pp. 104-114.

20. Хохлова, С. В., Фролов, М. Ю., Макаров, А. С. Моделирование долгосрочной общей выживаемости при применении олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников с мутациями BRCA после ответа на химиотерапию 1-й линии //Опухоли женской репродуктивной системы. 2021. Т. 17. №. 3. С. 97-105.

21. Sears S. M., Orwick A., Siskind L. J. Modeling cisplatin-induced kidney injury to increase translational potential //Nephron. 2023. V. 147. №. 1. pp. 13-16.

References

1. Hamidullina R.R., Fatkullin B.S. Teorii, shkoly i koncepcii ustojchivogo razvitiya nauki v sovremennyh usloviyah. 2020. pp. 126-130.

2. Alkis M. E., Akdag M. Z., Kandemir S. I. Electromagnetic Biology and Medicine. 2022. V. 41. №. 2. pp. 177-183.

3. Grechko V. V., Ovchinnikov D. K. Nauka i Obrazovanie. 2023. V. 6. №. 3.

4. Hisamutdinova N. R., Sabbahova A. F., Muljukova Je. R. Prioritetnye napravlenija innovacionnoj dejatel'nosti v promyshlennosti. 2020. pp. 29-30.

5. Samojlenko I. V., Demidov L. V. Medicinskij sovet. 2020. №. 9. pp. 76-89.

6. Satbaeva Je. B., Muhametgaliev N. A., Iskakova Je. E. Onkologija i radiologija Kazahstana. 2020. V. 2. №. 56. pp. 22-25.

7. Grishina N. I., Nam V. A. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2021. V. 17. №. 3. pp. 632-635.

8. Semeshko O. G. Sintez nauki i obrazovanija kak mehanizm perehoda. 2022. P. 208.

9. Kolesnikov P. G., Chhikvadze V. D., Birjukova T. A. Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. 2022. V. 22. №. 1. pp. 34-42.

10. Sasov D. A., Zubkov, A. V., Orlova, Ju. A., & Turicyna, A. V. Inzhenernyj vestnik Dona. 2023. №. 6. URL: ivdon.ru/ru/magazine/archive/n6y2023/8507

11. Grebennikova A. I., Svistel'nikova D. V., Petrova L. P. Perspektivnye materialy nauki, tehnologij i proizvodstva. 2022. pp. 93-99.



12. Zav'jalov A. A., Andreev D. A. Zdorov'e megapolisa. 2022. V. 3. №. 1. pp. 79-87.
13. Makeeva E. V., Ponomareva A. G. Aktual'nye voprosy sudebnoj mediciny. 2023. P. 90.
14. Averenkov A. V., Sheptunov S. A., Vdovichenko O. A. Inzhenernyj vestnik Dona. 2022. №. 10. URL: ivdon.ru/ru/magazine/archive/n10y2022/7941
15. Glazunov V. A. Inzhenernyj vestnik Dona. 2021. №. 11. URL: ivdon.ru/ru/magazine/archive/n11y2021/7296
16. Krasnjakov I. V., Bracun D. A. Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2021. V. 25. №. 2. pp. 173-185.
17. Dodohova M. A., Alhusejn–Kuljaginova, M. S., Safronenko, A. V., Kotieva, I. M., Shpakovskij, D. B., Milaeva, E. R. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2021. V. 84. №. 8. pp. 32-35.
18. Ginevskij A. F., Ginevskij D. A., Izhevskij P. V. Matematicheskoe modelirovanie. 2021. V. 33. №. 11. pp. 3-17.
19. Feng G. S., Hanley, K. L., Liang, Y., Lin, X. Hepatology. 2021. V. 73. pp. 104-114.
20. Hohlova, S. V., Frolov, M. Ju., Makarov, A. S. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy. 2021. V. 17. №. 3. pp. 97-105.
21. Sears S. M., Orwick A., Siskind L. J. Nephron. 2023. V. 147. №. 1. pp. 13-16.

Дата поступления: 19.12.2023

Дата публикации: 25.01.2024