

Sonoporacijos dozimetrijos tyrimai

Sonoporation dosimetry study

Martynas Maciulevičius¹, Mindaugas Tamošiūnas¹, Mindaugas S. Venslauskas¹, Saulius Šatkauskas¹

¹Vytauto Didžiojo universitetas, Gamtos mokslų fakultetas, Vileikos g. 8, LT-44404 Kaunas

Martynas.Maciulevicius@vdu.lt

Siekiant kontroliuojamos ir lokalizuotos citotoksinių priešvėžinių vaistų pernašos į ląsteles ir audinius jau keletą dešimtmečių yra tyrinėjamas ląstelių sonoporacijos (SP) metodas. Fizikiniu požiūriu pagrindinis faktorius, sąlygojantis ląstelės membranos SP, yra ultragarso (UG) sukelta kontrastinių agentų mikroburbulų (MB) kavitacija. SP destruktivus poveikis ląstelėms pasireiškia dėl nekontroliuojamos MB kavitacijos. Todėl yra ypač svarbu sukurti universalią SP dozimetrijos sistemą.

SP dozimetrija yra tiesiogiai siejama su radimu įverčio – metrikos, kuri leistų prognozuoti kavitacijos mastą, tiesiogiai susijusį su jos sukeliama biologiniais efektais. Kartu su SP eksperimentinių koreliacijos rezultatų pagalba pastaroji metrika turi leisti sukurti grįžtamojo ryšio SP efektyvumo bei ląstelių gyvybingumo kontrolę.

Nors SP yra laikoma saugiu metodu, tačiau be minėtų teigiamų SP savybių, SP pasižymi šalutiniais efektais, tiesiogiai ar netiesiogiai sukeldami ląstelių žūtį [1]. SP destruktivus poveikis pasireiškia dėl nekontroliuojamos MB kavitacijos. Todėl yra ypač svarbu sukurti universalią SP dozimetrijos sistemą, t. y., yra reikalinga SP metrika, kuri nepriklausytų nuo skirtingų tyrėjų naudojamos aparatūros bei analizės metodų.

Siekiant dozuoti kavitaciją pagal išvesties parametrus didelis dėmesys yra skiriamas UG signalams, skleidžiamiems kavituojančių MB. MB sprogo metu yra skleidžiamas UG laukas - „plačiąjuostis triukšmas, turintis komponentes plačiame dažnių diapazone. MB skleidžiami signalai yra užrašomi naudojant pasyviuosius UG keitiklius ir naudojami tolesnei analizei siekiant susieti kavitacijos aktyvumą su biologiniais efektais [2].

SP tyrimų pradžioje eksperimentinės sąlygos efektyviai SP gauti buvo nustatomos empiriškai parenkant optimalius UG įvesties parametrus (centrinį dažnį, akustinį slėgį, veikimo ciklą ir poveikio UG trukmę). SP priklauso nuo daugelio įvesties parametrų (UG parametrai, MB parametrai, molekulių savybės, ir kt.), kuriuos visus sujungti į vieną rodiklį yra sunku [3, 4]. Be to, MB kavitacija terpėje sukuria sudėtingą burbulų svyravimų ir sprogo aplinką. Todėl SP kontroliuoti neužtenka išmatuoti tik UG įvesties parametrų, nes pastarieji yra panaudojami tik MB kavitacijai sukelti, o tai reiškia, kad UG poveikis siejasi su biologiniu poveikiu tik netiesiogiai [5]. MB kavitacijos išvesties parametrai (MB koncentracijos dinamika, MB skleidžiami UG signalai) kur kas geriau siejasi su SP sukeliama bioefektais nei UG įvesties parametrai.

Mūsų atliktų tyrimų metu buvo įvertinti keturi

pagrindiniai SP komponentai: 1) MB sukelta UG sklaida, 2) MB sukeltas UG silpimas, 3) „Sonovue” MB koncentracija ir 4) priešvėžinių vaistų, doksorubicino ir bleomicino, pernašos į kininio žiurkėno kiaušidžių ląsteles efektyvumas bei ląstelių gyvybingumas.

UG sklaida ir silpimas buvo matematiškai susieti su MB koncentracijos pokyčiais ir molekulių pernašos bei ląstelių gyvybingumo dinamika.

Ištyrus MB koncentracijos dinamikos ir UG sklaidos spektrus buvo pasiūlytos universalios laikinės metrikos, MB sonodestrukcijos greitis ($1/\tau_{MB}$) ir UG sklaidos signalo maksimalios vidutinės kvadratinės vertės (RMS) atsiradimo greitis ($1/t_{RMS}$), tiksliai prognozuojančios vaistų pernašos efektyvumą.

Tyrimai parodė, kad UG sklaida, silpimas bei MB koncentracija gali būti lygiavertiškai panaudoti SP efektyvumui optimizuoti. SP efektyvumo optimizavimui poveikio trukmės skalėje buvo pasiūlytas kriterijus – UG sklaidos signalo vidutinės kvadratinės vertės nukritimas iki fono lygio. Taip pat buvo pristatyta metrika, silpimo kitimo greitis, kuri puikiai parodė BLM pernašos efektyvumą ir ląstelių gyvybingumą.

Atlikus tyrimus buvo nustatyta, kad inercinė kavitacija yra pagrindinis mechanizmas, sukeldantis efektyvią ląstelių SP.

Reikšminiai žodžiai: sonoporacija, mikroburbulai, ultragarsas, sonodestrukcija, kavitacija

Literatūra

- [1] Tamosiūnas M, Jurkonis R, Mir LM, Lukosevicius A, Venslauskas MS, Šatkauskas S. *Technol Cancer Res Treat.* 2012; 11 (4): 375–387.
- [2] Chen WS, Brayman AA, Matula TJ, Crum LA. *Ultrasound Med Biol.* 2003A; 29 (5): 725–737.
- [3] Rahim A, Taylor SL, Bush NL, ter Haar GR, Bamber JC, Porter CD. *Ultrasound Med Biol.* 2006; 32 (8): 1269–1279.
- [4] Karshafian R, Bevan PD, Williams R, Samac S, Burns PN. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35 (5): 847–860.
- [5] Hallow DM, Mahajan AD, McCutchen TE, Prausnitz MR. *Ultrasound Med Biol.* 2006; 32 (7): 1111–1122.