

Моделирование фармакокинетических процессов распределения цисплатина в опухолевых тканях

Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Шейно И.Н., Левитова Д.Г.

ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России
г. Москва, ул. Живописная, д. 46

Разработана математическая модель пространственно-временного распределения радиомодифицирующего агента химиотерапевтического препарата цисплатина с заданными физико-химическими свойствами на тканевом и клеточном уровнях организации биологической ткани. Эксперимент *in silico* позволил получить данные о кинетике внутриклеточного распределения цисплатина. Модель может быть адаптирована для определения 3D кинетики наночастиц, а также других препаратов для диагностики или терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: опухоль, платина, распределение в клетке, математическая модель.

Для цитирования: Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Шейно И.Н., Левитова Д.Г. Моделирование фармакокинетических процессов распределения цисплатина в опухолевых тканях. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 106-108

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.106-108

Автор для корреспонденции: Ижевский Павел Владимирович; **e-mail:** izhevski@rambler.ru

Финансирование. Госзаказ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Modeling of pharmacokinetic processes of distribution of cisplatin in tumor tissues

Ginevskiy D.A., Izhevskiy P.V., Sheino I.N., Levitova D.G.

State Research Center of Russian Federation – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

Zhivopisnaya st., 46, Moscow, 123098, Russia A mathematical model of the space-time distribution of a radiomodifying agent - a chemotherapeutic drug - cisplatin with specified physical and chemical properties at the tissue and cellular levels of the biological tissue organization has been developed. The *in silico* experiment provided data on the kinetics of the intracellular distribution of cisplatin. The model can be adapted to determine the 3D kinetics of nanoparticles, as well as other drugs for the diagnosis or therapy of malignant neoplasms.

Keywords: tumors, platinum, cell distribution, mathematical model.

For citation: Ginevskiy D.A., Izhevskiy P.V., Sheino I.N., Levitova D.G. Modeling of pharmacokinetic processes of distribution of cisplatin in tumor tissues. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 106-108 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.106-108

Corresponding author: Izhevsky Pavel Vladimirovich; **e-mail:** izhevski@rambler.ru

Funding. State assignment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Изучение реакции клеток человека с разными генотипами на действие противоопухолевых препаратов имеет огромное значение для определения эффективной дозы лечебного действия. При разработке новых подходов в терапии рака необходимо учитывать генетически детерминированные особенности метаболизма лекарств, скорость поступления в клетки и модификацию их действия при применении дополняющих методов терапии. В настоящее время описано множество генетических механизмов, играющих роль в метаболизме цисплатина в организ-

ме и его терапевтическом и токсическом эффектах. Например, описана роль влияющих на транспорт цисплатина в клетку генов белков-транспортёров меди (*ATP7A*, *ATP7B*, *SLC31A1*), белков-транспортёров (*ABCC1*, *ABCC2*, *ABCB1* *ABCG2*), белков, участвующих в репарации ДНК (*ERCC1*, *MLH1*, *MSH2*, *XRCC1*), участвующих в детоксикации препаратов платины в организме (*GSTP1*, *GSTM1*, *GSTT1*).

Перспективным направлением оптимизации лучевой терапии (ЛТ) рака является «биофизическое нацеливание» высокоэнергетических излучений за счёт

введения радиомодифицирующего агента (РМА) — элемента с высоким Z . Проведение ЛТ в момент наибольшей концентрации РМА в клетке позволяет увеличить вероятность полного уничтожения опухоли при минимальном поражении нормальных тканей. Эффект достигается за счёт генерирования каскада вторичных электронов на орбиталях элементов с высоким Z . Вторичные электроны имеют короткую длину пробега, но достаточную энергию для разрушения ДНК и мембран опухолевой клетки. Наиболее перспективными РМА являются широко применяемые при химиотерапии опухолей препараты платины (цисплатин, карбоплатин и др.), а также наночастицы металлов, проходящие в настоящее время 1-ю фазу клинических испытаний [1]. При оптимизации режимов химиолучевой терапии злокачественных новообразований дозовое распределение следует распределению РМА в ткани [2]. Следовательно, информация о распределении РМА в клетках и тканях, равно как во всём организме, необходима для расчета дозовых нагрузок. Модели фармакокинетики лекарственных средств описывают процессы, происходящие в условных «камерах» (кровь — орган — опухоль), но не позволяют описать пространственное распределение препарата внутри опухоли и на границе «опухолевая/здоровая» ткань.

Цель: разработать математическую модель процесса пространственного распределения РМА в тканях организма в зависимости от исходной концентрации препарата в крови.

Материалы и методы

Метод моделирования предполагает представление биологической структуры в виде случайно неоднородной среды, в которой происходит процесс рассасывания РМА. При этом параметры, которые невозможно строго определить в экспериментах на культурах клеток или на животных (в силу большого количества влияющих на них факторов), приняты как величины подчиняющиеся законам несвязанных между собой случайных процессов [3].

Параметрами модели являются частная реализация случайного процесса, построенного на базе преобладающего биологического процесса, значения которого определены экспериментально и ранее описаны в литературе [4,5]. Например, константы Михаэлиса, максимальные скорости ферментативных биохимических реакций, удельная объемная скорость пиноцитоза и т.д. При этом коммулянтами этого процесса могут служить структуры или структурные нарушения, различные биофизические процессы. Например, плот-

ность кровеносных сосудов, образование канальцев в кровеносных капиллярах, клеточная плотность, извилистость межклеточной среды.

Результаты

Разработана математическая 3D модель процесса кинетики распределения РМА в тканях и клетках организма человека в зависимости от исходной концентрации препарата в крови. Для апробации модели проведен *in silico* эксперимент на основании данных о концентрации цисплатина при условии его внутривенного капельного введения онкологическому больному. Решение системы уравнений со случайными коэффициентами позволило получить оценки динамики распределения цисплатина в объёме от 1 см^3 , содержащем клетки опухоли и здоровых тканей [6].

Несмотря на активное изучение фармакогенетики противоопухолевых препаратов, имеется лишь небольшое количество достоверной информации о вкладе полиморфизма того или иного гена в оценке эффективности и безопасности терапии препаратами платины. Дальнейшее развитие модели и экспериментальное исследование экспрессии генов белков, участвующих в репарации ДНК, и генов белков-транспортёров позволит сделать вывод о генетических особенностях фармакокинетики цисплатина в тканях. Разработанная модель представляет единственно возможной для получения необходимой информации по пространственно-временному распределению химиотерапевтических препаратов и РМА с заданными физико-химическими свойствами на тканевом и клеточном уровнях. Модель может быть адаптирована для определения кинетики наночастиц, а также других препаратов, предлагаемых для диагностики или терапии злокачественных новообразований.

Литература

1. Schermann R., Vogel S., Ebel K., Bald I. The Physico-Chemical Basis of DNA Radiosensitization: Implications for Cancer Radiation Therapy. *Chem.Eur.J.* 2018; 24:10271–10279
2. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. In *Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proceedings of IC-NCT-12.* /Ed.by Y.Nakagawa, T.Kobayashi, H.Fukuda. 2006, Japan. p.531–534.
3. Кляцкин В.И. Стохастические уравнения и волны в случайно-неоднородных средах. М.: «Наука», 1980.—335 с.
4. Сингин А.С. Противоопухолевые препараты группы платины: фармакокинетика, метаболизм, механизм действия. Диссертация на соискание ученой степени доктора биол. Наук. Москва, 1992. - 179с.
5. Areberg J. Studies of radioactive cisplatin (Pt) for tumour imaging and therapy. Doctoral Dissertation Lund University. Malmö, 2000.- 60 p.

6. Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Оптимизация режимов химиолучевой терапии с учётом распределения платины в опухолевой ткани. Радиобиологические основы лучевой терапии. /Материалы 3-й Российской конференции с международным участием.- Дубна: ОИЯИ, 2019.- 176 с.

References

1. Schermann R., Vogel S., Ebel K., Bald I. The Physico-Chemical Basis of DNA Radiosensitization: Implications for Cancer Radiation Therapy. *Chem.Eur.J.*, 2018; 24:10271– 10279
2. Sheino I.N. Dose-supplementary therapy of malignant tumors. In *Advances in Neutron Capture Therapy 2006. Proceedings of IC-NCT-12.* /Ed.by Y.Nakagawa, T.Kobayashi, H.Fukuda. 2006, Japan. p.531–534.
3. Klyatskin V.I. Stochastitsheskie uravneniya i volny v sluchaino – neodnorodnich sredach. [Stochastic equations and waves in ran-

- domly inhomogeneous media]. М.: Nauka [Science], 1980. – 335 p. (In Russ.)
4. Singin A.S. Protivoopucholevje preparaty grupy platiny: farmacinetica, metabolism, mechanism dejstvija. [Antitumor drugs of the platinum group: pharmacokinetics, metabolism, mechanism of action] Doctoral dissertation– Moscow, 1992.- 179p. (In Russ.)
 5. Areberg J. Studies of radioactive cisplatin (Pt) for tumour imaging and therapy. Doctoral Dissertation Lund University.- Malmo, 2000.- 60 p.
 6. Ginevskij D.A., Izhevskiy P.V., Sheino I.N. Optimizacija regimov chimiolutchevoj terapii s uctchotom raspredelenija platiny v opucholevoj tkani. Padiobiologitsheskie osnovy lutchevoj terapii [Optimization of chemoradiotherapy regimens taking into account the distribution of platinum in the tumor tissue. Radiobiological basis of radiation therapy] *Materialy 3 Rossijskoj konferencii.* [Materials of the 3rd Russian conference with international participation] - Dubna: JINR] 2019.- p. 176 (In Russ.)