КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2025 Т. 17 № 6 С. 1205–1218
DOI: 10.20537/2076-7633-2025-17-6-1205-1218

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 577.345

Математическое моделирование действия лазерного излучения ближнего ИК-спектра на раковые клетки

К. В. Тикунова[1], Г. Г. Голышев[1], С. Г. Соколовский[2], Э. У. Рафаилов[2], А. Н. Гольцов[1,a]

[1]МИРЭА – Российский технологический университет, Институт искусственного интеллекта, кафедра биокибернетических систем и технологий,
Россия, 119454, г. Москва, пр. Вернадского, д. 78
[2]Университет Астона, Астонский институт фотонных технологий,
Великобритания, г. Бирмингем, B4 7ET

E-mail: [a] alexey.goltsov@gmail.com

Получено 18.11.2025, после доработки — 25.11.2025.
Принято к публикации 27.11.2025.

В последние десятилетия внедрение достижений биофотоники и квантовой электроники в медицинскую практику привело к развитию новых методов диагностики и терапии многих заболеваний. В области онкологии сегодня успешно применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения различных типов рака. Наряду с дальнейшим совершенствованием ФДТ в настоящее время ведутся исследования по разработке прямой лазерной терапии, при которой генерация молекул синглетного кислорода ($^1O_2$) в раковых клетках происходит при действии лазерного излучения ближнего ИК-спектра (ЛИ БИК) с длиной волны λ = 1267 нм без необходимости введения фотосенсибилизаторов в организм пациентов. С целью теоретического исследования прямого действия ЛИ БИК-спектра на раковые клетки и описания большого набора экспериментальных данных разработана математическая модель, включающая основные клеточные процессы, активируемые в раковых клетках при действии ЛИ и определяющие эффективность его цитотоксического действия на раковые клетки. В результате моделирования получена оценка скорости генерации $^1O_2$ при ЛИ с λ = 1267 нм и описана кинетика генерации вторичных молекул активных форм кислорода (АФК), деградация которых определяется действием учтенной в модели антиоксидантной системы защиты клетки. Показано, что при действии лазерного излучения индуцируются процессы перекисного окисления липидов, приводящие к повреждению клеточных мембран и гибели клеток путем ферроптоза. В результате моделирования установлено, что каскад свободнорадикальных и ферментативных реакций трансформации и накопления АФК приводит к пролонгированному ответу раковых клеток шейки матки на действие лазерного излучения с λ = 1267 нм, в течение которого в раковых клетках развивается окислительный стресс, вызывающий их гибель в результате апоптоза и ферроптоза.

Ключевые слова: биофотоника, лазерная терапия, онкология, компьютерное моделирование, синглетный кислород, активные формы кислорода

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант № ФГФЗ-2023-0004).

COMPUTER RESEARCH AND MODELING
2025 VOL. 17 NO. 6 P. 1205–1218
DOI: 10.20537/2076-7633-2025-17-6-1205-1218

Ки&М

ANALYSIS AND MODELING OF COMPLEX LIVING SYSTEMS

UDC: 577.345

Mathematical modeling of near-infrared laser irradiation effects on cancer cells

K. V. Tikunova[1], G. G. Golyshev[1], S. G. Sokolovski[2], E. U. Rafailov[2], A. N. Goltsov[1,a]

[1]MIREA – Russian Technological University, Institute of Artificial Intelligence, Department of Biocybernetic Systems and Technologies,
78 Vernadsky ave., Moscow, 119454, Russia
[2]Aston University, Aston Institute of Photonic Technologies,
B4 7ET, Birmingham, United Kingdom

E-mail: [a] alexey.goltsov@gmail.com

Received 18.11.2025, after completion — 25.11.2025.
Accepted for publication 27.11.2025.

In recent decades, the introduction of biophotonics and quantum electronics advance into medical practice led to the development of new diagnostic and therapeutic approaches for many diseases. In the field of oncology, photodynamic therapy (PDT) is successfully used today in the treatment of various types of cancer. Along with further improvement of PDT, the development of direct laser therapy is currently underway, in which the generation of singlet oxygen molecules ($^1O_2$) in cancer cells occurs under NIR laser irradiation with a wavelength of λ = 1267 nm without the need to introduce photosensitizers into the patient's body. For the purpose of a theoretical investigation of the direct effect of NIR laser irradiation on cancer cells and the description of a large set of experimental data, a mathematical model has been developed. The model includes the main cellular processes activated in cancer cells by NIR laser irradiation that determine the effectiveness of its cytotoxic effect on cancer cells. As a result of modeling, the rate of $^1O_2$ generation under NIR laser irradiation was estimated, and the kinetics of active oxygen species (ROS) molecules was described. The ROS degradation due to the action of the antioxidant system of cell protection was taken into account in the model. It was shown that NIR laser irradiation induces lipid peroxidation that leads to cellular membrane damage and cell death through ferroptosis. As a result of modeling, it was established that a cascade of free-radical and enzymatic reactions of ROS transformation and accumulation leads to a prolonged response of cervical adenocarcinoma cells HeLa to the action of laser irradiation with λ = 1267 nm, during which oxidative stress develops, causing cancer cell death through apoptosis and ferroptosis.

Keywords: biophotonics, laser therapy, oncology, computer modeling, singlet oxygen, reactive oxygen species

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2025, vol. 17, no. 6, pp. 1205–1218 (Russian).

The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (grant No. FGFZ-2023-0004).

1. Введение

Развитие лазерной медицины сегодня определяется успешным внедрением новых лазерных установок и технологий во многие области медицины, включая такие, как урология, дерматология, офтальмология, стоматология, онкология и др. [Богомолов и др., 2024]. Этому способствуют достижения биофотоники в исследованиях молекулярных механизмов действия лазерного излучения (ЛИ) на биологические ткани и органы [Tuchin, 2016]. В частности, успешное применение фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении рака пищевода, кожи и других онкологических заболеваний определяется механизмом генерации синглетного кислорода ($^1O_2$) в присутствии молекул фотосенсибилизатора (ФС) при воздействии ЛИ в диапазоне длин волн 600–700 нм [Филоненко, Серова, 2016]. При этом высокореактивные молекулы $^1O_2$ приводят к окислению клеточных компонент и индуцируют каскад свободнорадикальных реакций, которые вызывают окислительный стресс и гибель раковых клеток. В последние десятилетия наряду с дальнейшим развитием ФДТ ведутся исследования, направленные на разработку прямой лазерной терапии, при которой генерация молекул $^1O_2$ в раковых клетках происходит в результате прямого действия ЛИ ближнего ИК-спектра (БИК) с длиной волны λ = 1267 нм без необходимости введения ФС в организм пациентов [Makovik et al., 2023; Dremin et al., 2023; Semyachkina-Glushkovskaya et al., 2023; Богданов и др., 2023; Saenko et al., 2016].

Одним из преимуществ прямой генерации $^1O_2$ лазерным излучением БИК-спектра является образование молекул $^1O_2$ во всем объеме раковой клетки, где присутствует кислород, в то время как при ФДТ генерация $^1O_2$ происходит вблизи молекул ФС и существенно зависит от его концентрации и диффузии в клетках опухоли. В частности, прямая генерации $^1O_2$ с последующей активацией каскада свободнорадикальных реакций генерации молекул активных форм кислорода (АФК) может происходить вблизи активных центров ферментов и рецепторов, вызывая их окисление, а также в области клеточных мембран, индуцируя перекисное окисление липидов (ПОЛ). Эффективность ФДТ ослабевает с уменьшением концентрации ФС в результате его выведения из клеток и организма, в то время как прямая генерация $^1O_2$ определяется только присутствием кислорода в клеточной среде. Также уменьшение концентрации активного ФС происходит за счет его выгорания при окислении. К другим недостаткам ФДТ относится химическая и световая токсичность молекул ФС. Эти недостатки отсутствуют при действии ЛИ ближнего ИК-спектра с λ = 1267 нм, сопровождающемся прямой генерацией $^1O_2$.

Исследования в области прямой лазерной терапии показали возможность поражения раковых клеток ЛИ БИК-спектра без использования ФС [Sokolovski et al., 2013]. В экспериментах на раковых клетках установлено, что генерация $^1O_2$ может идти в клетках при действии ЛИ с длиной волны, близкой к возбуждению синглетного состояния молекулы кислорода (λ = 1267 нм), и приводить к образованию активных форм кислорода (АФК) в достаточном количестве для оказания терапевтического эффекта. Исследования показали, что воздействие ЛИ БИК-спектра вызывает пролонгированный ответ раковых клеток, при котором генерация АФК в клетках продолжается после выключения ЛИ и приводит к гибели клеток через апоптоз [Dremin et al., 2023; Khalid et al., 2025]. Также был обнаружен селективный эффект ЛИ с λ = 1267 нм на раковые и здоровые клетки и установлено, что основной механизм действия ЛИ связан с поражением клеточных митохондрий [Makovik et al., 2023; Saenko et al., 2016]. В экспериментальных исследованиях на мышах с глиобластомой был подтвержден терапевтический эффект ЛИ с λ = 1267 нм [Semyachkina-Glushkovskaya et al., 2023]. Также исследование действия ЛИ с λ = = 1270 нм показало увеличение выживаемости мышей с имплантированной карциномой легкого Льюис [Алексеев и др., 2025].

К настоящему времени получен большой экспериментальный материал по действию ЛИ БИК-спектра на раковые клетки. Вместе с тем детали молекулярного механизма повреждающего

действия низкоинтенсивного ЛИ с λ = 1267 нм на раковые клетки остаются до конца не выясненными. В частности, необходимо проведение исследований механизма пролонгированного действия ЛИ и его селективного действия на раковые клетки. С целью дальнейшего развития прямой лазерной терапии необходимо также проведение исследований механизмов действия пико- и фемтосекундных импульсов ЛИ на раковые клетки. Настоящая работа направлена на разработку математической модели действия ЛИ с λ = 1267 нм на раковые клетки с целью описания ключевых клеточных процессов, определяющих его терапевтический эффект.

2. Математическая модель действия лазерного излучения БИК-спектра на раковые клетки

С целью описания основных процессов лазер-индуцированной генерации АФК в раковых клетках была разработана математическая модель, включающая систему обыкновенных дифференциальных уравнений (1)–(11) со скоростями реакций, приведенными в таблице 1. Согласно модели, схема которой приведена на рис. 1, на первой стадии действия ЛИ в клетке образуется синглетный кислород $^1O_2$ (ур. (1)), высокореактивное и короткоживущее возбужденное состояние молекулы кислорода. Молекулы $^1O_2$ окисляют клеточные биомолекулы и индуцируют каскад свободнорадикальных реакций через образование супероксид анион-радикала ($O_2^{-\cdot}$) (ур. (2)), высокоактивной молекулы, участвующей в окислении клеточных биомолекул. Молекулы $O_2^{-\cdot}$ подвергаются дисмутированию ферментом антиоксидантной системы (АОС) клетки, супероксид-дисмутазой (SOD) с образованием пероксида водорода (H_2O_2) (ур. (3)). В модели скорость реакции SOD (V_{SOD}) описывается уравнением Михаэлиса – Ментен с параметрами, определенными в эксперименте [Chockalingam et al., 2006].

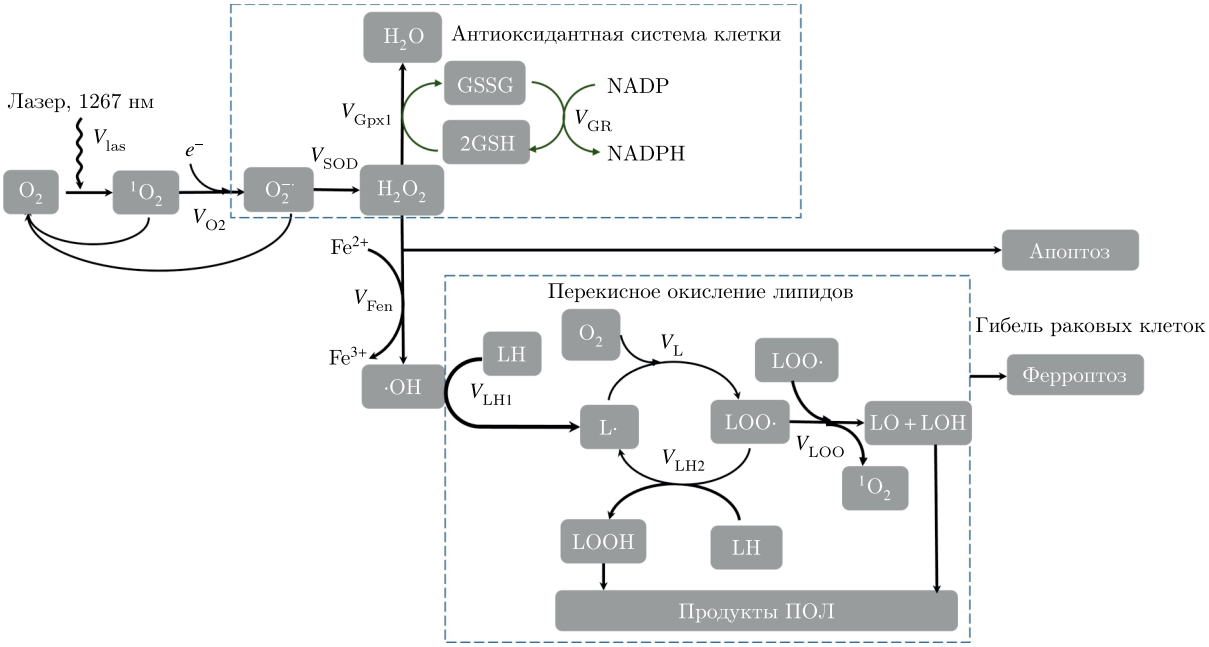

Рис. 1. Схема модели клеточных процессов, индуцированных действием лазерного излучения с длиной волны 1267 нм. Показаны процессы лазер-индуцированной генерации синглетного кислорода, трансформации, деградации АФК и перекисного окисления липидов

Молекулы H_2O_2 являются сильными окислителями и при высоких концентрациях вызывают окислительный стресс в клетках, приводя к повреждению клеточных компонентов. В модели

учтен основной фермент АОС клетки, глутатионпероксидаза (Gpx), который совместно с восстанавливающим субстратом, глутатионом (GSH) катализирует деградацию H_2O_2 (скорость реакции V_{Gpx1}) и препятствует развитию окислительного стресса. Восстановление окисленного GSH (дисульфида глутатиона, GSSG) в модели учтено в реакции, катализируемой глутатионредуктазой (GR) (скорость реакции V_{GR}). В модели реакция деградации H_2O_2 при действии Gpx, GSH и GR описывается ур. (4) и (5) [Ng et al., 2007]. Высокая концентрация GSH в митохондриях клеток делает эту систему одной из основных в защите митохондрий от окислительного стресса.

В модели учтен каскад свободнорадикальных реакций, инициируемый реакцией Фентона: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + OH^-$ (ур. (6)), в которой восстановление двухвалентного железа Fe^{2+} пероксидом водорода приводит к образованию высокореактивного гидроксильного радикала ·OH, являющегося одним из основных повреждающих агентов молекул ДНК, ферментов и липидов клетки (см. рис. 1). Молекулы гидроксильного радикала являются инициаторами перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате чего образуются липидные (L·) и гидропероксильные радикалы липидов (LOO·), нарушающие структуру фосфолипидных мембран, что приводит к нарушению их структуры и гибели клеток через ферроптоз [Li et al., 2024]. В модели была использована упрощенная модель ПОЛ, включающая ур. (7)–(10) [Ivanova et al., 2012].

$$\frac{d\left[{}^1O_2\right]}{dt} = V_{las} - V_{O2} + V_{LOO} - k_{d1}\left[{}^1O_2\right], \tag{1}$$

$$\frac{d\left[O_2^{-\cdot}\right]}{dt} = V_{O2} - V_{SOD} - k_{d2}\left[O_2^{-\cdot}\right], \tag{2}$$

$$\frac{d[H_2O_2]}{dt} = V_{SOD} - V_{Gpx1}, \tag{3}$$

$$\frac{d[Gpx]}{dt} = -V_{Gpx1} + 2V_{GSH}, \tag{4}$$

$$\frac{d[GSH]}{dt} = -2V_{GSH} + V_{GR}, \tag{5}$$

$$\frac{d[OH\cdot]}{dt} = V_{Fen} - V_{LH1}, \tag{6}$$

$$\frac{d[L\cdot]}{dt} = V_{LH1} + V_{LH2} - V_L, \tag{7}$$

$$\frac{d[LH]}{dt} = -V_{LH1} - V_{LH2}, \tag{8}$$

$$\frac{d[LOO\cdot]}{dt} = -V_{LOO} - V_{LH1} + V_L, \tag{9}$$

$$\frac{d[LOOH]}{dt} = V_{LH2} - V_{Gpx2}, \tag{10}$$

$$\frac{d[DHE_{ox}]}{dt} = V_{DHE}. \tag{11}$$

На начальном этапе моделирования лазерно-индуцированного окислительного стресса в раковых клетках была оценена скорость генерации ${}^1O_2$ под действием ЛИ БИК-спектра. В модели скорость генерации ${}^1O_2$ описывается уравнением $V_{las} = \alpha P[O_2]$, где P (Вт/см^2) — плотность мощности лазерного излучения, $[O_2]$ — концентрация кислорода в среде (мкМ) и α — константа скорости генерации ${}^1O_2$. Скорость генерации ${}^1O_2$, V_{las}, зависит от плотности мощности ЛИ, концентрации кислорода в водном растворе, а также от длины волны ЛИ. Для определения величины α были использованы опубликованные экспериментальные данные по регистрации ${}^1O_2$ путем измерения кинетики окисления химической ловушки 1,3-дифенилизобензофурана (DPBF) при действии непрерывного лазерного излучения с λ = 1273 нм и P = 1 Вт/см^2 в водном растворе

Таблица 1. Скорости реакций модели лазерно-индуцированной генерации АФК

$V_{SOD} = \frac{k_{SOD}[O_2^-]}{[O_2^-]+K_{SOD}}$	$V_{Fen} = k_{Fen}[H_2O_2][Fe]$
$V_{O2} = k_{O2}\left[^1O_2\right]$	$V_{LH1} = k_{LH1}[\cdot OH][LH]$
$V_{Gpx1} = k_{Gpx}[GPx][H_2O_2]$	$V_{LH2} = k_{LH2}[LOO\cdot][LH]$
$V_{GSH} = k_{PR}([GPx] - [GPx])[GSH]$	$V_L = k_L[L\cdot][O_2]$
$V_{PR} = k_{GR}[GR]([GSH0] - [GSH])[NADP]$	$V_{LOO} = k_{LOO}[LOO\cdot][LOO\cdot]$
$V_{DHE} = k_{DHE}([DHE_o] - [DHE_{ox}])\left(\left[^1O_2\right] + [H_2O_2]\right)$	$V_{Gpx2} = k_{Gpx}[Gpx][LOOH]$

с концентрацией кислорода $[O_2] = 290$ мкМ (рис. 2, *а*) [Богданов и др., 2023]. Для описания генерации молекул $^1O_2$ и окисления ловушки была использована следующая кинетическая модель, включающая три уравнения:

$$\frac{d\left[^1O_2\right]}{dt} = V_{las} - k_{DPBF}\left[^1O_2\right][DPBF] - k_{d1}\left[^1O_2\right], \tag{12}$$

$$\frac{d[DPBF_{ox}]}{dt} = -k_{DPBF}\left[^1O_2\right][DPBF], \tag{13}$$

$$\frac{d[O_2]}{dt} = -V_{las} + k_{d1}\left[^1O_2\right], \tag{14}$$

где $[DPBF_{ox}]$ — концентрация окисленной ловушки и k_{DPBF} — константа скорости гашения ловушки DPBF синглетным кислородом ($k_{DPBF} = 2{,}8$ нМ$^{-1}$с$^{-1}$ [Krasnovsky et al., 2012]) и $k_{d1} = 0{,}25$ мкс$^{-1}$ — скорость распада синглетного состояния кислорода [Krasnovsky et al., 2012]. В расчетах мы использовали решение системы (12)–(14) для описания экспериментальных данных по накоплению окисленной ловушки $DPBF_{ox}$ и определения константы скорости генерации синглетного кислорода α.

На рис. 2, *а* представлены результаты моделирования кинетики накопления окисленной ловушки $DPBF_{ox}$ вместе с экспериментальными данными [Богданов и др., 2023]. На основе наилучшего согласия с экспериментальной зависимостью была определена константа скорости генерации $\alpha = 4{,}4 \cdot 10^{-5}\left(\text{Вт/с/см}^2\right)^{-1}$. При этом скорость генерации $^1O_2$ в данном эксперименте составляла $V_{las} = 12{,}8$ нМ/с, что близко к значению, полученному в работе [Богданов и др., 2023]. На рис. 2, *а* также приведены результаты расчетов кинетики $^1O_2$, которые показывают быстрое достижение квазистационарной концентрации $\left[^1O_2\right]$.

На рис. 2, *б* приведены результаты расчета генерации $^1O_2$ в водной среде с концентрацией $[O_2] = 200$ мкМ при действии ЛИ с характеристиками, использованными в экспериментах на раковых клетках [Sokolovski et al., 2013]: ЛИ с $\lambda = 1267$ нм длительностью 3 мин и плотностью энергии $E = 47{,}7$ Дж/см^2. При этом скорость генерации $^1O_2$, полученная в данном расчете, составляла $V_{las} = 2{,}3$ нМ/с. Как видно из результатов расчета, начало и конец генерации $^1O_2$ в воде совпадают с моментами включения и выключения ЛИ, и концентрация $^1O_2$ во время ЛИ составляет малую величину: $\approx 1{,}4 \cdot 10^{-8}$ нМ, что определяется быстрым распадом молекул $^1O_2$, время жизни которых составляет $\tau \approx 4$ мкс [Krasnovsky et al., 2012].

Полученные параметры генерации $^1O_2$ были использованы при описании экспериментальных данных по кинетике АФК в популяции раковых клеток карциномы шейки матки HeLa при действии ЛИ с $\lambda = 1267$ нм и длительностью $T = 3$ мин для различных плотностей энергии E: 11,9; 35,8; 47,7 и 71,6 Дж/см^2 (рис. 3) [Sokolovski et al., 2013]. В эксперименте проводились измерения кинетики флуоресценции ловушки дигидроэтидия (ДГОЭ) при ее окислении молекулами АФК. Для моделирования флуоресценции ДГОЭ в модель было добавлено ур. (12), опи-

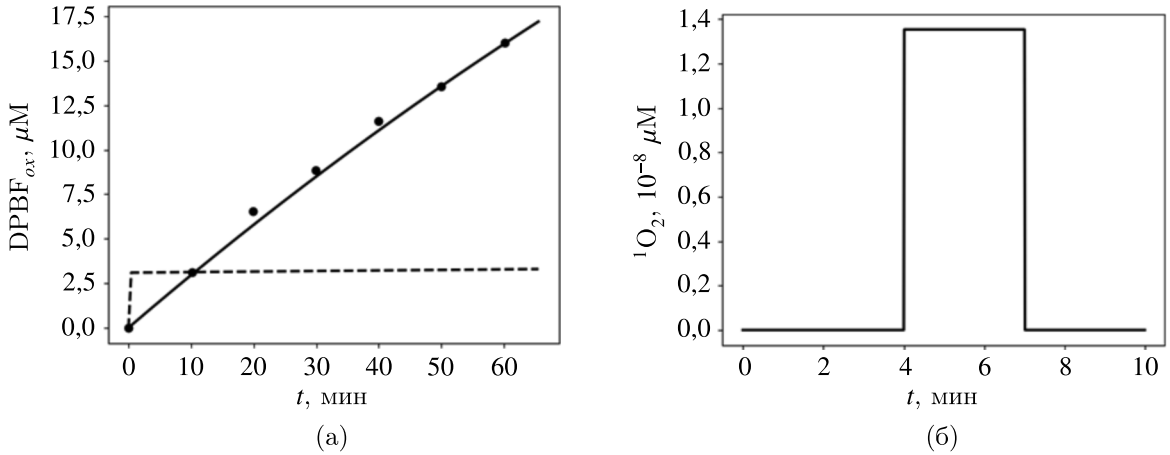

Рис. 2. (а) Результаты моделирования генерации $^1O_2$ при действии непрерывного лазерного излучения с λ = 1273 нм при плотности мощности P = 1 Вт/см^2 в водном растворе в присутствии ловушки DPBF. Сплошная и пунктирные линии — расчеты кинетики окисленной ловушки DPBF$_{ox}$ и $^1O_2$ ($\times 10^8$ мкМ) соответственно. Точки — экспериментальные данные для [DPBF$_{ox}$] [Богданов и др., 2023]. (б) Результаты расчета кинетики $^1O_2$ при действии лазерного излучения с λ = 1273 нм длительностью 3 мин и плотностью энергии 47,7 Дж/см^2 в водной среде с концентрацией кислорода 200 мкМ

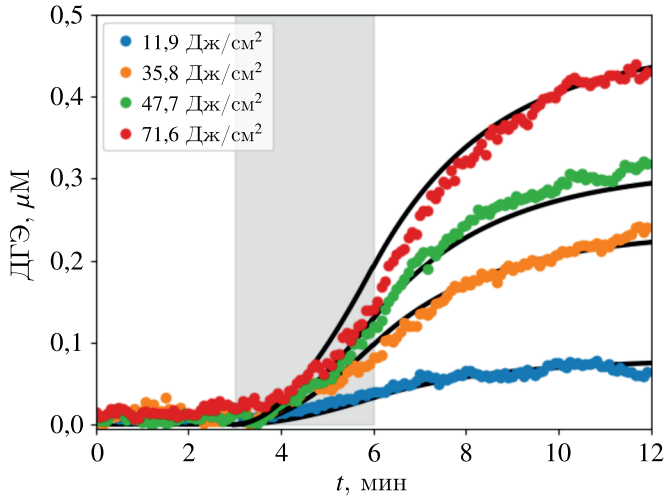

Рис. 3. Кинетика лазер-индуцированной генерации АФК в раковых клетках. Результаты расчета кинетики окисленной формы (ДГЭ) ловушки ДГОЭ (сплошные кривые) при действии ЛИ с λ = 1268 нм длительностью 3 мин и E = 11,9; 35,8; 47,7 и 71,6 Дж/см^2. Точки — экспериментальные данные по флуоресценции ловушки ДГОЭ при действии ЛИ с указанными характеристиками на клетки карциномы шейки матки HeLa (даны в условных единицах) [Sokolovski et al., 2013]. Выделенная серым цветом область показывает время действия ЛИ

сывающее кинетику окисленной ДГЭ под действием молекул АФК ($O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 и ·OH), которые вызывают флуоресценцию как самой ловушки ДГОЭ, так и ее продукта окисления [Chen et al., 2013]. На рис. 3 приведено сравнение теоретических и экспериментальных [Sokolovski et al., 2013] зависимостей окисления ДГОЭ от времени при действии ЛИ для различных плотностей энергии излучения.

Как видно из сравнения теоретических и экспериментальных данных на рис. 3, модель удовлетворительно описывает особенности генерации и деградации АФК в раковых клетках. Во-первых, модель воспроизводит задержку флуоресценции ловушки ДГОЭ относительно момента

включения ЛИ, которая в модели объясняется низкой константой скорости окисления ловушки (k_{DHE} = 0,12 μM^{-1}мин$^{-1}$ [Chen et al., 2013]) по сравнению с константами реакций генерации АФК. Следовательно, эта задержка не отражает быстрые процессы лазер-индуцированной генерации АФК. Отметим также, что низкое значение k_{DHE} позволяет использовать ловушки ДГОЭ для регистрации АФК без оказания существенного влияния на протекание клеточных процессов генерации и деградации АФК в клетках, но при этом при анализе результатов экспериментов нужно учитывать задержку сигнала флуоресценции. Во-вторых, модель воспроизводит нарастание флуоресценции ловушки после выключения ЛИ, что отражает пролонгированный ответ клетки на ЛИ, т. е. генерация и деградация вторичных АФК продолжаются после прекращения действия лазера. Этот эффект в модели обусловлен долгоживущими молекулам H_2O_2, а также вторичными АФК, ·OH и $^1O_2$, образующихся в реакция Фентона и Рассела (см. рис. 1).

В результате расчетов был найден набор параметров модели (таблица 2), при котором достигнуто наилучшее согласие с экспериментальными данными по кинетике АФК в раковых клетках HeLa при действии ЛИ с λ = 1267 нм [Sokolovski et al., 2013] (рис. 3). При этом получено низкое значение для активности фермента Gpx, катализирующего деградацию H_2O_2. Слабая активность Gpx, медленная деградация H_2O_2 и дополнительная генерация АФК в модели обусловили механизм пролонгированного ответа раковых клеток на действие ЛИ.

Модель с найденным набором параметров была применена к описанию кинетики основных промежуточных молекул АФК, индуцированных ЛИ с λ = 1267 нм и E = 71,6 Дж/см^2 (рис. 4). За время действия лазера в течение T = 3 мин суммарная концентрация синглетного кислорода в расчетах составляла 0,3 мкМ. Как видно из полученных результатов расчетов, генерация короткоживущих молекул $^1O_2$ происходит в период действия ЛИ и продолжается после его выключения (рис. 4, *а*). В модели отличие кинетики $^1O_2$ в клетке и в водном растворе (см. рис. 2, *б*) объясняется дополнительной генерацией $^1O_2$ в процессе ПОЛ. При этом во время действия ЛИ концентрация $^1O_2$ остается низкой за счет быстрого распада короткоживущего состояния $^1O_2$ и расходования $^1O_2$ в реакции образования $O_2^{-\cdot}$ путем захвата электрона (рис. 4, *б*). Предполагается, что одним из источников электронов в этой реакции являются электроны утечки в системе окислительного фосфорилирования в митохондриях клетки. Далее молекулы $O_2^{-\cdot}$ дисмутируют в H_2O_2 в результате действия фермента SOD. Деградация H_2O_2 происходит за счет окисления GSH в составе фермента Gpx. При этом концентрация H_2O_2 поддерживается в клетке на достаточном уровне в течение порядка 10 мин (рис. 4, *в*). Предполагается, что за это время происходит формирование вторичных АФК за счет реакции Фентона (V_{Fen}) и реакций ПОЛ (см. схему на рис. 1). При моделировании этих реакций получены низкие концентрации промежуточных продуктов, ·OH (рис. 4, *г*), L· и LOO·. Основным конечным продуктом ПОЛ в модели является гидропероксид липида LOOH (рис. 4, *д*), который подвергается деградации ферментом Gpx до спирта LOH, а также участвует в реакциях с липидными радикалами с образованием конечных продуктов (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и др.). В модели ПОЛ также учтена реакция Рассела $2LOO\cdot \rightarrow LO + LOH + {}^1O_2$ (скорость реакции V_{LOO}), идущая с образованием синглетного кислорода [Miyamoto et al., 2014]. Как показывают расчеты, дополнительная генерация $^1O_2$ в этой реакции дает вклад в общую кинетику $^1O_2$ (ур. (1)) после выключения ЛИ (см. рис. 4, *а*) и обуславливает, в частности, пролонгированный ответ раковой клетки на лазерное воздействие.

3. Обсуждение

С целью исследования молекулярных механизмов терапевтического действия лазерного излучения БИК-спектра на раковые клетки в работе была разработана математическая модель, описывающая основные молекулярные процессы генерации АФК, индуцированные ЛИ, а также

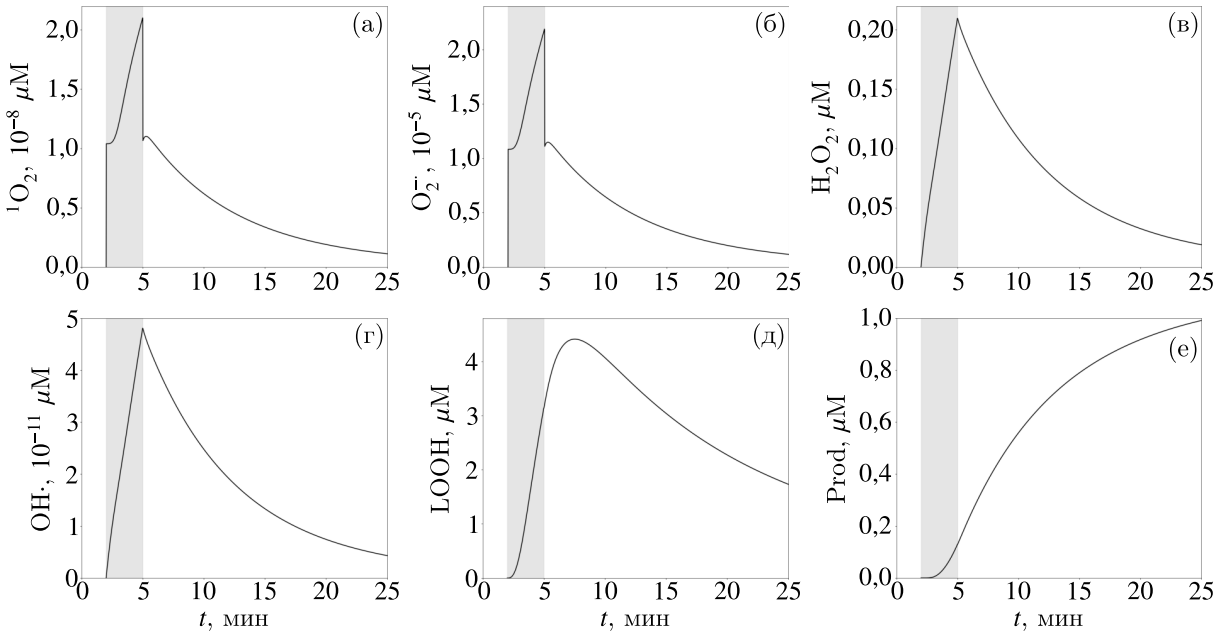

Рис. 4. Результаты расчетов кинетики АФК при действии ЛИ с λ = 1268 нм длительностью 3 мин и E = = 71,6 Дж/см^2 на клетки карциномы шейки матки HeLa: а) $^1O_2$; б) $O_2^{\cdot-}$; в) H_2O_2; г) ·OH; д) LOOH; е) конечных продуктов ПОЛ, Prod

Таблица 2. Параметры модели лазер-индуцированной генерации АФК в раковых клетках

Параметр	Значение	Источник	Параметр	Значение	Источник
k_{SOD}	$2{,}4 \cdot 10^5$ мин$^{-1}$	[Chockalingam et al., 2006]	NADPH	3 мкМ	[Adimora et al., 2010]
K_{SOD}	500 мкМ	[Chockalingam et al., 2006]	k_{Fen}	$1{,}1 \cdot 10^{-2}$ мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	[Qutub, Popel, 2008]
k_{Gpx}	12 мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	расчет	k_{LH1}	$3 \cdot 10^4$ мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	[Волков, Мустафин, 1985]
k_{GP}	2,4 мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	расчет	k_{LH2}	$8{,}4 \cdot 10^{-4}$ мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	[Волков, Мустафин, 1985]
k_{GR}	130 мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	[Adimora et al., 2010]	k_L	$1{,}8 \cdot 10^4$ мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	[Волков, Мустафин, 1985]
Gpx_0	0,1 мкМ	расчет	k_{LOO}	$4 \cdot 10^1$ мкМ$^{-1}$мин$^{-1}$	[Волков, Мустафин, 1985]
GSH_0	100 мкМ	[Adimora et al., 2010]			

процессы деградации АФК в системе антиоксидантной защиты раковых клеток. Модель описывает генерацию $^1O_2$ под действием ЛИ с λ = 1268 нм и каскад свободно радикальных реакций образования различных молекул активного кислорода, которые оказывают повреждающее действие на ДНК, вызывая гибель раковых клеток. Для количественной оценки скорости генерации $^1O_2$ были использованы экспериментальные данные по генерации синглетного кислорода и его регистрации [Богданов и др., 2023], что позволило оценить константу скорости генера-

ции $^1O_2$ в водном растворе. Учитывая, что в эксперименте [Богданов и др., 2023] применялся лазер с длиной волны λ = 1273 нм, отличающейся от значения, при котором наблюдается максимум генерации $^1O_2$ (λ = 1268 нм) [Sokolovski et al., 2013], то полученная величина дает заниженное значение скорости генерации $^1O_2$. Отметим, что в работе А. А. Красновского с коллегами [Krasnovsky et al., 2012] для скорости генерации $^1O_2$ было получено значение V_{las} = 3,9 нМ/с при действии лазера с λ = 1220 нм и P = 1 Вт/см^2. Отметим также, что полученная скорость генерации $^1O_2$ при прямом действии ЛИ существенно ниже, чем при ФДТ, но тем не менее согласно экспериментальным данным [Sokolovski et al., 2013; Semyachkina-Glushkovskaya et al., 2023] ЛИ с λ = 1268 нм приводит к генерации $^1O_2$ и образованию АФК в раковых клетках в количестве, достаточном для оказания цитотоксического эффекта на раковые клетки.

Разработанная модель генерации $^1O_2$ была использована при описании экспериментальных данных по кинетике АФК в популяции клеток карциномы шейки матки HeLa при действии ЛИ с λ = 1268 нм и длительностью 3 мин для различных плотностей энергии [Sokolovski et al., 2013]. Модель удовлетворительно описывает экспериментальные данные по возрастанию флуоресценции ловушки АФК с увеличением плотности энергии ЛИ. Отметим, что максимальный цитотоксический эффект в экспериментах наблюдался при ЛИ с E = 47,7 Дж/см^2 [Sokolovski et al., 2013]. В этой же серии экспериментов был обнаружен эффект селективного действия ЛИ: при одинаковой плотности энергии ЛИ раковые клетки проявляли более высокую чувствительность к ЛИ по сравнению с нераковыми клетками HaCaT и первичными кератиноцитами. Высокая чувствительность раковых клеток к ЛИ, по сравнению с нераковыми клетками, на сегодняшний день остается открытым вопросом. Предполагается, что высокая чувствительность раковых клеток к возрастанию экзогенного АФК, индуцированному ЛИ БИК-спектра, связана с высоким эндогенным уровнем АФК раковых клеток, что не позволяет АОС эффективно снижать уровень общего АФК и предотвращать окислительный стресс в клетках [Hayes et al., 2020].

Результаты проведенного моделирования удовлетворительно воспроизвели наблюдаемую в эксперименте кинетику пролонгированного ответа HeLa-клеток на действие ЛИ (рис. 3). Согласно модели, механизм этого эффекта связан с тем, что короткоживущие молекулы АФК ($^1O_2$ и $O_2^{\cdot-}$), формирующиеся главным образом во время действия ЛИ (рис. 4, *а* и 4, *б*), приводят к накоплению долгоживущих молекул H_2O_2 (рис. 4, *в*), деградация которых антиоксидантной системой клеток продолжается после выключения ЛИ. В модели были получены низкая активность фермента Gpx и пониженная концентрация GSH по сравнению с данными, известными для многих раковых клеток. Например, для клеток рака молочной железы, почек, легких и др. характерны высокая экспрессия Gpx и повышенный синтез GSH, что обеспечивает высокую активность антиоксидантной системы в раковых клетках [Zhao et al., 2022]. В отличие от этих типов раковых опухолей в клетках рака шейки матки обнаружены пониженная активность Gpx и низкий уровень GSH, что обуславливает повышенный уровень АФК в этих клетках [Ahmed et al., 1999]. Таким образом, на основе проведенного моделирования можно сделать вывод, что механизм пролонгированного ответа раковых клеток HeLa определяется низкой активностью клеточной антиоксидантной системы, в частности, фермента Gpx и его восстанавливающего субстрата GSH в этих клетках. Полученный результат согласуется с экспериментальными и клиническими данными, свидетельствующими о пониженной активности Gpx, низкой концентрации GSH и высоком уровне АФК в раковых клетках шейки матки [Ahmed et al., 1999].

Предполагается, что за время пролонгированного ответа раковых клеток на действие ЛИ происходит формирование каскада вторичных АФК за счет реакции Фентона (ур. (6)) и реакций ПОЛ (ур. (7)–(10)). Для описания этих процессов в модели была использована упрощенная модель ПОЛ [Ivanova et al., 2012], которая учитывает основные этапы цепных реакция ПОЛ (инициализацию, продолжение и обрыв цепи), но не учитывает стадий разветвления цепи [Волков, Мустафин, 1985]. В результате моделирования ПОЛ, индуцированного действием ЛИ, была

рассчитана кинетика промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, накопление которых в клеточных мембранах приводит к нарушению их структуры и вызывает гибель клеток путем ферроптоза [Ayala et al., 2014; Pei et al., 2023]. Нужно отметить, что активация ПОЛ при действии ЛИ БИК-спектра в раковых клетках была обнаружена экспериментально [Saenko et al., 2016; Khokhlova et al., 2020]. Повышение уровней маркеров ПОЛ, таких как малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты, было обнаружено в экспериментах по действию ЛИ с λ = 1265 нм при различных дозах на раковые клетки меланомы человека A875 и карциномы шейки матки человека HeLa [Saenko et al., 2016; Khokhlova et al., 2020]. При высоких дозах (от 9,45 до 400 Дж/см^2) было зарегистрировано значительное увеличение продукции АФК и маркеров ПОЛ (МДА и диеновых конъюгатов) в экспериментах по облучению клеток A875 и HeLa, особенно при дозах выше 66,6 Дж/см^2 [Saenko et al., 2016]. Низкоинтенсивное ЛИ (0,05–0,2 Дж/см^2) с λ = 1265 нм также активировало процессы ПОЛ в клетках CHO-K1 и A875, что проявлялось в повышении концентрации МДА и диеновых конъюгатов [Khokhlova et al., 2020]. При действии ЛИ с λ = = 1270 нм и E = 1,2 Дж/см^2 на раковые клетки мышей линии BALB/c наблюдался противоположный эффект: значительное снижение уровня продуктов ПОЛ, что может свидетельствовать об активации АОС клеток [Dolgova et al., 2019]. Отметим, что процесс ПОЛ при действии ЛИ не был обнаружен в клетках меланомы [Khokhlova et al., 2024], что свидетельствует о зависимости лазер-индуцированного ПОЛ от типа раковых клеток.

В модель ПОЛ была включена реакция Рассела $2LOO\cdot \rightarrow LO + LOH + {}^1O_2$, идущая с образованием синглетного кислорода [Miyamoto et al., 2014]. Учет дополнительной генерации $^1O_2$ в уравнении кинетики $^1O_2$ (1) оказал влияние на продолжительность ответа клеток на ЛИ. Это определило в модели отличие кинетики $^1O_2$ в клетке (рис. 4, *а*) и водном растворе (рис. 2, *б*). Генерация $^1O_2$ после выключения ЛИ была экспериментально зарегистрирована по флуоресценции сенсора синглетного кислорода Si-DMA (9,10-диметилантрацен) при действии ЛИ с λ = 1267 нм и мощностью 200 мВт на клетки меланомы [Khalid et al., 2025]. В экспериментах было обнаружено, что ЛИ с длительностью 2 мин приводит к апоптозу, вызывая гибель клеток меланомы. При этом чувствительность клеток меланомы к действию ЛИ оказалась выше, чем у нераковых клеток HaCaT. Таким образом, регистрация пролонгированной генерации $^1O_2$ может свидетельствовать о лазер-индуцированном ПОЛ в клеточных мембранах и инициализации ферроптоза в раковых клетках под действием ЛИ.

Результаты проведенного моделирования показали, что генерация АФК и активация ПОЛ в раковых клетках при действии ЛИ БИК-спектра существенно зависят от интенсивности ЛИ, концентрации кислорода в клетках и активности клеточной АОС. Разработанную модель лазер-индуцированной генерации АФК в раковых клетках, параметризованную на ряде экспериментальных данных, в дальнейшем предполагается применить для детального исследования вклада указанных процессов в гибель раковых клеток в результате прямого действия ЛИ БИК-диапазона.

4. Заключение

Действие лазерного излучения с различными характеристиками приводит к системному ответу клеток на различных уровнях клеточной иерархии: молекулярном, генетическом и клеточном, при этом происходит активация различных метаболических и сигнальных путей клетки, что оказывает либо стимулирующее, либо цитотоксическое действие на клетку. Оба противоположных по своему действию эффекта ЛИ нашли свое применение в медицинской практике. В обоих случаях важно прогнозировать эффективность действия ЛИ, которая определяется чувствительностью клеток к ЛИ, а именно, насколько сильный ответ возникает в клетках на действие ЛИ

с определенной длиной волны и интенсивностью. В случае применения лазерной терапии в онкологии чувствительность раковых клеток определяет, насколько эффективно ЛИ вызывает гибель клеток, приводя к уничтожению опухоли без существенных повреждений здоровых тканей.

В настоящей работе в результате математического моделирования определены основные механизмы, которые влияют на эффективность действия ЛИ БИК-диапазона и чувствительность раковых клеток к ЛИ. В разработанную модель включены описания первичных процессов генерации АФК при действии ЛИ и реакций формирования вторичных АФК, которые оказывают повреждающее действие на компоненты раковых клеток (ДНК и липиды) и приводят к их гибели через апоптоз и ферроптоз. Интенсивность и длительность этих процессов являются одними из определяющих факторов эффективности действия ЛИ на раковые клетки. Другим существенным фактором эффективности, учтенным в модели, является активация антиоксидантной системы защиты клетки. Активность АОС в раковых клетках приводит к ингибированию генерации АФК, подавляя эффективность действия ЛИ и вызывая резистентность раковых клеток к лазерной терапии. Учет указанных процессов в разработанной модели позволит в дальнейшем более детально исследовать молекулярные механизмы, определяющие эффективность действия ЛИ БИК-спектра на различные раковые клетки, и определить линии раковых клеток, наиболее чувствительные к прямой лазерной терапии.

Список литературы (References)

Алексеев Ю. В., Мирославский О. В., Иванов А. В. Влияние локального фотофизического воздействия лазерного излучения с $\lambda \sim 1270$ нм в сочетании с гипертермией на выживаемость мышей с перевитой карциномой легкого Льюиса // Медицинская физика. — 2025. — № 3. — С. 65–74.

Alekseev Yu. V., Mislavskiy O. V., Ivanov A. V. Vliyanie lokalnogo photofizicheskogo vozdeystvia lazernogo izluchenia s $\lambda \sim 1270$ nm v sochetanii s gipertermiey na vyzivaemoct' myshey s pervichnoy karcinomoy legkogo L'uisa [Effect of local photophysical exposure to laser radiation with $\lambda \sim 1270$ nm in combination with hyperthermia at the survival of mice with transplantated Lewis lang carcinoma] // Medicinskaya fizika. — 2025. — No. 3. — P. 65–74 (in Russian).

Богданов А. А., Клименко В. В., Богданов Ан. А., Бурдаков В. С., Верлов Н. А., Моисеенко В. М., Дубина М. В. Генерация синглетного кислорода лазерным ИК-излучением 1273 нм и оценка цитотоксического эффекта на опухолевых клеточных линиях // Практическая онкология. — 2023. — Т. 24, № 3. — С. 273–283.

Bogdanov A. A., Klimenko V. V., Bogdanov An. A., Burdakov V. S., Moiseenko V. M., Dubina M. V. Generacia singletnogo kisloroda lazernym IK-izlucheniem 1273 nm i ocenka citotoksicheskogo efekta na opukholevykh kletochnykh liniyakh [Generation of singlet oxygen by laser infrared radiation 1273 nm and evaluation of cytotoxic effect on tumor cell lines] // Practicheskaia onkologia [Practical oncology]. — 2023. — Vol. 24, No. 3. — P. 273–283 (in Russian).

Богомолов В. М., Сазонкин С. Г., Орехов И. О., Першин К. Б., Цыганков А. Ю., Просянников М. Ю., Карасик В. Е. Перспективы применения лазерных источников ультракоротких импульсов в медицине // Медицинская физика. — 2024. — № 4. — С. 61–80.

Bogomolov V. M., Sazonkin S. G., Orekhov I. O., Pershin K. B., Tsygankov A. Yu., Prosiannikov M. Yu., Karasik V. E. Perspektivy primenenia lasernykh istochnikov ul'trakorotkikh impul'sov v medicine [Prospects of application of ultrashort pulses laser sources in medicine] // Medicinskaya fizika. — 2024. — No. 4. — P. 61–80 (in Russian).

Волков Е. И., Мустафин А. Т. Математическая модель перекисного окисления липидов в мембране // Известия Академии наук СССР. Сер. Биологическая. — 1985. — № 6. — С. 805–821.

Volkov E. I., Mustafin A. T. Mathematical model of lipid peroxidation in membranes // Biology Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR. — 1985. — Vol. 12, No. 6. — P. 523–535. (Original Russian paper: *Volkov E. I., Mustafin A. T.* Matematicheskaia model perekisnogo okislenia lipidov v membrane // Izvestiia Akademii nauk SSSR. Ser. Biologicheskaia. — 1985. — No. 6. — P. 805–821.)

Филоненко Е. В., Серова Л. Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // Biomedical Photonics. — 2016. — Т. 5, № 2. — С. 26–37.

Filonenko E. V., Serova L. G. Fotodinamicheskaia terapia v klinicheskoy praktike [Photodynamic therapy in clinical practice] // Biomedical Photonics. — 2016. — Vol. 5, No. 2. — P. 26–37 (in Russian).

Adimora N. J., Jones D. P., Kemp M. L. A model of redox kinetics implicates the thiol proteome in cellular hydrogen peroxide responses // Antioxidants & Redox Signaling. — 2010. — Vol. 13, No. 6. — P. 731–743.

Ahmed M. I., Fayed S. T., Hossein H., Tash F. M. Lipid peroxidation and antioxidant status in human cervical carcinoma // Disease Markers. — 1999. — Vol. 15, No. 4. — P. 283–291.

Ayala A., Muñoz M. F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2014. — No. 360438.

Chen J., Rogers S. C., Kavdia M. Analysis of kinetics of dihydroethidium fluorescence with superoxide using xanthine oxidase and hypoxanthine assay // Annals of Biomedical Engineering. — 2013. — Vol. 41, No. 2. — P. 327–337.

Chockalingam K., Luba J., Nick H. S., Silverman D. N., Zhao H. Engineering and characterization of human manganese superoxide dismutase mutants with high activity and low product inhibition // The FEBS Journal. — 2006. — Vol. 273, No. 21. — P. 4853–4861.

Dolgova D., Abakumova T., Gening T., Poludnyakova L., Zolotovskii I., Stoliarov D., Fotiadi A., Khokhlova A., Rafailov E., Sokolovski S. Anti-inflammatory and cell proliferative effect of the 1270 nm laser irradiation on the BALB/c nude mouse model involves activation of the cell antioxidant system // Biomedical Optics Express. — 2019. — Vol. 10, No. 8. — P. 4261–4275.

Dremin V., Semyachkina-Glushkovskaya O., Rafailov E. U. Direct laser-induced singlet oxygen in biological systems: application from in vitro to in vivo // IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. — 2023. — Vol. 29, No. 4. — P. 7200911.

Hayes J. D., Dinkova-Kostova A. T., Tew K. D. Oxidative stress in cancer // Cancer Cell. — 2020. — Vol. 38, No. 2. — P. 167–197.

Ivanova I., Trofimova S., Piskarev I., Aristova N. Mechanism of chemiluminescence in Fenton reaction // Journal of Biophysical Chemistry. — 2012. — Vol. 3, No. 1. — P. 88–100.

Khalid A., Sokolovski S., Rafailov E. Direct near-infrared laser-induced suppression of human 2D melanoma // Proceedings Volume 13299, Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXXIII. — 2025. — No. 1329907.

Khokhlova A. V., Dolgova D. R., Gilmutdinova A. K., Zolotovskii I. O. 1265 nm laser irradiation activates antioxidant system in B16-F10 and CHO-K1 cells // Proc. of SPIE, Tissue Optics and Photonics III .— 2024. — Vol. 13010. — P. 1301010-1–1301010-9.

Khokhlova A. V., Poludnyakova L. V., Fedotova A. Yu., Stolyarov D. A., Gil'mutdinova A. K., Pogodina E. S., Saenko Yu. V., Antoneeva I. I., Beloborodov E. A. Effect of low intensity laser therapy (wavelength 1265 nm) on the level of active oxygen and lipid peroxidation-antioxidant system in CHO-K1 and A875 cells // Ulyanovsk Medico-biological Journal. — 2020. — No. 4. — P. 122–132.

Krasnovsky A. A., Kozlov A. S., Roumbal Y. V. Photochemical investigation of the IR absorption bands of molecular oxygen in organic and aqueous environment // Photochemical & Photobiological Sciences. — 2012. — Vol. 11, No. 6. — P. 988–997.

Li K., Fan C., Chen J., Xu X., Lu C., Shao H., Xi Y. Role of oxidative stress-induced ferroptosis in cancer therapy // Journal of Cellular and Molecular Medicine. — 2024. — Vol. 28, No. 10. — P. e18399.

Makovik I., Vinokurov A., Dunaev A., Rafailov E., Dremin V. Efficiency of direct photoinduced generation of singlet oxygen at different wavelengths, power density and exposure time of laser irradiation // Analyst. — 2023. — Vol. 148, No. 15. — P. 3559–3564.

Miyamoto S., Martinez G. R., Medeiros M. H. G., Di Mascio P. Singlet molecular oxygen generated by biological hydroperoxides // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. — 2014. — Vol. 139. — P. 24–33.

Ng C. F., Schafer F. Q., Buettner G. R., Rodgers V. G. J. The rate of cellular hydrogen peroxide removal shows dependency on GSH: Mathematical insight into in vivo H_2O_2 and GPx concentrations // Free Radical Research. — 2007. — Vol. 41, No. 11. — P. 1201–1211.

Pei J., Pan X., Wei G., Hua Y. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation // Frontiers in Pharmacology. — 2023. — Vol. 14. — P. 1147414.

Qutub A. A., Popel A. S. Reactive oxygen species regulate hypoxia-inducible factor 1α differentially in cancer and ischemia // Molecular and Cellular Biology. — 2008. — Vol. 28, No. 16. — P. 5106–5119.

Saenko Y. V., Glushchenko E. S., Zolotovskii I. O., Sholokhov E., Kurkov A. Mitochondrial dependent oxidative stress in cell culture induced by laser radiation at 1265 nm // Lasers in Medical Science. — 2016. — Vol. 31, No. 3. — P. 405–413.

Semyachkina-Glushkovskaya O., Sokolovski S., Fedosov I., Shirokov A., Navolokin N., Bucharskaya A., Blokhina I., Terskov A., Dubrovski A., Telnova V., Tzven A., Tzoy M., Evsukova A., Zhlatogosrkaya D., Adushkina V., Dmitrenko A., Manzhaeva M., Krupnova V., Noghero A., Bragin D., Bragina O., Borisova E., Kurths J., Rafailov E. Transcranial photosensitizer-free laser treatment of glioblastoma in rat brain // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — Vol. 24, No. 18. — P. 13696.

Sokolovski S. G., Zolotovskaya S. A., Goltsov A., Pourreyron C., South A. P., Rafailov E. U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells // Scientific Reports. — 2013. — Vol. 3. — P. 3484.

Tuchin V. V. Tissue optics and photonics: light-tissue interaction II // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. — 2016. — Vol. 2, No. 3. — P. 1–13.

Zhao Y., Wang H., Zhou J., Shao Q. Glutathione peroxidase GPX1 and its dichotomous roles in cancer // Cancers. — 2022. — Vol. 14, No. 10. — P. 2560.