

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми

Методи терапії пухлинних захворювань, що застосовують на сьогоднішній день в клінічній практиці, найбільш ефективні на ранніх стадіях захворювання. У випадку більш глибокої стадії захворювання традиційні методи не завжди можуть впоратися, і в деяких випадках, можуть бути протипоказані за клінічними показниками хворого. Зважаючи на це є актуальним пошук нових методів та удосконалення існуючих, що дозволяють проводити терапію на різних стадіях захворювання, а так само володіти мінімальними протипоказаннями до її застосування.

Особливу увагу слід приділити методу фотодинамічної терапії (ФДТ). Даний метод являється одним з перспективних методів малоінвазивної терапії онкозахворювань різної етимології.

Метод ФДТ заснований на використанні так званих фотосенсибілізаторів (ФС), зазвичай органічних речовин, які при фотозбудженні здатні перетворювати звичайний молекулярний кисень у його високоефективні форми, а саме синглетний кисень $^1\text{O}_2$. Останній здатен необертово руйнувати клітини та тканини, що уражені раковими захворюваннями.

Успішне застосування метода ФДТ потребує наявності ефективних ФС, здатних селективно адсорбуватися на уражених клітинах або органах та забезпечувати якомога більш високий вихід синглетного кисню – основної активної речовини метода. Вирішення цього актуального завдання можливо, в першу чергу, при використанні сучасних нанотехнологій та наноматеріалів. Серед останніх суттєві переваги, в тому числі, в порівнянні з відомими органічними фотосенсибілізаторами мають напівпровідникові квантово-розмірні структури (КРС) типу квантових точок (КТ). Тому пошук та дослідження ефективних напівпровідникових КТ, як принципово нового класу ФС для метода ФДТ є, безумовно, актуальним науковим завданням.

Слід відмітити переваги наноматеріалів в порівнянні з органічними фотосенсибілізаторами.

Мета та завдання наукового дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка методу і системи фотодинамічної терапії з використанням квантово-розмірних структур – напівпровідникових квантових точок у якості фотосенсибілізаторів для фотодинамічного ефекту.

Для вирішення вказаної мети були поставлені наступні завдання:

– обґрунтувати вибір фотосенсибілізаторів для метода фотодинамічної терапії на базі напівпровідникових квантово-розмірних структур;

– розробити модель кінетики процесів, які відбуваються при фотодинамічній терапії за участю напівпровідникових квантових точок та здійснити математичне моделювання процесів;

– провести експериментальні дослідження ефективності генерування синглетного кисню на основі модельної системи, що містить квантові точки як фотосенсибілізатор;

– базуючись на результатах експериментальних досліджень та теоретичних розрахунках обґрунтувати та здійснити вибір напівпровідникових квантових точок для фотодинамічної терапії;

– на основі отриманих результатів розробити метод і систему фотодинамічної терапії з використанням напівпровідникових квантово-розмірних структур як ефективних фотосенсибілізаторів.

Об'єкт дослідження – процеси генерації синглетного кисню в біологічному середовищі з напівпровідниковими квантово-розмірними структурами в процесі фотодинамічної терапії.

Предмет дослідження – метод та система фотодинамічної терапії з напівпровідниковими квантовими точками в якості фотосенсибілізаторів.

Методи дослідження. Теоретичні дослідження в роботі базуються на математичному моделюванні фотодинамічних процесів при ФДТ із застосуванням квантових точок за допомогою сертифікованих програмних пакетів. Експериментальні дослідження проводилися з використанням апробованих оптичних та електрохімічних методів, методик та апаратури.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в наступному:

– вдосконалено метод фотодинамічної терапії шляхом використання квантово-розмірних структур типу квантові точки (CdTe/TGA), що дозволяє суттєво покращити за рахунок підвищення виходу синглетного кисню як основного активного елемента метода ФДТ;

– вперше розроблено математичну модель кінетики процесів генерації синглетного кисню в біологічному середовищі з квантовими точками (CdTe/TGA) з врахуванням кінетики його взаємодії з гістидином, як «хімічною пасткою», що дало змогу теоретично обґрунтувати та відзначити ефективність використання квантових точок CdTe/TGA як фотосенсибілізатора у методі ФДТ;

– вперше з використанням методу «хімічних пасток» експериментально доведено генерацію синглетного кисню у модельній системі з квантовими точками (CdTe/TGA) для ФДТ та визначені основні параметри цього процесу, що дало можливість оцінити ефективність процесу генерації синглетного кисню у фотодинамічному процесі.

Практичне значення отриманих результатів полягає в наступному:

– отриманий патент на корисну модель № 87864 А61К 33/04, С09К 11/54, С09К 11/88: Фотосенсибілізатор для фотодинамічної терапії;

– результати роботи впроваджені у науковий процес у рамках науково-дослідної роботи д/б НДР 255-1 та при виконанні міжнародного проекту Українського науково-технологічного центру № 5067 в Харківському національному університеті радіоелектроніки (акт впровадження);

– результати роботи у частині використання наноматеріалів у якості ФС для ФДТ впроваджено у науково-дослідну роботу ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (акт впровадження);

– результати роботи впроваджені в навчальний процес Харківського національного університету радіоелектроніки при підготовці бакалаврів, спеціалістів і магістрів спеціальності «Біомедична інженерія» за курсами «Нанотехнології в біології та медицині», «Основи наукових досліджень», «Лабораторно-аналітична техніка» та «Біофізика» (акт впровадження).

Особистий внесок здобувача. Всі основні результати, які представляють суть роботи, наукове та практичне значення одержані автором самостійно. В роботах, які опубліковані в співавторстві результати здобувачки полягають в наступному: розробка математичних моделей процесів, які протікають при фотодинамічній терапії з участю квантово-розмірних структур – квантових точок в якості фотосенсибілізатора [16 – 24, 27]; дослідження спектральних характеристик квантових точок для виявлення найбільш придатних для фотодинамічної терапії [3, 5, 7, 9, 10]; експериментальне дослідження процесу генерації синглетного кисню квантовими точкам при фотодинамічних процесах [14, 15, 25, 26, 29 – 31].

Апробація результатів дисертаційної роботи. Основні положення і результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на двадцяти сімох загальноукраїнських та міжнародних конференціях і форумах і опубліковані у відповідних збірниках. А саме: на XIII – XVII Міжнародних молодіжних форумах «Радіоелектроніка та молодь в XXI столітті» (Харків, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013); XXXII – XXXVIII Міжнародних науково-практичних конференціях «Применение лазеров в медицине и биологии» (Гурзуф, 2009, Судак 2010, 2011, Ялта 2012), Річних сесіях з наукової ради НАН України з проблеми «Аналітична хімія». (Гурзуф 2010, 2012), 4th German-Ukrainian Symposium Physics and Chemistry of Nanostructures and Nanobiotechnology (Imenau, Germany, 2012), 3-ій – 6-ій Міжнародних наукових конференціях «Функциональная компонентная база наноэлектроники» (Харків 2010, 2011, 2012, 2013), 4-ій Міжнародній науково-технічній конференції «Сенсорна електроніка і мікросистемні технології» (Одеса, 2010), The 63rd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry (Prague, Czech Republic, 2012), 3rd International Conference “Nanobiophysics: Fundamental and Applied Aspects” (Kharkiv, 2013).

Публікації. З теми дисертації опубліковано 33 наукові праці, в тому числі 5 статей в наукових виданнях, що входять до переліку ДАК МОН України [2, 9, 24, 31-32], 27 – в матеріалах міжнародних конференцій [1, 3-8, 10-23, 25-30], 1 патент України на корисну модель [33].

Структура і обсяг роботи. Дисертаційна робота складається з вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг роботи складається з 110 сторінок основного тексту, 21 ілюстрації, 14 таблиць, список використаних джерел з 120 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтована актуальність теми дисертації, сформульовані мета та завдання наукового дослідження, викладена наукова новизна, практичне значення та реалізація результатів досліджень, наведені відомості про їх апробації, публікації та впровадження.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений аналітичному огляду медико-біологічних аспектів та методів терапії пухлинних захворювань. Розглянуті різновиди новоутворень та причини їх утворення. Наведений порівняльний аналіз злоякісних та доброякісних пухлин. Зроблено аналіз методів терапії пухлинних захворювань. Аналіз публікацій методів терапії пухлинних захворювань дозволив виділити основні методи терапії, такі як хірургія, хіміотерапія, радіотерапія, гормональне лікування. Кожен метод застосовується в залежності від типу пухлини, її локалізації і стадії захворювання, або використовується при комплексному лікуванні, коли застосовується декілька методів послідовно чи одночасно. Але у деяких випадках навіть комплексне лікування може бути неефективне та нашкодити хворому. Також існують протипоказання, наприклад, такі, як цукровий діабет, неможливість повністю видалити пухлину, зважаючи на особливість її локалізації, повтор процедури лікування. Також у випадку необхідності проведення складної хірургічної операції та наявності метастазування в інші внутрішні тканини та органи це може слугувати протипоказаннями. На основі порівняльного співставлення традиційних методів лікування з фотодинамічною терапією обґрунтована необхідність пошуку й застосування нового перспективного методу фотодинамічного лікування пухлинних захворювань. Наведені основні переваги цього методу, які передбачають його застосування в комбінації зі стандартними методами лікування, що підвищує ефективність лікування та якість життя. Також метод відзначається широкою галуззю застосування для різних видів захворювання завдяки локальності метода. Він має дуже вузький перелік протипоказань, що зумовлює застосування його навіть для хворих похилого віку.

Розглянуто основні механізми фотодинамічної дії в методі ФДТ, які полягають у наступному. Фотодинамічні реакції поділяються на два типи. До першого типу (I тип) відносять усі реакції, в яких відбувається пряма взаємодія збудженого фотосенсибілізатора з субстратом та утворення вільних радикалів, які потім взаємодіють з молекулярним киснем. У фотодинамічних реакціях другого типу (II тип), які відбуваються при ФДТ, перенос енергії здійснюється зі збудженого триплетного стану фотосенсибілізатора на молекулярний кисень. У біологічних системах утворюється синглетний кисень ($^1\text{O}_2$), який реагує з біомолекулами. Ця взаємодія призводить до апоптозу пухлинних тканин.

Проведено аналіз фотосенсибілізаторів, які використовуються в методі ФДТ. Розглянуті основні властивості наноматеріалів, які можуть бути застосовані в медицині, зокрема, в якості фотосенсибілізаторів для метода

фотодинамічної терапії. Наведені галузі застосування фотосенсибілізаторів, та основні недоліки, які спричиняють перешкоди для вдосконалення метода ФДТ. До недоліків різних типів ФС відносять: складності при виготовленні, підвищена чутливість до світла зберігається до 2-3 місяців, невисока вибірковість накопичення в пухлинних тканинах, висока вартість. Наведені основні вимоги до ФС для використання їх в методі ФДТ та механізм поглинання фотосенсибілізатора пухлинними клітинами.

Роль синглетного кисню $^1\text{O}_2$ в методі фотодинамічної терапії є однією з найголовніших при руйнуванні пухлини, оскільки $^1\text{O}_2$ є основним агентом, що *in situ* здійснює деструкцію злоякісної пухлини. Розглянуто основні фізико-хімічні властивості синглетного кисню, методи його утворення та детектування. Оцінка кількісних показників генерації синглетного кисню є важливим показником при підборі параметрів та матеріалів для метода ФДТ.

На підставі проведеного аналізу зроблено висновок про актуальність пошуку нових ефективних фотосенсибілізаторів – напівпровідникових наноматеріалів для фотодинамічної терапії.

Другий розділ присвячений розробці фізико-хімічної моделі процесів, які відбуваються при проведенні фотодинамічної терапії. Для оцінки кількісних показників одного з найважливіших компонентів метода – вмісту синглетного кисню, що генерується у реакціях електронно-збудженого ФС з молекулярним киснем, використовували метод «хімічних пасток». Даний метод дозволяє кількісно, з достатньо високою точністю, а також в умовах *in situ*, визначити наявність $^1\text{O}_2$ в модельній системі.

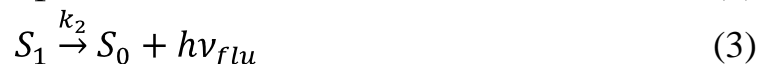
Для оцінки коректності використання методу «хімічних пасток» необхідно розробити модель процесу, запропонувати відповідні схеми реакцій та кінетичні рівняння для концентрації реагентів та продуктів реакцій.

В нашому випадку фотодинамічних процесів з участю «хімічних пасток» для реєстрації синглетного кисню була запропонована система фізико-хімічних рівнянь (1-7), що описує відповідні процеси.

Поглинання фотонів від джерела світла фотосенсибілізатором в основному синглетному стані S_0 призводить до його переходу у синглетний збуджений стан S_1 (1):



Зі збудженого синглетного стану молекула фотосенсибілізатора може перейти або у триплетний стан (2), або в основний стан з емісією фотона флуоресценції ($h\nu_{flu}$): (3):



Конкуренція цих процесів визначається співвідношенням констант швидкості k_1 і k_2 .

Основний стан молекули кисню – це триплетний (або бірадикальний) стан 3O_2 . Для утворення набагато більш реакційно активного синглетного стану 1O_2 необхідні додаткові джерела енергії. У даному випадку таким джерелом енергії, що виділяється при взаємодії фотосенсибілізатора у триплетному стані з молекулою 3O_2 є так звана Т-Т рекомбінація (4).



Конкуренцію цьому процесу, що звичайно протікає з високою імовірністю (тобто, швидкістю) завдяки однакової мультиплетності часток, що рекомбінують, може скласти процес (5) – перехід фотосенсибілізатора з триплетного в основний синглетний стан, що супроводжується емісією фосфоресценції ($h\nu_{ph}$):



Але імовірність такого процесу при нормальних умовах є суттєво меншою, ніж (4), за рахунок низької швидкості цього процесу, тому його внесок можна не приймати до уваги.

Для детектування 1O_2 , який утворюється в реакції (4), запропоновано використання методу «хімічних пасток». Ефективною пасткою 1O_2 є деякі амінокислоти, особливо гістидин. Присутність гістидину у модельній системі у достатній кількості може приводити до утворення трансанулярної перекиси (GO_2), яка в реакції (7) взаємодіє з RNO (індикатором реакції гістидина з синглетним киснем), що призводить до його знебарвлення на довжині хвилі 440 нм, тобто необоротного уводу RNO з системи. Реакції (6) – (7) відображають процес реєстрації генерації 1O_2 .



У наведених рівняннях: S_0 , S_1 , T – основний, збуджений синглетний та триплетний стани ФС, відповідно; 3O_2 , 1O_2 – основний і синглетний стани кисню, відповідно; GO_2 – трансанулярна перекис; RNO – р-нітрозодиметиланілін; G – гістидин, k_{0-6} – константи швидкості відповідних процесів; P – продукти реакції.

На основі наведеної схеми процесів у системі з синглетним киснем можна побудувати відповідні кінетичні рівняння процесів (тобто надати математичну модель процесів) (8) – (13):

$$\frac{d[S_0]}{dt} = -k_0[S_0] + k_2[S_1] + k_3[T][^3O_2], \quad (8)$$

$$\frac{d[S_1]}{dt} = k_0[S_0] - k_1[S_1] - k_2[S_1], \quad (9)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = k_1[S_1] - k_3[T][^3O_2] - k_4[T], \quad (10)$$

$$\frac{d[^1O_2]}{dt} = k_3[T][^3O_2] - k_5[^1O_2][G], \quad (11)$$

$$\frac{d[G]}{dt} = -k_5[^1O_2][G], \quad (12)$$

$$\frac{d[RNO]}{dt} = -k_6[GO_2][RNO]. \quad (13)$$

Розрахунки наведеної системи диференціальних рівнянь, з відповідними початковими умовами, виконувалися в програмному пакеті COMSOL Reaction Engineering Lab 3.5a, а також у Mathematica 5. В результаті комп'ютерного моделювання були отримані графіки залежностей відповідних концентрацій від часу.

Приймаючи до уваги, що для утворення синглетного кисню потрібна достатня кількість молекулярного кисню, були досліджені фотодинамічні реакції при різних концентраціях 3O_2 (рис. 1) за участю в системі квантових точок в якості ФС.

Аналізуючи отримані графіки (рис. 1), потрібно відзначити, що в момент виснаження 3O_2 (крива 2) генерація синглетного кисню починає зменшуватися, що, в свою чергу, підтверджує внутрішній фотодинамічний процес переходу триплетного стану в синглетний. Порівняння рис. 1 а та рис. 1 б показує, що більша концентрації кисню, збільшує як концентрацію синглетного кисню, так і часовий проміжок, коли його генерація є вірогідною. Останнє є дуже важливим в реальних умовах ФДТ.

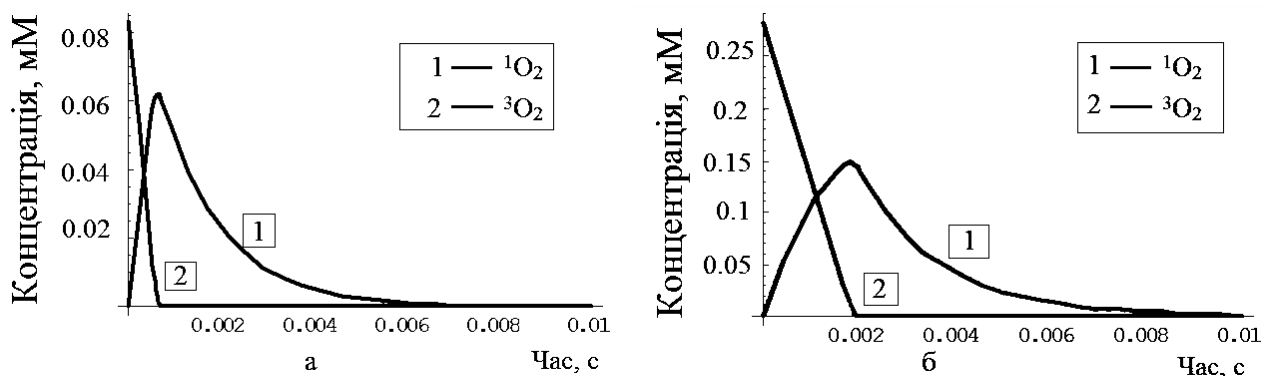


Рис. 1. Генерація синглетного кисню у системі з КТ
а – концентрація 3O_2 83 мкМ, б – концентрація 3O_2 250 мкМ

Також збільшення концентрації молекулярного кисню в системі збільшує час взаємодії синглетного кисню з гістидином (рис. 2 а, б).

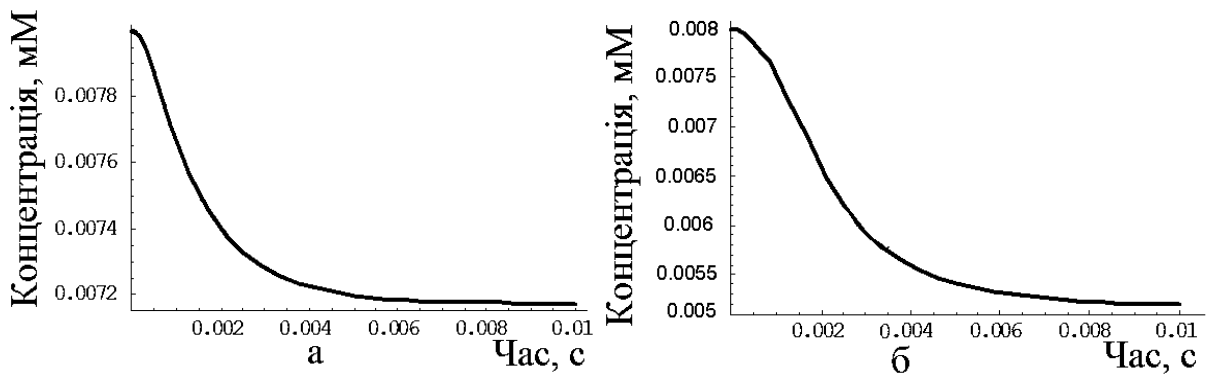


Рис. 2. Концентраційна кінетика гістидину при різних концентраціях O_2 : а – концентрація 3O_2 83 мкМ, б – концентрація 3O_2 250 мкМ

Генерацію синглетного кисню в методі «хімічних пасток» можна фіксувати зниженням концентрації *RNO* (зменшення полоси поглинання на 440 нм). Для підтвердження можливості використання КТ у якості фотосенсибілізаторів цей процес досліджувався за участю КТ типу CdTe, CdS. Підтвердженням цього служить витрачання *RNO* (рис. 3). За результатами моделювання можна зробити висновок, що саме продукти реакції (б) (трансанулярна перекис, що утворюється при взаємодії синглетного кисню і гістидину) призводить до знебарвлення *RNO*.

На графіку (рис. 4) наведений процес генерації трансанулярної перекиси у модельній системі з квантовими точками.

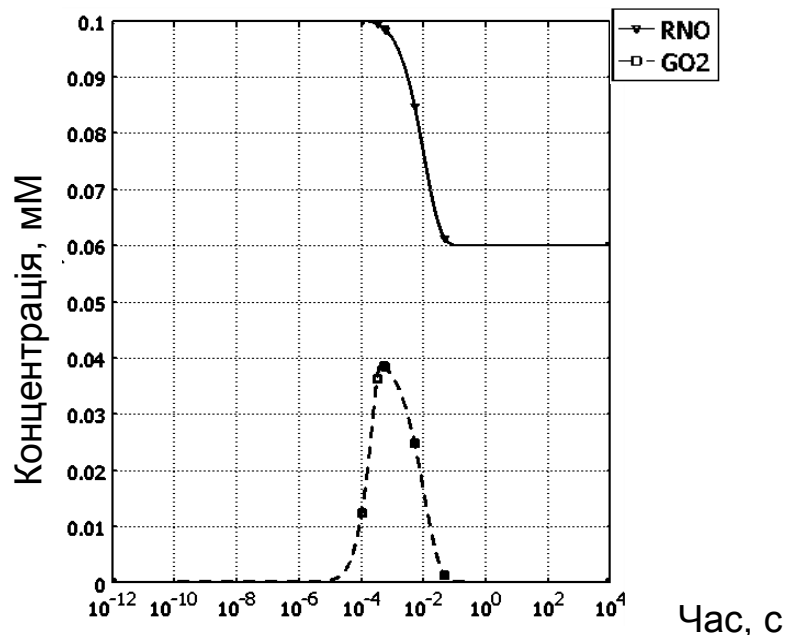


Рис. 3. Концентраційна кінетика процесів генерації трансанулярної перекиси (GO_2) та знебарвлення речовини *RNO* у системі з квантовими точками CdTe

У результаті вироблення синглетного кисню процес утворення трансанулярної перекиси припиняється. Це свідчить про наявність синглетного кисню та його взаємодію з гістидином, і спричиняє утворення трансанулярної перекиси. Найважливішим в цьому моделюванні було підтвердження генерації синглетного кисню квантовими точками (CdTe, CdS), які використовувались як фотосенси-

білізатор для ФДТ. Результати моделювання зіставляли з експериментальним дослідженнями модельних систем, що проведені в третьому розділі.

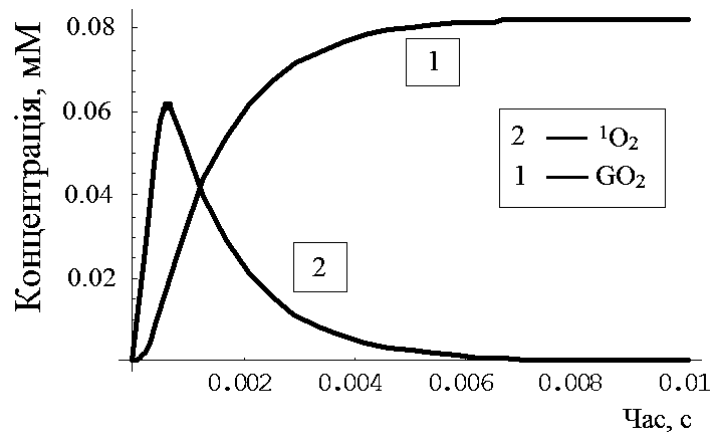


Рис. 4. Концентраційна кінетика процесів генерації синглетного кисню (2) та відповідної зміни трансанулярної перекиси (1) у системі з квантовими точками CdTe

Як свідчить аналіз отриманих результатів (рис. 3-4), квантові точки можуть бути використані для генерації синглетного кисню в методі ФДТ. Для визначення параметрів КТ, які найбільш відповідають вимогам ФДТ необхідно провести відповідні розрахунки. Для цього був проведений розрахунок діаметру КТ, що здійснювався за формулами¹ (14) для CdTe і (15) для CdS:

$$d = (9.8127 \cdot 10^{-7}) \lambda^3 - (1.7147 \cdot 10^{-3}) \lambda^2 + (1.0064) \lambda - 194.84, \quad (14)$$

$$d = (-6.6521 \cdot 10^{-8}) \lambda^3 + (1.9557 \cdot 10^{-4}) \lambda^2 - (9.2352 \cdot 10^{-2}) \lambda + 13.29, \quad (15)$$

де d – діаметр КТ, нм;

λ – довжина хвилі першого абсорбційного піку КТ, нм.

Для визначення молярної концентрації (C) КТ використовували закон Бугера-Ламберта-Бера

$$A = \varepsilon CL, \quad (16)$$

де A – оптична густина першого абсорбційного піку поглинання зразка, що досліджується;

ε – коефіцієнт екстинкції наночасток, $\text{см}^{-1}\text{M}^{-1}$;

L – геометричні розміри кювети дорівнює 1 см.

Отже звідси, молярна концентрація дорівнює:

$$C = \frac{A}{\varepsilon L}. \quad (17)$$

Для розрахунку коефіцієнту екстинкції ε квантових точок КТ типу CdTe (18), CdS (19) використовували апроксимаційні залежності:

$$\varepsilon = 3450E_g d^{2.4}, \quad (18)$$

¹W. William Yu Experimental Determination of the Extinction Coefficient of CdTe, CdSe, and CdS Nanocrystals / W. William Yu, Lianhua Qu, Wenzhuo Guo, and Xiaogang Peng // Chem. Mater. – 2003. – № 15. – P. 2854-2860

$$\varepsilon = 5500E_g d^{2.5}, \quad (19)$$

де $E_g = \frac{hc}{\lambda}$ – ширина забороненої зони КТ, еВ; h – стала Планка.

Із (17) концентрація напівпровідникових КТ у зразку дорівнює

$$C = \frac{A}{\varepsilon}. \quad (20)$$

Результати розрахунків концентрації для зразків КТ, що досліджено в роботі, наведені в таблиці 1.

У **третьому розділі** наведені та обґрунтовані результати експериментальних досліджень квантово-розмірних структур – напівпровідникових квантових точок.

Дослідження спектральних характеристик квантових точок дозволяє обирати необхідну довжину хвилі для їх збудження, тип та діаметр квантових точок для конкретизації застосування їх у методі фотодинамічної терапії. Дослідження спектрів проводили за допомогою спектрофотометра OceanOptics QE 65000 і відповідною апаратурою для збудження та реєстрації світла (рис. 5).

Таблиця 1

Результати розрахунків досліджуваних зразків

Зразок, №	Тип КТ	Оболонка	d, нм	$\lambda_{\text{погл}},$ нм	$\lambda_{\text{люм}},$ нм	$A_{\text{погл макс}}$	$C \cdot 10^{-6},$ М	$E_g,$ еВ
N1	CdTe	TGA	4,34	650	675	0,3	1,39	1,9
N2	CdTe	TGA	3,12	540	565	0,19	1,56	2,3
N3	CdTe	TGA	3,4	570	620	0,21	1,46	2,17
N4	CdS	L-cysteine	1,6	326	520	0,71	9,64	3,8
N5	CdS	L-cysteine	2,3	364	535	0,41	2,53	3,4
N6	CdS	L-cysteine	2,8	381	590	0,48	2,02	3,25

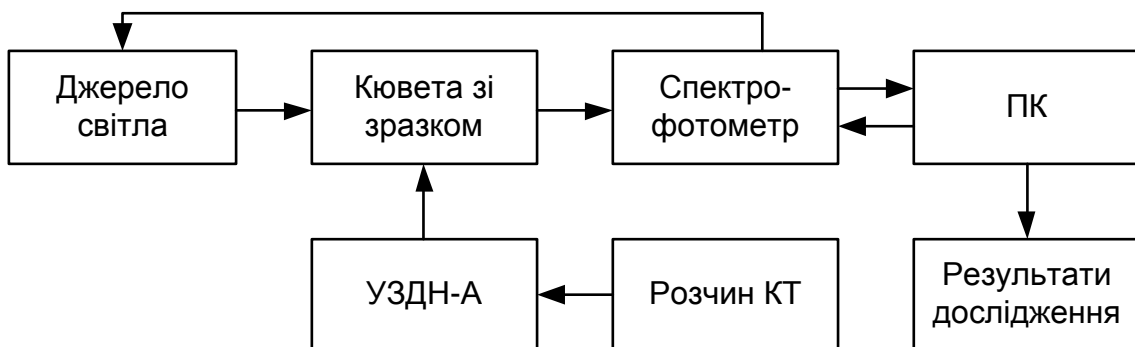


Рис. 5 – Структурна схема експериментальної установки

Досліджувалися зразки з квантовими точками CdTe/TGA (тиогликолива кислота) та CdS/L-cysteine (стабілізатор, аліфатична амінокислота). Зразки (2мл) у водному розчині розташовували в кюветі для оптичного дослідження, збудження проводили світлом ксенонової лампи. Реєстрацію та обробку спектрів

відповідних зразків проводили за стандартними методиками і програмним забезпеченням, реалізованим у вказаному спектральному обладнанні.

Результати спектральних досліджень наведені на рис. 6, 7. Використовуючи отримані спектри поглинання та люмінесценції квантових точок типу CdTe/TGA (рис. 6а, 7а) та CdS/L-cysteine (рис. 6б, 7б), розраховали діаметр зразків за формулами (14, 15), наведеними у розділі 2. Результати розрахунків наведені в таблиці 1.

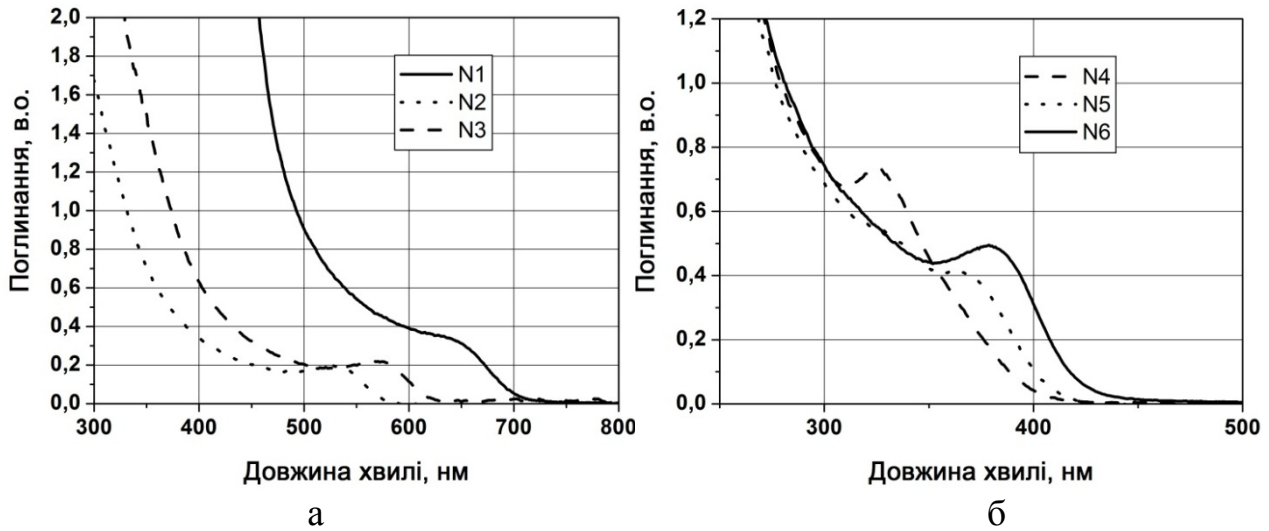


Рис. 6. Спектри поглинання (у відносних одиницях, в.о.) водного розчину КТ а) CdTe/TGA; б) CdS/L-cysteine

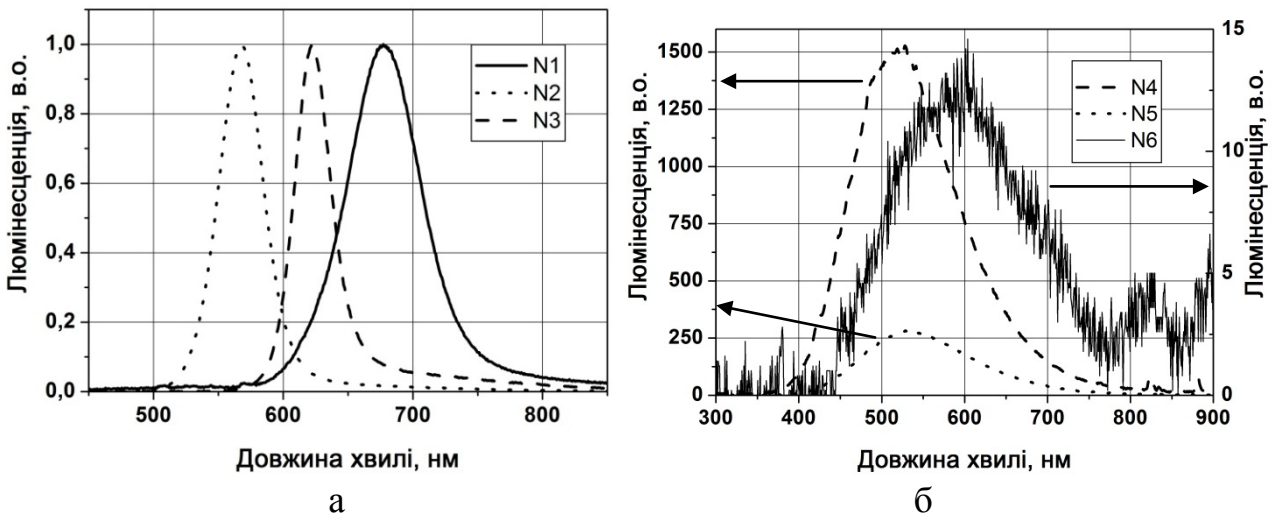


Рис. 7. Спектри люмінесценції водного розчину КТ а) CdTe/TGA; б) CdS/L-cysteine

Проведені розрахунки та отримані значення діаметрів зразків квантових точок (табл.1), що досліджувалися, дозволяють зробити висновок, що CdS/L-cysteine (N4, N5, N6) мають малу довжину хвилі поглинання, що неприпустимо при фотодинамічній терапії, зважаючи на те, що ці значення знаходяться не в діапазоні прозорості біотканин.

Спектри люмінесценції модельних систем з квантовими точками, що досліджені у роботі, необхідні при проведенні попередніх дослідницьких заходів

до здійснення фотодинамічної терапії, з метою детектування, точного місцезнаходження ураженої клітини та оптимізації складу і розташування лазерного обладнання при ФДТ.

Аналіз отриманих спектрів поглинання (рис. 6а) показує, що довжина хвилі максимуму поглинання обраних нами квантових точок знаходиться у зоні найбільшої прозорості тканин. Це дозволяє проводити ефективне оптичне збудження квантових точок. Аналіз спектрів люмінесценції (рис. 7а) дає змогу обрати найбільш придатний розмір КТ, що дозволяє реєструвати спектр люмінесценції КТ, адсорбованих на пухлині, з найменш можливими витратами.

Проведені експериментальні спектральні дослідження виявлення синглетного кисню методом «хімічних пасток», використовуючи дані роботи². Ці дослідження дозволяють більш детально вивчити механізм генерації синглетного кисню обраними квантовими точками для подальшого їх застосування в методі ФДТ.

Нашою задачею було визначити, чи обумовлено знебарвлення *RNO* результатом генерації синглетного кисню та його взаємодії з гістидином (рис. 8-10).

Для підтвердження результатів математичного моделювання, що проведено у другому розділі, проведено спектральне дослідження розчину №1 50 мкМ *RNO* у фосфатному буфері. Як показано на рис. 8 (1), процес знебарвлення *RNO* не починається в випадку відсутності ФС, на що вказує незмінність спектру поглинання розчину навіть при тривалому (60 хвилин) опроміненні лазером (Lasever LSR532NL, $\lambda = 532$ нм).

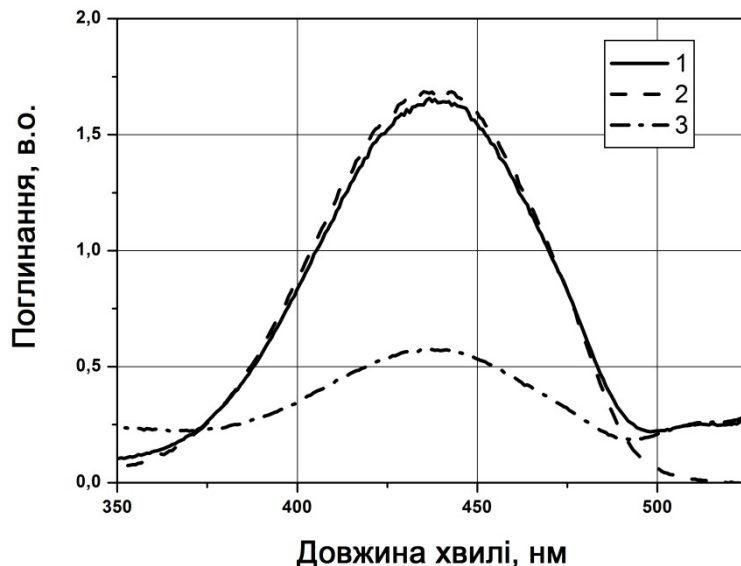


Рис. 8. Спектр поглинання *RNO*: 1 – розчин №2 без ФС до опромінення; 2 – розчин №2 без ФС після опромінення лазером ($\lambda=532$ нм) протягом 60 хв.; 3 – розчин №1 з ФС після опромінення лазером ($\lambda=532$ нм) протягом 60 хв

При цьому не відбуваються фотодинамічні процеси, не спостерігається генерація синглетного кисню, отже, не утворюється трансанулярна перекис. Як результат, знебарвлення *RNO* не відбувається.

²Kraljic I. A New Method for the Detection of Singlet Oxygen in Aqueous Solutions / Kraljic I., Mohsni S. Et. // Photochemistry and Photobiology. – 1978. – Vol. 28. – P. 577-581.

Наступною нашою задачею було проведення реєстрації генерації синглетного кисню методом «хімічних пасток», що включає в себе реєстрацію спектра поглинання *RNO*; сутність метода наведена нижче. В розчин (№2) 47 мкМ *RNO* у фосфатному буфері (рН 6.98) додавали 10 мМ гістидина, що є селективним акцептором синглетного кисню.

Принцип методу «хімічних пасток» для реєстрації генерації синглетного кисню полягає в наступному: зразок розчину (гістидин, ФС, р-нітрозодиметиланілін) розташовують в кюветі (1x1x5 см). ФС, що знаходився в розчині, збуджували лазерним опроміненням на довжині хвилі 532 нм. Часом опромінення лазером варіювали, потім лазер вимикали і реєстрували спектр поглинання спектрофотометром при опроміненні тестового розчину світлом дейтерієво-галогенової лампи.

На рис. 9 наведено результати експериментальних досліджень для розчину №2 до та після лазерного опромінення протягом 80 хв.

При опроміненні зразка (розчин №2) лазером тривалістю 20 хвилин (рис.10) знебарвлення *RNO* проходило повільно, внаслідок чого була збільшена потужність лазерного випромінювання в 2 рази. Як видно зі спектрів поглинання (рис. 10, крива 5) після підвищення потужності швидкість знебарвлення *RNO* зросла – кількість синглетного кисню збільшилась, тобто зросло споживання гістидина, що сприяло утворенню більшої кількості трансанулярної перекиси.

Згідно рис. 10 напівпровідникові квантові точки CdTe/TGA можуть бути використані як фотосенсибілізатори для генерації синглетного кисню в методі ФДТ. Останнє експериментально та теоретично доведено при застосуванні метода «хімічних пасток» за рахунок знебарвлення р-нітрозодиметиланіліну.

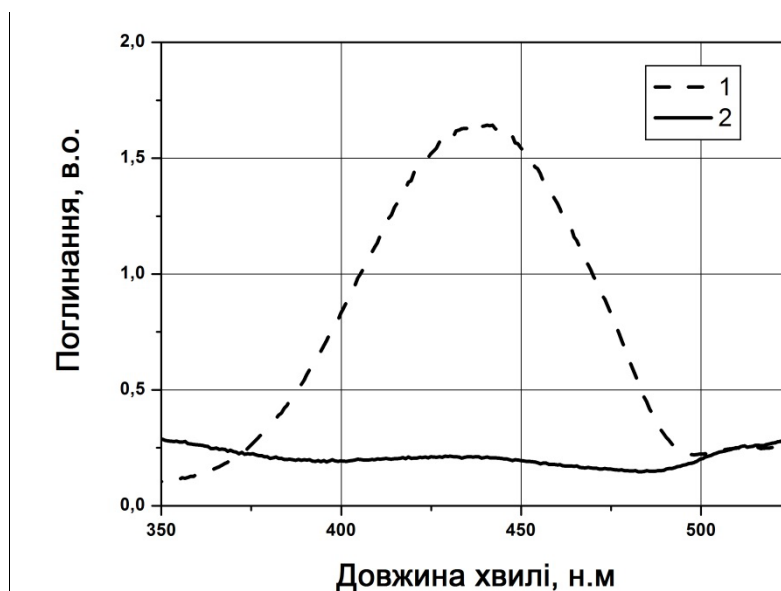


Рис. 9. Спектр поглинання розчину №2: 1 – до опромінення лазером; 2 – після опромінення лазером протягом 80 хв.

Зіставлення результатів модельних експериментів запропонованої системи процесів при ФДТ, які наведені у другому розділі, з результатами експериментальних спектральних досліджень дозволяє зробити висновок про виявлення можливості й ефективності використання напівпровідникових квантових точок генерувати синглетний кисень у методі ФДТ.

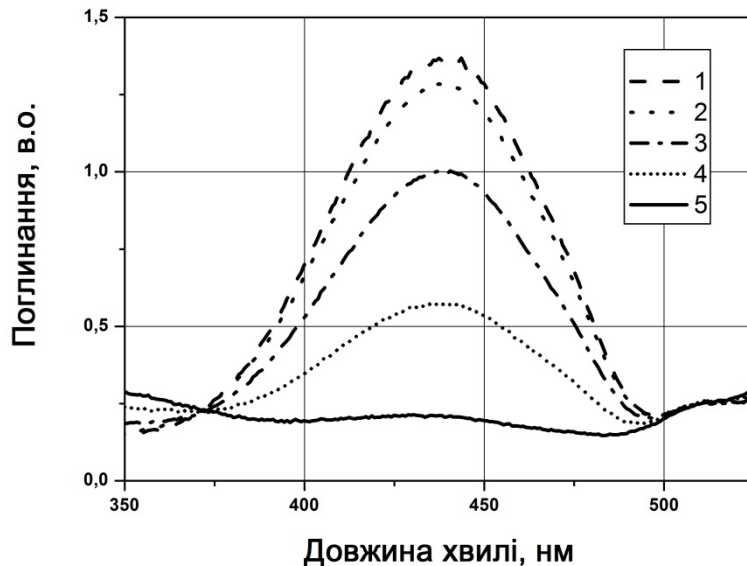


Рис. 10. Спектри поглинання зразка розчину № 2 після опромінення лазером протягом: 20(1), 30(2), 40(3), 60(4), 80(5) хв.

У **четвертому розділі**, базуючись на проведених у роботі дослідженнях, розроблена система для ФДТ при використанні напівпровідникових квантових точок (рис.11). Основними блоками системи, відповідно до рис.11, становлять наступні.

1. «Тест система». Цей блок призначений для перевірки працездатності усіх необхідних компонентів (лазер, спектрофотометр, світловоди), перевірки ФС (квантові точки) на здатність генерувати синглетний кисень методом «хімічних пасток». У методі «хімічних пасток» у зразку, до якого входять фосфатний буфер, квантові точки CdTe, гістидин, RNO (р-нітрозодиметиланілін), при його збудженні лазером на відповідній довжині хвилі, відбуваються процеси, під час яких RNO змінює свій спектр поглинання.

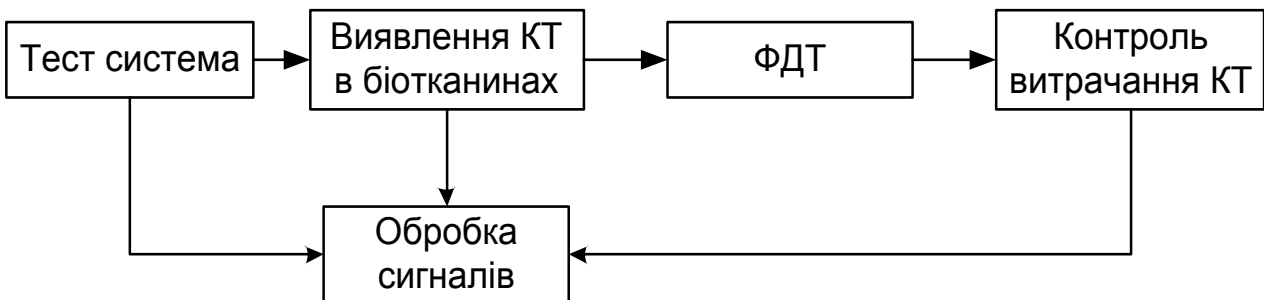


Рис. 11. Система фотодинамічної терапії

Ця зміна спектру RNO підтверджує генерацію синглетного кисню, та спроможність ФС, що використовували (напівпровідникові КТ), генерувати синглетний кисень.

2. «Обробка сигналів». Цей блок призначений для реєстрації спектрів поглинання, обробки за допомогою спектрофотометра та виводу у вигляді характеристик спектрів поглинання чи люмінесценції.

3. Блок «Виявлення КТ в біотканинах» призначений для реєстрації люмінесценції ФС (квантових точок), що накопичилися в осередку ураження

онкозахворення, що необхідно для відповідного розташування системи генерації та вводу оптичного (лазерного) сигналу *in situ*.

4. «ФДТ». Цей блок призначений для проведення сеансу фотодинамічної терапії з метою руйнування пухлинних тканин *in situ* з використанням напівпровідникових квантових точок.

5. Блок «Контроль витрачання КТ» призначений для перевірки наявності КТ в місці знаходження пухлини, та підтвердження знищення пухлинних тканин.

Отримані данні використовують при проведенні терапії відповідно до поставленої задачі.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена розробці методу і системи фотодинамічної терапії з використанням в якості фотосенсибілізаторів напівпровідникових квантових точок CdTe/TGA. Основні висновки за результатами проведених у роботі досліджень полягають у наступному.

1. Проведений аналітичний огляд методів терапії пухлинних захворювань, а також наведені порівняльні характеристики традиційних методів з методом фотодинамічної терапії, де відзначені переваги ФДТ. Зроблено огляд використовуваних у методі ФДТ органічних фотосенсибілізаторів і наведено їх переваги і недоліки. До цих недоліків можна віднести складності при їх синтезі, мала фотостабільність, невисока вибірковість накопичення в пухлинних тканинах.

2. Досліджені властивості напівпровідникових квантових точок CdTe з покриттям TGA (тіогліколіва кислота), з метою з'ясування можливості їх використання у якості фотосенсибілізаторів у методі ФДТ.

3. Розроблена математична модель та проведено математичне моделювання кінетики фотодинамічних процесів, що дозволило дослідити генерацію синглетного кисню при використанні методу «хімічних пасток» за участю напівпровідникових квантових точок в біологічному середовищі.

4. Проведені експериментальні роботи з напівпровідниковими квантовими точками в оболонці і «хімічними пастками». Порівняні результати експериментальних досліджень та моделювання; показано, що напівпровідникові квантові точки CdTe/TGA є ефективними генераторами синглетного кисню і можуть використовуватися як фотосенсибілізатори в методі фотодинамічної терапії завдяки характерному спектру поглинання та його максимуму в області найбільшої прозорості тканин.

5. На основі проведених досліджень запропоновано використання в якості фотосенсибілізаторів в методі ФДТ напівпровідникових квантових точок CdTe/TGA; розроблені метод і система фотодинамічної терапії із застосуванням наноматеріалів, а саме напівпровідникових квантових точок CdTe/TGA.

Таким чином, за результатами роботи можна зробити узагальнюючі висновки, що мета роботи досягнена, а її завдання вирішені; використання наноматеріалів – напівпровідникових квантових точок для фотодинамічної терапії – можна вважати одним з найперспективніших напрямків подальшого розвитку метода ФДТ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Березовская И.В. Метод фотодинамической диагностики и терапии в современных биомедицинских задачах / И.В. Березовская // Материалы XIII Международного молодежного форума «Радиоэлектроника и молодёжь в XXI веке». Ч 1. – Харьков: ХНУРЭ. – 2009. – С. 246.
2. Березовская И.В. Система фотодинамической терапии и диагностики / И.В. Березовская // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2009. – 3/4 (39). – С. 17-20.
3. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Нанотехнологии в методе фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // Материалы XXXII международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». – Гурзуф. – 2009. – С. 180-182.
4. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Применение нанотехнологий в фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // VIII Всеукраїнська науково-технічна конференція «Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів». Тези наукових доповідей. – Кременчук: КДУ ім. Михайла Остроградського. – 2009. – С. 124-125.
5. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Наноматериалы для фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // IX Харківська конференція молодих науковців «Радіофізика, електроніка, фотоніка та біофізика». Збірник анотацій. – Харків. – 2009. – С. 61.
6. Березовская И.В. Внутренние механизмы фотодинамической терапии / И.В. Березовская // Материалы XIV Международного молодежного форума «Радиоэлектроника и молодёжь в XXI веке». Ч 1. – Харьков: ХНУРЭ. – 2010. – С. 373.
7. Березовская И.В. Применение квантовых точек в аналитических задачах, при диагностике и терапии онкологических заболеваний / И.В. Березовская, Н. Н. Рожицкий // Річна сесія з наукової ради НАН України з проблеми «Аналітична хімія». – Гурзуф. – 2010. – С. 69.
8. Березовская И.В. Возможности использования полупроводниковых квантовых точек в качестве детекторов нанофотонных сенсоров / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // 4-та Міжнародна науково-технічна конференція «Сенсорна електроніка і мікросистемні технології» (СЕМСТ-4): тези доповідей. – Одеса: Астропринт. – 2010. – С. 117.
9. Березовская И.В. Спектроскопические исследования свойств квантово-размерных структур для метода фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Ю.Т. Жолудов // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2010. – 4/5 (46). – С. 56-59.
10. Березовская И.В. Полупроводниковые квантовые точки для фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // 3-я Международная научная конференция «Функциональная компонентная база микро-, опто- и наноэлектроники». Сборник научных трудов. – Харьков: ХНУРЭ. – 2010. – С. 335.
11. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Исследование эффективности квантовых точек для генерации синглетного кислорода / И.В. Березовская,

Н.Н. Рожицкий // Материалы 34 международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». – Судак. – 2010. – С.232.

12. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Полупроводниковые квантовые точки как эффективный элемент ФДТ / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // Материали та програма науково-технічної конференції «Фізика, електроніка, електротехніка». – Суми: Сумський державний університет. – 2011. – С.81.

13. Березовская И.В. Синглетный кислород, как показатель эффективности фотодинамической терапии / И.В. Березовская // Материалы XV Международного молодежного форума «Радиоэлектроника и молодёжь в XXI веке». Ч 1. – Харьков: ХНУРЭ. – 2011. – С. 235.

14. Березовская И.В. Эффективность квантовых точек для генерации синглетного кислорода / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // 4-я Международная научная конференция «Функциональная компонентная база микро-, опто- и наноэлектроники». Сборник научных трудов. – Харьков: ХНУРЭ. – 2011. – С. 248-249.

15. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Исследование процессов ФДТ с использованием метода регистрации синглетного кислорода / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // Материалы XXXIV международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». – Судак. – 2011. – С. 144.

16. Iryna V. Berezovska, Mykola M. Rozhitskii Study of Mechanisms of Singlet Oxygen Generation by Energy Transfer Processes from Excited Quantum Dots // Luminescence. The journal of biological and chemical luminescence. Abstract of the 17th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence. – 2012. – 27. – С. 100.

17. Березовская И.В. Участие синглетного кислорода при моделировании процессов в фотодинамической терапии/ И.В. Березовская // XVI Международный молодежный форум «Радиоэлектроника и молодёжь в XXI веке». Сб. Материалов форума. Т 1. – Харьков: ХНУРЭ. – 2012. – С. 300-301.

18. Iryna V. Berezovska, Mykola M. Rozhitskii Modeling Processes in Photodynamic Therapy with the Participation of Singlet Oxygen // The 63rd annual meeting of the international society of electrochemistry.

19. Березовская И.В. Моделирование фотодинамических процессов с участием синглетного кислорода / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // Річна сесія з наукової ради НАН України з проблеми «Аналітична хімія» НАН України. – Гурзуф. – 2012. – С. 19.

20. I. V. Berezovska, M.M. Rozhitskii Chemical traps of singlet oxygen as a method of investigation of mechanism of photodynamic therapy// Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, Vol 9, Suppl 1, August 2012, s35 (104).

21. I. V. Berezovska, M. M. Rozhytskii Theoretical studies of photodynamic therapy kinetics with semiconductors nanomaterials as photosensitizers // 4th German-Ukrainian Symposium Physics and Chemistry of Nanostructures and Nanobiotechnology, Ilmenau, Germany.-2012, p. 124.

22. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Полупроводниковые квантовые точки как источник генерации синглетного кислорода в фотодинамической

терапии/ И.В. Березовская, Н. Н. Рожицкий // 5-я Международная научная конференция «Функциональная компонентная база нанoeлектроники». Сборник научных трудов. – Харьков: ХНУРЭ. – 2012. – С. 77-80.

23. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Применимость полупроводниковых квантовых точек в методе фотодинамической терапии// Материалы XXXVIII международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». – Ялта. – 2012. – С. 149-150.

24. Березовская И.В. Моделирование процессов с участием синглетного кислорода в фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2012. – 1/5(55). – С.4-7.

25. Березовская И.В. Влияние длительности лазерного излучения на генерацию синглетного кислорода в фотодинамической терапии/ И.В. Березовская // Материалы XVII Международного молодежного форума «Радиоэлектроника и молодёжь в XXI веке». Сб. материалов форума. Т 1. – Харьков: ХНУРЭ. – 2013. – С. 182-183.

26. Березовская И.В. Полупроводниковые квантовые точки в фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Е.М. Белаш, Н.Н. Рожицкий // II Міжнародна науково-практична конференція «Напівпровідникові матеріали, інформаційні технології та фотовольтаїка». Тези наукових доповідей. – Кременчук: КДУ ім. Михайла Остроградського. – 2013. – С. 156

27. I. V. Berezovska, M. M. Rozhytskii Nanomaterial sin photodynamictherapy // Abstract. Book of participants of the International Summer Schol and International research and practice conference: Nanotechnology and nanomaterials. – Lviv: Eurosvit, 2013. P.419.

28.I. V. Berezovska, M. M. Rozhytskii Theoretical studies of kinetics of photodynamic processes using semiconductor nanomaterials quantum dots as photosensitizers // 23rd International Crimean Conference Microwave and Telecommunication Technology. – Sevastopol. – 2013. – P. 804-805

29. Березовская И.В., Рожицкий Н.Н. Использование наноматериалов в методе фотодинамической терапии/ И.В. Березовская, Н. Н. Рожицкий // 6-я Международная научная конференция «Функциональная компонентная база нанoeлектроники». Сборник научных трудов. – Харьков: ХНУРЭ. – 2013. – С. 94-97.

30. Berezovska I.V., Rozhytskii M.M. Semiconductor quantum-dimentional structures for photodynamic therapy / 3rd international conference “Nanobiophysics: fundamental and applied aspects”, book of abstracts. – Kharkiv. – 2013. – P. 107

31. Березовська І.В. Дослідження генерації синглетного кисню з використанням хімічних пасток в методі фотодинамічної терапії/ І.В. Березовська, О.М. Білаш, М.М. Рожицький // Системи обробки інформації. – 2013. Вип. 2(109) – С. 252-255.

32. Березовская И.В. Химические ловушки синглетного кислорода как метод исследования механизмов в фотодинамической терапии / И.В. Березовская, Н.Н. Рожицкий, Е.М. Белаш // Журнал Нано– та Електронної Фізики.– 2013.– Том 5 № 2.– С. 03046-1 – 03046-3.

33. Пат. 87864 А61К 33/04, С09К 11/54, С09К 11/88 Фотосенсибілізатор для фотодинамічної терапії / Березовська І.В., Білаш О.М., Рожицький М.М.; власник Харківський національний університет радіоелектроніки; заявл. 30.07.2013; опубл. 25.02.2014, бюл. № 4/2014.

АНОТАЦІЇ

Березовська І.В. Метод та система фотодинамічної терапії на базі напівпровідникових квантово-розмірних структур. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи. – Харківський національний університет радіоелектроніки, Харків, 2014.

Робота присвячена актуальній проблемі – підвищенню якості фотодинамічної терапії шляхом використання наноматеріалів – квантових точок, як ефективних фотосенсибілізаторів. В роботі вперше проведено математичне моделювання процесів, які відбуваються при ФДТ за участю наноматеріалів, що дозволило визначити та обґрунтувати оптимальні параметри для використання квантових точок з метою генерації синглетного кисню в методі фотодинамічної терапії. Також вперше досліджена генерація синглетного кисню в модельній системі для ФДТ при використанні квантових точок методом «хімічних пасток», це є важливим при оцінці ефективності методу ФДТ. Розроблені метод і система фотодинамічної терапії із застосуванням наноматеріалів, а саме напівпровідникових квантових точок CdTe/TGA.

Ключові слова: дослідження спектроскопічні, напівпровідникові квантові точки, квантово-розмірна структура, пухлина, кисень синглетний, терапія фотодинамічна, фотосенсибілізатор.

Березовская И.В. Метод и система фотодинамической терапии на базе полупроводниковых квантово-размерных структур. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 – биологические и медицинские приборы и системы. – Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков, 2014.

Работа посвящена актуальной проблеме – повышению качества фотодинамической терапии путем использования наноматериалов – квантовых точек, как эффективных фотосенсибилизаторов. В работе впервые проведено математическое моделирование процессов, происходящих при ФДТ с участием наноматериалов, что позволило определить и обосновать оптимальные параметры для использования квантовых точек с целью генерации синглетного кислорода в методе фотодинамической терапии. Также впервые исследована генерация синглетного кислорода в модельной системе для ФДТ при использовании квантовых точек методом «химических ловушек», что является важным при оценке эффективности метода ФДТ. Разработаны метод и система фотодинамической терапии с применением наноматериалов, а именно полупроводниковых квантовых точек CdTe/TGA.

Ключевые слова: исследования спектроскопические, полупроводниковые квантовые точки, квантово-размерная структура, опухоль, кислород синглетный, терапия фотодинамическая, фотосенсибилизатор.

Berezovska I.V. Method and system of photodynamic therapy on the basis on semiconductor quantum-dimension structures.– Manuscript.

Thesis for the Candidate of Technical Sciences on the Speciality 05.11.17 – Biological and Medical Devices and Systems. – Kharkiv National University of Radio Electronics, Kharkiv, 2014.

The paper is devoted to the solving of the actual problem – improving the quality of the photodynamic therapy (PDT) with the use of nanomaterials – quantum dots (QDs) as efficient photosensitizers.

Modern method of directed small-invasive treatment of tumor diseases is photodynamic therapy. The PDT method is based on physical-chemical processes such as interaction of a photosensitizer and light with formation of the photosensitizer excited state. The latter subsequent reactions with molecular oxygen $^3\text{O}_2$ bring to generation of reaction active singlet oxygen $^1\text{O}_2$. The singlet oxygen is destructive element of therapy. Therefore, the development of the system of photodynamic therapy must take into account the ability of quantum dots efficiently generate singlet oxygen.

The chemical traps method for investigation the generation of singlet oxygen with semiconductor quantum dots in photodynamic reactions was used. The physical model and mathematical modeling of the kinetics of photodynamic processes were developed. The results were allowed to confirm the ability of quantum dots to generate singlet oxygen in biological environment for the purpose of further experimental studies.

The properties of semiconductor CdTe quantum dots coated by thioglycolic acid in order to clarify the possibility of their use as photosensitizers in PDT were investigated.

The absorption and luminescence spectra of semiconductor quantum dots were obtained. Analysis of the luminescence spectra of QDs sample of CdS / L-cysteine allowed to note the decrease of the luminescence intensity with increasing diameter of the quantum dot. The wavelength of maximum absorption of quantum dots CdTe/TGA allows to excitation of the sample at a wavelength as that correspond to the greatest transparency of biological tissue, which is important for due use of investigation before photodynamic therapy.

Experimental investigation with semiconductor quantum dots in the shell and chemical traps were done. Comparing the results of experimental studies and modeling have shown that quantum dots CdTe/TGA are efficient generators of singlet oxygen and can be used as photosensitizers in PDT method.

Based on these studies the method and system for photodynamic therapy using nanomaterials such as semiconductor quantum dots CdTe/TGA were developed. This system allows pre-testing the quantum dots to determine the absorption wavelength is necessary concentration and confirming after the destruction of tumor tissue by the luminescence spectra.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, singlet oxygen, spectroscopic studies, tumor, quantum-dimension structure, semiconductors quantum dots.

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ

БЕРЕЗОВСЬКА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 616.006:544.525:535.3

**МЕТОД ТА СИСТЕМА ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА БАЗІ
НАПІВПРОВІДНИКОВИХ КВАНТОВО-РОЗМІРНИХ СТРУКТУР**

Спеціальність 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Харків – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному університеті радіоелектроніки
Міністерства освіти і науки України

Науковий

керівник:

Доктор фізико-математичних наук, професор
Рожицький Микола Миколайович,
Харківський національний університет радіоелектроніки,
професор кафедри біомедичної інженерії

Офіційні

опоненти:

Доктор технічних наук, професор
Павлов Сергій Володимирович,
проректор з наукової роботи, завідувач кафедри загальної
фізики та фотоніки Вінницького національного технічного
університету.

Доктор технічних наук, професор
Кіпенський Андрій Володимирович,
професор кафедри промислової і біомедичної електроніки
Національного технічного університету «Харківський
політехнічний інститут»

Захист відбудеться «1» липня 2014 р. о 15⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради К 64.052.05 у Харківському національному університеті
радіоелектроніки за адресою: 61166 м. Харків, пр. Леніна, 14.

З дисертацією можна ознайомитись в науково-технічній бібліотеці
Харківського національного університету радіоелектроніки за адресою: 61166,
м. Харків, пр. Леніна, 14.

Автореферат розісланий «29» травня 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

І.В. Лисицька

Підписано до 20.05.2014.
Умов. друк. арк. 1,2.
Ціна договірна.

Формат 60x84 ¹/₈.
Облік-вид. арк. 1,0.
Наклад 100 прим.

Друк – ризографія.
Папір офсетний.

Віддруковано ФОП Андреев К.В.
61166, Харків, просп. Леніна, 14.

Свідоцтво про державну реєстрацію № 24800170000045020 від 30.05.2003