

СПЕКТРЫ ЭФФЕКТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОГЛОЩЕНИЯ ПОРФИРИНОВ В МЯГКИХ БИОТКАНЯХ

Н. Д. Абрамович¹, С. К. Дик¹, В. В. Барун^{1,2}, В. П. Шонтя³

¹Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, ул. П. Бровки 6, 220013, Минск, Беларусь, fitix@gmail.com

²Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси, пр. Независимости 68, 220072 Минск, Беларусь

³Технический университет Молдовы, б-р Ш. Ч. Маре 168, MD-2004, Кишинев, Молдова

Abstract. Two types of the spectral effective absorption coefficients are simulated on the base of the optical model of soft biotissues and the analytical methods of the radiative transfer theory. The differential characteristic (DEA) is the product of the fluence rate at a specific depth and the absorption coefficient of a specific porphyrin. The integral coefficient (IEA) is the integral of the DEA over the tissue depth. The DEA and IEA are normalized by their values at about 500 nm to show, how effective is the skin surface irradiation at a given wavelength as compared with those at the maximal absorption wavelength. It is demonstrated that the proper selection of the irradiation wavelength can increase the generation of singlet oxygen by 10 and more times.

Порфирины, – класс окрашенных органических соединений, состоящих из четырех пиррольных колец (C₄H₄NH, тетрапирролл), связанных вместе. Натуральные и искусственные порфирины иногда используются в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для эффективного селективного разрушения злокачественных опухолей. Тетрапиррольные соединения, локализованные избирательно в опухолевых тканях, в состоянии обеспечить эффективную гибель раковых и бактериальных клеток с помощью процесса фотосенсибилизации. Общеизвестно, что синглетный кислород (¹O₂) при переносе энергии от триплетного состояния (³O₂) ФС молекулярного кислорода – основной активный цитотоксический агент для фотодинамической терапии (ФДТ) раковых тканей в живом организме. Порфирины могут быть экзогенными и эндогенными. В организм человека порфирины могут поступать вместе с пищей или синтезироваться в нем из простых органических соединений (глицин, уксусная кислота). Экзогенные порфирины поступают в организм человека извне (напр., этиопорфирин). Эндогенный протопорфирин (PpIX) образуется в костном мозге (около 300 мг/сут) и почти полностью используется для образования гема в процессе биосинтеза гемоглобина.

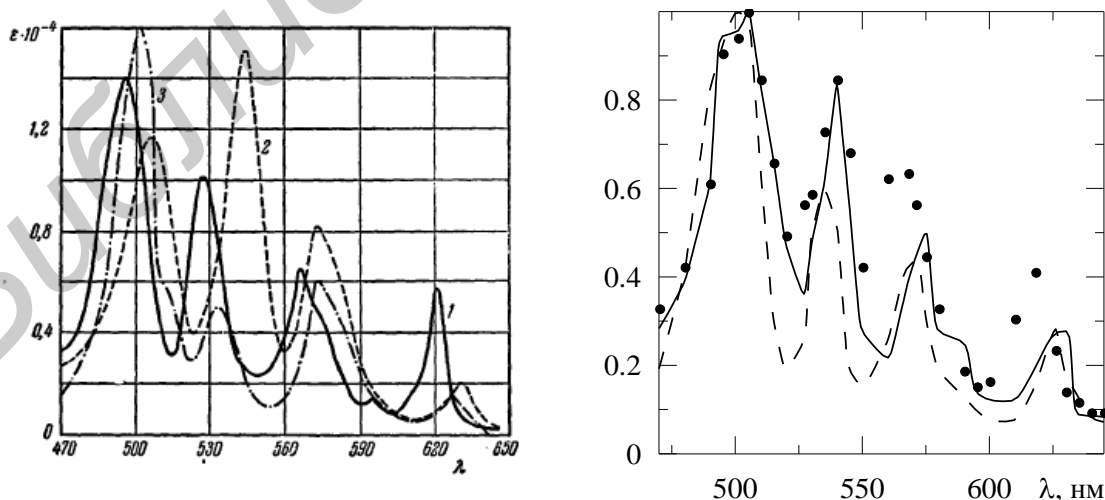


Рисунок 1 – Зависимость оптической плотности от λ , nm для (а) этиопорфирина (1), роодопорфирина (2), филлопорфирина (3) по данным [1] и (б) PpIX (сплошная кривая), уропорфирина III (штриховая) и копорпорфирина III (символы) по данным [2]

На рисунке 1 представлены спектры поглощения порфиринов. Его максимум приходится на полосу Soret (360–400 нм, на рис. не показан), четыре меньших пика располагаются в диапазоне от 500 до 635 нм. Применение экзогенных порфириновых ФС для лечения кожных поражений ограничено в связи с медленным выведением порфиринов и связанным с ним длительным (4–6 нед.) периодом повышенной светочувствительности кожных покровов. Порфирины передаются через кровь по всему организму и являются естественным ФС для ФДТ. Можно предположить, что чем большая мощность света поглощается порфирином, тем больше $^1\text{O}_2$ будет сформировано и тем заметнее терапевтический эффект, особенно при лечении онкологических заболеваний.

Целью данной работы является исследование максимального поглощения $^1\text{O}_2$ на различных длинах волн, или, другими словами, обеспечение максимальной поглощенной мощности света. Идея оптимизации довольно проста. Действительно, оптические свойства мягких биотканей, особенно коэффициентов их поглощения, спектрально избирательные, так что ткань действует как спектральный фильтр с комплексным коэффициентом пропускания. Мощность света поглощается хромофором на определенной глубине z пропорционально произведению плотности мощности на этой глубине по коэффициенту поглощения хромофора. Изменяя длины волн излучения, можно изменить фильтр пропускания и, следовательно, плотность потока, чтобы максимизировать указанный эффект. Здесь очевидно, что оптимальная длина волны не обязательно совпадает с максимумом коэффициента поглощения. Приведенные ниже результаты получены с помощью модели оптического тканей и аналитических методов [3] для описания переноса излучения для многослойной кожи человека.

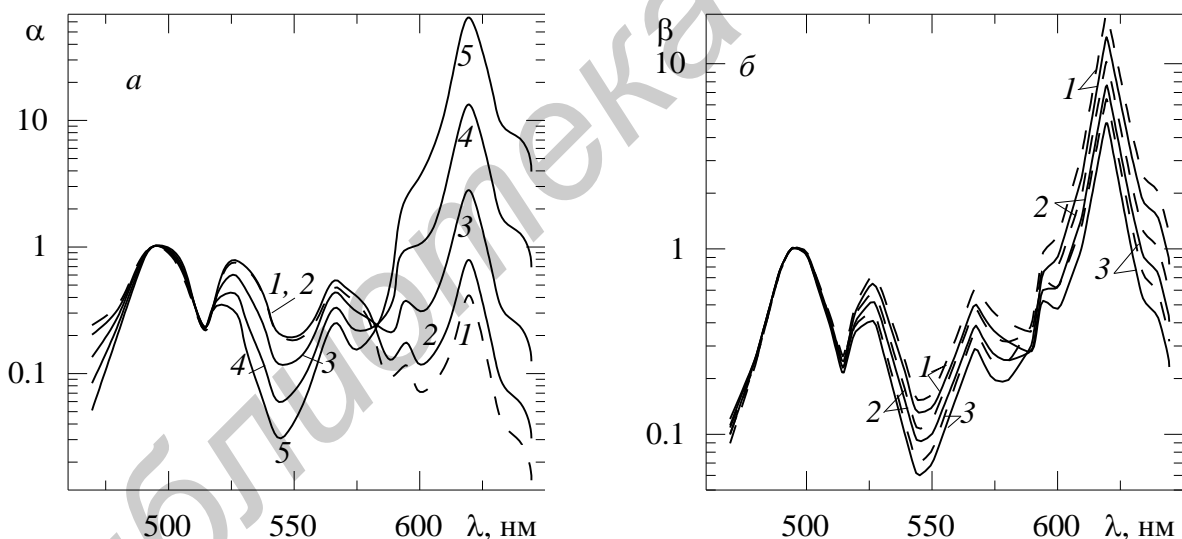


Рисунок 2 – Нормированные спектры ДЭП (а) и ИЭП (б) этиопорфирина при (а) – $z = 0.15$ (2), 1 (3), 2 (4) и 3 мм (5), $f_m = 0.08$, $C_v = 0.04$; (б) – $f_m = 0.08$ (сплошные) и 0.16 (штриховые кривые), $C_v = 0.02$ (1), 0.04 (2) и 0.08 (3), $z_1 = 1$ мм. Штриховой кривая 1 на рис. 2а показан исходный нормированный спектр поглощения этиопорфирина

В качестве примера рассмотрим действие света на этиопорфирин (рис. 2). Введем понятие дифференциального эффективного показателя поглощения (ДЭП), под которым будем понимать количество молекул кислорода $\alpha(z, \lambda)$, образующихся в единицу времени в единице объема на глубине z , при падении единичной плотности мощности E_0 монохроматического света на поверхность:

$$\alpha(z, \lambda) \approx \mu_a(\lambda)E(z, \lambda) / \mu_a(\lambda_{\max})E(z, \lambda_{\max}) \quad (1)$$

Здесь $\mu_a(\lambda)$ – показатель поглощения порфирина, $E(z, \lambda)$ – пространственная освещенность в среде, λ_{\max} – длина волны, соответствующая максимуму поглощения.

Если взять интеграл от (1) по толщине дермы, то получим интегральный эффективный показатель поглощения (ИЭП), характеризующий общее число молекул СК, образованных в слое дермы толщиной $z_2 - z_1$ площадью 1 см^2 за 1 с вследствие поглощения света порфирином:

$$b(l) = m_a(l) \int_{z_1}^{z_2} E(z, l) dz / m_a(l_{\max}) \int_{z_1}^{z_2} E(z, l_{\max}) dz. \quad (2)$$

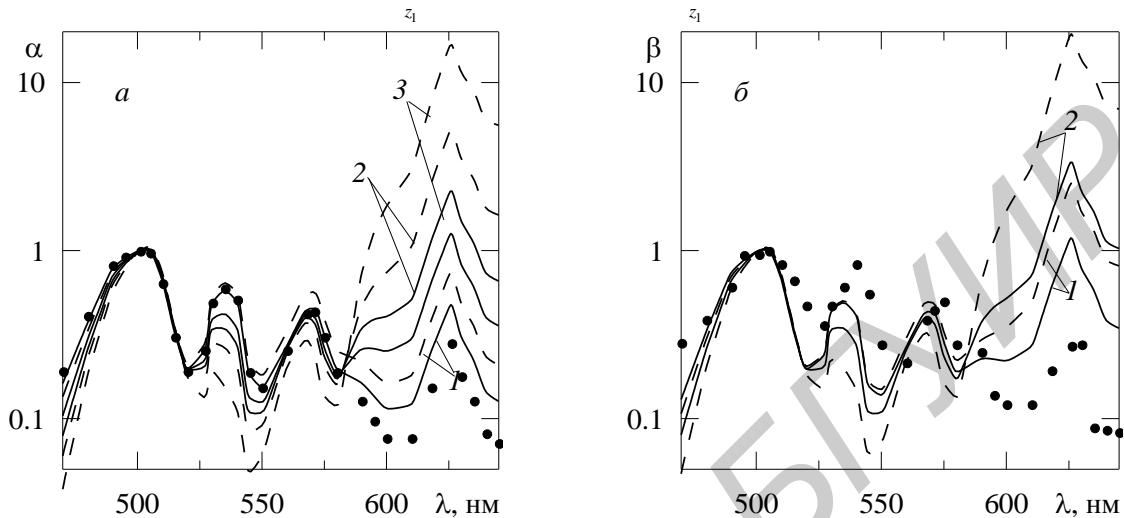


Рисунок 3 – Нормированные спектры ДЭП (а) и ИЭП (б) для протопорфирина IX при $C_V = 0.02, f_m = 0.04$ (сплошные) и $C_V = 0.08, f_m = 0.16$ (штриховые), (а) $z = 0.15$ (кривые 1), 1 (2) и 1.5 мм (3), (б) $z_1 = 0.12$ (кривые 1) и 1 мм (2), $C_V = 0.02, f_m = 0.16, d_{sc} = 0.002 \text{ мм}, d_e = 0.01 \text{ мм}, S = 0.75$. Символами показан исходный нормированный спектр поглощения протопорфирина IX

На рисунках 2 и 3 показаны спектры ДЭП и ИЭП этиопорфирина (рис. 2) и РрIX (рис 3.), нормированные на соответствующие значения при $\lambda_{\max} = 495 \text{ нм}$ для этиопорфирина и $\lambda_{\max} = 505$ для РрIX (см. рис. 1). Как видно из рисунков 2а и 3а, в самых верхних слоях дермы при $z = 0.15 \text{ мм}$ (кривая 2 рис 2а и кривая 1 рис 3а) наиболее эффективную генерацию СК обеспечивает облучения на длине волны λ_{\max} в максимуме поглощения. Однако в глубине дермы (кривые 3 – 5) имеет место четкое увеличение поглощенной световой мощности в красной области спектра при $\lambda = 620 - 630 \text{ нм}$ вблизи локального экстремума оптической плотности $D(\lambda)$ этиопорфирина и РрIX. Такой рост может достигать 50 раз по сравнению с облучением на λ_{\max} .

Для спектров ИЭП (рис. 2б, 3б) также характерен заметный рост поглощенной мощности при облучении в красной области спектра, $\lambda = 620 - 630 \text{ нм}$. Здесь увеличение β может достигать 10 и более раз. Значения β зависят от структурных и биофизических параметров ткани, в частности, от объемных концентраций меланина f_m и капилляров C_V , но вариации указанных концентраций в интервалах, типичных для кожи человека, не приводят к сколь-нибудь заметному спектральному смещению максимума ИЭП.

Представленные результаты могут дать новые возможности для выбора облучения длин волн при применении традиционных методов ФДТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ по договору №Ф13Млд-018.

Литература

1. **Гуринович, Г. П.** Спектроскопия порфиринов / Г. П. Гуринович, А. Н. Севченко, К. Н. Соловьев // УФН. – 1963. – Т. 79, № 2. – С. 173 – 234.
2. **Valentine, R.** Biological aspects of photodynamic therapy / R. Valentine // PhD Thesis. – 2011. <http://hdl.handle.net/10023/2471>.
3. **Барун, В. В.** Поглощение света кровью при низкоинтенсивном лазерном облучении кожи / В. В. Барун, А. П. Иванов // Квантовая электроника. – 2010. – Т. 40, № 4. – С. 371 – 376.