

УДК 535.34; 535.36; 577.344

ОПТИМИЗАЦИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЕТА НА ЭНДОГЕННЫЕ ПОРФИРИНЫ В МЯГКИХ БИОТКАНЯХ

Н.Д. Абрамович, С.К. Дик

Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск

OPTIMIZATION EFFECT OF LIGHT ON ENDOGENOUS PORPHYRINS IN SOFT BIOLOGICAL TISSUES

N.D. Abramovich, S.K. Dick

Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk

Смоделированы спектры действия света на хромофоры кожи. В качестве целевых хромофоров выбраны эндогенные порфирины. Реагируя на облучение в ткани, они могут производить синглетный кислород (СК), действуя как естественный фотосенсибилизатор. СК токсичен для раковых клеток. Этот процесс, как известно, широко используются в фотодинамической терапии (ФДТ). Установлено, что облучение на длинах волн в диапазоне от 610 до 630 нм значительно стимулирует выработку СК эндогенными порфиринами по всей толщине дермы (в 2–3 раза в слое дермы на глубине $z < 0.15$ мм; до 10–12 раз в слое дермы $z \geq 0.15$ мм) по сравнению с облучением в абсолютных максимумах поглощения (приблизительно около 501 нм для уропорфирина (UpIII), 495 нм для копропорфирина (CpIII) и 505 нм для протопорфирина (PpIX)). Представленные результаты могут дать новые возможности для выбора длин волн облучения при применении традиционных методов ФДТ.

Ключевые слова: многослойные биологические ткани, кожа, синглетный кислород, эндогенные порфирины, уравнение переноса излучения, спектры действия света.

Light action spectra for skin chromophores are simulated. Endogenic porphyrins (Pp IX, Cp III, and Up III) are selected as target chromophores. They can produce singlet oxygen (SO) under tissue irradiation, which acts as a natural photosensitizer. The SO is toxic for cancer cells. This process is known to be widely used in photodynamic therapy (PDT). The irradiation at wavelengths ranging from 610 to 630 nm is significantly stimulates the production of endogenous porphyrins SO over the entire thickness of the dermis (2–3 times dermis at a depth $z < 0.15$ mm; 10–12 times dermis $z \geq 0.15$ mm) compared with exposure to absolute absorption maxima (at about 501 nm for uroporphyrin (UpIII), 495 nm for coproporphyrin (CpIII) and 505 nm for protoporphyrin (PpIX)). The presented results can provide new opportunities for the selection of the irradiation wavelengths under application of traditional PDT methods.

Keywords: soft biological tissue, singlet oxygen, endogenic porphyrins, radiative transfer equation, light action spectra.

Введение

Одной из центральных проблем фотобиологии и биофизики является выявление фундаментальных основ чувствительности организмов к оптическому излучению различных спектральных диапазонов и интенсивностей, в том числе к повреждающему действию света. Свет может индуцировать протекание как прямых, так и сенсибилизированных деструктивных процессов.

Важной характеристикой воздействия света на биологические объекты является спектр фотобиологического действия – зависимость биологического эффекта от длины волны воздействующего света. Одна из задач при изучении фотобиологических процессов – определение вещества, которое поглощает действующее излучение и, тем самым, участвует в первых стадиях процесса. Для этого изучают спектр фотохимического действия и сравнивают его со спектрами поглощения предполагаемых участников реакции.

Экспериментально обнаружено, что клетки органов организма больного могут накапливать и удерживать некоторое время и находящиеся в организме порфирины [1]–[4]. ФДТ как лечебная

процедура была предложена еще в 1900 году [5]. Известно, что ФДТ активно используется в борьбе с раковой опухолью. Онкологические клетки накапливают фотосенсибилизаторы (ФС) в больших концентрациях и на более длительное время, чем здоровые клетки организма. Однако без светового воздействия на опухоль сам по себе ФС, в нашем случае порфирин, не может летально повлиять на онкологические клетки. Клетки опухоли разрушаются под действием активных форм кислорода, которые образуются в процессе фотохимической реакции. Для получения цитотоксического (фототоксического) эффекта следует насыщать организм специфичными для онкологических клеток порфиринами, после чего поглощение онкологическими клетками света будет проходить более активно.

Порфирины являются фотосенсибилизаторами и поэтому резко усиливают чувствительность организма к действию световых лучей и используются в качестве ФС для эффективного селективного разрушения злокачественных опухолей [6], [7].

Общепризнано, что молекула ФС в триплетном состоянии реагирует с O_2 в основном состоянии и переводит его в возбужденное синглетное состояние, находясь в котором СК является основным активным цитотоксическим агентом для фотодинамической терапии раковых тканей в живом организме. Синглетный кислород (СК) химически очень активен: он окисляет белки и другие биомолекулы и тем самым разрушает внутренние структуры опухолевой клетки [8]. Клетка становится нежизнеспособной, и ее поедают фагоциты. Стоит отметить, что кроме уничтожения раковых клеток есть еще один важный эффект: ФДТ вызывает повреждение внутри опухоли самих кровеносных сосудов, обеспечивающих питание и доставку к ней кислорода. А без питательных веществ опухоль голодает и в результате погибает. Таким образом, воздействие идет с двух сторон – происходит разрушение клетки изнутри без питания снаружи.

ФС на основе порфирина, используются для ФДТ рака мочевого пузыря, легкого, пищевода, желудка, кожи и шейки матки [7]. Максимальное поглощение порфиринов приходится на полосу Сорэ (360–400 нм), четыре меньших пика поглощения располагаются в диапазоне от 500 до 635 нм.

В организм человека порфирины или поступают вместе с пищей (экзогенные) или синтезируются (эндогенные) в нем.

Эндогенными порфиринами у человека и многих животных являются протопорфирин III типа (изомер IX), уропорфирины I и III типов и копропорфирины типа I и III [9].

Протопорфирин образуется в костном мозге (около 300 мг/сут) и почти полностью используется для образования гема в процессе биосинтеза гемоглобина. В нормальных эритроцитах содержится от 2 до 20 мкг % протопорфирина на 100 мл эритроцитов. Особенно богаты протопорфирином ретикулоциты, но еще богаче «флуоресциты», количество которых составляет 0,1% общего числа эритроцитов. Большое количество данного порфирина содержится также в мегалобластах и эритроблестах.

Уропорфирины представляют собой порфирины, возникающие в организме при образовании гема. В дальнейшем они превращаются в копропорфирины.

Эндогенные порфирины разносятся кровью по всему организму и могут служить естественными ФС для фотодинамической терапии. Чем больше фотонов возбуждающего света поглощает порфирин, тем больше образуется число возбужденных молекул сенсibilизатора. ФС передает энергию кислороду, переводя его в низшее синглетное состояние. Чем больше СК образуется, тем больше вероятность победы над опухолью.

Целью данной работы является поиск длины волн, обеспечивающих максимальную генерацию

СК, или, другими словами, обеспечение максимальной поглощенной энергии света. Идея оптимизации заключается в следующем: оптические свойства мягких биотканей, особенно коэффициенты их поглощения, спектрально избирательны, так что ткань действует как спектральный фильтр с комплексным коэффициентом пропускания. Свет поглощается хромофором на определенной глубине z пропорционально произведению плотности мощности на этой глубине и коэффициента поглощения хромофора. Изменяя длину волны излучения, можно изменить фильтр пропускания и, следовательно, плотность потока, чтобы максимизировать указанный эффект. Здесь очевидно, что оптимальная длина волны излучения не обязательно совпадает с максимумом коэффициента поглощения порфирина. Приведенные ниже результаты получены с помощью оптической модели биотканей [10] и аналитических методов [11]–[17] для описания переноса излучения в многослойной биоткани человека.

1 Метод моделирования

Введем понятие дифференциального эффективного показателя поглощения (ДЭП) или дифференциального спектра действия излучения, 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:

$$\alpha(z, \lambda) \approx \frac{\mu_a(\lambda)E(z, \lambda)}{\mu_a(\lambda_{\max})E(z, \lambda_{\max})}. \quad (1.1)$$

Здесь $\mu_a(\lambda)$ – показатель поглощения порфирина, $E(z, \lambda)$ – спектральная плотность излучения или пространственная освещенность в среде, λ_{\max} – длина волны, соответствующая максимуму поглощения конкретного порфирина. По определению,

$$E(\lambda, z) = \int_{4\pi} I(\lambda, z, \vartheta, \phi) d\Omega$$

в Вт/см², где $I(\lambda, z, \vartheta, \phi)$ – интенсивность (яркость) света как функция угловых координат ϑ и ϕ , $d\Omega = \sin(\vartheta)d\vartheta d\phi$ – элементарный телесный угол. Абсолютные (ненормированные) значения ДЭП имеют размерность см⁻³с⁻¹.

На рисунке 1.1 показаны спектры поглощения некоторых эндогенных порфиринов. Они имеют несколько пиков поглощения в видимой области, например, при $\lambda = 495\text{--}510$, $530\text{--}545$, $565\text{--}580$ и $615\text{--}630$ нм [18]–[20]. Полоса Сорэ в сине-фиолетовом диапазоне не приведена, т. к. глубина проникновения света на $\lambda = 400$ нм составляет десятки микрон. Поэтому сине-фиолетовый свет действует на слой ткани вблизи поверхности и не имеет никакого влияния на более глубокие слои дермы.

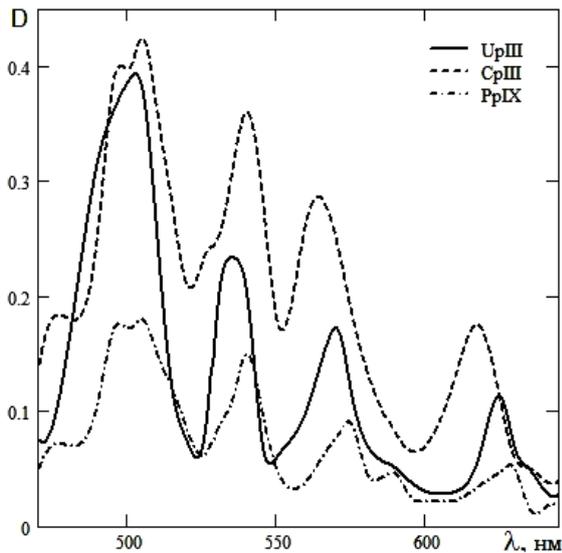


Рисунок 1.1 – Спектры поглощения уропорфирина (UrIII) (сплошной), копорпорфирина (CrIII) (штриховой), и протопорфирина (PrIX) (штрих-пунктирный) в метаноле/H₂O [21, с. 872].

Изменение оптической плотности D от длины волны λ

Проинтегрировав выражение (1.1) по толщине слоя дермы $z_2 - z_1$, 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:

$$\beta(\lambda) = \frac{\mu_a(\lambda) \int_{z_1}^{z_2} E(z, \lambda) dz}{\mu_a(\lambda_{\max}) \int_{z_1}^{z_2} E(z, \lambda_{\max}) dz}. \quad (1.2)$$

Чтобы смоделировать процесс образования СК необходимо определить плотность потока излучения E на различных глубинах и в дальнейшем рассчитывать ДЭП и ИЭП, используя уравнения (1.1) и (1.2). Световые поля в биоткани, очевидно, зависят от ее биофизических, структурных и оптических характеристик. Мы будем использовать ниже аналитические процедуры, описанные в работах [11] – [15].

Очевидно, что увеличить спектральные значения $\alpha(z, \lambda)$ и $\beta(\lambda)$ можно за счет роста E_0 (единичная плотность мощности). Это – тривиальный подход, который связан с затратами избыточной энергии, приводящей, например, к дополнительному, часто нежелательному нагреву ткани. Мы будем искать длины волн λ , которые обеспечат максимальные значения ДЭП и ИЭП для различных структурных и биофизических параметров ткани при фиксированной плотности мощности облучения поверхности.

2 Структура и оптические характеристики кожи

Исследования базируются на модели структурных и спектральных свойств слоёв в приповерхностных биотканях в диапазоне длин волн от 300 до 1000 нм. Модель была построена путем критической оценки и обобщения различных опубликованных экспериментальных и расчетных данных [11]–[20] и позволяет установить оптические и спектральные характеристики ткани по её известным структурным (толщина слоя) и биофизическим параметрам. К оптическим характеристикам, определяющим закономерности переноса излучения в среде, относятся: $\beta = \sqrt{3k\varepsilon}$ – глубинный показатель ослабления, k и $\varepsilon = \varepsilon'(1 - g)$ – соответственно показатель поглощения и эффективный показатель ослабления, ε' – показатель ослабления, g – средний косинус индикатрисы рассеяния. Спектральные характеристики показывают зависимости рассеивающих свойств слоев и затухания коэффициентов поглощения в каждом слое кожи от длины волны. Биофизическими характеристиками тканей являются: объёмная концентрация меланина C_m в эпидермисе и капилляров C_v в дерме, капиллярный гематокрит H (объёмная доля эритроцитов в капиллярах), фракция C_H объема эритроцитов, занимаемого гемоглобином, степень оксигенации крови S (отношение объема H_bO_2 к общему гемоглобину). В модели кожа состоит из трех слоев: рогового слоя, эпидермиса и дермы. Для двух последних слоев могут варьироваться объёмные концентрации меланина C_m в эпидермисе и капилляров крови C_v в дерме.

Мы будем предполагать далее, что установлены следующие параметры: $S = 0.75$, $H = 0.4$, $C_H = 0.25$. Кроме того, установим толщину рогового слоя и эпидермиса соответственно 0.02 мм и 0.1 мм . Слой дермы будем считать полубесконечным.

3 Оценка глубинной зависимости плотности энергии и спектры действия для крови и биоткани

Поглощение света, как известно, запускает процессы светового воздействия на биологические ткани. Как видно из формул (1.1) и (1.2), спектры действия света зависят от глубины распределения плотности мощности. Рассмотрим сначала зависимости E от z . Плотность потока, по существу, зависит от структуры дермы в верхних слоях кожи при $z < 2 \text{ мм}$. Как показано в [15] для равномерной и слоистой дермы, в соответствии с [17], глубинные профили плотности излучения $E(z)$ в дерме на длинах волн видимого диапазона (меньше $700\text{--}800 \text{ нм}$) в однородной и неоднородной по глубине дерме слабо зависят от структуры этого слоя. Поэтому далее дерму будем считать равномерным слоем и рассматривать как однородную по глубине.

Вкратце, аналитическая методика [11]–[15] для расчета световых характеристик поля в ткани включает использование нескольких известных подходов [22] для решения уравнения переноса излучения при многослойном рассеянии и поглощении в среде, имитирующую ткань кожи человека. Подходы включают малоугловое приближения, применяемое к роговому слою и эпидермису при сравнительно небольших оптических толщинах, асимптотическое приближение для оптически толстого слоя дермы и несколько световых переотражений между слоями кожи и поверхности ткани. Методика позволяет связать плотность потока с коэффициентами поглощения и рассеяния и рассеивающие свойства слоев под изображениями.

В свою очередь, модель оптической ткани [10] устанавливает отношения между оптическими параметрами среды и ее биофизическими и структурными характеристиками. Это обеспечивает представление глубины зависимостей плотности мощности в аналитических функциях

последних характеристик. Детали процедуры опубликованы [11]–[15], так что они не обсуждаются ниже.

4 Оценка оптимизации генерации синглетного кислорода при освещении эндогенных порфиринов

Характеристики ДЭП (а) и ИЭП (б) для уропорфирина (рисунок 4.1), копропорфирина (рисунок 4.2) и протопорфирина (рисунок 4.3), нормированы на соответственные значения $\lambda_{\max} = 501, 495$ и 505 нм соответственно (далее – λ_{\max}) (рисунок 1.1). Как видно из рисунков 4.1 а, 4.2 а и 4.3 а, в результате прохождения света на длине волны λ_{\max} , соответствующей максимальному поглощению, в верхних слоях дермы $z \leq 0.15$ мм (кривые 1) хромофором поглощается на определённой глубине больше фотонов возбуждающего света.

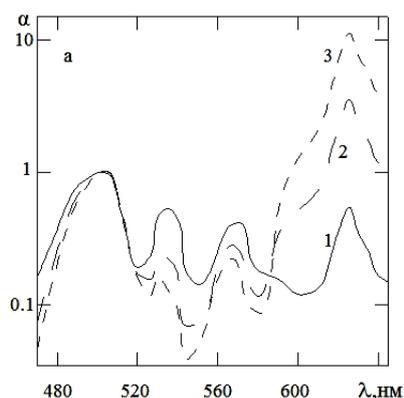


Рисунок 4.1, а)

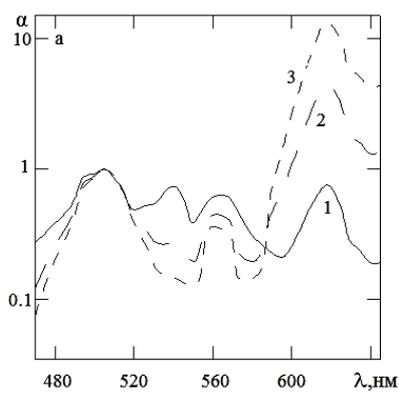


Рисунок 4.2, а)

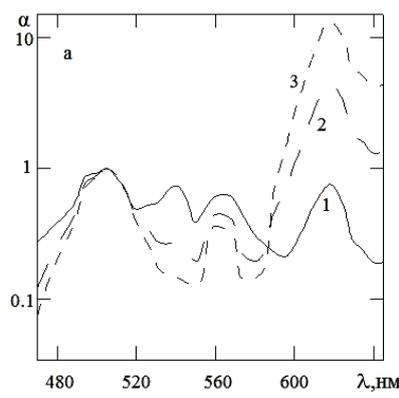


Рисунок 4.3, а)

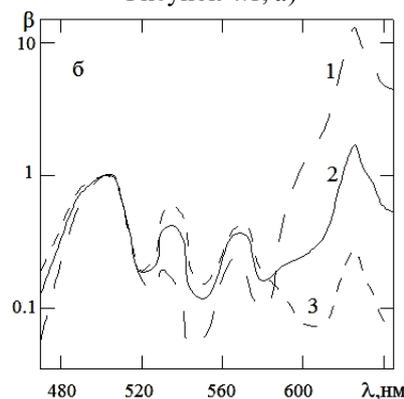


Рисунок 4.1, б)

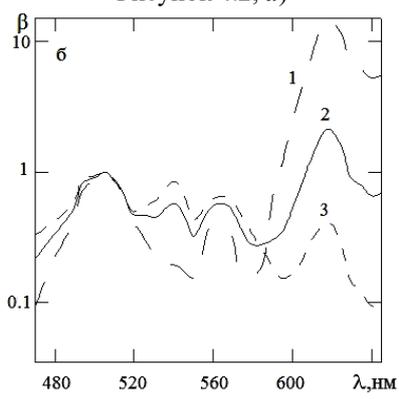


Рисунок 4.2, б)

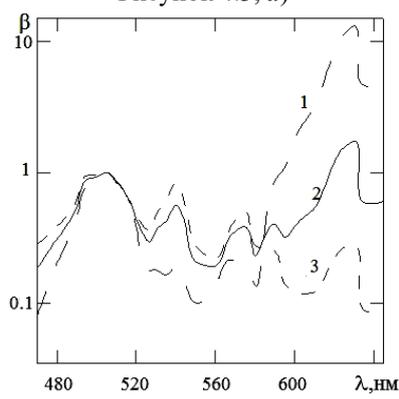


Рисунок 4.3, б)

Нормированные спектры ДЭП (а) и ИЭП (б) для уропорфирина $UрIII$ (рисунок 4.1), копропорфирина $СрIII$ (рисунок 4.2) и протопорфирина $РрIX$ (рисунок 4.3) при $C_v=0.08, C_m=0.04, S=0.75$.

(а) – $z=0.15$ мм (кривая 1), $z=1$ мм (кривая 2), $z=1.5$ мм (кривая 3);

(б) – $z_1=1$ мм (кривая 1), $z_1=1.2$ мм (кривая 2), $z_2=5$ мм.

Исходный спектр поглощения соответствующего порфирина, нормированный на значения на соответствующей длине волны λ_{\max}

Как результат этого увеличивается число возбужденных молекул сенсibilизатора, который, в свою очередь, передает энергию кислороду, переводит его в синглетное состояние, т. е. увеличивает его концентрацию. Этим обеспечивается наиболее эффективная генерация СК. Однако, в более глубоких слоях дермы (кривые 2 и 3) мы видим существенное увеличение амплитуды поглощения (и соответственно мощности поглощенного света) при облучении красным светом с $\lambda = 615\text{--}630$ нм вблизи локального экстремума спектра поглощения порфирина (рисунок 1.1). Указанное увеличение при $C_v = 0.08$, $C_m = 0.04$, $S = 0.75$ выше в более чем 10 раз (рисунки 4.1 а, 4.2 а и 4.3 а кривая 3), по сравнению с облучением в λ_{\max} (рисунок 1.1).

Спектры ИЭП (рисунок 4.1 б, 4.2 б и 4.3 б) показывают также значительное увеличение амплитуды поглощения при облучении красным светом с $\lambda = 615\text{--}630$ нм. Увеличение амплитуды здесь может достигать, в зависимости от границ слоя $z_2 - z_1$, 10–12 раз (рисунки 4.1 б, 4.2 б и 4.3 б кривая 1) по сравнению с облучением в λ_{\max} . Значения β зависят от структурных и биофизических параметров ткани и, в частности, от объемной концентрации меланина в эпидермисе C_m и капилляров в дерме C_v . Тем не менее, вариации этих концентраций не приводят к существенному смещению максимума ИЭП для данного порфирина.

В связи с тем, что зеленый свет ослабляется больше, то и произведение $\mu_a(\lambda)E(z,\lambda)$ предполагает меньшее значение в этой области спектра, чем возле $\lambda_{\max} = 618$ нм. Отметим также, что увеличение ДЭП при облучении поверхности кожи красным светом может достигать 10 раз и более по сравнению с облучением в 495 нм. Существенное увеличение потребляемой мощности (рисунок 4.2 б кривая 1) также присущи спектрам ИЭП на длине волны 618 нм.

Таким образом, на определенной глубине z у исследуемых эндогенных порфиринов происходит определенное увеличение мощности поглощенного света, т. е. максимумы поглощения ДЭП и ИЭП. Максимум расположен вблизи локального экстремума спектра поглощения порфирина. Увеличение α, β в коротковолновой спектральной области по сравнению с областью 500–510 нм связано с особенностями спектральной глубины проникновения света в ткани [15] и, в частности, из-за спектральной абсорбции производных гемоглобина [10].

Отметим также, что увеличение ДЭП при облучении поверхности кожи красным светом может быть на порядок больше, т. к. произведение $\mu_a(\lambda)E(z,\lambda)$ предполагает большее значение в этой области спектра (рисунки 4.1 а; 4.2 а; 4.3 а) по сравнению с облучением на λ_{\max} . Существенное увеличение потребляемой мощности (рисунки

4.1 б; 4.2 б; 4.3 б) также присущи спектрам ИЭП при облучении на длинах волн $\lambda \approx 615\text{--}630$ нм [23].

Заключение

Для расчета ДЭП и ИЭП света основными хромофорами биоткани, которые позволяют оценить количество СК, производимого порфиринами при облучении кожи лазерным излучением на различных длинах волн, были использованы аналитические методы решения уравнения переноса излучения. Установлено, что облучение на длинах волн в диапазоне от 610 до 630 нм значительно стимулирует выработку СК (т. е. происходит увеличение поглощенной световой энергии) эндогенными порфиринами по всей толщине дермы (в 2–3 раза в слое дермы на глубине $z < 0.15$ мм; до 10–12 раз в слое дермы $z \geq 0.15$ мм) по сравнению с облучением в абсолютных максимумах поглощения (приблизительно около 501 нм для уропорфирина (UрIII), 495 нм для копропорфирина (СрIII) и 505 нм для протопорфирина (PrIX).

Наблюдаемые особенности световых спектров действия для эндогенных порфиринов обусловлены спектральной селективностью оптических характеристик ткани кожи и, в частности, свойствами поглощения. Как уже отмечалось, ткань действует как спектральный фильтр с комплексным коэффициентом пропускания. Например, максимальная поглощенная энергия квантов протопорфирина (PrIX) при 630 нм обеспечивается сложной комбинацией спектров поглощения гемоглобина и порфиринов-сенсibilизатора, а также многократным рассеянием света в среде. Экстремумы ДЭП и ИЭП в красной области спектра имеют то же происхождение.

Таким образом, эндогенные порфирины пригодны к практическому применению для фотодинамических терапевтических процедур. Существенное увеличение поглощенной световой энергии, при контролируемых условиях, по сравнению с традиционным облучением в абсолютных максимумах поглощения порфиринов обеспечивает улучшение максимальной выработки СК эндогенными порфиринами. Полученные результаты могут быть основой для разработки новых методов для улучшения генерации СК в целях инактивации нежелательных образований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дебов, С.С. Биологическая химия: учебник / С.С. Дебов; под ред. акад. АМН СССР С.С. Дебова. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
2. Kessel, D. Photodynamic Therapy of Neoplastic Disease / D. Kessel. – Boston: CRC Press, 1990.
3. Moan, J. Porphyrin photosensitization and phototherapy / J. Moan // Photochem. Photobiol. – 1986. – Vol. 43. – P. 681–690.

4. Pass, H.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use / H.I. Pass // J. Natl. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. – P. 443–456.
5. Raab, O. The effect of fluorescent agents on infusoria / O. Raab // Z. Biol. – 1900. – Vol. 39. – P. 524–526.
6. *Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors* / T.J. Dougherty [et. al.] // Cancer-Res. – 1978. – Vol. 38, № 8. – P. 2628–2635.
7. Миронов, А.Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений для фотодинамической терапии рака / А.Ф. Миронов // Итоги науки и техники, современные проблемы лазерной физики. – 1990. – Т. 3. – С. 5–60.
8. *Фотогенерация синглетного молекулярного кислорода водорастворимыми порфиринами* / А.А. Красновский [и др.] // Биофизика. – 1987. – Т. XXXII, вып. 6. – С. 982–992.
9. Северина, Е.С. Биохимия: учебник для вузов / Е.С. Северина. – 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
10. *Световое и тепловое воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения на биологические ткани. Аналитические подходы* / В.В. Барун [и др.] // Биофизика. – 2004. – Т. 49, № 6. – С. 1125–1133.
11. *Моделирование спекл-структуры светового поля внутри многослойной ткани кожи* / Н.Д. Абрамович, В.В. Барун, С.К. Дик, А.П. Иванов // Инженерно-физический журнал. – 2013. – Т. 86, № 6. – С. 1288–1295.
12. Дик, С.К. Лазерно-оптические методы и технические средства контроля функционального состояния биообъектов / С.К. Дик. – Минск: БГУИР, 2014. – 235 с.
13. *Световые и тепловые поля в многослойной ткани кожи при лазерном облучении* / В.В. Барун [и др.] // Опт. и спектр. – 2006. – Т. 100, № 1. – С. 149–157.
14. Спектры действия внешнего излучения на хромофоры кожного покрова человека / В.В. Барун [и др.] // Журн. прикл. спектр. – 2007. – Т. 74, № 3. – С. 387–394.
15. *Поглощение света кровью при низкоинтенсивном лазерном облучении кожи* / В.В. Барун [и др.] // Квант. электрон. – 2010. – Т. 40, № 4. – С. 371–376.
16. Гуринович, Г.Р. Спектроскопия хлорофилла и родственных соединений / Г.Р. Гуринович, А.Н. Севченко, К.Н. Соловьев. – Минск: Наука и техника, 1968.
17. Меглинский, И.В. Моделирование спектров отражения оптического излучения от случайно-неоднородных многослойных сильно рассеивающих и поглощающих свет сред методом Монте-Карло / И.В. Меглинский // Квант. электроника. – 2001. – Т. 31, № 12. – С. 1101–1107.
18. Process for producing uroporphyrin III: pat. US4370415, USA: IPC C121P 17/18 (19801107) / I. Kojima, K. Maruhashi, Y. Fujiwara; publ. date: 25.01.1983.
19. *Spectroscopic study of the dimerization process of iron protoporphyrin IX* / K. Dziedzic-Kocureka [et al.] // Acta physica polonica. – 2009. – Vol. 115, № 2. – P. 552–555.
20. Smith, K.M. Porphyrins and metalloporphyrins / K.M. Smith. – New York, N.Y.: Elsevier Scientific Publishing Company, 1975. – 910 p.
21. Falk, J.E. Porphyrins and metalloporphyrins / J.E. Falk. – New York: Elsevier. – 1975, 877 p.
22. Иванов, А.П. Перенос изображения в рассеивающей среде / А.П. Иванов, Э.П. Зега, И.Л. Кацев. – Минск: Наука и техника, 1985. – 327 с.
23. *Спектры эффективных показателей поглощения порфиринов в мягких биотканях* / Н.Д. Абрамович [и др.] // Сб. научных статей VIII МНТК «МедЭлектроника-2014: средства медицинской электроники и новые медицинские технологии», Минск. – 2014. – С. 55–57.

Поступила в редакцию 23.02.17.