

07;12

## **In vivo исследование динамики иммерсионного просветления кожи человека**

© В.В. Тучин, А.Н. Башкатов, Э.А. Генина,  
Ю.П. Синичкин, Н.А. Лакодина

Саратовский государственный университет  
E-mail: tuchin@ns.ssu.runnet.ru

Поступило в Редакцию 9 января 2001 г.

Впервые представлены результаты *in vivo* исследований просветления кожи человека и получено продолжительное радикальное подавление рассеяния света дермой кожи при подкожном введении раствора глюкозы, что является принципиальным для повышения эффективности оптической томографии, фотодинамической терапии и фотодеструкции глубоких объектов.

Управление оптическими характеристиками биологических тканей является важным для развития оптической томографии, фотодинамической терапии и их фотодеструкции [1–13]. Для эффективного изменения оптических свойств биотканей используют, в частности, осмотически активные жидкости, примерами которых являются глюкоза, глицерин, пропилен-гликоль и пр. Настоящая статья является первой работой, в которой представлены результаты *in vivo* исследований для кожи человека, получено продолжительное радикальное подавление рассеяния света дермой кожи человека при подкожном введении раствора глюкозы.

Оптические свойства кожи определяются в основном дермой, поскольку ее толщина составляет 95% толщины кожи человека, а коэффициент рассеяния сопоставим по величине с коэффициентом рассеяния эпидермиса [8,9]. При этом в окне прозрачности кожи (600–1400 nm) коэффициенты поглощения и дермы и эпидермиса более чем на порядок меньше соответствующих коэффициентов рассеяния.

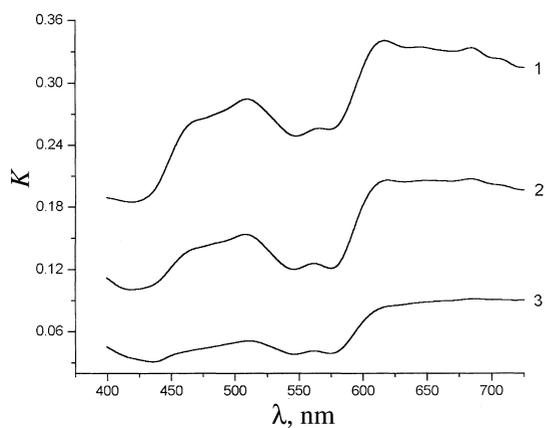
*In vitro* исследования позволили выяснить ряд особенностей взаимодействия осмотически активных жидкостей с биотканями [1–13]. При

введении в биоткань (как правило, за счет диффузии через поверхность образца) иммерсионной жидкости, имеющей показатель преломления больший, чем у внутритканевого или межклеточного вещества, происходит уменьшение разницы показателей преломления рассеивателей (коллагеновых и эластиновых волокон, меланиновых гранул, клеточных мембран и пр. [9,14]) и окружающей их среды. Как следствие этого наблюдается оптическое просветление биоткани. Выравнивание показателей преломления происходит также за счет миграции воды из ткани (подсушивание ткани) за счет осмоса, что приводит к увеличению концентрации органических веществ во внутритканевом пространстве, т.е. увеличению показателя преломления внутритканевого вещества. В процессе взаимодействия изменяется также толщина ткани, размеры рассеивателей и их концентрация, однако иммерсионный эффект существенно превалирует, поэтому наблюдается значительное просветление тканей (коэффициент пропускания увеличивается в несколько раз для кожи и в десятки раз для склеры глаза человека) [4–6,9,11–13]. Для склеры полное просветление наступает, как правило, спустя 8–10 min, а для кожи необходимо около часа.

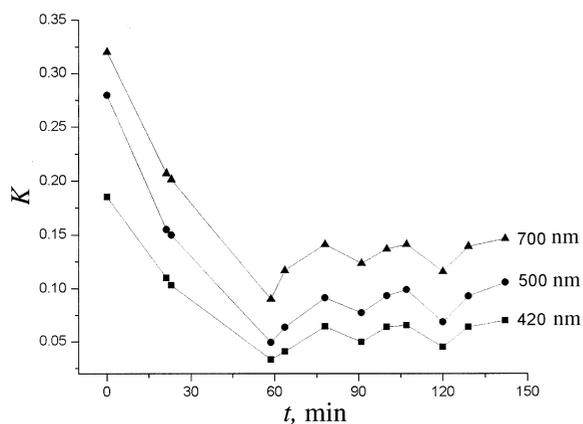
Предполагается, что динамика просветления *in vivo* в целом должна следовать явлениям, наблюдаемым при *in vitro* исследованиях. Однако ожидаются существенные количественные изменения во временном отклике просветления, связанные как со способом введения препарата (инъекция под кожу), так и с реакцией живого организма на препарат.

Разовая инъекция 40%-ного раствора глюкозы объемом 0.1 ml вводилась человеку-добровольцу подкожно в руку в области внутренней стороны предплечья. Спектры отражения регистрировались в диапазоне 400–800 nm с помощью оптического многоканального анализатора ЛЭСА-6Мед ("БиоМед", Россия), сопряженного с волоконно-оптическим датчиком, представляющим собой систему оптических волокон, которая может быть сведена к системе из двух волокон — источника и детектора — с эквивалентным расстоянием между ними  $r_{sd} = 2.5 \text{ mm}$  и средней глубиной зондирования, равной  $0.35r_{sd} = 0.9 \text{ mm}$  [9].

На рис. 1 и 2 представлены спектры и временные зависимости отражения кожи человека на разных длинах волн. На фоне рассеяния, которое определяет спектр диффузного отражения кожи, хорошо видны основные полосы поглощения крови. В течение часа после



**Рис. 1.** Спектры отражения кожи человека, снятые в различные моменты времени, до (1) и после (2, 3) подкожной инъекции 40%-ного раствора глюкозы: 2 — через 23 min после инъекции; 3 — через 60 min.



**Рис. 2.** Динамика коэффициента отражения ( $K$ ) кожи человека на различных длинах волн после инъекции 40%-ного раствора глюкозы.

введения раствора глюкозы коэффициент отражения кожи уменьшается в среднем в 3.8 раза, а затем начинает постепенно увеличиваться, что свидетельствует о начале выхода глюкозы из области наблюдения и восстановления исходного значения коэффициента рассеяния кожи. Основываясь на результатах *in vitro* измерений и предложенной модели просветления, можно заключить, что на первом этапе (первый час) основной вклад в просветление дает выравнивание показателя преломления коллагеновых волокон дермы ( $n = 1.46$ ) и межколлагенового пространства ( $n = 1.36$ ) [9,14], куда диффундирует глюкоза ( $n = 1.39$ ). Полученные результаты позволяют по методике [15] найти коэффициент диффузии глюкозы в дерме кожи живого человека как  $D_G = (2.56 \pm 0.13) \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ . Это в 3.6 раза меньше величины коэффициента диффузии глюкозы в воде при  $37^\circ\text{C}$ ,  $D_G \approx 9.2 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$  (получено экстраполяцией данных из [16]), что естественно отражает характер проницаемости ткани для глюкозы.

Отметим, что кожа остается просветленной в течение нескольких часов, возвращение к исходному состоянию происходит медленно и носит осциллирующий характер с периодичностью примерно 30 min. Исходя из полученного значения  $D_G = (2.56 \pm 0.13) \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ , нетрудно оценить время, необходимое для пропитывания глюкозой слоя дермы толщиной 0.9 mm,  $\tau = l^2/D_G \approx 53 \text{ min}$  [4,5], т. е. время диффузии глюкозы снизу из области инъекции вверх к эпидермису (время просветления кожи). Для фазы снятия иммерсии определяющей является диффузия вдоль поверхности кожи и вглубь. Для заметного уменьшения просветления необходимо, чтобы глюкоза из области измерительного датчика ушла по крайней мере на расстояние  $l = (0.5-0.7)r_{sd} = 1.25-1.75 \text{ mm}$ , а для этого требуется уже от 1.7 до 3.3 h, что и наблюдается на опыте (рис. 2).

Осциллирующий характер отражения в фазе снятия просветления связан со сложным динамическим характером диффузионных процессов в многокомпонентной биоткани и требует специального рассмотрения.

Исследование, проведенное в данной работе, было выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ "Ведущие научные школы" № 00-15-96667 и гранта U.S. Civilian Research & Development Foundation for the Independent States of the Former Soviet Union № REC-006.

## Список литературы

- [1] *Hatcher M.* // Opto and Laser Europe manazine. 2000. Issue 78. P. 37. <http://perl.spie.org/cgi-bin/news.pl?id=1753>
- [2] *Chance B., Liu H., Kitai T., Zhang Y.* // Anal. Biochem. 1995. V. 227. P. 351–362.
- [3] *Chan E.K., Sorg B., Protsenko D.* et al. // IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. 1996. V. 2. N 4. P. 943–950.
- [4] *Tuchin V.V., Maksimova I.L.* et al. // Proc. SPIE. 1996. V. 2981. P. 120–159.
- [5] *Tuchin V.V., Maksimova I.L.* et al. // J. Biomed. Opt. 1997. V. 2. N 4. P. 401–417.
- [6] *Тучин В.В.* // Лазерная медицина. 1998. Т. 2. № 2–3. С. 5–10.
- [7] *Тучин В.В.* // УФН. 1997. Т. 167. С. 517–539.
- [8] *Тучин В.В.* Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1998. 384 с.
- [9] *Tuchin V.V.* Tissue optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis. V. TT38. Bellingham, USA: SPIE Press, 2000. 352 p.
- [10] *Vargas G., Chan E.K.* et al. // Las. in Surg. and Med. 1999. V. 24. P. 133–141.
- [11] *Bashkatov A.N., Tuchin V.V.* et al. // Proc. SPIE. 1999. V. 3591. P. 311–319.
- [12] *Bashkatov A.N., Genina E.A.* et al. // Proc. SPIE. 2000. V. 3908. P. 266–276.
- [13] *Bashkatov A.N., Genina E.A.* et al. // Proc. SPIE. 2000. V. 4162. P. 182–188.
- [14] *Mourant J.R., Fuselier T.* et al. // Appl. Opt. 1997. V. 36. N 4. P. 949–957.
- [15] *Bashkatov A.N., Genina E.A.* et al. // Proc. SPIE. 2001 (in press).
- [16] *Физические величины: Справочник / А.П. Бабичев, Н.А. Бабушкина, А.М. Братковский и др.; Под ред. И.С. Григорьева, Е.З. Мейлихова. М.: Энергоатомиздат, 1991. 1232 с.*