

РЭСПУБЛІКА БЕЛАРУСЬ



ПАТЭНТ

НА ВЫНАХОДСТВА

№ 18801

Способ увеличения концентрации молекулярного кислорода в
кожной ткани

выдадзены

Нацыянальным цэнтрам інтэлектуальнай уласнасці
ў адпаведнасці з Законам Рэспублікі Беларусь
«Аб патэнтах на вынаходствы, карысныя мадэлі, прамысловыя ўзоры»

Патэнтаўладальнік (патэнтаўладальнікі):

Государственное научное учреждение "Институт физики имени
Б.И. Степанова Национальной академии наук Беларуси" (BY);
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
"Саратовский государственный университет имени
Н.Г.Чернышевского" (RU)

Аўтар (аўтары):

Барун Владимир Владимирович (BY); Иванов Аркадий Петрович
(BY); Тучин Валерий Викторович (RU); Башкатов Алексей
Николаевич (RU); Генина Элина Алексеевна (RU)

Заяўка № а 20110915

Дата падачы: 30.06.2011

Зарэгістравана ў Дзяржаўным рэестры
вынаходстваў:

20.08.2014

Дата пачатку дзеяння:

30.06.2011

Генеральны дырэктар

П.М. Броўкін



**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **18801**

(13) **С1**

(46) **2014.12.30**

(51) МПК

A 61N 5/06 (2006.01)

(54) **СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО
КИСЛОРОДА В КОЖНОЙ ТКАНИ**

(21) Номер заявки: а 20110915

(22) 2011.06.30

(43) 2013.02.28

(71) Заявители: Государственное научное учреждение "Институт физики имени Б.И. Степанова Национальной академии наук Беларуси" (ВУ); Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Саратовский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского" (RU)

(72) Авторы: Барун Владимир Владимирович (ВУ); Иванов Аркадий Петрович (ВУ); Тучин Валерий Викторович (RU); Башкатов Алексей Николаевич (RU); Генина Элина Алексеевна (RU)

(73) Патентообладатели: Государственное научное учреждение "Институт физики имени Б.И.Степанова Национальной академии наук Беларуси" (ВУ); Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Саратовский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского" (RU)

(56) ВУ 9855 С1, 2007.

АСИМОВ М.М. и др. Журнал прикладной спектроскопии. - 2007. - Т. 74. - № 1. - С. 120-125.

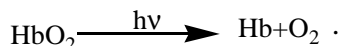
БАРУН В.В. и др. Журнал прикладной спектроскопии. - 2007. - Т. 74. - № 3. - С. 387-394.

(57)

Способ увеличения концентрации молекулярного кислорода в кожной ткани, заключающийся в том, что облучают поверхность кожи световым пучком, при этом для увеличения концентрации молекулярного кислорода на глубине меньше 0,22 мм кожную ткань облучают световым пучком с длиной волны 418 ± 5 нм, для увеличения концентрации молекулярного кислорода на глубине от 0,22 до 0,90 мм кожную ткань облучают световым пучком с длиной волны 575 ± 5 нм, для увеличения концентрации молекулярного кислорода на глубине от 0,90 до 2,50 мм кожную ткань облучают световым пучком с длиной волны 585 ± 5 нм, а для увеличения концентрации молекулярного кислорода на глубине больше 2,50 мм кожную ткань облучают световым пучком с длиной волны 600 ± 5 нм.

Изобретение относится к неинвазивной локальной генерации кислорода на заданной глубине в дерме вследствие фотодиссоциации оксигемоглобина крови под действием света определенного спектрального состава. Оно может быть использовано при лечении патологий приповерхностных участков кожи и, в частности, при низкоинтенсивной лазерной и фотодинамической терапии.

Известно [1], что при облучении кожной ткани светом с частотой ν (или длиной волны $\lambda = c/\nu$, где c - скорость света в среде) происходит фотодиссоциация оксигемоглобина HbO_2 , который распадается на деоксигемоглобин Hb и молекулярный кислород O_2 :



Этот механизм используют для повышения уровня O_2 в кожных тканях с целью устранения гипоксии (недостатка кислорода), стимулирования аэробного (связанного с потреблением кислорода) обмена веществ в клетках и достижения соответствующих терапевтических эффектов. При этом важно обеспечить возможность генерации кислорода на требуемой глубине в ткани, где, например, находится патологический или опухолевый участок с фотосенсибилизатором при свето- или фотодинамической терапии [2].

Известен способ генерации кислорода (оксигенации) в биоткани, заключающийся в том, что одновременно проводят гипербарическую оксигенацию (ГБО) и низкоинтенсивное лазерное облучение на длине волны от 600 до 1 000 нм и тем самым неинвазивно воздействуют через кожу на всю толщу дермы, в которой необходимо повысить концентрацию кислорода [3].

Недостатками этого способа являются сложность из-за необходимости сочетать ГБО и облучение, а также невозможность локально повысить концентрацию кислорода на требуемой глубине в биоткани, т.к. процесс ГБО включает оксигенации всего организма в целом. Для реализации метода ГБО требуется громоздкое стационарное оборудование. Кроме того, он обуславливает высокий риск кислородной токсемии (отравление крови токсинами бактерий) как результат длительного воздействия O_2 на организм при повышенном давлении.

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ [4] неинвазивной генерации молекулярного кислорода в толще кожной ткани, заключающийся в облучении поверхности кожи светом на длине волны $\lambda = 632,8$ нм и одновременном повышении температуры в месте облучения ткани примерно до 42°C . Недостатком данного способа является малое число образующихся молекул O_2 из-за использования света с $\lambda = 632,8$ нм. Кроме того, способ не обеспечивает возможность избирательно увеличить уровень оксигенации ткани на требуемой глубине, где может находиться подлежащий терапии патологический участок.

Задачей настоящего изобретения является увеличение числа образуемых молекул кислорода в дерме кожной ткани, а также обеспечение возможности избирательно максимизировать генерацию O_2 на разных глубинах в дерме.

Решение поставленной задачи достигается тем, что в способе увеличения молекулярного кислорода в кожной ткани, заключающемся в том, что облучают поверхность кожи световым пучком, при этом для увеличения концентрации молекулярного кислорода на глубине меньше 0,22 мм кожную ткань облучают световым пучком с длиной волны 418 ± 5 нм, для увеличения концентрации молекулярного кислорода на глубине от 0,22 до 0,09 мм кожную ткань облучают световым пучком с длиной волны 585 ± 5 нм, а для увеличения концентрации молекулярного кислорода на глубине больше 2,50 мм кожную ткань облучают световым пучком с длиной волны 600 ± 5 нм.

Сущность предлагаемого изобретения поясняется фигурами, где:

на фиг. 1 показаны зависимости дифференциальных эффективностей фотодиссоциации (ДЭФ), $\text{Вт}/(\text{см}^3\text{с})$, от глубины z в дерме при облучении поверхности кожи на длинах волн 418 (кривые 1), 575 (2), 585 (3), 600 (4) и 632,8 нм (5);

на фиг. 2 представлены значения отношения γ ДЭФ при облучении поверхности кожи на длинах волн $\lambda_1 = 575$ нм и $\lambda = 418$ нм (кривые 1), $\lambda_1 = 575$ нм и $\lambda = 585$ нм (2), $\lambda_1 = 575$ нм и $\lambda = 600$ нм (3) в зависимости от глубины в дерме.

Введем понятие дифференциальной эффективности фотодиссоциации ДЭФ, под которой понимается количество молекул кислорода $n(z, \lambda)$, образующихся в единицу времени в единице объема на глубине z , при падении единичной плотности мощности монохроматического света на поверхность:

BY 18801 C1 2014.12.30

$$n(z, \lambda) = \frac{\mu_a(\lambda) H f C_v(z) S \lambda q E(z, \lambda)}{h c}, \quad (1)$$

где z - глубина в дерме, отсчитываемая от поверхности кожи;

$\mu_a(\lambda)$ - спектральная зависимость показателя поглощения оксигемоглобина (1/см);

H - гематокрит (объемная концентрация эритроцитов в крови);

f - объемная доля гемоглобина в эритроцитах;

C_v - объемная концентрация капилляров крови (доля единичного объема ткани, занятая капиллярами);

S - степень оксигенации крови (отношение количества оксигемоглобина к полному гемоглобину);

q - квантовый выход фотодиссоциации (при освещении в видимом диапазоне спектра ($\lambda \cong 300-650$ нм) примерно постоянен и составляет 3-5 % в зависимости от температуры и других факторов [5]);

$E(z, \lambda)$ - плотность излучения в биоткани, $E(\lambda, z) = \int_{4\pi} I(\lambda, z, \vartheta, \phi) d\Omega$ (Вт/м²), где $I(\lambda, z, \vartheta, \phi)$ - интенсивность света как функция угловых координат ϑ и ϕ , $d\Omega = \sin(\vartheta) d\vartheta d\phi$ - элементарный телесный угол;

$h = 6,63 \cdot 10^{-34}$ Дж·с - постоянная Планка;

$c = 3 \cdot 10^{10}$ см/с - скорость света.

В формуле (1) учтено, что в общем случае объемная концентрация капилляров C_v может зависеть от глубины z [6]. Для конкретности ниже полагаем типичные значения следующих параметров: $H = 0,4$, $f = 0,25$ согласно модели [6].

Введем отношение

$$r(z, \lambda_1, \lambda) = n(z, \lambda_1) / n(z, \lambda), \quad (2)$$

показывающее, во сколько раз ДЭФ на заданной глубине z при облучении поверхности кожи на длине волны λ_1 больше (или меньше) соответствующей величины при облучении на длине волны λ .

Соотношения (1) и (2) соответствуют монохроматическому освещению поверхности кожи на длине волны λ_1 или λ . Если для генерации кислорода используется световой пучок в спектральном интервале $\Delta\lambda$, то формула (2) принимает вид

$$r^*(z, \lambda_1, \lambda) = \int_{\Delta\lambda_1} n(z, \lambda_1) d\lambda_1 / \int_{\Delta\lambda} n(z, \lambda) d\lambda. \quad (3)$$

Ниже будет доказано, что нами найдены длины волн λ_1 (или интервалы длин волн $\lambda_1 \pm \Delta\lambda_1$), зависящие от z , при которых имеют место максимальные значения ДЭФ на заданных глубинах в толще дермы или, иными словами, когда при фиксированных z выполняются неравенства $r(z, \lambda_1, \lambda) > 1$ и $r^*(z, \lambda_1, \lambda) > 1$ для $\lambda_1 \neq \lambda$.

Величины, определенные формулами (1)-(3), зависят, через плотность излучения $E(z, \lambda)$, от структурных, биофизических и оптических характеристик всех слоев кожи: рогового, эпидермиса и дермы. Далее в расчетах используем модель кожного покрова человека [7].

Фиг. 1 иллюстрирует глубинную структуру ДЭФ на нескольких длинах волн - 418 (кривые 1), 575 (2), 585 (3), 600 (4) и 632 нм (5). Эти данные приведены при объемной концентрации меланина в эпидермисе $f_m = 0,04$, толщине рогового слоя $d_s = 20$ мкм и эпидермиса $d_e = 100$ мкм, $C_v = 0,04$ и $S = 0,75$. Плотность мощности облучения поверхности $E_0 = 1$ Вт/см². Как видно из графиков, при разных величинах z наиболее эффективны разные длины волн. В верхних слоях дермы максимальную фотодиссоциацию HbO_2 вызывает синий свет с $\lambda = 418$ нм. При росте z наиболее эффективные длины волн последовательно смещаются в красную область спектра: в интервале $0,22 \text{ мм} \leq z \leq 0,9 \text{ мм}$ - $\lambda = 575$ нм, при $0,9 \text{ мм} \leq z \leq 2,5 \text{ мм}$ - $\lambda = 585$ нм, при $z \geq 2,5 \text{ мм}$ - $\lambda = 600$ нм. Граничные значения этих глубин изображены на фиг. 1 вертикальными штриховыми прямыми. Наши расчеты (на

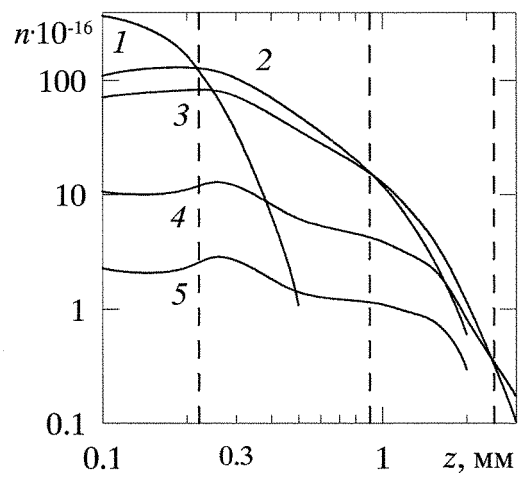
BY 18801 C1 2014.12.30

фигурах не приведены) при других структурных и биофизических параметрах ткани, типичных для кожи человека [7], изменяющихся в диапазонах $15 \text{ мкм} \leq d_s \leq 25 \text{ мкм}$, $0,02 \leq f_m \leq 0,08$, $60 \text{ мкм} \leq d_e \leq 120 \text{ мкм}$, $0,02 \leq C_v \leq 0,06$, $0,5 \leq S \leq 0,97$, а также при $\Delta\lambda = \pm 5$ нм относительно длины волны λ , показали, что положения границ, где наиболее эффективна та или иная длина волны, устойчивы к изменению d_s , f_m , d_e , C_v и S . Так, приведенные координаты по глубине могут варьироваться в очень узких пределах - $0,22 \pm 0,02$, $0,9 \pm 0,05$ и $2,5 \pm 0,1$ мм. Это позволяет использовать указанные длины волн 418, 575, 585 и 600 нм для генерации молекулярного кислорода в соответствующих интервалах глубин в дерме. Из данных фиг. 1 следует, что облучение на длине волны 632,8 нм (прототип) менее эффективно на любых глубинах с точки зрения повышения уровня O_2 в дерме по сравнению с 418, 575, 585 и 600 нм. Иными словами, при облучении поверхности кожи на длине волны 418 нм в дерме образуется примерно в 5-50 раз меньше молекулярного кислорода по сравнению с облучением на указанных длинах волн 418, 575, 585 и 600 нм в соответствующих интервалах глубин z .

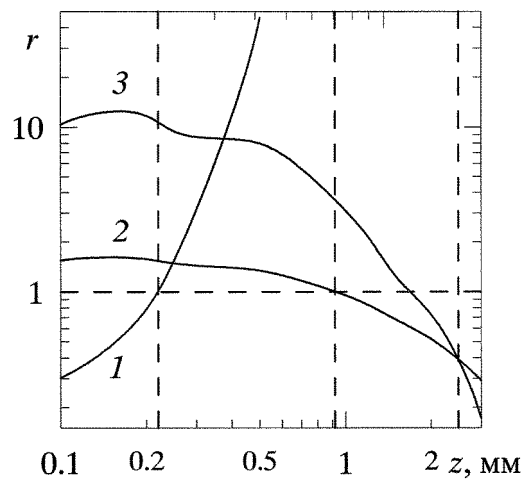
Фиг. 2 иллюстрирует зависимость отношения γ от глубины, когда в качестве λ_1 выбрана 575 нм. Здесь также граничные значения указанных выше глубин изображены вертикальными штриховыми прямыми. Приведенные на фиг. 2 результаты позволяют оценить, во сколько раз более эффективны длины волн 418, 575, 585 и 600 нм для возбуждения фотодиссоциации оксигемоглобина и повышения уровня молекулярного кислорода в биоткани на различных глубинах в дерме.

Источники информации:

1. Gibson Q.H., Ainsworth S. Photosensitivity of heme compounds // Nature. - 1957. - V. 180. - No. 4599. - P. 1416-1417.
2. UA 82211C2, МПК А 61N 5/06, 2008.
3. BY 9855 C1, 2007.
4. Асимов М.М., Королевич А.Н., Константинова Е.Э. Кинетика оксигенации кожной ткани под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения // Журн. прикл. спектроск. - 2007. - Т. 74. - № 1. - С. 120-125.
5. Лепешкевич С.В., Коновалова Н.В., Джагаров Б.М. Исследование методом лазерной кинетической спектроскопии бимолекулярных стадий реакции оксигенации α - и β - субъединиц гемоглобина человека в R-состоянии // Биохимия. - 2003. - Т. 68. - № 5. - С. 676-685.
6. Меглинский И.В. Моделирование методом Монте Карло спектров отражения случайных многослойных сильно рассеивающих и поглощающих свет сред // Квантовая электроника. - 2001. - Т. 31. - № 12. - С. 1101-1107.
7. Барун В.В., Иванов А.П., Волотовская А.В., Улащик В.С. Спектры поглощения и глубина проникновения света в нормальную и патологически измененную кожу человека // Журнал прикладной спектроскопии. - 2007. - Т. 74. - № 3. - С. 387-394.



Фиг. 1



Фиг. 2