

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра Оптики и биофотоники  
наименование кафедры

***IN VIVO* ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОЛЕИНОВОЙ И  
ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭПИДЕРМИСА  
ДЛЯ ОПТИЧЕСКИХ ПРОСВЕТЛЯЮЩИХ АГЕНТОВ**

АВТОРЕФЕРАТ

студенки 2 курса 2224 группы

направления 03.04.02 "Физика"  
код и наименование направления

Институт физики  
наименование факультета

Чарыкова Виктория Викторовна  
фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.ф.-м.н., доцент  
должность, ученая степень, уч. звание

  
подпись, дата

Э. А.Генина  
Инициалы Фамилия

Зав. кафедрой Оптики и биофотоники  
полное наименование кафедры

д.ф.-м.н., проф., чл.-корр. РАН  
должность, ученая степень, уч. звание

  
подпись, дата

В.В.Тучин  
Инициалы Фамилия

Саратов 2021 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>ГЛАВА 1 Обзор литературы</b> .....	6
1.1. Механизмы оптического просветления биологических тканей.....	6
1.2. Строение кожи.....	6
1.3. Методы увеличения проницаемости эпидермиса для лекарственных препаратов и иммерсионных агентов.....	7
1.3.1. Химические усилители диффузии.....	7
1.3.2. Микродермобразия.....	7
1.3.3. Низкочастотное ультразвуковое воздействие.....	8
1.4. Оптическая когерентная томография.....	8
<b>ГЛАВА 2 Материалы и методы</b> .....	9
2.1. Объект исследования.....	9
2.2. Иммерсионные агенты.....	9
2.3. Экспериментальные установки.....	9
2.3.1. Микродермобразия.....	9
2.3.2. Сонофорез.....	10
2.3.3. ОКТ установка.....	10
2.4. Последовательность проведения эксперимента.....	10
2.5. Метод определения оптической глубины зондирования кожи.....	11
<b>ГЛАВА 3 Результаты и обсуждения</b> .....	12
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	20
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	21

## **ВВЕДЕНИЕ**

### ***Актуальность выбранной темы***

Диагностика биотканей методом зондирования излучения видимого и ближнего ИК диапазонов затрудняется многократным рассеянием на неоднородностях показателей преломления, присутствующих в биотканях.

Несмотря на то, что к настоящему времени достигнут значительный успех в данной области, всё же остаётся ряд вопросов, имеющих большое значение с точки зрения повышения эффективности обратимого оптического просветления кожи *in vivo*. Следовательно, создание и совершенствование биосовместимых иммерсионных оптических просветляющих агентов (ОПА) в комбинации с безопасными методами повышения проницаемости эпидермиса для этих агентов является актуальной задачей.

### ***Цель и задачи исследования***

Целью данной работы является разработка новых ОПА для повышения информативности метода оптической когерентной томографии (ОКТ).

Задачи исследования заключаются в изучении влияния нескольких различных комбинаций иммерсионных агентов (олеиновой кислоты (ОК), полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) и водного раствора гиалуроновой кислоты (ГК)) на эффективность оптического просветления кожи человека *in vivo* и выявлении оптимального варианта, при котором достигается максимальная глубина зондирования биоткани.

### ***Научная новизна***

Впервые представлены результаты исследования взаимодействия кожи человека *in vivo* и нескольких различных комбинаций иммерсионных агентов: олеиновой кислоты, полиэтиленгликоля-400 и водного раствора гиалуроновой кислоты.

### ***Научная и практическая значимость***

Результаты работы развивают и дополняют теоретические и экспериментальные данные по эффективности применения методов неинвазивной оптической визуализации для мониторинга внутренней структуры биотканей в исследованиях *in vivo*.

Данные результаты и методы так же в дальнейшем могут быть использованы для более эффективной диагностики злокачественных новообразований в коже.

Основные результаты исследования представлены в следующих публикациях:

1. Tran S., Zaytsev S., **Charykova V.**, Yusupova M., Bashkatov A., Genina E., Tuchin V., Blondel W., Amouroux M. Analysis of image features for the characterization of skin optical clearing kinetics performed on *in vivo* and *ex vivo* human skin using Linefield-Confocal Optical Coherence Tomography (LC-OCT) // Proc. SPIE 11553, Optics in Health Care and Biomedical Optics X. – International Society for Optics and Photonics, – 2020. – Т. 11553. – С. 115532P; DOI: 10.1117 / 12.2575173

2. **Чарыкова В.**, Юсупова М., Зайцев С.М., Башкатов А.Н., Тучин В.В., Генина Э.А. Исследование влияния олеиновой и гиалуроновой кислот на оптическое просветление кожи человека *in vivo* //Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2020. : Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Ан.В. Скрипаля. – Саратов: Изд-во «Саратовский источник», – 2020. – С. 53-56. (ISBN 978-5-6045416-7-8)

3. **Чарыкова В.В.**, Юсупова М., Зайцев С.М., Башкатов А.Н., Тучин В.В., Генина Э.А. Исследование влияния комплексного физико-химического воздействия на оптическое просветление кожи человека *in vivo* // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами : Сборник статей седьмой Всероссийской научной школы-семинара 2020 / под ред. проф. Ал.В. Скрипаля. – Саратов: Изд-во «Саратовский источник», – 2020. – С. 93-97. (ISBN 978-5-6044944-6-2)

*Структура* работы определена задачами исследования, логикой раскрытия темы. Работа состоит из введения, трёх глав, заключения, списка литературы. Объем составляет 61 страницу, включая список литературы, 21 рисунок, 1 таблицу. Список цитированной литературы содержит 89 наименований, включая публикации автора по теме данной работы.

**Во введении** обосновывается актуальность работы, формулируются цели и задачи исследования, а также его научное и практическое значение.

**В первой главе** рассматриваются теоретические основы по данной теме. Данная глава включает в себя краткий обзор литературы.

**Во второй главе** представлено описание эксперимента.

**В третьей главе** проводится анализ полученных результатов

**В заключении** подводится итог проведенной работы, формулируются общие выводы исследования.

## **ГЛАВА 1 Обзор литературы**

### **1.1 Механизмы оптического просветления биологических тканей**

Малая глубина зондирования биотканей излучением видимого и ближнего ИК спектральных диапазонов обусловлена многократным рассеянием на неоднородностях показателей преломления, присутствующих в биотканях. Существуют такие методы временного просветления биотканей как сжатие (механическая компрессия) и растяжение, дегидратация, фотохимическое и фототепловое воздействие, отбеливание ткани, а так же оптическая иммерсия биосовместимыми химическими веществами [1].

Большинство механизмов снижения рассеяния биоткани основаны на согласовании показателей преломления компонентов биоткани либо за счёт замены внутритканевой жидкости иммерсионным агентом, обладающим более высоким показателем преломления, либо за счёт повышения концентрации белков и мукополисахаридов во внутритканевой жидкости в результате диффузии воды из ткани, обусловленной осмосом; при этом показатель преломления внутритканевой жидкости становится ближе к показателю преломления волокон. Кроме того, может возрасти оптическая однородность биоткани благодаря уплотнению рассеивающих центров (например, коллагеновых волокон) при дегидратации за счёт действия агентов или испарения воды.

### **1.2 Строение кожи**

Кожа является естественным барьером, защищающим организм от внешних раздражителей, препятствующим попаданию инородных частиц и молекул внутрь организма. Кожа состоит из нескольких слоёв: эпидермис, дерма (кожа) и гиподерма (подкожная жировая клетчатка). Каждый из них, в свою очередь, представляет собой структуру из нескольких слоев. К производным кожи относят волосы и ногти.

## **1.3 Методы увеличения проницаемости эпидермиса для лекарственных препаратов и иммерсионных агентов**

### **1.3.1 Химические усилители диффузии**

Одним из способов проникновения ОПА через роговой слой является трансэпидермальный («извилистый») путь, заключающийся в прохождении агентов между клетками рогового слоя. То есть в этом случае перенос осуществляется за счет пассивной диффузии, при которой вещества переносятся из области с большей концентрацией в область с меньшей концентрацией [2,3]. Из-за сложного полислоистого строения кожи, ключевой проблемой трансдермальной доставки (ТД) является трудное проникновение ОПА через её слои, особенно роговой слой.

Для повышения эффективности межклеточной трансдермальной диффузии применяются химические усилители проницаемости (УП) кожи – вещества, сравнительно легко преодолевающие защитный роговой слой и увлекающие за собой молекулы доставляемого агента. В этом случае механизмом проникновения является облегченная диффузия. Как и при пассивной диффузии, перенос веществ происходит по концентрационному градиенту, но скорость его выше, чем при простой диффузии без участия переносчика [4].

### **1.3.2 Микродермобразия**

Барьерное свойство рогового слоя кожи может быть частично преодолено его удалением, например, с помощью микродермобразии. Однако площадь и глубину обработанного рогового слоя невозможно точно контролировать.

Микродермобразия – это процесс, в котором используются кристаллы (например,  $Al_2O_3$ ) и отрицательное давление для простого отслоения внешней поверхности рогового слоя [5]. Данная процедура проста, и её можно легко повторить через короткий промежуток времени. Это безболезненно, бескровно, неинвазивно и минимально неудобно для пациентов. Глубину отслаивания можно контролировать запрограммированным давлением, тем самым

теоретически предотвращая глубокие повреждения тканей и обеспечивая точный контроль абляции кожи.

### **1.3.3 Низкочастотное ультразвуковое воздействие**

Использование ультразвука для доставки лекарств через кожу называется сонофорезом (также известным как фонофорез).

Используя тот факт, что кавитационные эффекты проявляют обратную зависимость от частоты ультразвука, было выявлено, что низкочастотный сонофорез менее опасен для биологических объектов и более эффективен, чем высокочастотный, для улучшения проницаемости кожи [6].

При помощи сонофореза можно повысить проницаемость кожи так же за счёт тепловых эффектов. Повышение температуры может повысить проницаемость кожи путем: 1) увеличения кинетической энергии и диффузионной способности лекарственных соединений; 2) расширения точек входа в кожу (например, волосяных фолликулов и потовых желез).

### **1.4 Оптическая когерентная томография.**

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является неинвазивным методом визуализации, который использует инфракрасный свет и интерферометрические методы. Исследования показали, что этот метод полезен для визуализации подповерхностных структур кожи, включая эпидермис, дерму, волосяные фолликулы, кровеносные сосуды и потовые протоки.

В настоящее время информацию о глубине рассеивающего центра удаётся получить, освещая объект низкокогерентным излучением ближнего инфракрасного (ИК) диапазона (от 600 до 1300 нм). В этом диапазоне находится окно прозрачности, в котором поглощение незначительно и ослабление света в биотканях происходит в основном из-за процессов рассеяния.

## **ГЛАВА 2 Материалы и методы**

### **2.1 Объект исследования**

В данной работе в качестве объекта исследования была использована область кожи тыльной стороны ладони восьми добровольцев (трёх мужчин и пяти женщин в возрасте от 19 до 24 лет). Согласно классификационной шкале Фицпатрика все добровольцы имели II фототип кожи [7].

### **2.2 Иммерсионные агенты**

В качестве иммерсионных агентов были использованы такие вещества как, олеиновая кислота (ОК)(Radiacid® 0212, Oleon, Бельгия), полиэтиленгликоль-400(ПЭГ-400) (Sigma-Aldrich, США) и водный раствора гиалуроновой кислоты (ГК) с концентрацией 36 г\л (Эвалар, Россия).

Показатель преломления внутритканевой жидкости составляет приблизительно 1.33-1.35, в зависимости от длины волны. Показатель преломления ПЭГ-400 на длине волны 930 нм равен 1.4581 [8]. Показатели преломления ОК и ГК на данной длине волны равны 1.450 и 1.326 соответственно.

Согласно закону Гладстона-Даля:

(где  $n$  – показатель преломления,  $x$  – доля вещества), показатели преломления смесей  $n(\text{ОК}/\text{ПЭГ-400})=1.456$  и  $n(\text{ГК}/\text{ПЭГ-400})=1.432$ . Показатели преломления используемых смесей близки к показателям преломления основных рассеивателей кожи: кератиноцитов эпидермиса и коллагеновых волокон дермы (1.4) [3].

### **2.3 Экспериментальные установки**

#### **2.3.1. Микродермабразия**

Микродермабразия проводилась с помощью специализированного косметического устройства с сапфировым наконечником и вакуумным

массажем Gézatone MD-3a 933 (Gézanne I.T.C., Франция). Время обработки кожи составляло 1 мин.

### **2.3.2 Сонофорез**

Для сонофореза использовалось ультразвуковое (УЗ) устройство Dynatronics 125 (Dynatrone, США), оборудованное зондом диаметром 2 см. Форма волны модуляции имеет прямоугольный импульс. Облучение проводилось в импульсном режиме (DutyCycle 50%) со следующими параметрами: частота 1 МГц, мощность 1 Вт, время облучения 5 мин.

### **2.3.3 ОКТ установка**

Для визуализации кожи использовался оптический когерентный томограф (ОКТ) ThorlabsОСР930R (Thorlabs, США) с центральной длиной волны источника излучения  $930\pm 5$  нм, длиной области сканирования 2 мм, поперечным разрешением 9.6 мкм и продольным разрешением в воздухе 6.2 мкм. Мониторинг состояния кожи проводился в начальный момент времени, после дермабразии, а также после нанесения оптического просветляющего агента и воздействия УЗ, а далее в течение 85 мин через каждые 5 мин.

## **2.4 Последовательность проведения эксперимента**

Было изучено влияние нескольких комбинаций иммерсионных агентов на эффективность оптического просветления кожи человека *in vivo*. Так в первых двух сериях экспериментов вещества наносились на образец в виде смесей:

- 1) ОК/ПЭГ-400 в объёмном соотношении 20%/80%;
- 2) ГК/ПЭГ-400 в соотношении 20%/80%.

Во вторых двух сериях экспериментов вещества наносились отдельно: в первом случае сначала наносилась ОК, далее ПЭГ; во втором случае сначала наносилась ГК, далее ПЭГ.

При исследовании воздействий смесей ОК/ПЭГ и ГК/ПЭГ обработка участка кожи проводилась в следующем порядке: 1 – микродермабразия

(1мин.), 2 – нанесение смеси на кожу и воздействие УЗ (5мин). После окончания воздействия УЗ, остатки ОПА аккуратно удалялись с поверхности кожи бумажной салфеткой.

При раздельном нанесении веществ ОК и ПЭГ, а так же ГК и ПЭГ обработка участка кожи осуществлялась в следующей последовательности: 1 – микродермабразия (1мин.), 2 – нанесение одной из кислот с воздействием УЗ (2,5мин), после чего остатки кислоты удалялись с поверхности кожи бумажной салфеткой, 3 – нанесение ПЭГ-400 с воздействием УЗ (2,5мин), после чего остатки ПЭГ удалялись с поверхности кожи бумажной салфеткой.

Каждый из четырёх способов обработки исследовался на 9 участках кожи.

Для повышения проницаемости эпидермиса для иммерсионных агентов использовались микродермабразия поверхности кожи и сонофорез.

## **2.5 Метод определения оптической глубины зондирования кожи**

На основании ОКТ-изображений кожи рассчитывалась оптическая глубина зондирования (ОГЗ). Данная величина, измеренная на усреднённых В-сканах полученных ОКТ изображений, представляет собой расстояние между пиком интенсивности, соответствующим поверхности кожи, и областью, где полезный сигнал от глубоко расположенных слоёв кожи переходит в фоновый шум (соотношение сигнал шум становится равным 1.1). Для этого фоновый (шумовой) сигнал вычитался из полезного сигнала (в точке перехода сигнал становился равным 0). Принцип данного метода представлен на рисунке 11.

### ГЛАВА 3 Результаты и обсуждения

На рисунках 1-4 представлены нормированные усреднённые кинетические кривые зависимости ОГЗ кожи от времени воздействия иммерсионных агентов для четырёх разных типов воздействия. Чёрные символы обозначают нормированные усреднённые экспериментальные значения глубины зондирования, с соответствующими полосами стандартного отклонения, красные кривые – соответствующие нормированные экспоненциальные аппроксимации:

где  $k$  – константы аппроксимации, соответствующие относительным изменениям зависимости,  $\tau$  – характеристическое время процесса оптического просветления,  $L_{\infty}$  – конечное значение параметра, мкм.

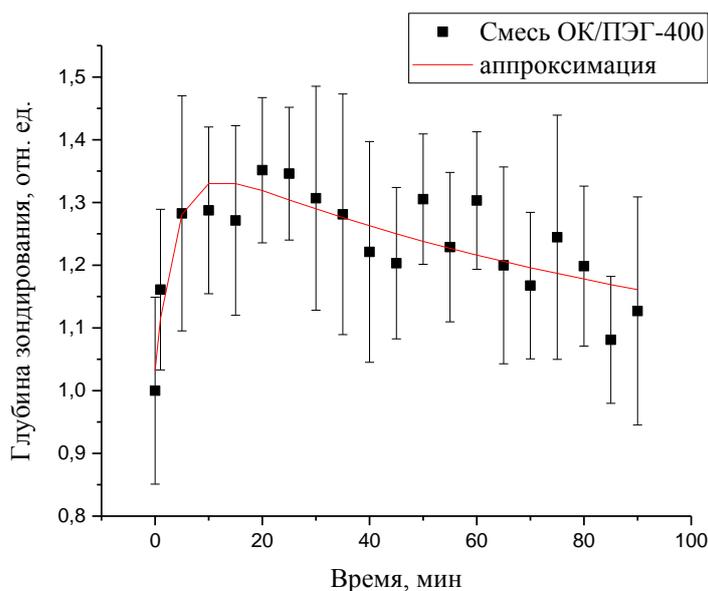


Рисунок 1 – График зависимости ОГЗ от времени воздействия смеси ОК/ПЭГ-400

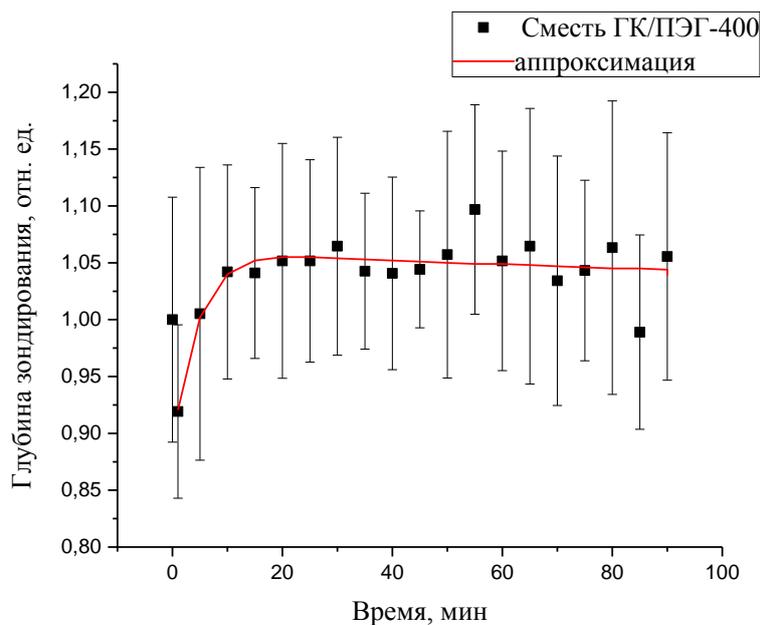


Рисунок 2 – График зависимости ОГЗ от времени воздействия смеси ГК/ПЭГ-400

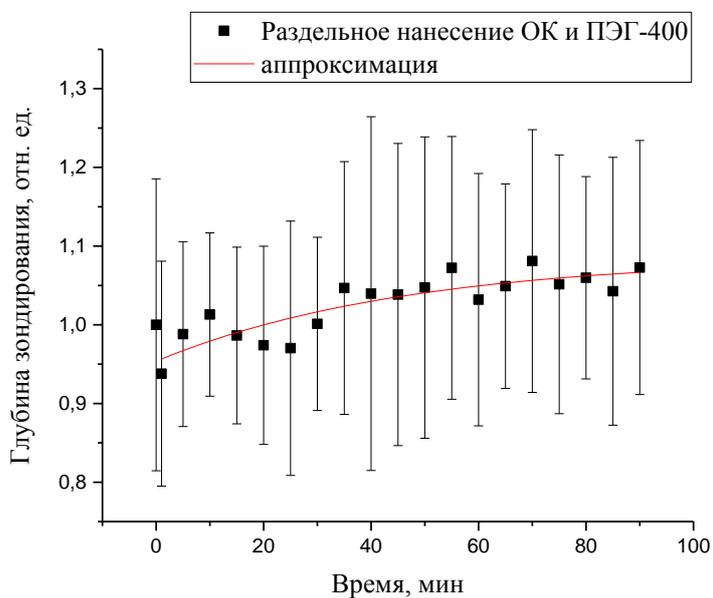


Рисунок 3 – График зависимости ОГЗ от времени воздействия веществ ОК и ПЭГ-400 при раздельном нанесении

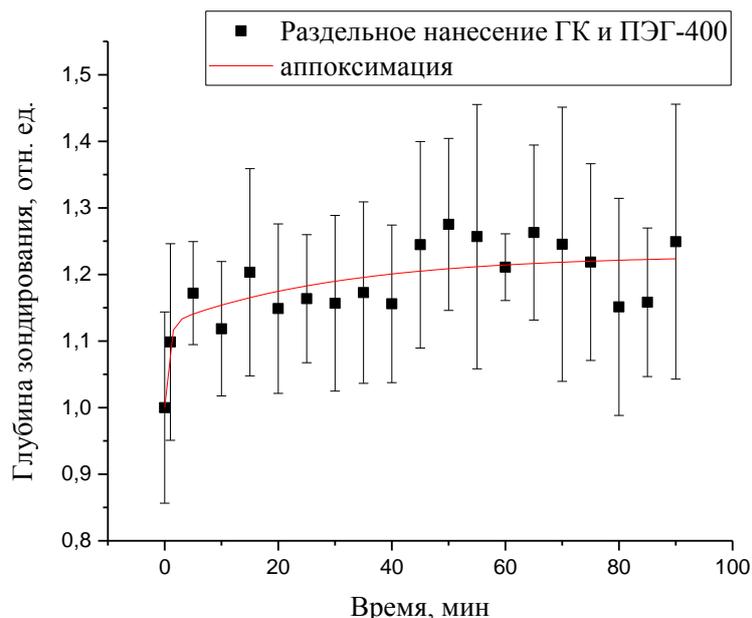


Рисунок 4 – График зависимости ОГЗ от времени воздействия веществ ГК и ПЭГ-400 при раздельном нанесении

Из рисунков следует, что увеличение ОКТ-сигнала наблюдалось в процессе сонофореза и сразу после УЗ воздействия.

Так же, можно заметить, что в экспериментах с использованием смеси ГК/ПЭГ-400 и при раздельном нанесении ОК и ПЭГ-400 сразу после проведения микродермобразии на графике наблюдается резкое уменьшение глубины зондирования. Этот эффект можно объяснить тем, что происходит естественная реакция кожи на физическое воздействие – микродермобразию. То есть, возникает приток внутритканевой жидкости к месту микроповреждения, что в свою очередь и приводит к снижению ОГЗ.

Хорошо видно, что применение смеси ОК/ПЭГ-400 (рисунок 1) привело к значительному увеличению глубины зондирования ОКТ уже через 20 мин наблюдения (среднее увеличение составило 1,35 раза). Так же данные результаты имеют относительно небольшое значение стандартного отклонения (~ 14 %), которое наблюдалось уже в начале эксперимента.

При использовании смеси ГК/ПЭГ-400 максимальное значение ОГЗ наблюдалось через 25 минут, после начала эксперимента, но для данного раствора увеличение наблюдалось в меньшей степени, что хорошо видно на рисунке 2. По сравнению со смесью ОК/ПЭГ-400 увеличение составило всего 1,14 раза (учитывая снижение значения параметра после микродермабразии). Стандартное отклонение составляло ~9%. Меньшее увеличение ОГЗ можно объяснить тем, что показатели преломления раствора ГК и воды близки, поэтому показатель преломления смеси ГК/ПЭГ-400 ниже, чем ОК/ПЭГ-400 (см. раздел 2.2).

При раздельном нанесении ГК и ПЭГ-400 (рисунок 4) также наблюдалось большое увеличение глубины зондирования (среднее увеличение составило 1,27 раза). Данные значения близки к значениям эксперимента, при котором использовалась смесь ОК/ПЭГ-400, но максимальное значение достигалось за более длительное время – 50 минут. Стандартное отклонение составило ~13%. Поскольку ГК хорошо связывает воду, то при проникновении её в эпидермис происходила его гидратация, что облегчало проникновение ПЭГ-400 в дерму.

При раздельном нанесении ОК и ПЭГ-400 наблюдалось среднее увеличение глубины зондирования в 1,16 раза, максимальное значение достигалось за наибольший промежуток времени – 70 минут (рисунок 3), стандартное отклонение составило ~ 15%. Такое небольшое увеличение ОГЗ, по-видимому, связано с тем, что ОК является гидрофобным веществом и, пропитывая роговой слой эпидермиса, препятствует проникновению гидрофильного ПЭГ-400.

Затем во всех случаях наблюдалось снижение значения параметра за счёт естественного восстановления состояния кожи.

На рисунке 5 представлена гистограмма эффективности оптического просветления (ЭОП), рассчитанная как отношение максимального значения ОГЗ к начальному, из которой видно, что наиболее оптимальные результаты были достигнуты при использовании смеси ОК/ПЭГ-400 и при раздельном нанесении ГК и ПЭГ-400.

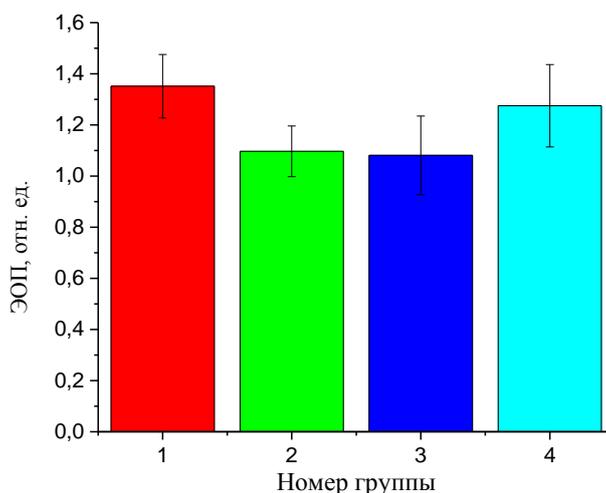


Рисунок 5 – Эффективность оптического просветления в экспериментальных группах: 1 – Смесь ОК/ПЭГ-400; 2 – Смесь ГК/ПЭГ-400; 3 – Раздельное нанесение ОК и ПЭГ-400; 4 – Раздельное нанесение ГК и ПЭГ-400.

Статистическое сравнение полученных результатов было сделано с помощью дисперсионного анализа.

Критерий Фишера вычислялся по формуле:  $F = \frac{S_{\text{меж}}}{S_{\text{внутр}}}$ ,

где  $S_{\text{меж}}$  - межгрупповая дисперсия (где  $n$  - количество измерений в одной группе;  $\bar{x}_i$  - среднее значение по каждой выборке;  $\bar{x}$  - общее среднее для всех выборок;  $k=4$  - количество уровней фактора). В нашем случае  $F = 0,06$ ;

$S_{\text{внутр}} = \frac{1}{n} \sum (x_{ij} - \bar{x}_i)^2$  - внутригрупповая дисперсия (где  $s_i^2$  - дисперсия по каждой выборке).

Таким образом,  $F = 16,35$ . Данное значение сравнивалось с критическим значением ( $F_{\text{кр}}$ ), которое определялось по таблице значений F-критериев Фишера при уровне значимости  $\alpha=0,01$  на пересечении  $n_1$  и  $n_2$ . При этом  $F_{\text{кр}} = 20$ ;  $F_{\text{кр}} = 4,94$ .

Поскольку  $F >$  , то различие эффективности оптического просветления в экспериментальных группах статистически значимо.

Сравнение кинетики оптического просветления в различных группах позволяет заметить различие в скорости процесса при использовании исследуемых веществ. Увеличение ОГЗ наблюдалось уже через 20 мин после начала воздействия смеси ОК/ПЭГ-400, в то время как при использовании смеси ГК/ПЭГ-400, и при раздельном нанесении ОК и ПЭГ-400 и ГК и ПЭГ-400 оптическая глубина зондирования увеличивалась постепенно.

В таблице 1 представлены параметры аппроксимации экспериментальных зависимостей ОГЗ от времени.

Таблица 1. Параметры аппроксимации экспериментальных зависимостей ОГЗ от времени.

Параметры аппроксимации	Группы			
	1	2	3	4
	Смесь ОК/ПЭГ-400	Смесь ГК/ПЭГ-400	Раздельное нанесение ОК и ПЭГ-400	Раздельное нанесение ГК и ПЭГ-400
$A_1$	-0.35	-0.18	-0.07	-0.13
$t_1$	2.9	4.6	74.4	0.69
$A_2$	0.39	0.03	-0.07	-0.1
$t_2$	117.1	86.3	74.4	30.8
$y_0$	0.99	1.03	1.11	1.23

Изменение знака коэффициента  $A$  свидетельствует об изменении направления аппроксимационной кривой. Так при использовании смеси ОК/ПЭГ-400 сначала наблюдается рост, а после 20 мин – падение значения параметра ОГЗ. При применении смеси ГК/ПЭГ-400 наблюдается аналогичный, но менее выраженный эффект. Для раздельного нанесения агентов в обоих случаях изменения знака нет, и наблюдается постоянный рост ОГЗ. Причём при использовании ОК и ПЭГ-400 наблюдается постепенное слабое увеличение, а для ГК и ПЭГ-400 после микродермобразии и УЗ воздействия наблюдается резкое увеличение, после чего продолжается постепенное увеличение ОГЗ.

Совпадение коэффициентов  $A_1$  и  $A_2$  и  $t_1$  и  $t_2$  означает то, что в 3 группе процесс описывается одноэкспоненциальной зависимостью.

На рисунке 6 представлена гистограмма с коэффициентами аппроксимации – характеристическими временами процесса оптического просветления  $t_1$  и  $t_2$  для всех экспериментов.

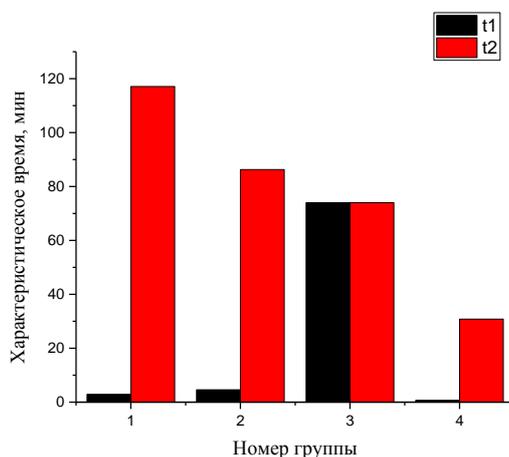


Рисунок 6 – Гистограмма с характеристическими временами  $t_1$  и  $t_2$  в экспериментальных группах: 1 – Смесь ОК/ПЭГ-400; 2 – Смесь ГК/ПЭГ-400; 3 – Раздельное нанесение ОК и ПЭГ-400; 4 – Раздельное нанесение ГК и ПЭГ-400.

Значительное увеличение глубины зондирования при использовании смеси ОК/ПЭГ-400 (рисунок 16) можно объяснить тем, что ОК выступает в качестве УП и помогает ПЭГ-400 пройти в более глубокие слои кожи. При раздельном же нанесении ОК и ПЭГ-400, ОК после использования микродермобразии и сонофореза в большей степени заполняет биоткань и наоборот мешает пройти ПЭГ-400, который и выступает в качестве ОПА, следовательно, наблюдается незначительное увеличение ОГЗ (рисунок 18).

При использовании смеси ГК/ПЭГ-400 (рисунок 17), ГК так же помогает ПЭГ-400 пройти в более глубокие слои кожи, но наблюдается меньшее увеличение ОГЗ, чем при смеси ОК/ПЭГ-400, что можно объяснить тем, что ГК разбавляет ПЭГ-400, и уменьшает его показатель преломления. Следовательно, в данном случае показатель преломления смеси ОК/ПЭГ-400 ближе к

показателям преломления основных рассеивателей кожи (кератиноцитов эпидермиса и коллагеновых волокон дермы) из-за чего просветление наибольшее.

При раздельном использовании ГК и ПЭГ-400, ГК так же служит УП и создаёт каналы для прохождения ПЭГ-400 (рисунок 19).

Ранее уже проводились эксперименты по изучению эффективности оптического просветления с помощью чистого ПЭГ-400. Авторами статьи [9] изучалось воздействие чистого ПЭГ-400 на кожу крысы *ex vivo*. Было получено, что ПЭГ-400 обеспечивает меньший эффект оптического просветления кожи по сравнению с использованием смеси ОК/ПЭГ-400 в той же пропорции, что и в данной работе. Кроме того, при использовании чистого ПЭГ-400 происходила значительная дегидратация кожи. ПЭГ-400 вызывает значительное уменьшение объема и веса образцов кожи, что связано с их обезвоживанием из-за гиперосмотических свойств ПЭГ-400 [8]. Использование ОК и ГК снижает данный эффект. Учитывая полученные результаты можно делать вывод, что применение ПЭГ-400 с усилителями проницаемости является более оптимальным вариантом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые исследования позволили решить поставленные задачи и получить следующие основные результаты:

Изучено влияние нескольких различных комбинаций иммерсионных агентов (олеиновой кислоты (ОК), водного раствора гиалуроновой кислоты (ГК) и полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) на эффективность оптического просветления кожи человека *in vivo*. Получено, что воздействие смесью ОК/ПЭГ-400 на кожу человека *in vivo* привело к наибольшему увеличению глубины зондирования ОКТ (среднее увеличение составило 1.35 раза) за наиболее короткий промежуток времени - 20 мин. Следовательно, экспериментально показано, что данная смесь является наиболее подходящей из представленных вариантов, для повышения информативности метода оптической когерентной томографии (ОКТ) за счёт снижения рассеяния кожи.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. E.A. Genina, A.N. Bashkatov, Yu.P. Sinichkin, I.Yu. Yanina, V.V. Tuchin Optical clearing of biological tissues: prospects of application in medical diagnostics and phototherapy // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*, 1(1), 22-58, 2015.
2. Задымова Н. М. Коллоидно-химические аспекты трансдермальной доставки лекарств (обзор) // *Коллоидный журнал*. – 2013. – Т. 75. – №. 5. – С. 543-543.
3. N'Da D. D. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs // *Molecules*. – 2014. – Т. 19. – №. 12. – С. 20780-20807.
4. Kuznetsova E. G. et al. Transdermal Drug Delivery and Methods to Enhance It // *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. – 2016. – Т. 18. – №. 2. – С. 152-162.
5. Lloyd J. R. The use of microdermabrasion for acne: a pilot study // *Dermatologic surgery*. – 2001. – Т. 27. – №. 4. – С. 329-331.
6. Polat B. E. et al. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope, and emerging trends // *Journal of controlled release*. – 2011. – Т. 152. – №. 3. – С. 330-348.
7. Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency. Fitzpatrick skin phototype. 2020 [Электронный ресурс]. - URL : <https://www.arpansa.gov.au/sites/g/files/net3086/f/legacy/pubs/RadiationProtection/FitzpatrickSkinType.pdf> (дата обращения: 20.05.2021).
8. Д.К.Тучина, В. Д.Генин, А.Н.Башкатов, Э.А.Генина, В.В.Тучин Оптическое просветление тканей кожи ex vivo под действием полиэтиленгликоля // *Оптика и спектроскопия*. – 2016. – Т. 120. – №. 1. – С. 36–45.
9. Zaytsev S.M., Svenskaya Y.I., Lengert E.V., Terentuk G.S., Bashkatov A.N., Tuchin V.V., Genina E.A Optimized skin optical clearing for optical coherence tomography monitoring of encapsulated drug delivery through the hair follicles // *Journal of biophotonics*. – 2020. – Т. 13. – №. 4. – С. e201960020.

\_\_\_\_\_ В.В. Чарыкова