

ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ БИОТКАНЕЙ: НОВАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ УСТРАНЕНИЯ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ

М.М. Асимов, А.Н. Королевич

Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси
220072 Минск, пр. Независимости 68; e-mail: m.asimov@dragon.bas-net.by

В работе рассмотрена лазерно-индуцированная оксигенация биотканей и ее роль в биомедицинских процессах. Показано, что фотодиссоциация оксигемоглобина в кожных кровеносных сосудах и капиллярах позволяет регулировать локальный уровень оксигенации тканей кислородом. Разработана и предложена новая биомедицинская оптическая технология устранения локальной гипоксии, основанная на лазерно-индуцированной фотодиссоциации оксигемоглобина *in vivo*. Обсуждается различное биомедицинское применение предложенного метода устранения локальной тканевой гипоксии.

Кислород играет ключевую роль в метаболизме клеток в биотканях и энергетике живого организма. Поддержание нормального процесса аэробного метаболизма клеток открывает уникальную возможность в повышении эффективности терапии патологий, связанных с тканевой гипоксией.

В настоящее время, экспериментально установлено [1], что эффективность терапии множества кожных заболеваний существенно зависит от концентрации кислорода в тканях (в медицине пользуются термином напряженность кислорода в тканях - $TcPO_2$, которая измеряется в мм.рт.ст.). В клинической практике руководствуются следующими критериями оценки эффективности терапевтических методов в зависимости от величины $TcPO_2$, в частности, при лечении ран и ожогов. Благоприятным условием лечения считается, когда величина $TcPO_2$ в биоткани равно или больше 40мм.рт.ст. Менее благоприятное условие, когда напряженность кислорода в ткани находится в следующих пределах: 20 мм.рт.ст. < $TcPO_2$ < 40 мм.рт.ст. Неблагоприятным условием, сопровождающимся осложнениями является критерий, когда $TcPO_2$ в кожной ткани ниже 20мм.рт.ст., а при 10 мм.рт.ст происходит некроз ткани.

Для устранения дефицита кислорода в биотканях необходимо дополнительное снабжение кислородом, и в современной медицине используются следующие методы оксигенации:

- Нормабарическая оксигенация - метод принудительной вентиляции легких чистым кислородом (O_2) при нормальном атмосферном давлении.
- Гипербарическая оксигенация (ГБО) - метод, основанный на воздействии чистым кислородом, при давлении O_2 превышающим атмосферное.
- Оксигенация искусственными носителями кислорода - искусственная кровь на основе перфторорганических соединений. Оксигенация искусственными носителями кислорода, основана на увеличении концентрации O_2 в плазме крови и проводится путем внутривенного введения эмульсии перфтороуглерода в кровь с последующим вдыханием кислорода, или смеси 95% кислорода с 5% двуокиси углерода. Растворенный в эмульсии O_2 током крови транспортируется к тканям.

Следует отметить, что вышеперечисленные методы оксигенации относятся к разработкам более чем двадцатилетней разработки и не удовлетворяют современным требованиям медицины, нуждающейся в новых методах селективной и локальной оксигенации биотканей. Таким образом, проблема устранения локальной гипоксии в биотканях остается актуальной, и ее решение позволит существенно повысить эффективность терапевтических методов.

В данной работе предложен новый подход в решении проблемы устранения локальной гипоксии, который основан на разработанной нами технологии лазерно-индуцированной оксигенации биотканей.

Сущность нового подхода заключается в дополнительной экстракции кислорода от оксигемоглобина (HbO_2) *in vivo* в результате его фотодиссоциации в зоне воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением. В 1997 году в Институте физики НАН Беларуси впервые было предложено использовать это явление для повышения локальной концентрации свободного кислорода O_2 в биотканях [2]. Так, при воздействии низкоинтенсивным лазерным излучением *in vivo* на кровь через кожу, или внутривенно, часть излучения неизбежно поглощается HbO_2 , что вызывает фотодиссоциацию комплекса и высвобождение молекулярного кислорода. Квантовый выход данного процесса составляет ~10%.

Известно, что количество кислорода доступного для метаболизма клеток, доставляемого естественным путем в результате микроциркуляции крови, является функцией:

$$\Sigma \text{O}_2 (\text{TcPO}_2) = f(F(\text{HbO}_2) * [\text{O}_2])$$

где HbO_2 - значение оксигемоглобина в артериальной крови и $[\text{O}_2]$ - концентрация кислорода, высвобожденного в плазму крови.

При нарушениях микроциркуляции дополнительное обеспечение кислородом биоткани и восстановление нормального метаболизма клеток становится актуальной задачей. В разработанной нами новой оптической технологии этого можно достичь путем дополнительной экстракции O_2 от комплекса HbO_2 . Это достигается в результате лазерно-индуцированной фотодиссоциации HbO_2 *in vivo* в артериальной крови кожных кровеносных сосудов. При этом повышение локальной концентрации свободного молекулярного кислорода производится в зоне, где необходимо восстановление нормального метаболизма клеток.

В результате локальная концентрация кислорода будет определяться суммой концентрация кислорода доставленного обычным путем, и высвобожденного при лазерно-индуцированной фотодиссоциации HbO_2 в артериальной крови *in vivo*:

$$\Sigma[\text{O}_2] = [\text{O}_2] + [\text{O}_2^{hv}]$$

Дополнительная экстракция молекулярного кислорода из HbO_2 артериальной крови, и повышение степени оксигенации кожной ткани схематично показана на рис.1.

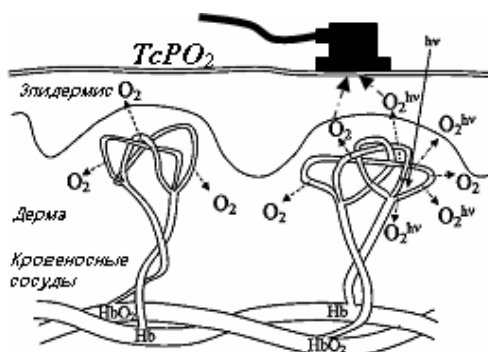


Рис. 1. Иллюстрация повышения степени оксигенации кожной ткани путем дополнительной экстракции кислорода из HbO_2 в артериальной крови.

Экспериментальные измерения повышения степени оксигенации кожной ткани при воздействии низкоинтенсивным лазерным излучением [3] проведено с помощью полярографического метода с использованием кислородного монитора TCM-2 фирмы “Radiometer Ltd.” (Дания).

Для локального облучения крови в кожных кровеносных сосудах было выбрано излучение He-Ne лазера с длиной волны 632.8 нм, которая, как следует из модельных расчетов спектра действия, проникает достаточно глубоко в кожную ткань и вызывает фотодиссоциацию HbO_2 . Выходное излучение лазера составляла

1.1 мВт при диаметре луча 2.5 мм, что обеспечивала мощность воздействия ~ 225 Вт/м².

Исследование эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения на степень оксигенации кожной ткани проводились на предплечья трех добровольцев, в отсутствии физической и эмоциональную нагрузку, в положении сидя при комнатной (22,5° С) температуре. Эти меры были предприняты, чтобы исключить влияния указанных факторов на результаты измерений.

На рис.2 представлены результаты кинетики оксигенации тканей при воздействии лазерным излучением. Как видно из кривых полученных экспериментальным путем напряженность O₂ в ткани возрастает с различной скоростью для всех трех исследуемых добровольцев и выходит на стационарный уровень спустя 10 минут облучения. Полученные данные показывают, что под действием лазерного излучения значение ТсРО₂ возрастает в 1,6 раза по сравнению с исходным уровнем, в отсутствии облучения.

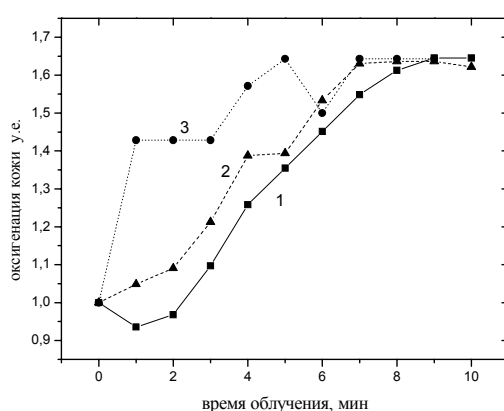


Рис.2. Кинетика лазерно-индуцированной оксигенации тканей.

Процесс оксигенации биоткани происходит следующим образом. Кислород, экстрагированный от НbО₂, первоначально приводит к росту концентрации O₂ в плазме крови. Затем O₂ диффундирует к поверхности кожи, вовнутрь к мышечным тканям, и часть его уносится током крови. Если принять во внимание, что во все эти направления уносится одинаковое количество кислорода, то увеличение на поверхности кожи в 1,6 раза должно привести к росту O₂ в плазме артериальной крови в 4,8 раза.

Примечательно то, что эффективность предложенной оптической технологии лазерно-индуцированной оксигенации в аспекте повышения концентрации кислорода, как в плазме крови, так и биоткани оказывается сравнимой с методом гипербарической оксигенации. Вместе с тем, предложенный нами метод отличается преимуществом в локальности воздействия.

Интересно, что величина ТсРО₂ в зоне облучения зависит от времени облучения и плотности кожи. Полученные результаты показывают что, используя кинетику ТсРО₂ в зависимости от времени воздействия лазерным излучением, возможно, определить коэффициент диффузии кислорода в кожную ткань. Это означает, что можно рассчитать и определить, каким образом достичь необходимого уровня ТсРО₂ в зонах, где произошло нарушение микроциркуляции крови, и ткани находятся в состоянии гипоксии, таких как, например, твердые раковые образования, ожоги, раны и язвы. Таким образом, открывается новая возможность определения оптимальных параметров лазерного облучения, принимая во внимание тот объем, который должен быть дополнительно снабжен кислородом и время облучения [4].

Полученные результаты могут найти применение не только в дерматологии при лечении многих кожных заболеваний, таких как язвы и раны, ожоги и пролежни, но и в онкологии для повышения эффективности терапевтических методов лечения твердых раковых образований. Гипоксия также является аномальной характеристикой твердых раковых опухолей, которые локализуются в зонах с пониженной концентрацией кислорода [5]. Гипоксия в опухолях возникает в результате быстрого роста раковых клеток, и дезорганизации ангиогенеза. Дефицит кислорода в ткани опухоли является главным фактором, ограничивающим эффективность методов фотодинамической, лучевой и химиотерапии.

Таким образом, лазерно-индуцированная оксигенация ткани при фотодиссоциации оксигемоглобина *in vivo* в кожных кровеносных сосудах дает уникальную возможность селективно влиять на локальную концентрацию кислорода в тканях и стимулировать аэробный метаболизм клеток.

Принимая во внимание ключевую роль кислорода в аэробном метаболизме клеток целесообразно рассматривать фотодиссоциацию оксигемоглобина артериальной крови *in vivo* в качестве первичного механизма биостимулирующего и терапевтического эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения.

Для того чтобы сделать лазерную терапию действительно эффективным необходимо контролировать концентрацию кислорода в ткани, поддерживая ее на необходимом уровне. Эта цель может быть достигнута при использовании лазерно-индуцированной фотодиссоциации оксигемоглобина в кожных кровеносных сосудах.

1. Whitney J.D., Physiologic Effects of Tissue Oxygenation on Wound Healing //Heart and Lung. Vol.18. - P.466-474. 1989.
2. М.М. Асимов, Р.М. Асимов, А.Н. Рубинов, С.А. Мамилов, Ю.С. Плаксий. Стимулирование аэробного механизма клеток низкоинтенсивным лазерным излучением. "Лазерная медицина" Т.11, вып.2, С.53-59. 2007.
3. М. М. Асимов, А.Н. Королевич, Е.Э. Константинова. "Кинетика оксигенации кожной ткани под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения". ЖПС, Т. 74, №1, С.120-125. 2007.
4. М.М. Асимов, Р.М. Асимов, А.Н. Рубинов, С.А. Мамилов, Ю.С. Плаксий. Оценка терапевтического эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения по величине локального насыщения ткани кислородом. ЖПС. Т. 73, № 4, С. 516-520, 2006 г.
5. Vaupel P. Oxygenation of Human Tumors //Strahlenther, Onkol. Vol.166. P. 377-386. 1990.

LASER INDUCED TISSUE OXYGENATION: NEW OPTICAL TECHNOLOGY OF TISSUE HYPOXIA ELIMINATION

M.M. Asimov, A.N. Korolevich

Institute of Physics National Academy of Science of Belarus, 68 Nezalechnosti St.,
220072 Minsk, Belarus, e-mail: m.asimov@dragon.bas-net.by

Laser-induced tissue oxygenation and its role in biomedical processes are discussed. Regulation of the local level of tissue oxygenation due to the photodissociation of oxyhemoglobin in cutaneous blood vessels is demonstrated. New optical technology of tissue hypoxia elimination based on laser-induced photodissociation of oxyhemoglobin *in vivo* is proposed.