

УДК 621.375.826; 616.596-002.828

**ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОПОРАЦИИ И АКТИВНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ
ИЗЛУЧЕНИЕМ Er:YLF ЛАЗЕРА МЕТОДОМ ВИДЕО-МИКРОСКОПИИ**

Тавалинская А.Д. (Университет ИТМО), Суворов А.Р. (Университет ИТМО)

**Научный руководитель – д.ф.-м.н., профессор Беликов А.В.
(Университет ИТМО)**

Продемонстрирована пассивная и активная Er:YLF лазерная доставка метиленового синего в форме 0.25% водного раствора под ноготь. Обсуждаются процессы, возникающие при воздействии лазерных импульсов на ногтевую пластину и раствор метиленового синего. Сравниваются различные методы доставки раствора метиленового синего под ногтевую пластину. Было обнаружено, что наибольшая скорость доставки метиленового синего под ноготь характерна для двухэтапной лазерной доставки, при Er:YLF лазерном воздействии на слой раствора метиленового синего размещенного на поверхности ногтя.

Введение. Заболевания ногтей, особенно грибковые инфекции (онихомикоз) трудно поддаются лечению. Ногтевая пластина является барьером для большинства местных лекарственных препаратов, в том числе и фотодинамических агентов - фотосенсибилизаторов. Многие фотосенсибилизаторы, как правило, имеют слишком большой молекулярный размер и не проникают через ногтевую пластину. В настоящее время лечение онихомикоза (грибковое поражение ногтя) с помощью местных препаратов, в том числе фотодинамических, малоэффективно, так как низкая проницаемость ногтевой пластины ограничивает доставку терапевтически достаточного количества препарата к очагу поражения. Для увеличения эффективности доставки местных фармацевтических препаратов используется множество методов, в том числе лазерные. Использование лазерного излучения для микропорации ногтя является эффективным методом повышения его проницаемости для увеличения эффективности местной доставки лекарств. При пассивной доставке препараты на водной основе не проникают к ногтевому ложу из-за высокого коэффициента поверхностного натяжения, а препараты на спиртовой основе проникают крайне медленно. Скорость проникновения препаратов на водной основе может быть существенно увеличена при активной лазерной доставке, например, за счет действия лазерно-индуцированных гидродинамических процессов. В настоящей работе исследованы процессы микропорации ногтевой пластины и активной доставки импульсами Er:YLF лазера с помощью видео-микроскопии.

Основная часть. В исследовании в качестве фотодинамического препарата использовался 0.25% раствор метиленового синего (МС), который является широко используемым фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии грибковых заболеваний, не токсичен и почти не имеет побочных эффектов. В качестве образцов для исследования использовались фрагменты здоровых ногтевых пластин одного добровольца. Фрагменты получались в результате механического отрезания верхнего края ногтя по мере его нормального роста. Образцы после экстракции хранились при комнатной температуре в сухом, темном месте не более одной недели. Всего в исследовании использовано 150 образцов. Средняя толщина образцов составляла 360 ± 10 мкм. В настоящем исследовании для формирования сквозного микроканала с диаметром 300 ± 10 мкм и активной доставки МС использовалось излучение Er:YLF лазера ($\lambda=2.81$ мкм) с частотой 30 Гц и энергией в импульсе $E=4.0$ мДж, при которой микроперфорация ногтевой пластины происходила с наибольшей для этого лазера эффективностью. Лазерное излучение во всех экспериментах фокусировалось на поверхность ногтевой пластины и размер пятна в фокальной плоскости составлял 220 ± 15 мкм. Изучалось несколько методов доставки МС: 1 - через ногтевую пластину без внешнего воздействия; 2 - пассивная доставка МС через одиночное микроотверстие в ногтевой пластине; 3 - микропорация ногтевой пластины с последующим нанесением слоя МС и активной доставкой

МС излучением Er:YLF лазера и 4 – двухэтапная лазерная доставка через слой МС, состоящая в последовательной микропорации ногтевой пластины с нанесенным на ее поверхность слоем МС и активной доставки МС. В последнем случае микроотверстие в ногтевой пластине создавалось через слой препарата с толщиной 100 мкм, а для активной доставки препарата использовалось излучение Er:YLF лазера с параметрами, аналогичными параметрам для микропорации ногтевой пластины. Видео-регистрация процесса проникновения МС в ноготь происходила через полированную боковую поверхность образца ногтя. Для этого боковые поверхности ногтевых пластин полировались с помощью абразивной пилки с напылением 1000 grit. У боковой поверхности ногтевой пластины был размещён цифровой USB-микроскоп "DTX 50" (Levenhuk, Inc., США), соединенный с компьютером. Под образец помещалась бумага с плотностью 80 г/м и толщиной 100 мкм. Полученные видеоматериалы, а также факт окрашивания бумаги свидетельствовали о проникновении препарата через микроотверстие в ногтевой пластине при различных методах доставки МС. Было установлено, что распространение МС через ногтевую пластину без внешнего воздействия, а также пассивная доставка МС через одиночное микроотверстие в ногтевой пластине имели низкую скорость. Спустя 90 мин препарат не достигал тыльной стороны ногтевой пластины. Установлено, что наиболее эффективным методом доставки МС являлась двухэтапная лазерная доставка препарата через слой препарата. При этом для микропорации ногтевой пластины и активной доставки требовалось 16 импульсов Er:YLF лазера, т.е. порядка 0.5 с.

Выводы. Таким образом, в работе *in vitro* исследованы особенности активной лазерной доставки метиленового синего под ногтевую пластину различными методами. Установлено количество импульсов Er:YLF лазера, необходимых для микропорации ногтевой пластины и активной лазерной доставки МС, а также скорость доставки МС под ногтевую пластину. Было обнаружено, что наиболее эффективная доставка 0.25% водного раствора метиленового синего осуществляется при двухэтапной Er:YLF лазерной доставке через слой препарата.

Тавалинская А.Д. (автор)
Суворов А.Р. (автор)

Подпись
Подпись

Беликов А.В.. (научный руководитель)

Подпись