

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени  
М.В.ЛОМОНОСОВА»

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССОВ И ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ  
СОСТОЯНИЙ ВЕЩЕСТВА

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Экспериментальное определение функций рассеяния  
тетрапиррольных соединений

Выполнил студент

404 академической группы

Кравцов Даниил Валерьевич

---

подпись студента

Научный руководитель: доц., к.ф.-м.н. Федорова Ксения  
Вячеславовна

---

подпись научного руководителя

Допущена к защите

Зав.кафедрой:

Проф. Н.Н. Сысоев

---

подпись зав.кафедрой

МОСКВА 2020

Введение	3
Литературный обзор	5
Теория рассеяния, функция рассеяния	5
Оптические методы	7
Индикатриса рассеяния	8
Спектроскопия рассеянного света.	11
Точечная доставка лекарств	13
Основные механизмы ФТД	15
Теоретическое описание исследуемых веществ	17
Экспериментальная установка	18
Результаты эксперимента	20
<b>РС-Zn:</b>	<b>21</b>
<b>РТ-1:</b>	<b>21</b>
<b>РТ-4-PG:</b>	<b>22</b>
<b>РТ-6:</b>	<b>22</b>
<b>РТ-10:</b>	<b>23</b>
<b>УК-2:</b>	<b>23</b>
<b>УК-3:</b>	<b>24</b>
Обсуждение результатов и выводы	25
Далее приведены сводные графики индикатрис для всех фотосенсибилизаторов:	25
Заключение	28
Список литературы	29
Приложение 1. Код программы	31

## Введение

Злокачественное образование - заболевание, характеризующееся возникновением хаотично делящихся клеток, потерявших способность к апоптозу и проникающих в близлежащие ткани организма с последующим метастазированием (накоплением в значительных количествах) в органах. После окончательного диагноза рекомендуется курс химической или лучевой терапии, совмещенной по необходимости с хирургическим вмешательством. По мере развития науки лечение приобретает более специфический характер в зависимости от причин возникновения и места локализации опухоли. К основным причинам заболевания относят главным образом дисфункцию генетического аппарата вследствие пагубного влияния вирусов, а также стимулирующих факторов в виде излучения, химических веществ, неправильного образа жизни [1].

На территории Российской Федерации за 2018 год выявлено 624 709 случаев злокачественных новообразований, прирост показателя относительно 2017 года составил 1,2% [2]. Общее число больных на учете на конец 2018 года составило 3 762 218 человек, то есть порядка 3% от общего числа населения страны. Онкологические заболевания составляют второе место среди причин смерти населения, что составляет около 16% от общего числа смертей. В США, для сравнения, эта причина составила 25% от всех смертей.

Полученное распределение по органам тела для обоих полов: кожа - 12,6 %, молочная железа - 11,4%, желудок - 5,9%, дыхательная система - 9,9%, мочевого пузыря - 2,8% [3].

Проблематика лечения злокачественных образований является одной из наиболее актуальных в современной медицине. Среди методов лечения подобных заболеваний находятся хирургическое вмешательство, химические препараты, лучевая терапия, а также их комбинированные формы. К сожалению, ни один из этих вариантов не может быть использован для неинвазивного и безвредного контроля за течением болезни, а также не нести за собой целый ряд побочных эффектов [3]. Это привело к появлению принципиально нового подхода - тераностики (от слов терапия и диагностика), одним из видов которой является фотодинамическая терапия (ФТД).

ФТД фактически является новым поколением химической терапии с минимальной токсичностью и многоэтапным действием. В ее основе лежат три компонента: фотосенсибилизатор - вводимый в организм точно или местно, источник мощного излучения и рабочее вещество - преимущественно кислород. Длина волны источника излучения подбирается в зависимости от сенсибилизатора для высвобождения из него - после точечного накопления в

районе локализации опухоли - активного кислорода, уничтожающего новообразование [4].

*Цели данной работы:* получить оптические характеристики (индикатрисы рассеяния) качественно новых фотосенсибилизаторов на основе тетрапиррольных соединений (РТ-1, РТ-4, РТ-6, РТ-10, РС-Zn, YK-2, YK-3), синтезируемых в ИФАВ РАН в качестве потенциальных фармакоформ, убедиться в стабильности их строения с течением времени и под воздействием лазерного излучения. Для реализации данной цели решался ряд *задач:* написан макрос для автоматического получения результатов многоугольного рассеяния, проведены эксперименты по измерению индикатрис рассеяния, написана и отлажена программа на языке Python3 для автоматической обработки данных, получаемых в результате таких экспериментов.

## Литературный обзор

### Теория рассеяния, функция рассеяния

В прозрачной изотропной среде бегущая плоская волна распространяется исключительно прямо без учета влияния дифракции — ширина фронта достаточно велика, а угол дифракционной расходимости мал. Рассеяние света есть процесс многократного преломления света на неравномерном распределении флуктуаций плотности и концентрации рабочего вещества, а также наличия в нем беспорядочно расположенных по объему частиц. Примерами таких частиц в растворе могут служить, кроме растворенного вещества, пыль из воздуха, другие различные загрязнения. Подобную среду называют оптически мутной, в ней свет распространяется не только прямо, но и рассеивается в стороны. Экспериментально этот феномен изучал Тиндаль, а теоретически обосновал Рэлей на основании уравнений Максвелла [5]. Рассеяние сопровождается вторичными возбуждениями в атомах среды и соответствующим процессом переизлучения. В процессе рассеяния происходит перераспределение интенсивности света в пространстве среды, наблюдаются эффекты поляризации падающего и переизлучаемого света, изменение частот колебаний света [6].

Так, при расчете убывания интенсивности  $I$  падающего света вдоль оси  $z$  из-за рассеяния была получена формула Ламберта-Бугера-Бера [7]:

- 1)  $I = I_0 e^{-jz}$ , где  $j$  — коэффициент экстинкции среды — задаётся формулой 2),  $I_0$  — начальная интенсивность;
- 2)  $j = 24\pi^3 \epsilon_0^2 \left( \frac{\epsilon - \epsilon_0}{\epsilon + 2\epsilon_0} \right)^2 \frac{NV_1^2}{\lambda^4}$ , где  $\epsilon, \epsilon_0$  — оптические константы,  $\lambda$  — длина волны падающего света.

Таким образом, интенсивность падающего света убывает обратно пропорционально четвертой степени длины волны излучения — закон Рэля. Он справедлив для рассеивающих частиц, линейные размеры  $l$  которых малы по сравнению с длиной волны ( $l < \lambda/20$ ) — переизлучаемый свет является когерентным. В случае соразмерности длины волны и неоднородностей рассматривается рассеяние Тиндаля, или Ми ( $\lambda \sim 0,5$  мкм, или  $l > \lambda/20$ ) — более комплексное пространственное распределение переизлучаемого средой света. Рассеяние Рэля и Ми — примеры упругого рассеяния, не сопровождающегося изменениями в частоте колебаний падающего излучения [8].

Для очищенных веществ рассеяние образуется за счет молекулярных процессов - неупругое рассеяние. В этом случае в спектре рассеянного света наблюдаются линии, смещенные по частоте относительно возбуждающего

излучения. Если частота  $\omega_{scattered} < \omega_0$ , то рассеяние называется стоксовым, если наоборот, то антистоксовым. К этому типу рассеяния относят комбинационное рассеяние и рассеяние Мандельштама-Бриллюэна [9].

Заметим также [10]:

— интенсивность рассеянного света зависит от частоты  $I_{scattered} \sim \omega^4$ ;

— степень поляризации рассеянного излучения:

$$3) P(\theta_z) = \frac{\sin^2(\theta_z)}{1 + \cos(\theta_z)};$$

— полное геометрическое сечение частиц вещества в единице объема раствора описывается формулой:

4)  $S_i = \int_0^\infty \pi r_i^2 f(r_i) dr$ , где  $f(r_i)$  — функция распределения частиц. В таком случае суммарный объем частиц в единице объема раствора, или удельный фактор заполнения:

5)  $V = \frac{4}{3} \int_0^\infty \pi r_i^2 f(r_i) dr$ . Параметры распределения частиц в среде по размерам:

6)  $f(r_i) = \frac{1}{\sigma r \sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-\lg(r_i / \langle r \rangle)^2}{2\sigma^2}\right)$ , где  $\sigma$  — показатель рассеяния интенсивности падающего света.

Для описания распределения рассеянного света по направлениям вводится функция рассеяния, или индикатриса рассеяния:

$$7) j(\theta) = \frac{dE_1}{d\omega} / \frac{dE_2}{4\pi},$$

где  $d\omega$  - телесный угол,  $dE_1, dE_2$  - энергия, рассеянная в телесном угле  $d\omega$  и во всех направлениях при изотропном рассеянии соответственно. Степень интенсивности рассеянного излучения зависит от размера частицы и их параметра дифракции. Угловое же распределение интенсивности на частицах представляет собой осциллирующую функцию от угла рассеяния.

## Оптические методы

Последние годы широкое распространение в оптике и медицинской физике получили методы, позволяющие изучать вещество без активного воздействия на среду — в целом их можно отнести к относительно молодому разделу науки, которая получила название биофотоника [11]. К таким методам относят динамическое и статическое рассеяние света и соответствующие математические методы обработки получаемых данных (метод Зимма, прочие). Основные параметры оптических методов представлены в таблице 1.

Спектральный диапазон	Длина волны (м)	Метод	Свойства
γ-лучи	$10^{-13}$	Мессбауэра	Свойства ядра
X-лучи	$10^{-10}$	Дифракция/рассеяние рентгеновского излучения	Молекулярная структура
Ультрафиолетовый	$10^{-7}$	Поглощение УФ	Электронные состояния
Видимый	$6 \times 10^{-7}$	Visible absorption Luminescence	Электронные состояния
Инфракрасный	$10^{-5}$	Поглощение ИК излучения, ИК излучение	Колебания молекул
Микроволны	$10^{-3}$	Микроволновый	Вращение молекул
	$10^{-2}$	Электронный парамагнитный резонанс	Спиновый момент ядра
Радио-частота	0,1	Атомный магнитный резонанс	Спиновый момент ядра

Таблица 1. Основные оптические методы и физические свойства вещества, которые они позволяют изучать [12].

Особую роль в становлении подобных оптических методов сыграл квантовый генератор, или лазер, способный излучать высокогерентный свет в широком диапазоне варьируемых параметров: мощности, длины волны излучения. Лазерные технологии активно применяются как для диагностики различных заболеваний, так и их лечения.

## Индикатриса рассеяния

Индикатриса рассеяния, или диаграмма распределения интенсивности,  $j(\theta) = \frac{\sigma(\theta)}{\sigma}$ , где  $\sigma$  — показатель рассеяния интенсивности падающего света, — это графическое представление распределения интенсивности рассеянного света  $I$  от угла падения  $\theta$ . Для комплексных молекулярных растворов она не описывается аналитически в виде  $I = f(\theta)$ , но это не мешает построить ее после эксперимента в полярных или сферических координатах для интерпретации общих свойств изучаемого вещества или раствора.

В общем случае угловые функции распределения рассеянного света записываются в виде [10]:

$$1) \quad 1) Q_l(\theta) = (-1)^{l-1} \frac{P_l \cos(\theta)}{\sin(\theta)} \text{ и}$$

$$2) \quad 2) S_l(\theta) = (-1)^l \frac{d}{d\theta} P_l \cos(\theta), \text{ где } P_l \cos(\theta) \text{ — полиномы Лежандра, а}$$

непосредственно индикатриса рассеяния записывается в виде:

$$3) \quad j(\theta) = \frac{I(\theta)}{2 \int_0^\pi I(\theta) \sin(\theta) d\theta}.$$

Зависимость яркости рассеянного света от угла рассеяния принято изображать в виде полярной диаграммы, называемой индикатрисой рассеяния (рис. 1). Рассеивающая частица на рисунке помещена в центре полярной диаграммы. Свет падает на частицу слева направо. Углы рассеяния  $\theta$  отсчитываются от  $0$  до  $360^\circ$  против часовой стрелки. Длина радиус-вектора от центра диаграммы до любой точки на индикатрисе рассеяния (внешней кривой) показывает в относительных единицах интенсивность света, рассеянного под этим углом. Поворачивая радиус-вектор вокруг точки  $O$  от  $0$  до  $360^\circ$ , мы получим представление о том, как изменяется яркость рассеянного света с изменением угла рассеяния.

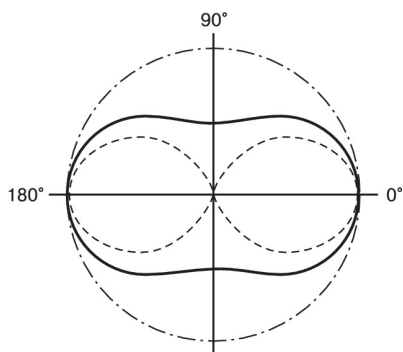


Рисунок 1. Пример индикатрисы рассеяния [13].

При этом симметрия и форма “лепестков” индикатрисы определяется рядом свойств: размерами и формой рассеивающих частиц, температурой среды, степенью поляризации и другими спектрально-энергетическими характеристиками падающего излучения, оптическими показателями среды, прочее.



Так, в случае молекулярного рассеяния наблюдается симметрия в размере лепестков относительно оси  $y$  координат. Интенсивность света вдоль оси  $x$  — углы  $0$  и  $180$  в 2 раза превышает интенсивность вдоль оси  $y$  — углы  $0$  и  $270$  (рис. 2а).

С увеличением среднего размера частиц относительно длины падающего излучения проявляется и усиливается асимметрия в размере лепестков в направлении излучения: лепесток в 1 и 3 квадранте увеличивается, лепесток во 2 и 4 квадрантах уменьшается. Это связано с появлением разницы фаз излучения между рассеивающими частицами на удалении друг от друга. Фаза равна нулю в направлении падающего излучения и достигает максимум в обратном направлении [14].

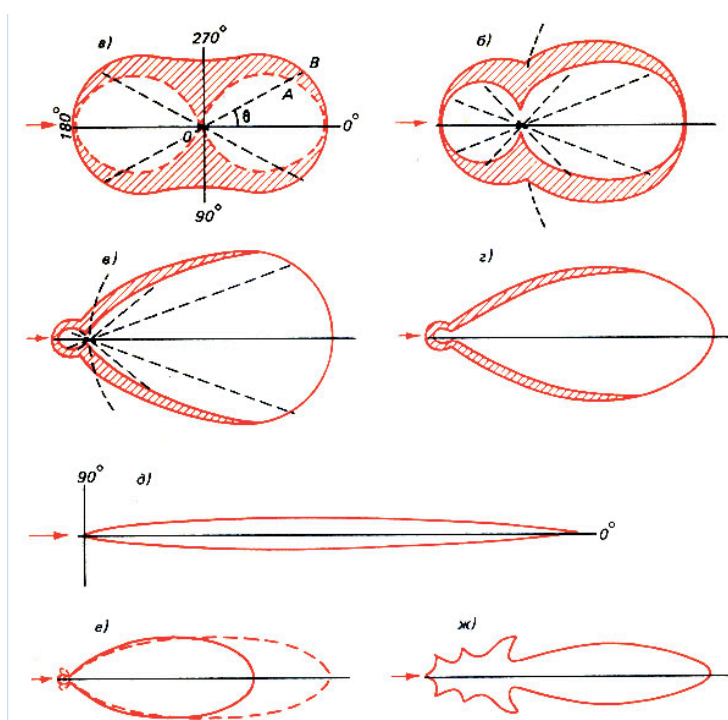


Рисунок 2. Индикатрисы рассеяния: а - при молекулярном рассеянии; б - для частиц диаметром, равным  $1/3\lambda$ ; в - для частиц диаметром  $\lambda$ ; г - для частиц диаметром  $3\lambda$ ; д - для частиц диаметром  $40\lambda$ ; е, ж - с дополнительными максимумами (по О. Д. Бартеневой) [15].

Если соотнести величины интенсивностей парных углов, смещенных друг относительно друга на  $90$  градусов, можно получить параметр асимметрии индикатрисы  $Z$ . Например, для малых рассеивающих частиц:

$$4) Z = I_{135}/I_{45} = 1.$$

В случае полидисперсного рассеяния в среде показатель асимметрии будет увеличиваться [14].

В случае неравномерного распределения частиц разных размеров в рассеивающей среде количество лепестков может расти. В этом и других случаях удобно нормировать снимаемые значения интенсивности на среднюю величину интенсивности или максимально наблюдаемое значение интенсивности. В таком случае достигается более четкая картина результатов, особенно при сравнении серии индикатрис для ряда сходных по физическим параметрам веществ, что и было сделано в моей работе.

Для учета вклада феномена внутренней интерференции на наблюдаемые величины интенсивности принято вводить фактор внутренней интерференции  $R(\theta, l) \in (0; 1)$ , где  $l$  — характерный размер частиц в среде. В этом случае распределение интенсивности будет описываться как

$$I = R(\theta, l)I_0.$$

Как уже было сказано ранее, Рэлеевское рассеяние предполагает синфазное излучение рассеянного света — рассеивающие частицы можно представить суммарно в виде единственного диполя всей системы. Его дипольный момент всегда перпендикулярен направлению движения падающего излучения, а интенсивность испускаемых им колебаний не зависит от  $\theta$ . Наблюдаемая индикатриса обладает двумя симметричными относительно оси  $u$  равными лепестками.

Метод анализа индикатрисы широко используется в научной литературе для решения различных задач [16][17][18]. Так, в статье [19] приводятся исследования зависимости  $I(\theta)$  для наночастиц диоксида кремния. Частицы находились в водном растворе этилового спирта, аммиака и тетраэтоксисилана в молярном соотношении, соответственно 25: 1: 0.14. Авторы контролировали изменение размера частиц при формировании опаловых структур — интенсивность рассеянного света постепенно росла со временем; после 20 минут рост прекратился, форма индикатрисы стала постоянной. Диаметр частиц, измеренный с помощью атомно-силовой микроскопии, равен 150 нм (рис. 3).

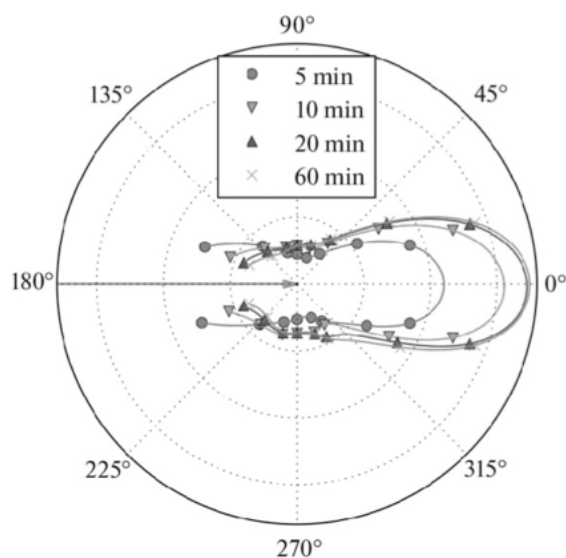


Рисунок 3. Графическое представление индикатрис в работе [19].

## Спектроскопия рассеянного света.

Существует широкий класс веществ с присущими им комплексными оптическими характеристиками. Для их описания недостаточно ввести коэффициенты поглощения и отражения. Свет, падающий на них, может испытывать многократные эффекты преломления, рассеяния и интерференции — при этом оптический путь существенно увеличивается одним из характерных для выбранного вещества способов. Данные эффекты обладают статистическим характером и зависят непосредственно от структуры и физико-химических свойств вещества.

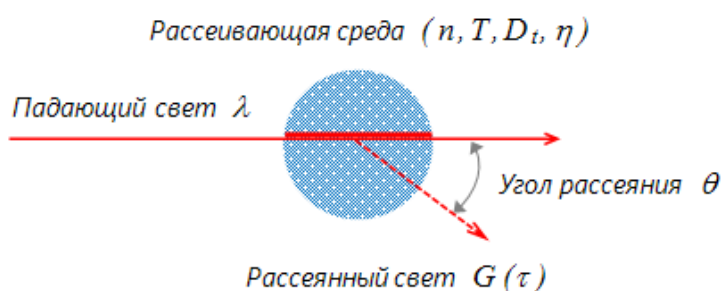


Рисунок 4. Качественное представление рассеяния света на частице [20].

Может показаться неожиданным, но подобные объекты можно наблюдать и за пределами лаборатории. Например, к ним можно отнести: кровь, кожу, недистиллированную воду, различные минералы. Особенно актуальными на сегодняшний день считаются наноструктуры с подобными свойствами [21].

Для описания этих так называемых “мутных” сред вводятся параметры поглощения  $\mu_a$  (определяет долю падающего светового потока, поглощенного на единице длины в среде, обратная величина свободного пробега фотонов в среде) и рассеяния  $\mu_b$  (соответственно, доля рассеянного света на единицу длины в среде), усредненного косинуса угла рассеяния  $g = \langle \cos(\theta) \rangle$  — фактор анизотропии. Фактор равен единице в случае полного рассеяния вперед на крупных частицах (рассеяние Ми) и равен нулю в случае малых частиц (Рэлеевское рассеяние). Все они рассматриваются в контексте теории переноса излучения.

К другим параметрам среды относят, например, фазовую функцию рассеяния  $p(s, s')$ , которая характеризует долю света, падающего в направлении  $s$  и рассеянного в случайном направлении  $s'$ : 
$$\int_{4\pi} p(s, s') dw = 1.$$

Простейшей фазовой функцией является  $p = 1/4\pi$ . Так как зачастую рассеяние света от близлежащих частиц в среде накладывается друг на друга, необходимо тщательно выбирать фазовую функцию среды для адекватных результатов в макроскопическом масштабе. После рассеяния фотону

потребуется около  $1/(1 - g)$  соударений для независимого от первоначальной траектории движения — переход к случайному процессу. Например, при рассеянии излучения с длиной волны в 557 нм на дерме кожи с  $g=0.8$ , фотону потребуется около 5 соударений, чтобы начать случайное движение [21].

## Точечная доставка лекарств

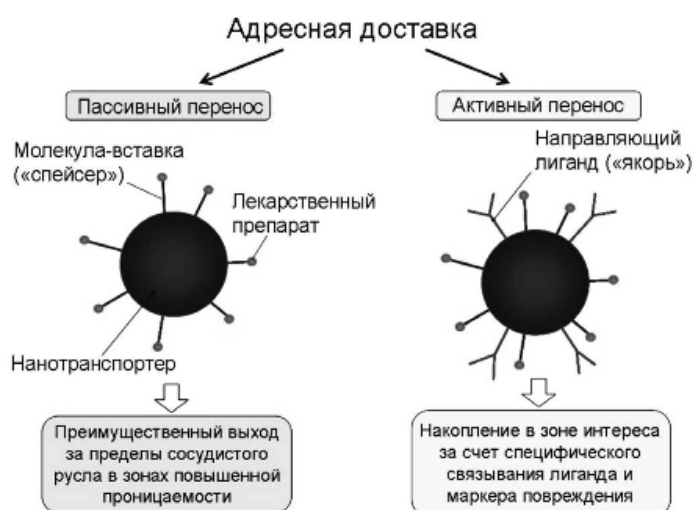
Как известно, фотодинамическая терапия предполагает введение в организм пациента специфического для конкретного типа опухоли макромолекулярного соединения, которое накапливается в ней через некоторое время. Приблизительно через 24-72 часа после введения лекарства, когда сенсibilизатор присутствует преимущественно в местах локализации опухоли, очаги заболевания подвергаются воздействию интенсивного излучения с длиной волны, подобранной для используемого сенсibilизатора. Кроме непосредственного разрушения опухолей активным кислородом, высвободившимся при облучении, такая терапия негативно влияет на новообразования двумя другими способами: локально активирует работу иммунной системы и перекрывает движение крови в опухоли. Побочные эффекты от данной терапии проявляются в виде светочувствительности пациента и рубцевания в области удаленной ткани [22].

Источник излучения может быть расположен как вне пациента, если речь идет о заболеваниях кожи или органов близ поверхности кожи, так и помещаться внутри него, например, с помощью эндоскопа, при заболеваниях внутренних органов. Для активации молекуле вещества необходимо поглотить квант света определенной длины волны, соответствующей его пику поглощения. Пиком поглощения вещества называют длину волны излучения, при которой интенсивность светового поглощения данного вещества максимальна — для современных сенсibilизаторов обычно в интервале 600-800 нм. Так как необходимый для активации рабочего вещества свет не может проникать в ткани на глубину больше одного сантиметра, фотодинамическая терапия редко используется для борьбы с крупными опухолями (поздние стадии заболевания) или с труднодоступными опухолями [23].

С течением времени для этого метода использовали различные виды излучателей. Тем не менее наиболее подходящим является лазерное излучение. Оно позволяет создать высокую плотность мощности энергетического потока, обеспечить глубокое проникновение, возможность полноценной доставки, строгого дозирования и точной локализации световой энергии. Наибольшей и заслуженной популярностью пользуются диодные лазеры.

Точечная доставка фотосенсibilизатора может происходить в виде активного и пассивного переноса рабочего вещества. Активная доставка препарата осуществляется за счет особой конструкции рабочего вещества, поверхность которого выстраивается специфическим образом для взаимодействия с избранным типом поврежденных клеток. В качестве переносчика рабочего вещества обычно используются пептиды, гормоны, антитела [24].

Рисунок 5. Виды точечной доставки лекарств: пассивный и активный [24].



Пассивная доставка, в свою очередь, обусловлена, эффектом повышенной проницаемости и накопления пораженных клеток (ППН). Этот эффект проявляется вследствие ангиогенеза опухоли — хаотичного роста сосудов близ раковых клеток [25][26][27]. Исследуемые в данной работе фотосенсибилизаторы разрабатываются для пассивной доставки к опухоли.

## Основные механизмы ФТД

Во время активации рабочего вещества излучением определенной длины, свободные электроны переходят на более высокие энергетические уровни, передавая накопленную при этом энергию молекулярному кислороду в близлежащих тканях. Кислород, в свою очередь, поглощает энергию и переходит в синглетное состояние, обладающее повышенной реактогенностью. Мгновенно взаимодействуя с окружающими химико-биологическими субстратами, синглетный кислород запускает каскад реакций, ведущий к уничтожению опухоли [28].

Качественная схема цепной реакции после активации фотосенсибилизатора:

- 1) возбужденная форма:  $\text{ФС} + h\nu = \text{ФС}^*$ ;
- 2) синглетный кислород:  $\text{ФС}^* + \text{O} = 2\text{O}^-$ ;
- 3) свободные радикалы:  $2\text{O}^- + \text{R} \rightarrow 2\text{RO}^-$

где ФС — фотосенсибилизатор, R — радикал, O — кислород,  $h\nu$  — квант света.

В основе механизма фотодинамической терапии лежат принципы фотохимии [29]. Закон Штарка-Эйнштейна: одна молекула вещества, участвующая в фотохимической реакции, поглощает один квант света [30]. Закон взаимозаместимости: фотохимический эффект определяется дозой иницирующего излучения и рассчитывается как произведение мощности светового потока на время его экспозиции [31]. Закон Гротгуса-Дрепера: химически активно только то излучение, которое поглощается веществом [32].

Следующим важным этапом в развитии фотодинамической терапии стало открытие нового фотосенсибилизатора — гематопорфирина [33] — с повышенной активностью против опухолей и производной от него — ПГП.

Химическая структура большинства фотосенсибилизаторов состоит из порфирина и нескольких пиррольных колец. Хронологически, в процессе усложнения этой структуры, начали выделять фотосенсибилизаторы первого и второго поколений.

Фотосенсибилизаторы I поколения — производные гематопорфирина, не обладающие противомикробным воздействием. Это является их главным недостатком в связи с риском возможных осложнений после непосредственного уничтожения опухоли.

Фотосенсибилизаторы II поколения — различные вещества, обладающие противомикробным действием. Их можно разделить на: производные от хлорофилла и бактериохлорофилла, аналоги порфиринов, наконец,

тетраазапорфирины. При этом особой популярностью на сегодняшний день пользуются именно первые две группы. Эти соединения стали основой для создания большой группы эффективных и востребованных в клинике препаратов [34].

Наряду с природными хлорофиллами существует целый ряд синтетических ди- и тетрагидропорфиринов, успешно прошедших биологические и клинические испытания. Минусом веществ данной группы является низкая водорастворимость и связанная с этим необходимость приготовления липосомальных форм препарата.

*Требования к медицинским фотосенсибилизаторам:* максимум поглощения в диапазоне длин волн 600–800 нм; выраженная люминесценция; быстрое выведение из организма; хорошая растворимость в воде или других растворителях, используемых для внутривенного введения; безвредность для пациента и врача; слабое накопление в здоровых тканях; низкая световая токсичность при использовании в терапевтических дозах; высокая селективность накопления в опухолевых, микробных и поврежденных клетках; высокий квантовый выход триплетного состояния *in vivo* (с энергией не менее 94 кДж/моль); устойчивость при хранении и введении в организм; доступность получения или синтеза.



## Теоретическое описание исследуемых веществ

В работе использовались тетрапиррольные фотосенсибилизаторы, создаваемые в Институте физиологически активных веществ РАН (лаборатория фталоцианинов и их аналогов) в качестве потенциальной фармакоформы фотосенсибилизатора третьего поколения. Фотосенсибилизаторы представляют из себя мицеллярные растворы на основе поливинилпирролидона и тетрапиррольных фотосенсибилизаторов, которые готовили методом гидратации пленки [35].

Ранее, размеры изучаемых веществ измерил Крот А.Р. методом динамического рассеяния света [36][37] (Табл. 2).

Вещество	Средний гидродинамический радиус $R_h$ , nm
<b>Pc-Zn</b>	37±3
<b>PT-1</b>	22±5; 112±28
<b>PT-4-PG</b>	79±15
<b>PT-6</b>	4±2; 92±16
<b>YK-2</b>	23±7; 107±37
<b>YK-3</b>	10±4; 104±8

Таблица 2. Размеры изучаемых фотосенсибилизаторов.

## Экспериментальная установка

Основные результаты были получены на установке “Photocor-FC”, оснащенной диодным лазером с длиной волны 647 нм и мощностью в 25 мВт.

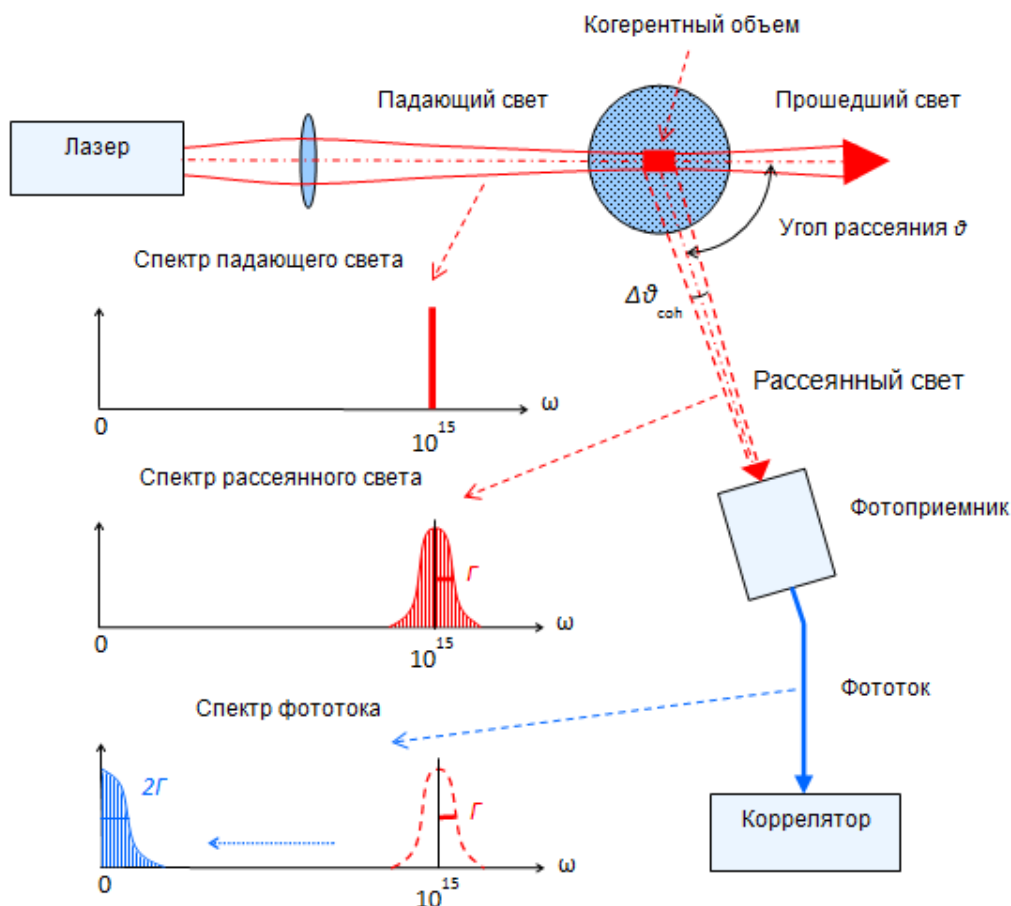


Рисунок 6. Схема работы установки “Photocor-FC” [20].

Как видно из схемы, испускаемый лазером пучок света высокой когерентности проходит через кювету с изучаемым веществом, испытывая частичное рассеяние на полимерных молекулах или дисперсных частицах, в зависимости от характеристик вещества. Рассеянный свет аккумулируется на фотоприёмнике с достаточным временем выдержки для получения показательной статистики распределения от угла. Получаемый фототок анализируется на компьютере для автоматического построения спектра рассеянного излучения.

Движение фотоприемника осуществлялось с шагом 5 градусов в интервале от 35 до 135 градусов. Интенсивность рассеяния измерялась на протяжении 50 секунд для каждого значения угла и усреднялась. Проводилось по три таких цикла для каждой концентрации.

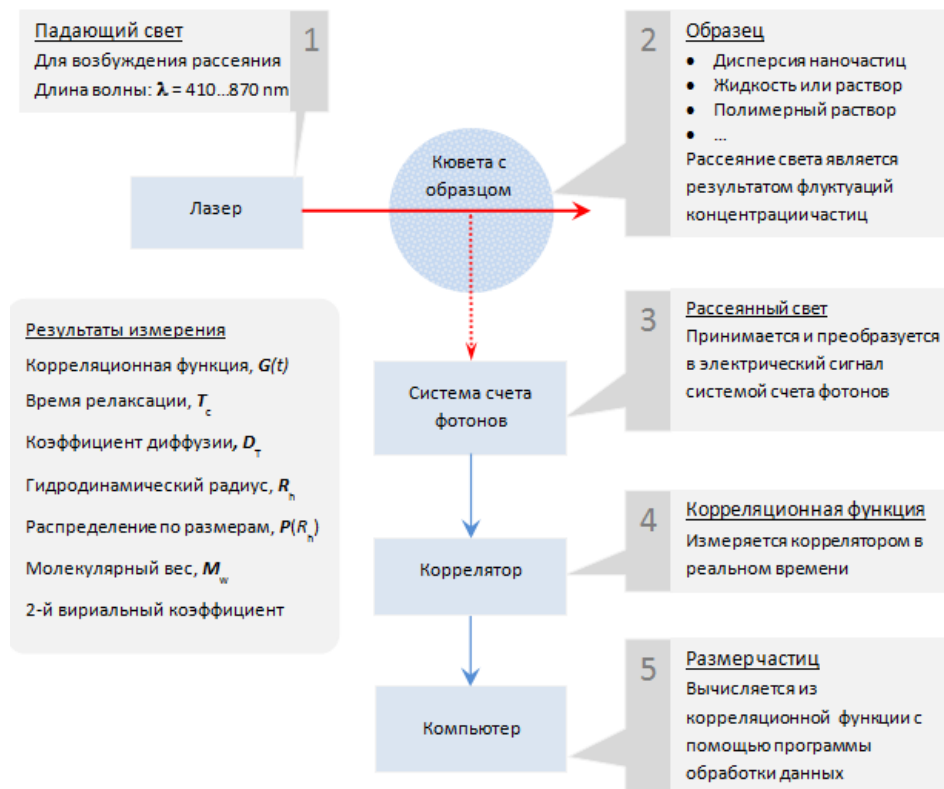


Рисунок 7. Альтернативная схема работы установки [20].

## Результаты эксперимента

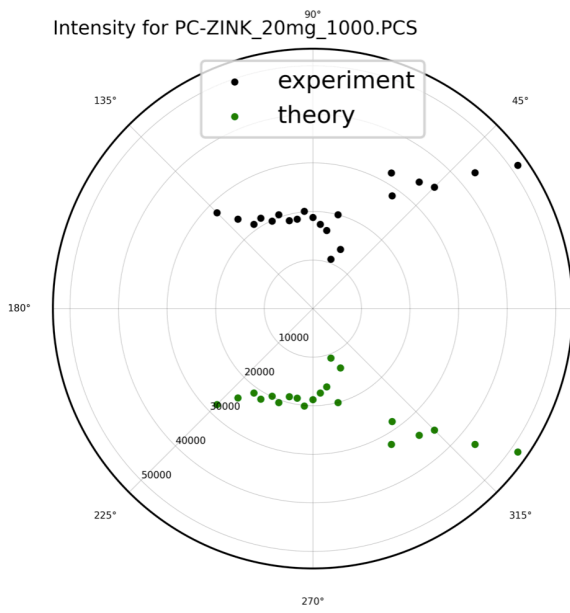
В результате серии экспериментов были получены данные о распределении интенсивности рассеянного света от угла для изучаемых фотосенсибилизаторов в двух концентрациях.

По полученным данным были построены индикатрисы рассеяния, которые позволяют быстро провести качественный анализ исследуемых препаратов.

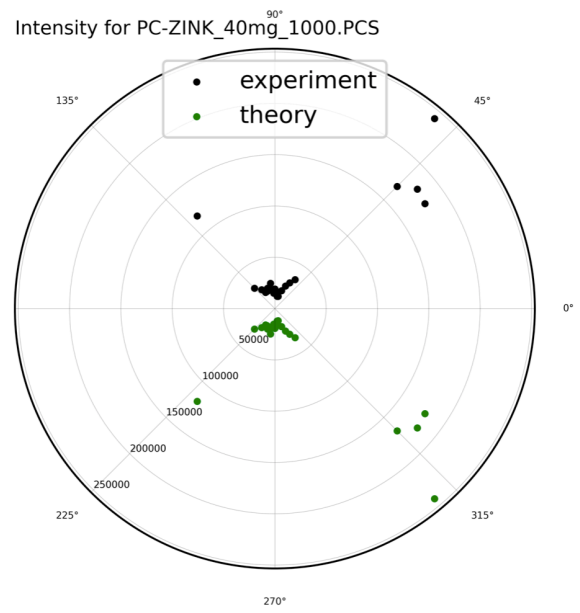
Приведем полученные результаты для каждого из изучаемых сенсбилизаторов: построенные индикатрисы и рассчитанный коэффициент асимметрии  $Z$ .

## PC-Zn:

Intensity for PC-ZINK\_20mg\_1000.PCS



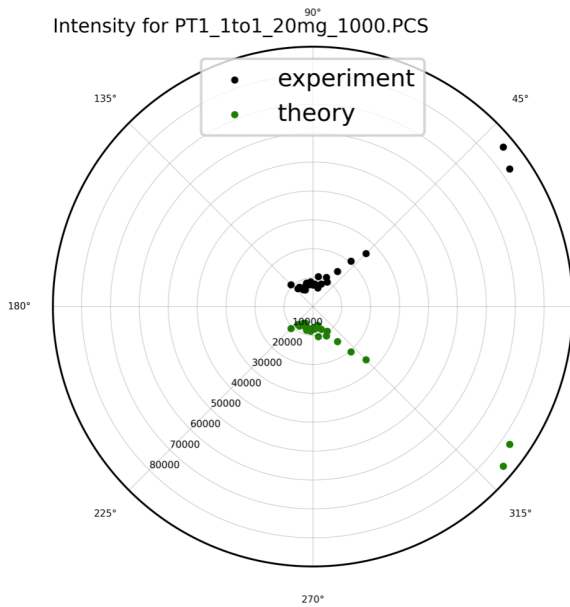
Intensity for PC-ZINK\_40mg\_1000.PCS



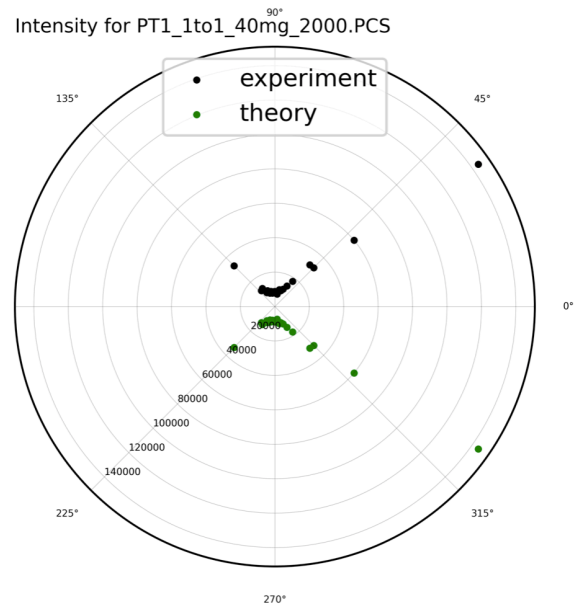
$Z = I_{40}/I_{130}$	
<b>C = 20mg/ml</b>	1.81
<b>C = 40mg/ml</b>	1.54

## PT-1:

Intensity for PT1\_1to1\_20mg\_1000.PCS



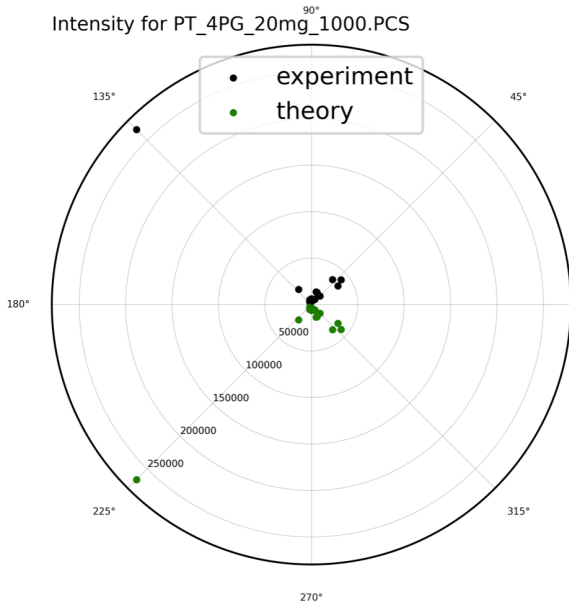
Intensity for PT1\_1to1\_40mg\_2000.PCS



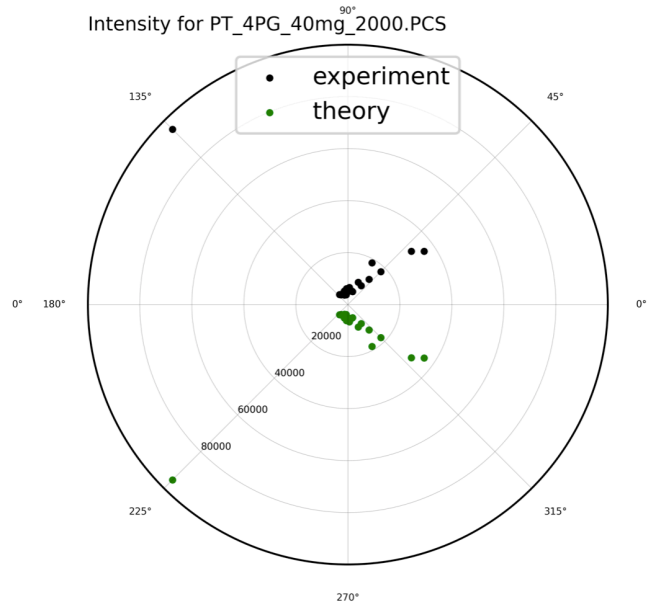
$Z = I_{40}/I_{130}$	
<b>C = 20mg/ml</b>	10.65
<b>C = 40mg/ml</b>	4.94

### PT-4-PG:

Intensity for PT\_4PG\_20mg\_1000.PCS



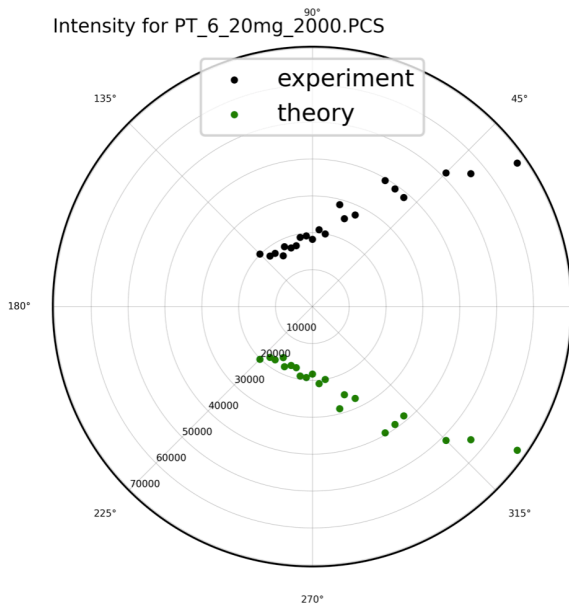
Intensity for PT\_4PG\_40mg\_2000.PCS



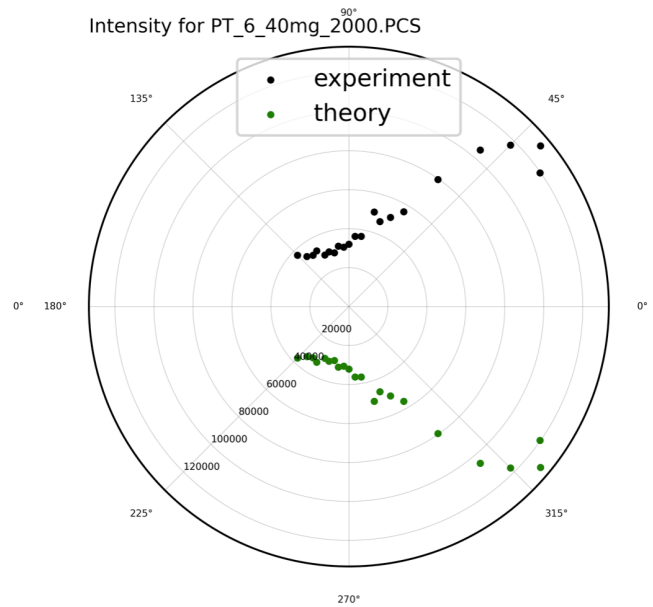
$Z = I_{40}/I_{130}$	
<b>C = 20mg/ml</b>	1.94
<b>C = 40mg/ml</b>	6.32

### PT-6:

Intensity for PT\_6\_20mg\_2000.PCS

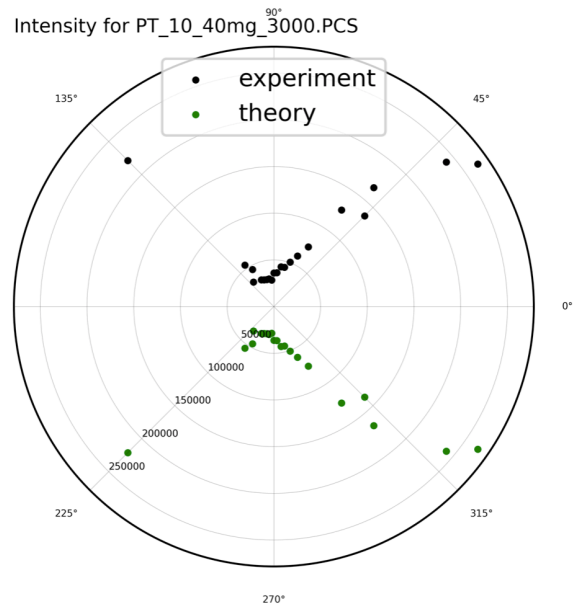
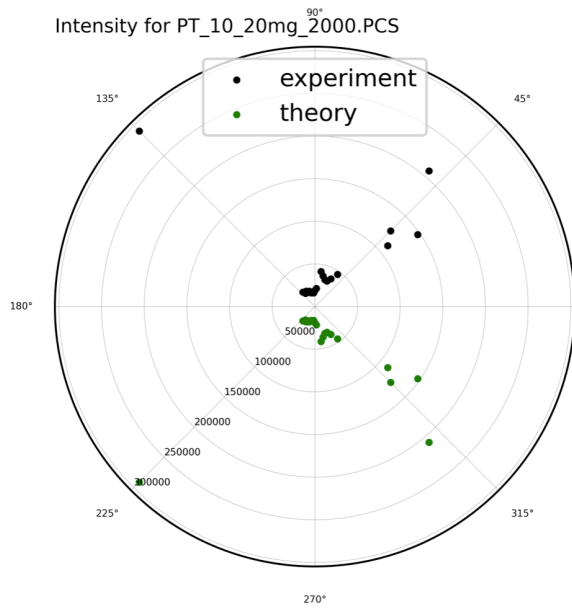


Intensity for PT\_6\_40mg\_2000.PCS



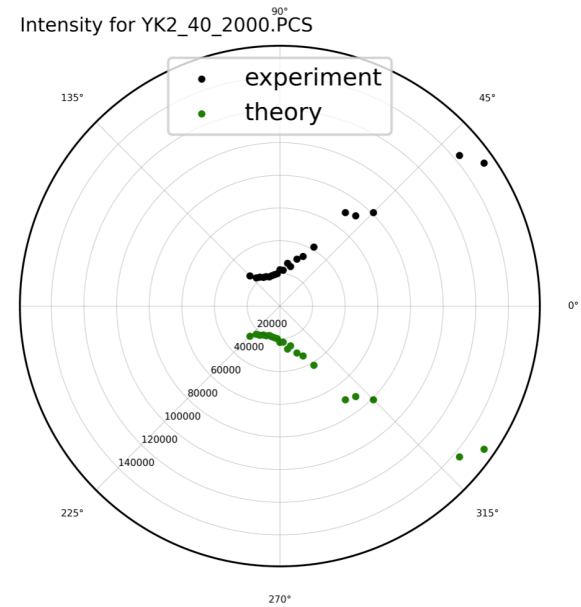
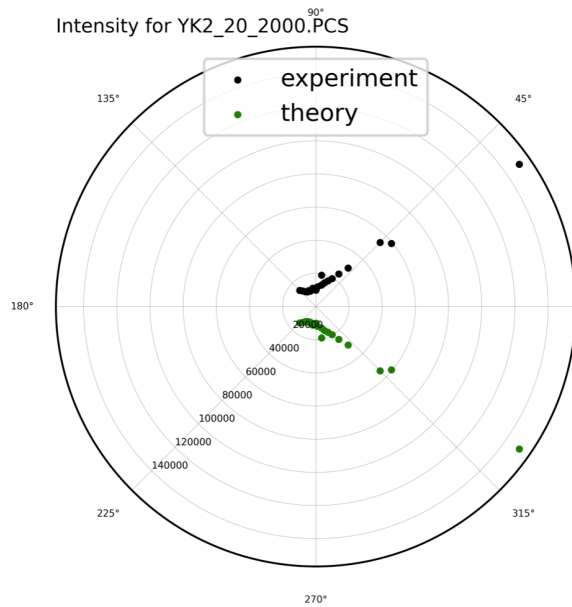
$Z = I_{40}/I_{130}$	
<b>C = 20mg/ml</b>	3.13
<b>C = 40mg/ml</b>	3.83

**PT-10:**



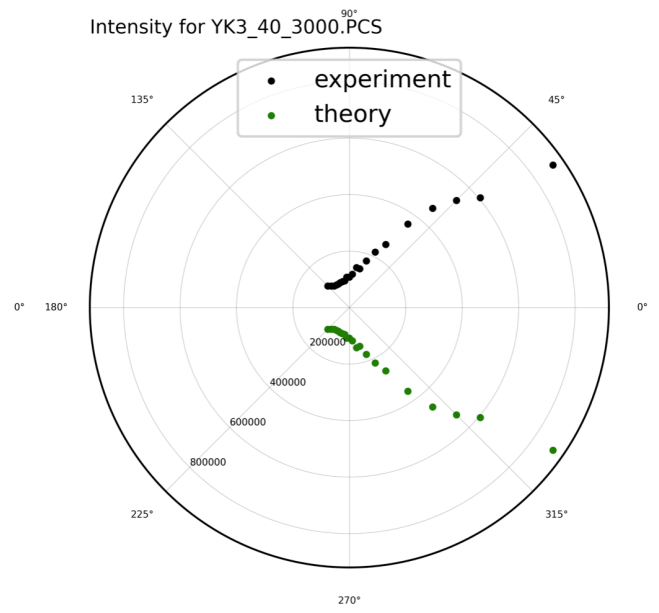
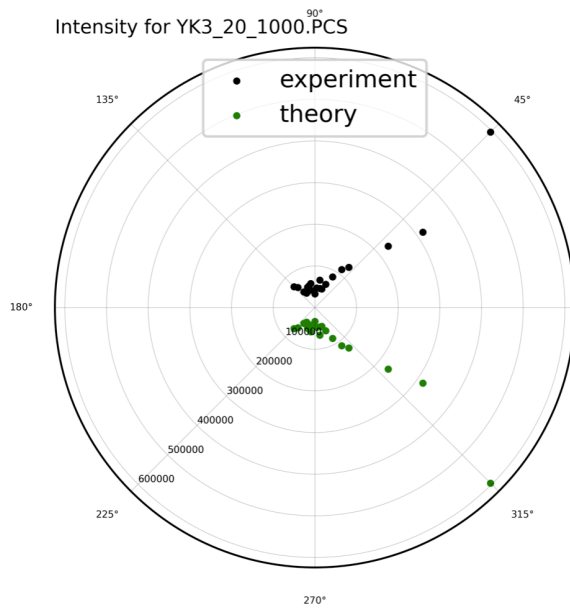
$Z = I_{40}/I_{130}$	
<b>C = 20mg/ml</b>	5.06
<b>C = 40mg/ml</b>	7.04

**YK-2:**



$Z = I_{40}/I_{130}$	
<b>C = 20mg/ml</b>	4.8
<b>C = 40mg/ml</b>	6.38

### YK-3:



	$Z = I_{40}/I_{130}$
<b>C = 20mg/ml</b>	3.62
<b>C = 40mg/ml</b>	6.03



## Обсуждение результатов и выводы

В работе мною решался ряд задач.

Оптимизирована работа на установке — написан макрос для автоматизации получения результатов многоугольного рассеяния.

Получены данные о распределении интенсивности лазерного излучения от угла для мицеллярных водных растворов РС-Zn, РТ-1, РТ-4-PG, РТ-6, РТ-10, УК-2, УК-3 — потенциальных фотосенсибилизаторов третьего поколения. Все три измерения индикатрисы показывают стабильность ее формы. Видно, что с ростом концентрации максимальная интенсивность рассеяния увеличивается, происходит удлинение формы индикатрисы вдоль оси излучения. В полидисперсных растворах наблюдается появление дополнительных лепестков у индикатрисы. В растворах, содержащие крупные частицы (РТ-1, УК-2, УК-3) наблюдаются большие величины интенсивностей. Индикатрисы имеют ярко выраженные дополнительные лепестки — наблюдается эффект Ми.

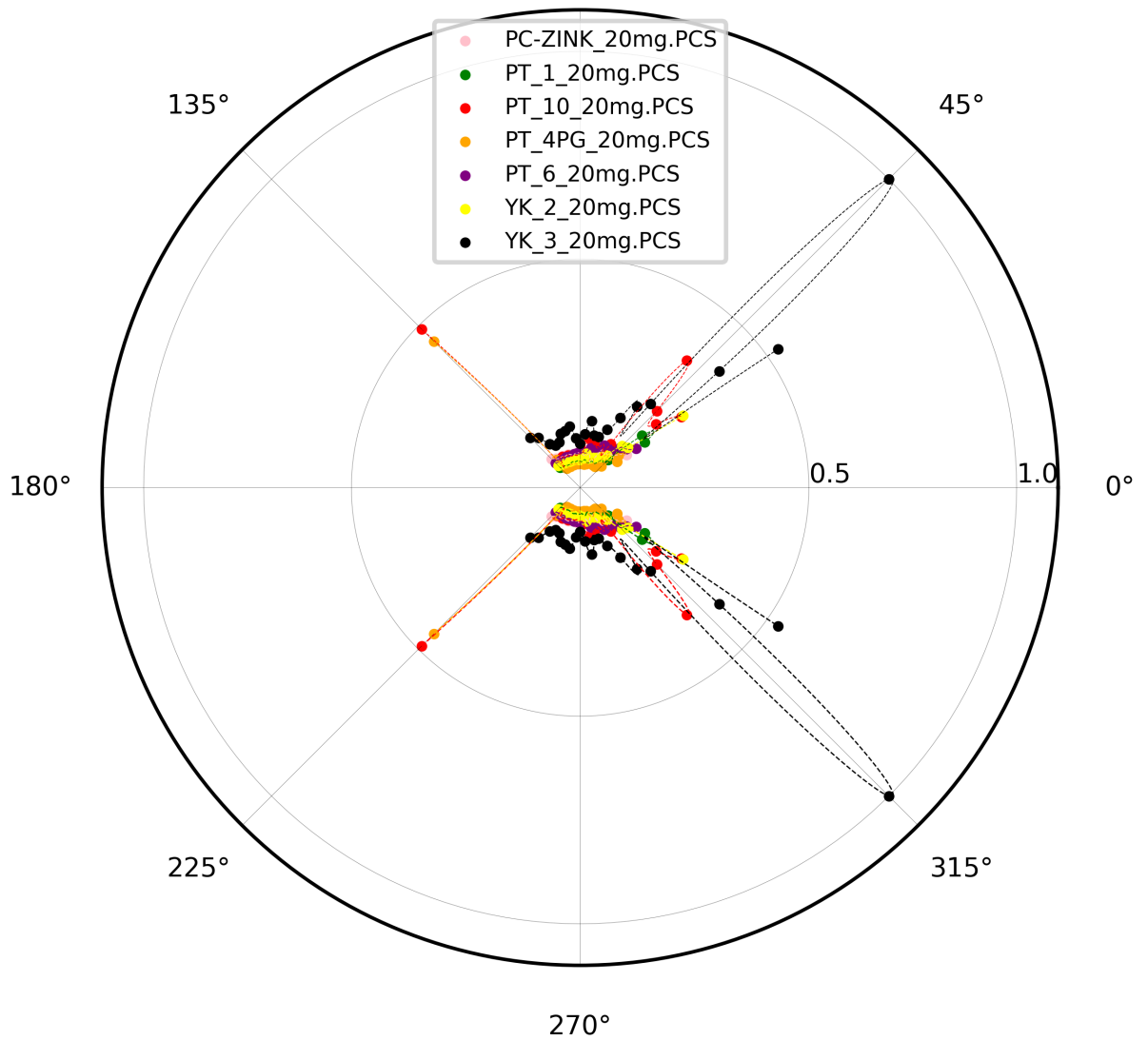
Для всех растворов получен параметр асимметрии  $Z$  для углов 130 и 40 градусов: наблюдается прямая зависимость между размерами частиц и его значением. Так как параметр асимметрии больше единицы для всех веществ, то можно сделать вывод, что мы имеем дело с крупными частицами (рассеяние Ми).

Стала очевидна необходимость использования вспомогательных обработчиков в виде программы для визуализации данных многоугольного рассеяния.

В ходе работы я убедился в стабильности изучаемых веществ с течением времени при хранении порядка нескольких месяцев и воздействии на них лазерным излучением. Эти два пункта обеспечивают минимальные рабочие условия для использования веществ на практике, а именно они учитывают время от синтеза вещества до его введения в организм больного, а также облучение высококогерентным источником.

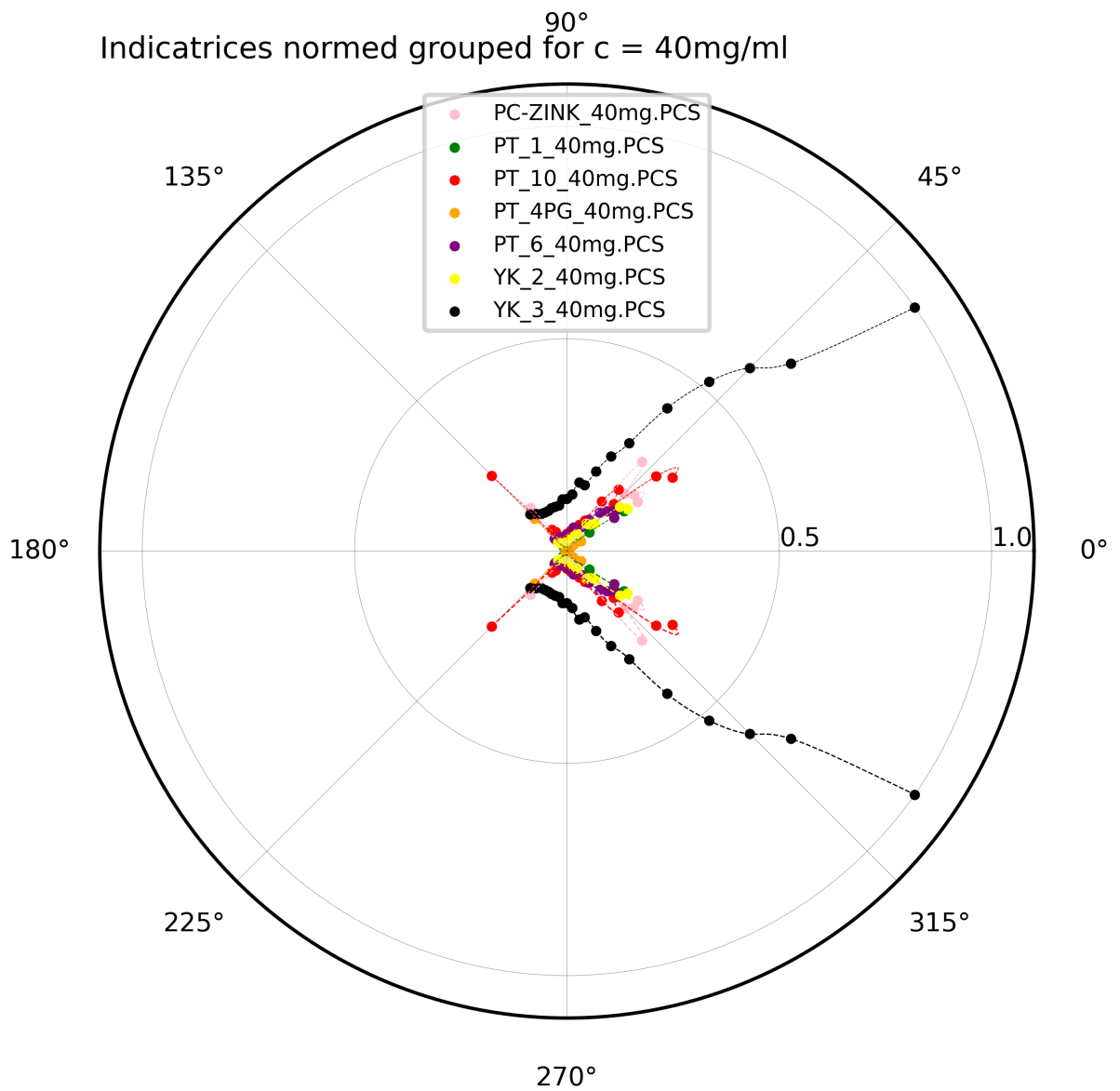
Далее приведены сводные графики индикатрис для всех фотосенсибилизаторов:

Indicatrices normed grouped for  $c = 20\text{mg/ml}$



*Рис. Сгруппированные приведенные индикатрисы для всех изучаемых веществ в концентрации 20 мг/мл.*

Indicatrices normed grouped for  $c = 40\text{mg/ml}$



*Рис. Сгруппированные приведенные индикатрисы для всех изучаемых веществ в концентрации 40мг/мл.*

## **Заключение**

Из работы можно сделать вывод: метод многоугольного рассеяния позволяет получать данные о размере и форме рассеивающих частиц в растворе, что делает его хорошо применимым в задачах молекулярной, медицинской, экологической физики.

## Список литературы

- [1] <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- [2] [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/)
- [3] <https://oncology-association.ru/medstat>
- [2] Куценко В.В., Гамалея Н.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей // Онкология. Киев. 2003. Vol. 5. No 1. PP. 69 – 72.
- [4] [https://en.wikipedia.org/wiki/Photodynamic\\_therapy](https://en.wikipedia.org/wiki/Photodynamic_therapy)
- [5] Rayleigh, Lord (1899). "XXXIV. On the transmission of light through an atmosphere containing small particles in suspension, and on the origin of the blue of the sky". *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 47 (287): 375–384.
- [6] Сивухин Д.В. Общий курс физики. Оптика - М.: 1980.
- [7] Гагарин А. П. Бугера — Ламберта — Бера закон // Физическая энциклопедия : [в 5 т.] / Гл. ред. А. М. Прохоров. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — Т. 1: Ааронова — Бома эффект — Длинные линии. — С. 232—233. — 707 с.
- [8] Петрова Г.П. Оптические спектральные методы исследования жидкостей и растворов ч.1 - М: Физический факультет МГУ, 2008. - 70 с.
- [9] Chiao, R. Y.; Townes, C. H.; Stoicheff, B. P. (1964-05-25). "Stimulated Brillouin Scattering and Coherent Generation of Intense Hypersonic Waves". *Physical Review Letters*. American Physical Society (APS). 12 (21): 592–595.
- [10] Оптико-волоконная мутнометрия технических сред и масел. А.П. Марков; Нац. Акад. Наук Беларуси, Институт технологии металлов [30-150с.]
- [11] Jurgens, M. and Popp, J. (2008) Biophotonik in Deutschland: Trends und Perspektiven. *BioPhotonik*, 1, 22–26.
- [12] под ред. Г.С. Ландсберга ЭЛЕМЕНТАРНЫЙ УЧЕБНИК ФИЗИКИ. Том 3. Колебания и волны. Оптика. Атомная и ядерная физика
- [13] <https://bigenc.ru/physics/text/3494528>
- [14] Методы исследования полимерных систем : [учеб. пособие] / [с. а. вшивков, а. п. сафронов, Е. в. русинова, л. в. адамова, а. л. надольский, И. с. тюкова, т. в. терзиян, а. г. галяс ; науч. ред. с. а. вшивков] ; М-во образования и науки рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2016. — 232 с.
- [15] <http://geoman.ru/books/item/f00/s00/z0000111/st017.shtml>
- [16] Индикатриса рассеяния полидисперсными частицами аэрозолей. А.Б. Шигапов, Р.Н. Шайдуллин, Р.Р. Ганеев. Казанский государственный энергетический университет
- [17] Особенности межмолекулярного взаимодействия молекул коллагена в водных растворах. Сергеева И.А.
- [18] Мельникова И., Лобанова М., Васильев, А.. (2010). Зависимость параметра индикатрисы рассеяния от характеристик среды. Современные проблемы дистанционного зондирования Земли из космоса. 7. 147-157.
- [19] Masalov, V.M., Sukhinina, N.S. & Emel'chenko, G.A. Colloidal particles of silicon dioxide for the formation of opal-like structures. *Phys. Solid State* 53, 1135–1139 (2011)
- [20] <http://www.photocor.ru/>
- [21] Кочубей В.И., Башкатов А.Н. Спектроскопия рассеивающих сред: Учеб. пособие. – Саратов:, 2014. – 1-85.

- [22] Hobbs S.K., et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: Role of tumor type and microenvironment // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998. Vol. 95. PP. 4607-4612.
- [23] Тазина Е.В., Оборотова Н.А. Селективная доставка препаратов в опухоль с помощью термочувствительных липосом и локальной гипертермии // *Российский биотерапевтический журнал*. 2008. Т. 7, No 3. СС. 4-12.
- [24] Галагудза, М. М., Королев, Д. В., Сонин, А. Л., Александров, И. В., Постнов, В. Н., Папаян, Г. В., & Шляхто, Е. В. (2010). Пассивная доставка лекарственных препаратов в ишемизированный миокард с использованием наночастиц кремнезема. *РОССИЙСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ*, 5(11-12), 125-130.
- [25] Oettgen P. The role of ets factors in tumor angiogenesis // *J Oncol*. 2010. Vol. 2010. P. 767384.
- [26] Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения: учебно-методическое пособие / И.И. Кулакова [и др.]; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТС и ОП, 2018. –104 с.
- [27] Gonsalves, K., Khalbershtadt, K., Lorensin, K., Nair, L. (2015). *Nanostructures in Biomedicine* (translated from English), BINOM. Knowledge Lab. М. 519 s.
- [28] Семенова А.И. Гиперкальциемия и синдром распада опухоли // *Практическая онкология*. 2006. Т. 7, No 2. СС. 101-107.
- [29] Экспериментальные методы химической кинетики. Фотохимия. Учебное пособие. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 2004. – 125 с.
- [30] <https://www.britannica.com/science/photochemical-reaction#ref1006889>
- [31] R.W. Bunsen; H.E. Roscoe (1862). "Photochemical Researches – Part V. On the Measurement of the Chemical Action of Direct and Diffuse Sunlight". *Proceedings of the Royal Society*. 12: 306–312.
- [32] Е. Странадко, А.Радаев. ФДТ в лечении злокачественных новообразований различных локаций // Центр лазерной медицины "Волшебный луч". Москва.
- [33] <https://ru.wikipedia.org/wiki/Hematorporphyrin>
- [34] Kuvshinov A.V., Naumovich S.A. Belarusian State Medical University, Minsk Basic mechanisms of photodynamic therapy
- [35] Torchilin V. P. Polymeric micelles for therapeutic applications in medicine. In *Polymer based Nanostructures: Medical Applications*. Ed. P. Broz, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2010, Ch. 8, P. 261.
- [36] Исследование устойчивости фотосенсибилизаторов на основе тетрапиррольных комплексов алюминия, магния и цинка при различных факторах / А. Р. Крот, Ю. Д. Строганова, И. А. Сергеева и др. // *Ученые записки физического факультета Московского Университета*. — 2018. — № 3 (1830702). — С. 1830702–1–1830702–7.
- [37] Крот А.Р. Исследование порфиразиновых и фталоцианиновых фотосенсибилизаторов при различных факторах: магистерская диссертация - М, 2019, 55с.
- [38] Эскин, В.Е. и Цветков, В.Н., *Рассеяние света растворами полимеров и свойства макромолекул (Light Scattering by Polymer Solutions and Properties of Macromolecules)*, Москва: Наука, 1986.
- [39] <https://www.python.org/doc/>
- [40] <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/tutorial/interpolate.html>

# Приложение 1. Код программы

```
1 import pandas
2 import numpy as np
3 import matplotlib.pyplot as plt #импорт библиотек
4 import os
5 from scipy.interpolate import interp1d
6 path_to_files = "/Users/pasdechlopez/Documents/Clean/";
7 obj = os.scandir(path=path_to_files);
8 files = []
9 folders = []
10 files_name = []
11 for entry in obj:
12     if entry.is_dir():
13         folders.append(entry.name)
14 for file in folders:
15     scan = os.scandir(path = path_to_files + file)
16     for result in scan:
17         if result.is_file() and ".PCS" in str(result) and ("YK") in str(result) and '40' not in str(result):
18             files.append(path_to_files + file + "/" + result.name)
19             files_name.append(result.name)
20 #вывод списка подходящих найденных файлов
21 files_name.sort(key=str.lower)
22 M = 21 #задание количество строк в файле
23 Index_I = 4 #задание порядкового номера столбца со значениями интенсивности в файле
24 Index_phi = 3 #и угла (отсчет от 0!)
25 data = [] #выбрать путь к файлу в строке ниже
26 ind = 0
27 for i in range(0, len(files)):
28     with open(files[i], "r") as file:
29         for line in file:
30             #чтение строк из файла
31             data.append([str(x) for x in line.split()])
32 clean_data = []
33 k = 0
34 for k in range(len(data)):
35     if (bool(data[k]) and data[k][0].isnumeric()):
36         clean_data.append(data[k])
37 # _____ INTENSITY BLOCK _____
38 I = []
39 for i in range(len(clean_data)):
40     I.append(clean_data[i][4])
41 Intensity_Values = list(map(float, I))
42 Intensity = []
43 Intensity_Normed = []
44 print(max(Intensity_Values))
45 for i in Intensity_Values:
46     Intensity_Normed.append(((i)/max(Intensity_Values)))
47     Intensity.append(i)
48     #
49 #
50 theta_reversed = []
51 angles = []
52 angles_reversed = []
53 for k in range(21):
54     theta.append(clean_data[k][3])
55 #
56 theta = list(map(int, theta))
57 print(theta.index(35), theta.index(45), theta.index(135), theta.index(125), 35+90)
58 for angle in theta:
59     angles.append((angle)*np.pi/180)
60     angles_reversed.append((-angle)*np.pi/180)
61 # _____ PLOT BLOCK FOR NORMED GROUPED INDICATRICES _____
62 x_reversed = angles_reversed
63 x = angles
64 x_new_reversed = np.linspace(min(x_reversed), max(x_reversed), 5000)
65 x_new = np.linspace(min(x), max(x), 5000)
66 plt.figure(dpi=1000)
67 ax = plt.subplot(111, projection='polar')
68 k = 0
69 i = 0
70 j = 0
71 colour=['black', 'green', 'red', 'orange', 'purple', 'yellow', 'pink', 'magenta']
72 while k < len(files_name):
73     ax.scatter(angles, Intensity_Normed[i:i+21], s=2, color=colour[j], label=(files_name[k] ))
74     ax.scatter(angles_reversed, Intensity_Normed[i:i+21], s=2, color=colour[j], )
75     f = interp1d(x, Intensity_Normed[i:i+21], kind='cubic')
76     y_smooth=f(x_new)
77     plt.plot(x_new, y_smooth, lw = '0.2', ls='--', color=colour[j])
78     f_reversed = interp1d(x_reversed, Intensity_Normed[i:i+21], kind='cubic')
79     y_smooth_reversed=f_reversed(x_new_reversed)
80     plt.plot(x_new_reversed, y_smooth_reversed, lw = '0.3', ls='--', color=colour[j])
81     k += 1
82     i += 21
83     j += 1
84 plt.tick_params(grid_linewidth="0.1", grid_color="black", grid_alpha=0.5, labelsizе="6")
85 ax.set_rticks([ 0.5, 1])
86 ax.set_rmax(1.1) #опционально в зависимости от графика
87 ax.set_rlabel_position(0)
88 plt.title('Indicatrices normed grouped for c = 20mg/ml', loc="left", fontsize=7)
89 ax.legend(fontsize=5, loc="upper center")
90 plt.savefig(dpi=1000, bbox_inches='tight', fname='|')
91 plt.show()
```

*Рис. Код программы на языке Python3 в Visual Studio Code.*

Код на языке Python [39] для автоматической обработки получаемого массива; удаление лишних строк (автоматически назначаемое наименование файла), создание массивов со значениями углов (полученными в ходе эксперимента и отраженными относительно оси для полноты получаемой индикатрисы) и соответствующих интенсивностей - всего 3 массива, опциональное нормирование величин интенсивности на величину максимального значения интенсивности, либо выбранную вручную, если эта величина значительно превосходит остальные значения (возможно также автоматическое удаление этой точки в таком случае); наконец, построение нескольких графиков с индикатрисами - ненормированный, нормированный, опционально оба варианта с кривыми, соединяющими точки (некорректно с точки зрения теории, исключительно для упрощения визуального восприятия). Для интерполяции набора точек использовался соответствующий модуль библиотек SciPy [40].