



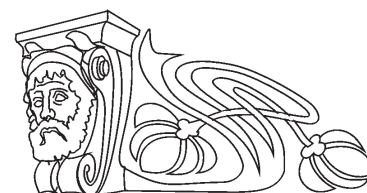
90. Surdin V. G., Zasov A. V. *Galaktiki: klassifikacija, struktura, naselenie* [Galaxies: Classification, structure, population]. Galaktiki [Galaxies]. Ed. by V. G. Surdin. Moscow, FIZMATLIT, 2013, pp. 208–310 (in Russian).
91. Surdin V. G. *Vselejnaja ot A do Ja* [The universe from A to Z]. Moscow, Eksmo, 2013. 480 p. (in Russian).
92. Linde A. Particle physics and inflationary cosmology. *Phys. Today*, 1987, vol. 40, no. 9, pp. 61–68.
93. Planck Collaboration. Planck 2013 results. XXII. Constraints on inflation. arXiv:1303.5082v3 [astro-ph.CO] 3 Feb 2015. <http://arxiv.org/abs/1303.5082> (accessed 15 April 2016).

Please cite this article in press as:

Shchyogolev S. Yu. Processing and Visualization of Large Data Arrays in Taxonomic and Evolutionary Studies of Living Nature (a review). *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2016, vol. 16, iss. 3, pp. 145–167. DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-3-145-167.

УДК 535.361; 53.06; 617.73; 76.03.29

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИФФУЗИИ МИЛДРОНАТА® В СКЛЕРЕ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА



А. Н. Башкатов¹, Э. А. Генина², Т. Г. Каменских³, В. В. Тучин⁴

¹Башкатов Алексей Николаевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники, заведующий лабораторией биомедицинской оптики Научно-образовательного института оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники Томского национального исследовательского государственного университета, a.n.bashkatov@mail.ru

²Генина Элина Алексеевна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской оптики Научно-образовательного института оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники Томского национального исследовательского государственного университета, eagenina@yandex.ru

³Каменских Татьяна Григорьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой глазных болезней, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, kamtanvan@mail.ru

⁴Тучин Валерий Викторович, доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой оптики и биофотоники, директор Научно-образовательного института оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; научный руководитель междисциплинарной лаборатории биофотоники Томского национального исследовательского государственного университета; заведующий лабораторией лазерной диагностики технических и живых систем, Институт проблем точной механики и управления РАН (Саратов), tuchinv@mail.ru

Исследование диффузии лекарственных препаратов в склере является важной задачей при оценке дозы необходимой для достижения достаточной концентрации препарата во внутренних тканях глаза. Методика определения коэффициента диффузии

основана на регистрации и анализе временной зависимости изменения рассеивающих характеристик склеры за счет частичного замещения внутритканевой жидкости Милдронатом®, что ведет к уменьшению коэффициента отражения склеры. Измеренное значение коэффициента диффузии милдроната в склере составило $(1.31 \pm 0.66) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$.

Ключевые слова: склера глаза человека, Милдронат®, коэффициент диффузии.

DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-3-167-177

Введение

Заболевания сетчатки и зрительного нерва являются одной из основных причин слепоты и потери зрения. Применение новых препаратов в лечении этой патологии может уменьшать снижение зрительных функций за счет задействования дополнительных механизмов компенсации клеточного метаболизма. Часто при заболеваниях сетчатки возникает необходимость оптимизации обменных процессов и микроциркуляции в зрительном нерве. При этом появляется потребность защиты клеток сетчатки от свободных радикалов. Лекарственное средство Милдронат® способствует восстановлению транспорта АТФ и улучшению обменных процессов. Он эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии глазного дна. Наиболее предпочтительным методом введения препарата является парабульбарное введение [1–3]. Благодаря способности Милдроната® влиять на коррекцию артериального давления можно говорить об успешном применении препарата в комплексном лечении глаукомы.



Исследование диффузии Милдроната® в склере является важной задачей при оценке дозы лекарственного препарата, необходимой для достижения его достаточной концентрации во внутренних тканях глаза. Однако, несмотря на многочисленные исследования проницаемости тканей глаза для различных лекарственных препаратов [4–12], задача количественной оценки скорости проникновения препаратов при их транссклеральном введении является актуальной.

Коэффициенты проницаемости и диффузии лекарственных препаратов в фиброзной ткани можно оценить с помощью методов, основанных на измерении временной зависимости изменения оптических свойств биоткани в результате изменения показателя преломления внутритканевой жидкости [8, 9, 11, 13–18]. Хорошо известно, что склера в основном состоит из коллагеновых волокон, упакованных в плоские пучки, которые погружены в аморфное базовое вещество [18, 19]. Неоднородности в структуре и различия между показателями преломления гидратированных коллагеновых волокон и внутритканевой жидкости являются причиной многократного рассеяния света в склере, что делает ее непрозрачной в видимом диапазоне длин волн [18]. Поскольку значение показателя преломления иммерсионной жидкости (Милдроната®) отличается от значения показателя преломления внутритканевой жидкости склеры, то частичная замена базового вещества склеры на данный препарат будет вызывать оптический отклик биоткани, т.е. изменение ее прозрачности для зондирующего излучения. Анализ кинетики данного процесса позволяет оценить скорость диффузии лекарственного препарата в тканях глаза.

В данной работе представлены результаты *in vitro* экспериментов по измерению скорости диффузии лекарственного препарата Милдронат® через склеру глаза человека на основе анализа временной динамики изменения спектров отражения склеры при ее взаимодействии с Милдронатом®.

Целью работы является исследование проницаемости склеры как основного барьера на пути транспорта Милдроната® к внутренним тканям глаза.

Материалы и методы

Материалом для *in vitro* исследования послужили 10 образцов склеры глаза человека. Образцы были получены из энуклеированных

глаз человека во время проведения плановой операции – энуклеации слепого глаза с формированием опорной культи для протеза.

Непосредственно после забора образцов склеры они помещались в физиологический раствор (0.9%-ный водный раствор NaCl) и хранились в нем до проведения измерений при температуре порядка 4–5°C. Эксперименты проводились в течение 24 часов после энуклеации ткани. Перед проведением измерений у образцов склеры удалялся слой ретиального пигментного эпителия. Толщина образцов биоткани измерялась микрометром, для чего образцы помещались между двумя покровными стеклами и измерения выполнялись в нескольких точках образца. Точность каждого измерения ± 10 мкм. Полученные значения усреднялись. Толщина образцов 0.8 ± 0.05 мм.

В качестве исследуемого препарата использовался препарат Милдронат® (раствор для инъекций с концентрацией 0.5 г/мл), содержащий мельдоний ($C_6H_{14}N_2O_2$, молекулярный вес 146 Да) и воду для инъекций. Показатель преломления раствора (1.359) измерялся с помощью рефрактометра Аббе ИРФ-454-Б2М (ЛМО, Россия) на длине волны 589 нм непосредственно перед проведением измерений. Геометрия эксперимента и схема экспериментальной установки представлена на рис. 1.

Для проведения спектрометрических измерений каждый образец склеры закреплялся на специальной кювете с исследуемым раствором таким образом, чтобы раствор соприкасался только с внешней поверхностью образца биоткани. С противоположной стороны к образцу подводился волоконно-оптический датчик, состоящий из 7 волокон, центральное волокно (источник) служило для транспорта излучения в биоткань, а шесть других (детекторы), симметрично расположенных по окружности вокруг центрального волокна, – для сбора обратно рассеянного излучения. Диаметр каждого волокна составлял 200 мкм, числовая апертура волокон 0.2, расстояние между центрами излучающего и приемных волокон 290 мкм. Источником излучения в спектральной области от 450 до 1000 нм служила галогенная лампа. Излучение, обратно рассеянное образцом склеры, регистрировалось с помощью волоконно-оптического спектрометра с дифракционной решеткой и многоканальным детектором ЛЕСА-5 (ЗАО «Биоспек», Россия). Время накопления сигнала составляло 100 мс. Спектрометр калибровался с помощью пласти-

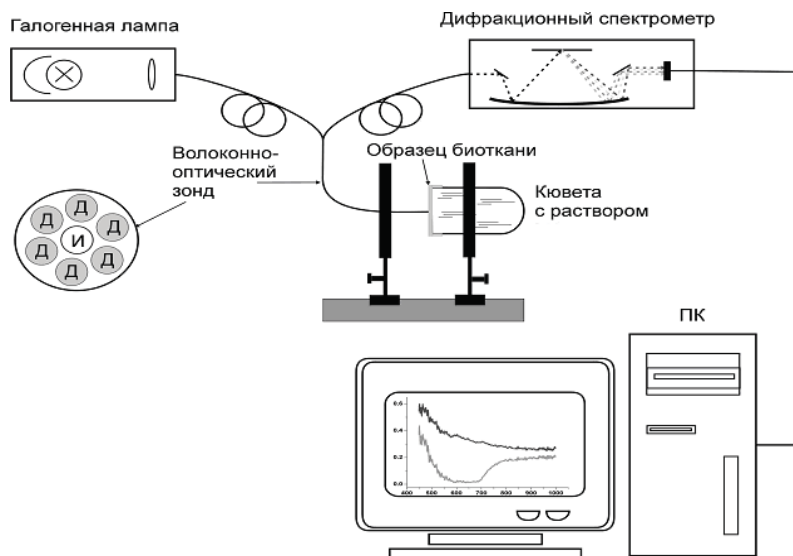


Рис. 1. Геометрия эксперимента и схема экспериментальной установки (И – облучающее волокно, Д – приемное волокно)

ны BaSO_4 . Все измерения были выполнены при комнатной температуре порядка 20°C .

Оценка коэффициента диффузии милдроната в склере глаза выполнялась на основе измерения временной зависимости изменения коэффициента отражения исследуемых образцов биоткани. При исследовании взаимодействия милдроната с образцами склеры предполагалось, что в результате этого взаимодействия изменяется только показатель преломления внутритканевой жидкости склеры, что приводит к уменьшению коэффициента рассеяния биоткани вследствие согласования показателей преломления рассеивателей и внутритканевой жидкости. Исследование временной зависимости данного процесса позволяет оценить коэффициент диффузии как меру средней скорости обменного потока лекарственного препарата в биоткань и воды из биоткани [9, 17].

Процесс транспорта лекарственных препаратов в биотканях может быть описан в рамках модели свободной диффузии. Использование данной модели можно считать правомочным, так как размеры молекулы $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (гидродинамический радиус молекул с таким же молекулярным весом составляет 2–5 нм [20, 21]) значительно меньше размеров межфибрилярного пространства в склере. Согласно данным, представленным в работе [18], среднее значение расстояния между фибриллами составляет порядка 285 нм, что позволяет молекулам свободно диффундировать в межфибрилярном пространстве. В то же время очевидно, что скорость диффузии мельдония во

внутритканевой жидкости склеры будет отличаться от средней скорости диффузии данного агента, рассчитанной для цельной склеры, так как в этом случае не учитывается пористость биоткани и вследствие этого извилистость диффузионного пути.

Модель свободной диффузии достаточно широко применяется для исследования транспорта в биотканях молекул лекарственных препаратов и биосовместимых иммерсионных жидкостей с молекулярным весом от 0.023 до 150 кДа [8, 9, 11, 13–18, 22–26].

В данной работе используются следующие допущения относительно процесса диффузии: 1) имеет место только концентрационная диффузия, т.е. поток вещества в биоткань в данной точке пропорционален градиенту концентрации вещества в этой точке; 2) коэффициент диффузии постоянен во всех точках внутри исследуемого образца биоткани.

Геометрически образец склеры представлен плоскопараллельной пластиной конечной толщины. Так как площадь верхней и нижней поверхностей данной пластины намного превышает площадь ее боковых сторон, то можно пренебречь краевыми эффектами и решать одномерную задачу диффузии, т.е. уравнение

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2},$$

где $C(x,t)$ – концентрация молекул лекарственного препарата в склере, г/мл; x – пространственная координата по толщине образца биоткани, см;



t – время, в течение которого происходит процесс диффузии, с; D – коэффициент диффузии, $\text{см}^2/\text{с}$.

С учетом геометрии и условий измерений соответствующие граничные условия имеют вид

$$C(0, t) = C_0 \text{ и } C(l, t) = 0,$$

где C_0 – концентрация молекул $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ в растворе; l – толщина образца биоткани, см. Началь-

ные условия отражают факт отсутствия милдрония во всех внутренних точках образца склеры в начальный момент времени, т.е. $C(x, 0) = 0$. Решение уравнения диффузии с учетом начальных и граничных условий позволяет оценить среднюю концентрацию милдроната внутри образца в каждый момент времени [11, 26]:

$$C(t) = \frac{C_0}{2} \left(1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{i=0}^{\infty} \frac{1}{(2i+1)^2} \exp\left(- (2i+1)^2 t \pi^2 D / l^2\right) \right), \quad (1)$$

где $C(t)$ – усредненная по объему концентрация милдроната внутри образца склеры.

Временная зависимость показателя преломления внутриканевой жидкости может быть получена из закона Гладстона – Дейла, согласно которому значение показателя преломления раствора $n_i(t)$ складывается из средних показателей преломления его компонентов, отнесенных к их объемным долям [27]:

$$n_i(t) = (1 - C(t))n_{base} + C(t)n_m, \quad (2)$$

где n_{base} – показатель преломления внутриканевой жидкости в начальный момент времени, n_m – показатель преломления милдроната. Поскольку образцы склеры до проведения экспериментов хранились в физиологическом растворе порядка 24 часов, то предполагалось, что к моменту проведения экспериментов в образцах склеры произошло замещение внутриканевой жидкости на раствор NaCl, показатель преломления которого практически совпадает с показателем преломления воды. Спектральная зависимость показателя преломления воды имеет вид [28]:

$$n_w(\lambda) = 1.3199 + \frac{6.878 \times 10^3}{\lambda^2} - \frac{1.132 \times 10^9}{\lambda^4} + \frac{1.11 \times 10^{14}}{\lambda^6}, \quad (3)$$

где λ – длина волны, нм.

Оптическая модель биоткани может быть представлена пластиной толщиной l , содержащей рассеиватели (коллагеновые фибриллы) – тонкие диэлектрические цилиндры со средним диаметром 100 нм [18], который значительно меньше длины цилиндров. При этом волокна локализованы в плоскостях, параллельных поверхностям образца, но внутри каждой пластины они ориентированы случайным образом [18, 19]. Спектральная зависимость показателя преломления рассеивателей склеры глаза имеет вид [29]

$$n_c(\lambda) = 1.4389 + 1.588 \times 10^4 \lambda^{-2} - 1.4806 \times 10^9 \lambda^{-4} + 4.3917 \times 10^{13} \lambda^{-6}. \quad (4)$$

В качестве первого приближения предполагалось, что в процессе взаимодействия между биотканью и милдронатом размеры рассеивателей не меняются. В этом случае все изменения в рассеянии биоткани связаны с изменением показателя преломления внутриканевой жидкости.

В видимом диапазоне длин волн коэффициент поглощения биоткани много меньше, чем коэффициент рассеяния, за исключением полос поглощения крови [30]. Поскольку милдронат также не имеет сильных полос поглощения в исследуемом спектральном диапазоне, изменение коэффициента отражения склеры определяется только поведением коэффициента рассеяния.

Моделирование спектров отражения склеры глаза выполнялось методом Монте-Карло (МК) на основе алгоритма, представленного в работе [31]. В настоящей работе авторами модифицирована подпрограмма регистрации фотонов, рассеянных назад, с учетом геометрии волоконно-оптического датчика, используемого в экспериментах. При этом при моделировании детектирования обратно рассеянного излучения использовались выражения, представленные в работах [32, 33]. МК моделирование траекторий фотонных пакетов осуществлялось путем последовательного моделирования элементарных событий: генерации длины свободного пробега фотона, актов рассеяния и поглощения, отражения или/и преломления на границах раздела сред. Начальное и конечное состояния фотонов полностью определялись геометрией источника и детектора излучения. Падающий свет представлялся в виде узкого пучка, падающего по нормали к поверхности ткани. При моделировании спектров отражения детектировались все обратно рассеянные фотоны, вышедшие в область приемных волокон волоконно-оптического датчика с учетом их апертуры. Зеркальное отражение фотонов от границы раздела воздух–поверхность ткани при их падении учитывалось отдельно. В случае рассеяния фотонов новое направление вы-



биралось согласно фазовой функции рассеяния Хеньи–Гринштейна:

$$f_{\text{HG}}(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}},$$

где θ – полярный угол рассеяния. По азимутальному углу рассеяния распределение полагалось равномерным. Коэффициент рассеяния и фактор анизотропии рассчитывался согласно теории Ми [34]. Подробное описание данного алгоритма представлено в работе [9].

Система уравнений, описывающая зависимость концентрации милдроната от времени, формирует прямую задачу. Обратной задачей в данном случае является восстановление значения коэффициента диффузии по кинетике изменения коэффициента отражения склеры. Эта задача была решена путем минимизации целевого функционала:

$$F(D) = \sum_{i=1}^{N_i} (R(D, t_i) - R^*(t_i))^2, \quad (5)$$

где $R(D, t)$ и $R^*(t)$ – соответственно рассчитанное и измеренное значения зависящего от времени коэффициента отражения; N_i – количество точек, полученных при регистрации временной зависимости коэффициента отражения. Для минимизации целевой функции (5) использовался «комплексный» метод [35]. Итерационная процедура повторялась до согласования между собой экспериментальных и расчетных данных. Расчет выполнялся для десяти длин волн (500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 и 950 нм), полученные значения коэффициентов диффузии усреднялись.

Результаты и их обсуждение

На рис. 2 и 3 представлены спектры отражения склеры глаза человека, измеренные в различные моменты времени, и временная зависимость изменения коэффициента отражения склеры, измеренная на нескольких длинах волн, которые характеризуют изменение оптических свойств склеры в процессе ее взаимодействия с милдронатом.

Из рис. 2 видно, что в начальный момент времени склера является сильно рассеивающей биотканью с достаточно высоким коэффициентом отражения. Форма спектра отражения определяется в основном спектральной зависимостью коэффициента рассеяния склеры. Достаточно сильный спад коэффициента отражения при переходе в длинноволновую область спектра связан с выходом обратно рассеянного излучения

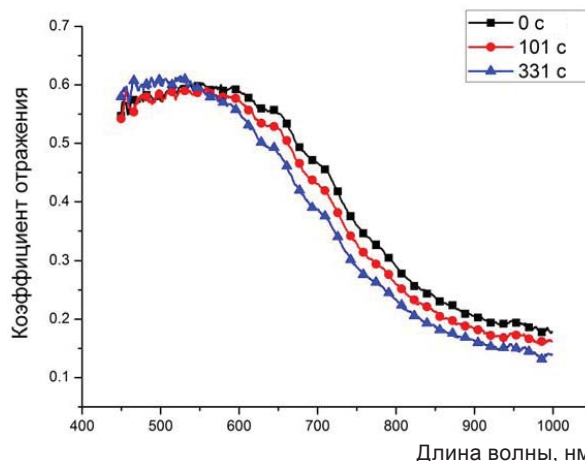


Рис. 2. Типичные спектры отражения склеры глаза человека, измеренные в различные моменты времени в процессе взаимодействия биоткани с Милдронатом®. Символы соответствуют экспериментальным данным

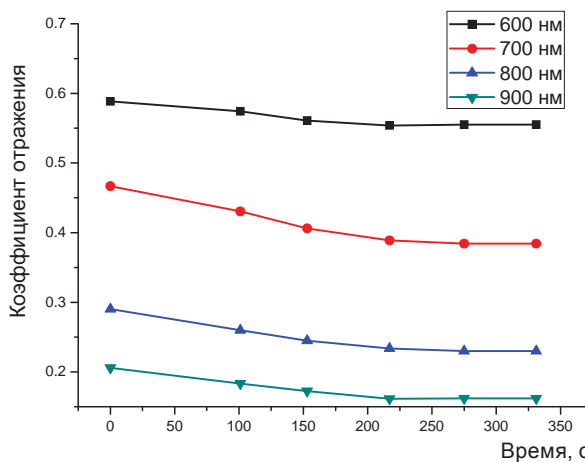


Рис. 3. Типичная временная зависимость изменения коэффициента отражения склеры глаза человека, измеренная на различных длинах волн в процессе взаимодействия биоткани с Милдронатом®. Символы соответствуют экспериментальным данным

из области детектирования. Коэффициенты поглощения воды и протеинов, входящих в состав биоткани, незначительны в исследуемом спектральном диапазоне, поэтому поглощением света в склере можно пренебречь [30, 36]. Поскольку склера характеризуется низким содержанием крови, поглощение гемоглобина также практически не оказывает влияния на форму спектра при *in vitro* исследованиях [30].

Как было показано ранее [6, 8–18, 26, 30], оптические свойства фиброзных биотканей изменяются под действием иммерсионных агентов, к которым можно отнести и некоторые лекарственные препараты. При этом основным механизмом оптического «просветления» биоткани является



согласование показателей преломления рассеивателей (в основном коллагеновых волокон) и внутриклеточной жидкости как за счет осмотической дегидратации биоткани, так и за счет диффузии иммерсионных жидкостей в биоткань. Таким образом, рассеяние света в биоткани снижается, а следовательно, уменьшается ее коэффициент отражения (см. рис. 2, 3). В среднем для всех образцов коэффициент отражения во всем исследуемом спектральном диапазоне за время измерений (5–10 мин с момента начала воздействия милдроната) снижается примерно на $17 \pm 12\%$, и в спектральном диапазоне от 600 до 1000 нм (терапевтическое окно прозрачности) – на $\sim 23 \pm 6\%$. Эти значения были получены из отношения

$$\frac{R(\lambda, t = 0)}{R(\lambda, t = 5 - 10 \text{ мин})},$$

где $R(\lambda, t = 0)$ – значение коэффициента отражения в начальный момент времени и $R(\lambda, t = 5 - 10 \text{ мин})$ – значение коэффициента отражения через 5–10 мин с момента начала воздействия милдроната, когда изменений в спектре отражения больше не наблюдалось.

Поскольку транспорт растворителя может оказывать довольно существенное влияние на структурные и оптические свойства биоткани, то было исследовано влияние диффузии воды на изменение коэффициента отражения склеры. Рис. 4 представляет типичную кинетику изменения коэффициента отражения склеры человека, измеренную на нескольких длинах волн, при воздействии физиологического раствора на образец.

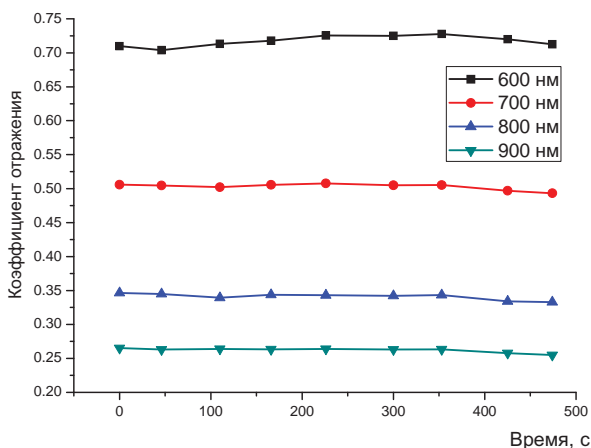


Рис. 4. Временная зависимость изменения коэффициента отражения склеры глаза человека, измеренная на различных длинах волн в процессе взаимодействия биоткани с физиологическим раствором

На рисунке хорошо видно, что при диффузии воды, которая является основой физиологического раствора, в склере коэффициент отражения склеры слабо изменяется во всем исследуемом спектральном диапазоне. В среднем изменение коэффициента отражения на выбранных длинах волн за то же время составило не более 2%, из чего следует, что изменения коэффициента отражения склеры, наблюдаемые на рис. 2 и 3, вызваны главным образом воздействием милдроната.

Решение обратной задачи путем численного моделирования методом МК процесса оптического просветления склеры глаза в рамках разработанной модели и с использованием измеренной временной зависимости коэффициента отражения позволяет измерить коэффициент диффузии милдроната в склере глаза человека как $(1.31 \pm 0.66) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$. Использование соотношения $P = D/l$ [37] позволяет оценить коэффициент проницаемости склеры P как $(1.63 \pm 0.83) \times 10^{-5} \text{ см}/\text{с}$.

In vitro эксперименты по исследованию диффузии водорастворимых лекарственных препаратов с молекулярным весом до 500 Да в образцах фиброзной ткани показали [5–8, 13, 15, 16, 18, 26, 38–48], что склера хорошо проницаема для таких молекул. Измеренные ранее значения коэффициентов диффузии глюкозы (молекулярная масса 180 Да) в склере глаза лежат в диапазоне от $(0.57 \pm 0.09) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ до $(1.52 \pm 0.05) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ [8, 15, 38] в зависимости от концентрации диффундирующего раствора. Коэффициенты проницаемости склеры для водных растворов глюкозы лежат в пределах от $(1.88 \pm 2.91) \times 10^{-6} \text{ см}/\text{с}$ до $(2.84 \pm 0.68) \times 10^{-5} \text{ см}/\text{с}$ [14–17] в зависимости от концентрации глюкозы в растворе. Коэффициенты диффузии глюкозы и маннитола (молекулярная масса 182 Да) в твердой мозговой оболочке человека (ткани, которая структурно близка к склере глаза) составляют соответственно $(1.63 \pm 0.29) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ и $(1.31 \pm 0.41) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ [13]. Коэффициент проницаемости склеры для маннитола составляет по разным данным: $(10.99 \pm 2.05) \times 10^{-6} \text{ см}/\text{с}$ [39] или $(6.18 \pm 1.08) \times 10^{-6} \text{ см}/\text{с}$ [45]. Коэффициент диффузии сахарозы (молекулярная масса 342 Да) – $5.2 \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ (в воде) и $(3.0 \pm 1.0) \times 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ (в склере) [7]. Коэффициент проницаемости склеры для сахарозы – $(3.2 \pm 1.4) \times 10^{-5} \text{ см}/\text{с}$ [40] или $(21.6 \pm 6.0) \times 10^{-6} \text{ см}/\text{с}$ [42]. Проницаемость склеры для sodium fluorescein (молекулярная масса 376 Да) и родамина 6G (молекулярная масса



479 Да) – по данным работы [39] – составляет соответственно $(6.77 \pm 1.53) \times 10^{-6}$ см/с и $(3.74 \pm 0.02) \times 10^{-6}$ см/с. Проницаемость склеры для дексаметазона составляет, по разным данным, от $(12.7 \pm 2.3) \times 10^{-6}$ см/с до $(2.42 \pm 0.51) \times 10^{-5}$ см/с [40–42, 48]. Коэффициент проницаемости склеры кролика для воды составляет $(5.44 \pm 1.9) \times 10^{-5}$ см/с [41] или $(1.33 \pm 0.28) \times 10^{-5}$ см/с [45], для склеры человека – $(4.46 \pm 1.3) \times 10^{-5}$ см/с [41]. Проницаемость склеры для фторурацила (5-fluorouracil (молекулярная масса 130 Да)) и бромасетазоламида (bromacetazolamide (молекулярная масса 301 Да)) составляет 4.4×10^{-5} см/с и 2.0×10^{-5} см/с [43]. По данным работы [40], коэффициенты проницаемости склеры для метазоламида (Methazolamide (молекулярная масса 236 Да)), ethoxzolamide (молекулярная масса 258 Да), pilocarpine (молекулярная масса 244 Да), бензоламида (benzolamide (молекулярная масса 320 Да)), propranolol (молекулярная масса 259 Да), пеницилина (penicillin G (молекулярная масса 334 Да)), nadolol (молекулярная масса 309 Да), penbutolol (молекулярная масса 291 Да), гидрокортизона (hydrocortisone (молекулярная масса 362 Да)), тимолола (timolol (молекулярная масса 316 Да)) равны соответственно $(3.35 \pm 0.49) \times 10^{-5}$ см/с, $(3.15 \pm 0.92) \times 10^{-5}$ см/с, $(1.65 \pm 0.49) \times 10^{-5}$ см/с, $(1.75 \pm 0.35) \times 10^{-5}$ см/с, 5.8×10^{-5} см/с, $(0.85 \pm 0.07) \times 10^{-5}$ см/с, 3.9×10^{-5} см/с, 7.1×10^{-5} см/с, $(0.9 \pm 0.42) \times 10^{-5}$ см/с, 4.1×10^{-5} см/с. Проницаемость склеры для Methotrexate (молекулярная масса 455 Да) составляет $(22.8 \pm 4.6) \times 10^{-6}$ см/с [42]. Коэффициент проницаемости склеры человека для карбоксифлюоресцеина Carboxyfluorescein (молекулярная масса 376 Да) – $(11.8 \pm 1.37) \times 10^{-6}$ см/с, для склеры кролика $(13.0 \pm 3.4) \times 10^{-6}$ см/с [41]. Коэффициенты проницаемости для ципрофлоксацина (ciprofloxacin (молекулярная масса 331 Да)) и метронидазола (metronidazole (молекулярная масса 171 Да)) составляют $(1.41 \pm 0.38) \times 10^{-5}$ см/с и $(1.31 \pm 0.29) \times 10^{-5}$ см/с [45].

Из сравнения полученных результатов с литературными данными видно, что значения коэффициентов проницаемости склеры (и соответственно коэффициентов диффузии) для милдроната достаточно близки к данным по скорости диффузии, полученных для других агентов. Различия между исследуемыми параметрами, полученными авторами данной статьи и представленными другими авторами, можно объяснить различиями исследуемых агентов, а также различиями в используемых экспериментальных и вычислительных методах.

Заключение

Результаты экспериментов показали, что проникновение милдроната в склеру глаза приводит к снижению коэффициента отражения за счет оптической иммерсии. Анализ временной зависимости изменения коэффициента отражения образцов склеры позволил оценить коэффициент диффузии милдроната в склере, который составил $(1.31 \pm 0.66) \times 10^{-6}$ см²/с.

Полученные результаты важны для определения ряда параметров, таких, например, как доза введенного лекарственного препарата, достаточная для достижения внутренних отделов глаза, время, необходимое для эффективного воздействия препарата и т.д., что имеет большое значение для лечения частичной атрофии зрительного нерва и ряда других офтальмологических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00186).

Список литературы

1. Ничевилова Е. Н., Березников А. И., Левченко Т. П. Использование милдроната в лечении дистрофических заболеваний сетчатки и зрительного нерва // Федоровские чтения-2011 : материалы IX Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 2011. URL: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?8965> (дата обращения: 10.04.2016).
2. Милдронат. URL: <http://www.medkrug.ru/medicament/show/7502> (дата обращения: 10.04.2016).
3. Егоров Е. А., Каменских Т. Г., Серянов Ю. В. Исследование транспорта лекарственных препаратов, используемых в лечении частичной атрофии зрительного нерва, под влиянием физическо-воздействий // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8, № 2. С. 45–47.
4. Стольниц М. М., Башкатов А. Н., Генина Э. А., Тучин В. В. Математическая модель диффузии лекарственных препаратов и иммерсионных жидкостей в тканях глаза человека // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2008. Т. 8, вып. 1. С. 15–20.
5. Орлова А. С., Башкатов А. Н., Генина Э. А., Колбенева И. О., Каменских И. Д., Каменских Т. Г., Тучин В. В. Влияние 40%-го раствора глюкозы на структуру роговицы человека // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2014. Т. 14, вып. 1. С. 11–19.
6. Башкатов А. Н., Генина Э. А., Кочубей В. И., Каменских Т. Г., Тучин В. В. Оптическое просветление склеры глаза водным 30%-м раствором глюкозы // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2015. Т. 15, вып. 3. С. 18–24. DOI: 10.18500/1817-3020-2015-15-3-18-24
7. Boubriak O. A., Urban J. P. G., Akhtar S., Meek K. M., Bron A. J. The effect of hydration and matrix composi-



- tion on solute diffusion in rabbit sclera // *Exp. Eye Res.* 2000. Vol. 71. P. 503–514.
8. Башкатов А. Н., Генина Э. А., Синичкин Ю. П., Кочубей В. И., Лагодина Н. А., Тучин В. В. Определение коэффициента диффузии глюкозы в склере глаза человека // *Биофизика*. 2003. Т. 48, вып. 2. С. 309–313.
 9. Genina E. A., Bashkatov A. N., Zubkova E. A., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. Measurement of Retinalamin diffusion coefficient in human sclera by optical spectroscopy // *Optics and Lasers in Engineering*. 2008. Vol. 46. P. 915–920.
 10. Каменских Т. Г., Башкатов А. Н., Тучин В. В., Генина Э. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата «Кортексин» в лечении частичной атрофии зрительного нерва // *Клиническая офтальмология*. 2006. Т. 7, № 4. С. 147–150.
 11. Генина Э. А., Башкатов А. Н., Тучин В. В., Гхосян М. Г., Ларин К. В., Каменских Т. Г. Диффузия кортексина в склере глаза человека // *Квантовая электроника*. 2011. Т. 41, № 5. С. 407–413.
 12. Каменских Т. Г., Башкатов А. Н., Тучин В. В., Генина Э. А. Экспериментальное обоснование применения препарата «Ретиналамин» в лечении частичной атрофии зрительного нерва // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2007. Т. 3, № 1. С. 77–79.
 13. Bashkatov A. N., Genina E. A., Sinichkin Yu. P., Kochubey V. I., Lakodina N. A., Tuchin V. V. Glucose and mannitol diffusion in human *dura mater* // *Biophysical J.* 2003. Vol. 85, iss. 5. P. 3310–3318.
 14. Genina E. A., Bashkatov A. N., Tuchin V. V. Tissue optical immersion clearing // *Expert Review of Medical Devices*. 2010. Vol. 7, № 6. P. 825–842.
 15. Зубкина Е. А., Генина Э. А., Башкатов А. Н., Тучин В. В. Оптическое просветление тканей глаза // *Изв. Самар. науч. центра РАН*. 2011. Т. 13, № 4, вып. 2. С. 588–594.
 16. Genina E. A., Bashkatov A. N., Sinichkin Yu. P., Yanina I. Yu., Tuchin V. V. Optical clearing of biological tissues: prospects of application in medical diagnostics and phototherapy // *J. of Biomedical Photonics & Engineering*. 2015. Vol. 1, № 1. P. 22–58.
 17. Tuchina D. K., Shi R., Bashkatov A. N., Genina E. A., Zhu D., Luo Q., Tuchin V. V. Ex vivo optical measurements of glucose diffusion kinetics in native and diabetic mouse skin // *J. of Biophotonics*. 2015. Vol. 8, iss. 4. P. 332–346.
 18. Tuchin V. V., Maksimova I. L., Zimnyakov D. A., Kon I. L., Mavlutov A. H., Mishin A. A. Light propagation in tissues with controlled optical properties // *J. Biomed. Opt.* 1997. Vol. 2, iss. 4. P. 401–417.
 19. Komai Y., Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 1991. Vol. 32, iss. 8. P. 2244–2258.
 20. Amsden B. Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models // *Macromolecules*. 1998. Vol. 31, iss. 23. P. 8382–8395.
 21. Peck K. D., Ghanem A.-H., Higuchi W. I. Hindered diffusion of polar molecules through and effective pore radii estimates of intact and ethanol treated human epidermal membrane // *Pharmaceutical Research*. 1994. Vol. 11, iss. 9. P. 1306–1314.
 22. Mitravotri S., Anissimov Yu. G., Bunge A. L., Frasch H. F., Guy R. H., Hadgraft J., Kasting G. B., Lane M. E., Roberts M. S. Mathematical models of skin permeability : an overview // *Intern. J. Pharmaceutics*. 2011. Vol. 418. P. 115–129.
 23. Anissimov Yu. G., Jepps O. G., Dancik Y., Roberts M. S. Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013. Vol. 65. P. 169–190.
 24. Frasch H. F., Barbero A. M. Application of numerical methods for diffusion-based modeling of skin permeation // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013. Vol. 65. P. 208–220.
 25. Khalil E., Kretsos K., Kasting G. B. Glucose partition coefficient and diffusivity in the lower skin layers // *Pharmaceutical Research*. 2006. Vol. 23, iss. 6. P. 1227–1234.
 26. Bashkatov A. N., Genina E. A., Tuchin V. V. Measurement of glucose diffusion coefficients in human tissues // *Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues*. ed. Valery V. Tuchin. Taylor & Francis Group LLC, CRC Press, 2009. Ch. 19. P. 587–621.
 27. Leonard D. W., Meek K. M. Refractive indices of the collagen fibrils and extrafibrillar material of the corneal stroma // *Biophysical J.* 1997. Vol. 72, iss. 3. P. 1382–1387.
 28. Kohl M., Essenpreis M., Cope M. The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue-simulating phantoms // *Phys. Med. Biol.* 1995. Vol. 40. P. 1267–1287.
 29. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Tuchin V. V. Estimation of wavelength dependence of refractive index of collagen fibers of scleral tissue // *Proc. SPIE*. 2000. Vol. 4162. P. 265–268.
 30. Тучин В. В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике. М. : ФИЗМАТЛИТ, 2012. 812 с.
 31. Wang L., Jacques S. L., Zheng L. MCML – Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 1995. Vol. 47. P. 131–146.
 32. Nilsson H., Larsson M., Nilsson G., Stromberg T. Photon pathlength determination based on spatially resolved diffuse reflectance // *J. Biomed. Opt.* 2002. Vol. 7, iss. 3. P. 478–485.
 33. Zhong X., Wen X., Zhu D. Look-table-based inverse model for human skin reflectance spectroscopy: two layered Monte Carlo simulations and experiments // *Optics Express*. 2014. Vol. 22, iss. 1. P. 1852–1864.
 34. Bohren C. F., Huffman D. R. Absorption and scattering of light by small particles. New York : John Willey & Sons Inc., 1983. 530 p.
 35. Банди Б. Методы оптимизации. М. : Радио и связь, 1988. 128 с.
 36. Башкатов А. Н., Генина Э. А., Кочубей В. И., Тучин В. В. Оптические свойства склеры глаза человека в спектральном диапазоне 370–2500 нм // *Оптика и спектроскопия*. 2010. Т. 109, № 2. С. 226–234.
 37. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт. М. : Мир, 1980. 341 с.
 38. Генина Э. А., Башкатов А. Н., Синичкин Ю. П., Тучин В. В. Оптическое просветление склеры глаза *in vivo* под действием глюкозы // *Квантовая электроника*. 2006. Т. 36, № 12. С. 1119–1124.



39. Cheruvu N. P. S., Kompella U. B. Bovine and porcine transscleral solute transport: influence of lipophilicity and the choroid-bruch's layer // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2006. Vol. 47, iss. 10. P. 4513–4522.
40. Edwards A., Prausnitz M. R. Fiber matrix model of sclera and corneal stroma for drug delivery to the eye // *AIChe J.* 1998. Vol. 44, iss. 1. P. 214–225.
41. Geroski D. H., Edelhauser H. F. Transscleral drug delivery for posterior segment disease // *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2001. Vol. 52. P. 37–48.
42. Olsen T. W., Edelhauser H. F., Lim J. I., Geroski D. H. Human scleral permeability. Effect of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 1995. Vol. 36, iss. 9. P. 1893–1903.
43. Prausnitz M. R., Noonan J. S. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye // *J. Pharmaceutical Sci.* 1998. Vol. 87, iss. 12. P. 1479–1488.
44. Ghosn M. G., Tuchin V. V., Larin K. V. Depth-resolved monitoring of glucose diffusion in tissues by using optical coherence tomography // *Optics Letters.* 2006. Vol. 31, iss. 15. P. 2314–2316.
45. Ghosn M. G., Tuchin V. V., Larin K. V. Nondestructive quantification of analyte diffusion in cornea and sclera using optical coherence tomography // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2007. Vol. 48, iss. 6. P. 2726–2733.
46. Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befruji N. A., Tuchin V. V., Larin K. V. Differential permeability rate and percent clearing of glucose in different regions in rabbit sclera // *J. Biomed. Opt.* 2008. Vol. 13, iss. 2. 021110.
47. Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befruji N. A., Tuchin V. V., Larin K. V. Concentration effect on the diffusion of glucose in ocular tissues // *Optics in Lasers in Engineering.* 2008. Vol. 46. P. 911–914.
48. Larin K. V., Ghosn M. G., Tuchin V. V. Depth-resolved monitoring of analytes diffusion in ocular tissues // *Proc. SPIE.* 2007. Vol. 6429. 642918.

Образец для цитирования:

Башкатов А. Н., Генина Э. А., Каменских Т. Г., Тучин В. В. Исследование диффузии милдроната® в склере глаза человека // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика.* 2016. Т. 16, вып. 3. С. 167–177. DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-3-167-177.

Investigation of Mildronat® Diffusion in Human Eye Sclera

A. N. Bashkatov¹, E. A. Genina²,
T. G. Kamenskikh³, V. V. Tuchin⁴

¹Alexey N. Bashkatov, Associate Professor, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia, a.n.bashkatov@mail.ru

²Elina A. Genina, Associate Professor, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia, eagenina@yandex.ru

³Tatyana G. Kamenskikh, Head of Department of Eye Diseases, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russia, kamtanvan@mail.ru

⁴Valery V. Tuchin, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russia, tuchinvv@mail.ru

Background and Objectives: Diseases of retina and optic nerve are the major causes of vision loss. The use of new drugs in the treatment of these diseases can reduce the decline of visual function due to the involvement of additional mechanisms of cell metabolism compensation. Thus, investigation of the drug diffusion in sclera is an important task at estimation of dose necessary for achievement of enough drug concentration in internal eye tissues. Since Mildronat® facilitates restoration of ATP transport and can improve metabolic processes, purpose of this study is to investigate the permeability of sclera for Mildronat®. **Material and Methods:** The method of determination of diffusion coefficient was based on registration of time dependence changing of scattering characteristics of sclera due to partial replacement of interstitial fluid by Mildronat® what produced sclera reflectance decreasing. The reflectance measurements were carried out on ten samples of human sclera with fiber-optic spectrometer in the spectral range 450–1000 nm during 5–10 min. Processing and analysis of the experimental data were performed in the framework of free diffusion

model on the base of inverse Monte Carlo simulation. **Results:** The measured value of Mildronat® diffusion coefficient in human sclera is $(1.31 \pm 0.66) \times 10^{-6}$ cm²/sec. **Conclusion:** The value of Mildronat® diffusion coefficient in the human sclera in vitro is important for determining dose of administered drug sufficient to achieve the internal parts of eye, time required for effective drug impact, etc., which is of great importance for the treatment of partial optic nerve atrophy and several other ophthalmic diseases.

Key words: human eye sclera, Mildronat®, diffusion coefficient.

This work was supported by the Russian Scientific Foundation (project no. 14-15-00186).

References

1. Nichevilova E. N., Berezников A. I., Levchenko T. P. Ispol'zovanie mildronata v lechenii distroficheskikh zabolevanij setchatki i zritel'nogo nerva [Use of Mildronat in the treatment of dystrophic diseases of retina and optic nerve]. *Fedorovskie Chteniya – 2011, IX All-Russian scientific-practical conference with international participation* [Fedorovskie chteniya – 2011, IX Vserossiyskaja nauchno-prakticheskaja konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem]. Moscow, 2011. Available at: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?8965> (accessed 10 april 2016) (in Russian).
2. Mildronat [Mildronat]. Available at: <http://www.medkrug.ru/medicament/show/7502> (accessed 10 april 2016) (in Russian).
3. Egorov E. A., Kamenskikh T. G., Seryanov Yu. V. Study of drug transportation in treatment of partial atrophy of optic nerve after physiotherapeutic influence. *Klinicheskaya Oftalmologiya* [Clinical Ophthalmology], 2007, vol. 8, no. 2, pp. 45–47 (in Russian).



4. Stolnitz M. M., Bashkatov A. N., Genina E. A., Tuchin V. V. Mathematical model of drugs and immersion liquids diffusion in human ocular tissues. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2008, vol. 8, iss. 1, pp. 15–20 (in Russian).
5. Orlova A. S., Bashkatov A. N., Genina E. A., Kolbenev I. O., Kamenskikh I. D., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. Influence of 40%-glucose solution on a human corneal structure. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2014, vol. 14, iss. 1, pp. 11–19 (in Russian).
6. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. Optical clearing of human eye sclera by aqueous 30%-glucose solution. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2015, vol. 15, iss. 3, pp. 18–24. DOI: 10.18500/1817-3020-2015-15-3-18-24 (in Russian).
7. Boubriak O. A., Urban J. P. G., Akhtar S., Meek K. M., Bron A. J. The effect of hydration and matrix composition on solute diffusion in rabbit sclera. *Exp. Eye Res.*, 2000, vol. 71, pp. 503–514.
8. Bashkatov A. N., Genina E. A., Sinichkin Yu. P., Kochubei V. I., Lakodina N. A., Tuchin V. V. Estimation of the glucose diffusion coefficient in human eye sclera. *Biophysics*, 2003, vol. 48, iss. 2, pp. 292–296 (in Russian).
9. Genina E. A., Bashkatov A. N., Zubkova E. A., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. Measurement of *Retinalamin* diffusion coefficient in human sclera by optical spectroscopy. *Optics and Lasers in Engineering*, 2008, vol. 46, pp. 915–920.
10. Kamenskikh T. G., Bashkatov A. N., Tuchin V. V., Genina E. A. Clinical–experimental basing of the usage of *Cortexin* in treatment of the partial optic atrophy. *Klinicheskaya Oftalmologiya* [Clinical Ophthalmology], 2006, vol. 7, no. 4, pp. 147–150 (in Russian).
11. Genina E. A., Bashkatov A. N., Tuchin V. V., Ghosn M. G., Larin K. V., Kamenskikh T. G. *Cortexin* diffusion in human eye sclera. *Quantum Electronics*, 2011, vol. 41, no. 5, pp. 407–413 (in Russian).
12. Kamenskikh T. G., Bashkatov A. N., Tuchin V. V., Genina E. A. Experimental grounds of the usage of *Retinalamin* in the treatment of the partial optic atrophy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2007, vol. 3, no. 1, pp. 77–79 (in Russian).
13. Bashkatov A. N., Genina E. A., Sinichkin Yu. P., Kochubey V. I., Lakodina N. A., Tuchin V. V. Glucose and mannitol diffusion in human *dura mater*. *Biophysical J.*, 2003, vol. 85, iss. 5, pp. 3310–3318.
14. Genina E. A., Bashkatov A. N., Tuchin V. V. Tissue optical immersion clearing. *Expert Review of Medical Devices*, 2010, vol. 7, iss. 6, pp. 825–842.
15. Zubkina E. A., Genina E. A., Bashkatov A. N., Tuchin V. V. Optical clearing of eye tissues. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2011, vol. 13, no. 4, iss. 2, pp. 588–594 (in Russian).
16. Genina E. A., Bashkatov A. N., Sinichkin Yu. P., Yanina I. Yu., Tuchin V. V. Optical clearing of biological tissues: prospects of application in medical diagnostics and phototherapy. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 22–58.
17. Tuchina D. K., Shi R., Bashkatov A. N., Genina E. A., Zhu D., Luo Q., Tuchin V. V. *Ex vivo* optical measurements of glucose diffusion kinetics in native and diabetic mouse skin. *Journal of Biophotonics*, 2015, vol. 8, iss. 4, pp. 332–346.
18. Tuchin V. V., Maksimova I. L., Zimnyakov D. A., Kon I. L., Mavlutov A. H., Mishin A. A. Light propagation in tissues with controlled optical properties. *J. Biomed. Opt.*, 1997, vol. 2, iss. 4, pp. 401–417.
19. Komai Y., Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 1991, vol. 32, iss. 8, pp. 2244–2258.
20. Amsden B. Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models. *Macromolecules*, 1998, vol. 31, iss. 23, pp. 8382–8395.
21. Peck K. D., Ghanem A.–H., Higuchi W. I. Hindered diffusion of polar molecules through and effective pore radii estimates of intact and ethanol treated human epidermal membrane. *Pharmaceutical Research*, 1994, vol. 11, iss. 9, pp. 1306–1314.
22. Mitragotri S., Anissimov Yu. G., Bunge A. L., Frasc H. F., Guy R. H., Hadgraft J., Kasting G. B., Lane M. E., Roberts M. S. Mathematical models of skin permeability: an overview. *Intern. J. Pharmaceutics*, 2011, vol. 418, pp. 115–129.
23. Anissimov Yu. G., Jepps O. G., Dancik Y., Roberts M. S. Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, vol. 65, pp. 169–190.
24. Frasc H. F., Barbero A. M. Application of numerical methods for diffusion-based modeling of skin permeation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, vol. 65, pp. 208–220.
25. Khalil E., Kretsos K., Kasting G. B. Glucose partition coefficient and diffusivity in the lower skin layers. *Pharmaceutical Research*, 2006, vol. 23, iss. 6, pp. 1227–1234.
26. Bashkatov A. N., Genina E. A., Tuchin V. V. Measurement of glucose diffusion coefficients in human tissues. *Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues*. Ed. Valery V. Tuchin. Taylor & Francis Group LLC, CRC Press, 2009. *Chapter 19*, pp. 587–621.
27. Leonard D. W., Meek K. M. Refractive indices of the collagen fibrils and extrafibrillar material of the corneal stroma. *Biophysical J.*, 1997, vol. 72, pp. 1382–1387.
28. Kohl M., Essenpreis M., Cope M. The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue-simulating phantoms. *Phys. Med. Biol.*, 1995, vol. 40, pp. 1267–1287.
29. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Tuchin V. V. Estimation of wavelength dependence of refractive index of collagen fibers of scleral tissue. *Proc. SPIE*, 2000, vol. 4162, pp. 265–268.
30. Tuchin V. V. *Optika biologicheskikh tkanej. Metody rassejanija sveta v medicinskoj diagnostike* [Optics of



- biological tissues. Light scattering methods in medical diagnostics]. Moscow, FIZMATLIT, 2012. 812 p. (in Russian).
31. Wang L., Jacques S. L., Zheng L. MCML – Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 1995, vol. 47, pp. 131–146.
 32. Nilsson H., Larsson M., Nilsson G., Stromberg T. Photon pathlength determination based on spatially resolved diffuse reflectance. *J. Biomed. Opt.*, 2002, Vol. 7, iss. 3, pp. 478–485.
 33. Zhong X., Wen X., Zhu D. Look-table-based inverse model for human skin reflectance spectroscopy: two layered Monte Carlo simulations and experiments. *Optics Express*, 2014, vol. 22, iss. 1, pp. 1852–1864.
 34. Bohren C. F., Huffman D. R. Absorption and scattering of light by small particles. New York, John Wiley & Sons Inc., 1983. 530 p.
 35. Bunday B. D. *Metody optimizacii* [Basic optimisation methods]. Moscow, Radio and Communication. 1988. 128 p. (in Russian).
 36. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Tuchin V. V. Optical properties of human sclera in spectral range 370–2500 nm. *Optics and Spectroscopy*, 2010, vol. 109, no. 2, pp. 197–204 (in Russian).
 37. Kotyk A., Janacek K. Membrane Transport: An Interdisciplinary Approach. New York, Plenum Press, 1977. 348 p.
 38. Genina E. A., Bashkatov A. N., Sinichkin Yu. P., Tuchin V. V. Optical clearing of the eye sclera *in vivo* caused by glucose. *Quantum Electronics*, 2006, Vol. 36, no. 12, pp. 1119–1124 (in Russian).
 39. Cheruvu N. P. S., Kompella U. B. Bovine and porcine transscleral solute transport: influence of lipophilicity and the choroid-bruch's layer. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 2006, vol. 47, iss. 10, pp. 4513–4522.
 40. Edwards A., Prausnitz M. R. Fiber matrix model of sclera and corneal stroma for drug delivery to the eye. *AICHE J.*, 1998, vol. 44, iss. 1, pp. 214–225.
 41. Geroski D. H., Edelhauser H. F. Transscleral drug delivery for posterior segment disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 52, pp. 37–48.
 42. Olsen T. W., Edelhauser H. F., Lim J. I., Geroski D. H. Human scleral permeability. Effect of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 1995, vol. 36, iss. 9, pp. 1893–1903.
 43. Prausnitz M. R., Noonan J. S. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. *J. Pharm. Sci.*, 1998, vol. 87, iss. 12, pp. 1479–1488.
 44. Ghosn M. G., Tuchin V. V., Larin K. V. Depth-resolved monitoring of glucose diffusion in tissues by using optical coherence tomography. *Optics Letters*, 2006, vol. 31, iss. 15, pp. 2314–2316.
 45. Ghosn M. G., Tuchin V. V., Larin K. V. Nondestructive quantification of analyte diffusion in cornea and sclera using optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.*, 2007, vol. 48, iss. 6, pp. 2726–2733.
 46. Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befruai N. A., Tuchin V. V., Larin K. V. Differential permeability rate and percent clearing of glucose in different regions in rabbit sclera. *J. Biomed. Opt.*, 2008, vol. 13, iss. 2, pp. 021110–1 – 021110–6.
 47. Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befruai N. A., Tuchin V. V., Larin K. V. Concentration effect on the diffusion of glucose in ocular tissues. *Optics in Lasers in Engineering*, 2008, vol. 46, pp. 911–914.
 48. Larin K. V., Ghosn M. G., Tuchin V. V. Depth-resolved monitoring of analytes diffusion in ocular tissues. *Proc. SPIE*, 2007, vol. 6429, pp. 642918–1 – 642918–12.

Please cite this article in press as:

Bashkatov A. N., Genina E. A., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. Investigation of Mildronat ® Diffusion in Human Eye Sclera. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Physics*, 2016, vol. 16, iss. 3, pp. 167–177. DOI: 10.18500/1817-3020-2016-16-3-167-177.