

РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ИЗМЕРЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ФЛЮОРОФОРОВ В БИОТКАНЯХ

© 2017 Т. Г. Муравская, И. А. Аполлонова

Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана

Лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС) широко используется в различных медицинских направлениях, наиболее известное из которых – онкология. В основном ЛФС применяют для *in vivo* диагностики опухолей. Последние исследования показали, что ЛФС можно использовать для диагностики локального воспаления, иницированного термическим или механическим воздействием. В данной статье приведены аргументы для создания устройства для неинвазивного измерения содержания флюорофоров в биотканях, а также первые решения и результаты, полученные на первом макете.

Ключевые слова: спектроскопия, флуоресценция, воспаление, ионизирующее излучение, фотосенсибилизатор.

В настоящее время оптические явления и методы широко применяются в аналитических целях и для контроля состояния объекта в самых различных областях науки и техники. По виду спектров поглощения и флуоресценции, их изменению со временем или под действием на вещество внешних факторов можно установить молекулярный и атомный состав, агрегатное состояние, температуру вещества, исследовать кинетику протекающих в нем физических и химических процессов. Анализ рассеяния света, особенно мутными средами, позволяет определить характеристические параметры исследуемого вещества (структуру и размер элементов его структуры) [1, 2].

Возможность применения флуоресцентной спектроскопии для диагностики патологических состояний биотканей основана на том, что в процессе соответствующих биохимических реакций в ткани меняется относительное содержание основных флюорофоров: витаминов, порфиринов, флавинов, NADN, эластина, коллагена и ряда других.

Одними из главных преимуществ рассматриваемого метода являются:

1. Снижение времени диагностики. Процедура измерения занимает минимум времени и позволяет проводить диагностику в режиме реального времени.

Муравская Татьяна Георгиевна – МГТУ им. Н. Э. Баумана, студентка кафедры БМТ1, muravskaya.tatiana@yandex.ru.

Аполлонова Ирина Анатольевна – МГТУ им. Н. Э. Баумана, зам. зав. кафедрой по учебной работе, к. т. н., доцент, apollonova-i@yandex.ru.

2. Возможность обнаружения флуоресцирующих веществ в минимальных дозах.

3. Накопление фотосенсибилизаторов в опухолевых тканях в концентрациях, во много раз превышающих накопление в нормальных интактных тканях, а также способность фотосенсибилизаторов к высокой вынужденной флуоресценции под действием лазерного излучения, т. е. переизлучать значительную часть поглощенной ими энергии (до 20-25 %) в виде квантов света с меньшей частотой (с большей длиной волны) (рис. 1).

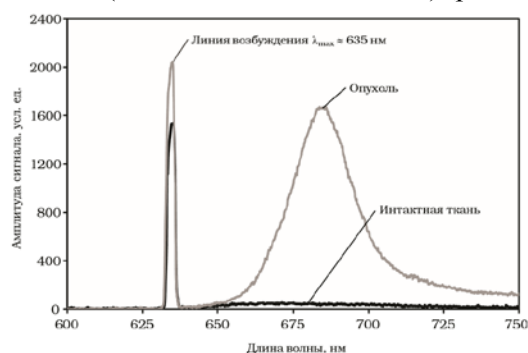


Рис. 1. Контрастирование опухоли при системном введении онкологическому больному фотосенсибилизатора «Фотосенс» [3]

4. Возможность использования флуоресцентной навигации при хирургических вмешательствах.

5. Возможность использования флуоресцентного метода для экспресс-анализа жизнеспособности донорского сердца до, во время и после операции.

6. Перспектива применения метода в промышленности и пищевых технологиях.

К недостаткам метода можно отнести:

1. Идентичность или близость полос флуоресценции представителей одного класса органических веществ, как правило, флуоресцирующие центры в них одни и те же, например, пигмент хлорофилла, а в водорослях, составляющих фитопланктон.

2. Низкая специфичность из-за большой ширины полос флуоресценции органических веществ и перекрытия полос разных веществ, одновременно присутствующих в природных биологических субстратах.

3. Несовершенство конструкции полихроматоров в приборах.

4. Различия в конструкции устройств. Разные производители могут использовать разные фотоприемные устройства. Это приводит к искажениям исходной огибающей спектра и соответствующим методическим погрешностям [3].

5. Отсутствие стандартизации в мировых масштабах.

Целью данной работы является создание прибора для неинвазивного измерения содержания фотосенсибилизаторов и других флюорофоров в биоткани с целью идентификации типов тканей и их функционального состояния. Данный прибор планируется использовать для диагностики раннего рака и предрака. За основу, прототип, был взят диагностический комплекс ЛАКК-М производителя ООО НПП «Лазма».

Анализ технической документации на прибор-прототип позволил выявить основные недостатки прибора и усовершенствовать конструкцию (блок-схема разрабатываемого прибора представлена на рисунке 2):

1. Несовершенство конструкции оптоволоконного жгута. Область освещения источником возбуждения флуоресценции не совпадает с областью воздействия белого света (который используется для учета оптических свойств биообъекта), что заведомо приводит к неточности вычислений. Кроме того, геометрия осветительных и приёмных волокон может привести к смещению диагностического объема, т. е. к прохождению света через другие структуры ткани, а, следовательно, сравнение повторных измерений может оказаться некорректным.

2. Алгоритм вычисления количественного параметра опирается на априорно принятые зависимости и справедлив лишь в определенном диапазоне значений оптических свойств.

3. Отсутствие коррекции влияния передаточной функции на показания измерений. Среди серии приборов, выпущенных

одной компанией, спектры вторичного излучения одного и того же объекта могут не совпадать друг с другом. Для исключения таких ошибок необходимо иметь механизм регулирующий отношение регистрируемых сигналов рассеяния и флуоресценции, чтобы свести инструментальную и производственную ошибку к минимуму.

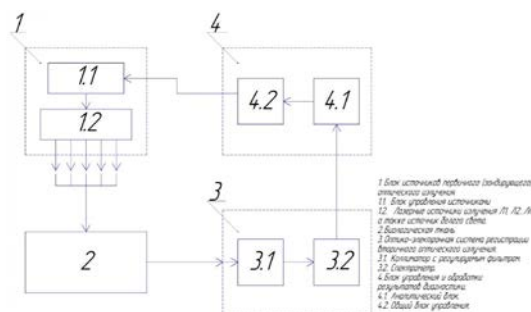


Рис. 2. Схема функциональной структуры разрабатываемого устройства

Основное отличие от прибора-прототипа заключается в том, что в разрабатываемом приборе присутствуют 4 лазера в ультрафиолетовой, зеленой, синей и красной областях спектра (365, 405, 532, 632 нм). А также источник белого света для определения оптических свойств среды и построения спектра обратного рассеяния.

Для первичного анализа работоспособности прибора было проведено испытание длин волн, входящих в прибор лазеров (рис. 3). Подвергалась излучению фторопластная мера, ввиду оптических свойств меры отсутствуют спектры флуоресценции.

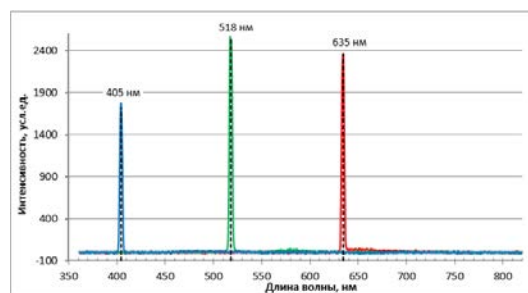


Рис. 3. Испытание длин волн на фторопласте

Для оценки спектров флуоресценции и спектров обратного рассеяния проводились исследования над разными видами тканей мышей, такими как легочная (рис. 4, 5), эпидермис (рис. 6, 7) и мышечной ткани (рис. 8, 9). За сутки перед облучением всем животным был введен фотосенсибилизатор «Фотосенс» из расчета 2 мл/кг. Снимались спектры флуоресценции «Фотосенса» при воздействии излучением зеленым и синим лазерами, а также спектр обратного рассея-

ния, снимаемый при воздействии на ткань источником белого света.

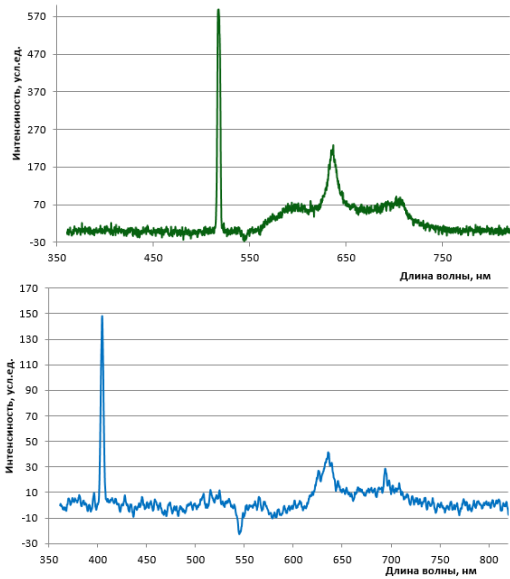


Рис. 4. Спектры флуоресценции легочной ткани мыши при излучении зеленым (слева) и синим (справа) лазерами

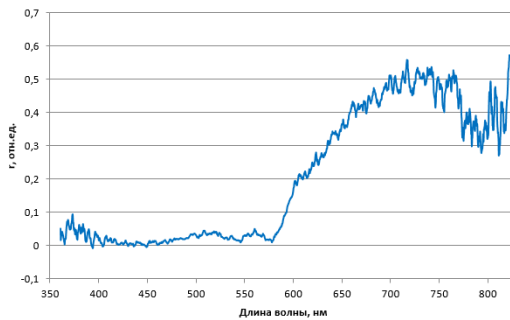


Рис. 5. Спектр обратного рассеяния легочной ткани мыши

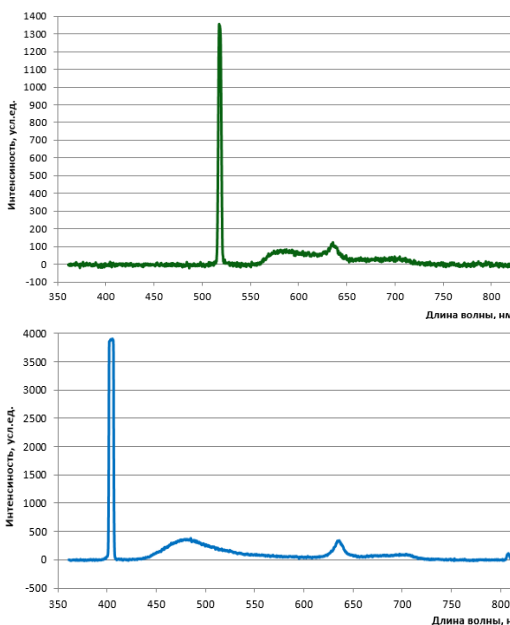


Рис. 6. Спектры флуоресценции эпидермиса мыши при излучении зеленым (слева) и синим (справа) лазерами

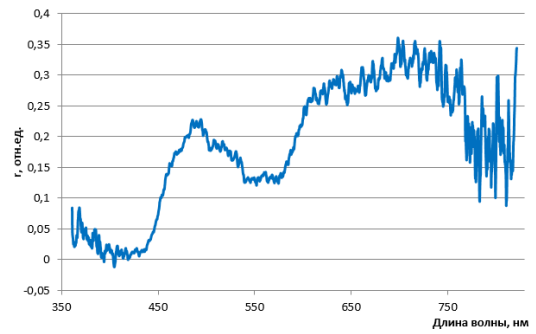


Рис. 7. Спектр обратного рассеяния легочной ткани мыши

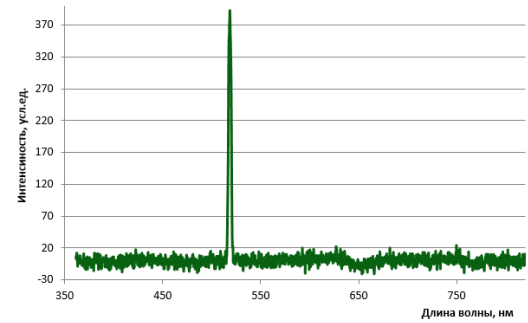


Рис. 8. Спектры флуоресценции мышечной ткани мыши при излучении зеленым (слева) и синим (справа) лазерами

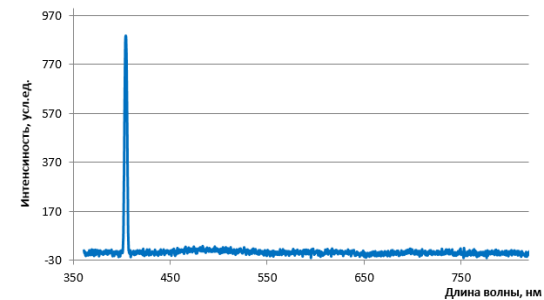


Рис. 8. Спектры флуоресценции мышечной ткани мыши при излучении зеленым (слева) и синим (справа) лазерами

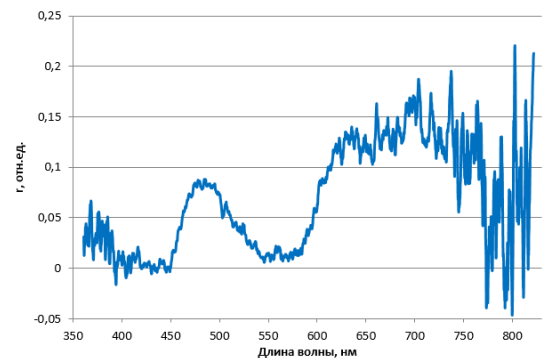


Рис. 9. Спектр обратного рассеяния мышечной ткани мыши

Анализ спектров флуоресценции показал, что лазеры, независимо от длины волны, регистрируют спектр флуоресценции препарата «Фотосенс» на длине волны 633 нм, как заявлено у производителя. Спектр обратного рассеяния вносит дополнительные сведения о природе и составе изучаемой ткани.

Выводы:

1. Анализ прототипа показал, что недостатки в конструкции влияют на измерительные функции устройства.

2. На основе анализа достоинств недостатков предложена схема и основные требования к ее элементам.

3. Собран макет, позволивший провести первые измерения для проверки работоспособности разрабатываемого устройства.

4. Результаты экспериментов показали, что лазеры, входящие в устройство, одинаково регистрируют спектры флуоресценции, а спектр обратного рассеяния несет дополнительную информацию о структуре изучаемого биообъекта. Однако, для сравнительного анализа измерительных функций разрабатываемого устройства и прототипа необходимо использовать спектры флуо-

ресценции, регистрируемые разными приборами на одной мере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осин Н. С. Технические средства индикации биопатогенов как основа обеспечения биологической безопасности / Н. С. Осин, Е. Н. Храмов, В. Н. Злобин. – Молекулярная медицина. – № 3. – 2006.

2. Alexandrov M. The laser fluorescent diagnostics in medicine, food, industry, ecology / M. Alexandrov [et. al.]. – 2003. – Electronics: NTB. – 3. – 43.

3. Рогаткин Д. А. Физические основы лазерной клинической флуоресцентной спектроскопии *in vivo*. Лекция / Д. А. Рогаткин // Медицинская физика. – № 4, 2014. – С. 78-96.

DEVELOPMENT OF THE DEVICE FOR NONINVASIVE MEASUREMENT OF CONTENTS FLYUOROFOROV IN BIOFABRICS

© 2017 T. G. Muravskaya, I. A. Apollonova

Bauman Moscow State Technical University

The Laser Fluorescent Spectroscopy (LFS) is widely used in various medical directions, the most known of which – an oncology. In the main LFS apply to in vivo of diagnosis of tumors. The last researches showed that LFS can be used for diagnostics of the local inflammation initiated by thermal or mechanical influence. In this article arguments for creation of the device for noninvasive measurement of maintenance of flyuorofors in biofabrics, and also the first decisions and results received on the first model are adduced.

Keywords: spectroscopy, bloom, inflammation, the ionizing radiation, photopolymerizing sensitizer.