

Н.И. Синуцын¹, В.А. Ёлкин¹, А.Д. Григорьев²

¹Саратовский филиал Института радиотехники
и электроники им. В.А. Котельникова РАН

² ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный
электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

Микро и наноструктурирование водной компоненты биотканей в построении новых методов радиоэлектронных биомедицинских нанотехнологий диагностики и терапии крайневысокочастотного и терагерцового диапазонов

Выполнены эксперименты по измерению коэффициентов рассеяния низкоинтенсивного ИК излучения наноструктурированными слоями водной компоненты живых и гипоксированных биотканей, заключённых между сапфировой и кремниевой пластинами. По результатам экспериментов построены нормированные распределения интенсивности обратного рассеяния слоями ткани печени и ликвора. Впервые оценены возможности однополярной схемы измерения характеристик обратно рассеянного ИК излучения при исследовании биотканей. Полученные результаты открывают пути к построению высокоэффективных неинвазивных методов и приборов радиоэлектронных биомедицинских нанотехнологий диагностики и терапии крайневысокочастотного и терагерцового диапазонов.

Ключевые слова: наноструктурированные слои, биоткани, нанотехнологии

Экспериментальные исследования по изучению особенностей прохождения и рассеяния низкоинтенсивных КВЧ и ИК излучений через водосодержащие среды охватывают вопросы влияния строения микро- и нанонеоднородностей в поверхности используемого типа материала, контактирующего с водосодержащей средой, на процессы формирования структуры водной компоненты среды [1]. Особенную важность представляют вопросы распространения и рассеяния низкоинтенсивных ИК, КВЧ и терагерцовых (ТГЧ) излучений в биологических структурах, ограниченных микро- и нанонеоднородными нерастворимыми в воде материалами. Результаты исследований будут использованы при определении путей построения принципиально новых высокоэффективных приборов медицинской диагностики.

Известно, что ультрафиолетовое излучение (при длине волны 200 нм энергия фотона составляет 6,2 эВ), сильно поглощаясь белками, практически не проникает в биоткань. При поглощении фотонов в этой области спектра происходит диссоциация отдельных молекул. В видимой области спектра энергия квантов излучения меньше, но достаточна для возбуждения, диссоциации и фотохимических превращений. При длине волны 600 нм энергия кванта 2,06 эВ близка к энергии связи углерода и азота. Излучение в этой области спектра преимущественно поглощается хромофорными группами в белковых молекулах. Видимое и ближнее инфракрасное излучение довольно глубоко проникают в биоткани (на глубину более 1 см). В видимой области процессы рассеяния соизмеримы с процессами поглощения. В ближней ИК-области, рассеяние превалирует над процессом поглощения. Частный случай рассеяния – обратное рассеяние "назад" - не что иное, как диффузное отражение. Спектральный анализ сигнала обратного рассеяния даёт количественную информацию о содержании билирубина в ткани или крови, степени оксигенации крови или содержании опреде-

ленных гормонов, что является основой для ряда методов диагностики различных заболеваний. Проводимая в данной работе спектроскопия рассеяния ИК излучения обеспечивает получение информации о структуре и функциональных особенностях биотканей. Эта информация впоследствии может быть использована для диагностики и мониторинга различных заболеваний. Важнейшим применением биомедицинской спектроскопии является раннее неинвазивное обнаружение онкологических поражений биотканей неглубокого залегания [1,2].

Измерительная установка (рис.1) представляет конструкцию, смонтированную на металлической раме из следующих модулей: источника ИК излучения в теплоизолированном модуле с широкополосным силитовым излучателем (0,8 – 25 мкм), широкополосного ИК приёмника (ИК радиометр с флуктуационной чувствительностью не хуже 0,05 К) на 2 координатном поворотном основании, объектива с германиевыми линзами, набора сменных ИК фильтров [3] (24 фильтра с полосой пропускания в каждой точке не более 0,4 мкм), предметного столика с контейнером для исследуемых образцов, ленточного самописца и ноутбука. Диаметр апертурной диафрагмы приёмника составлял 7 мм. Германиевая оптика оптического блока в экспериментах имела наклон оси наблюдения 45° по отношению к оси ИК луча. Это исключало подсветку ИК приёмника падающим на исследуемый образец лучом.

Все измерения выполнены при температуре порядка 15°C . Площадь образцов 4 см^2 . Образцы помещались между двумя пластинами – сапфировой и кремниевой, обеспечивая равномерную толщину слоя (2 мм) и структуризацию внутритканевой воды.

На рис.1 приведена блок-схема сверхвысокочувствительного измерителя обратного рассеяния ИК диапазона.

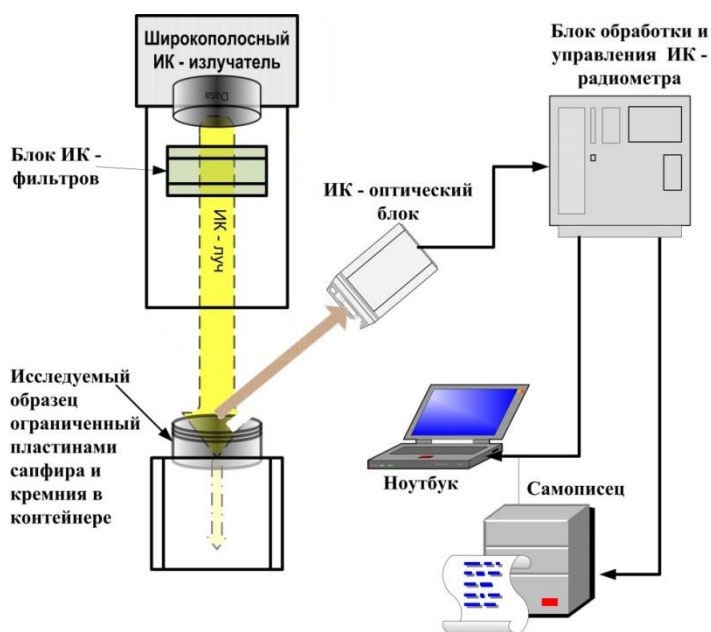


Рис.1. Блок-схема сверхвысокочувствительного измерителя обратного рассеяния ИК диапазона.

В экспериментах использовались живые ткани, взятые от различных пациентов. Свежие материалы были использованы в течение суток со дня изъятия. Интенсивность обратно

рассеянного излучения нормировалась на величину интенсивности излучения, падающего по нормали на ткань.

Лучевая интенсивность в любой точке биологической среды включает в себя проходящую I и диффузно рассеянную компоненту I_s . Падающая на слой составляющая I_0 излучается внешним ИК источником. Рассеянное излучение, I_s , появляется в результате рассеяния при прохождении слоя биоткани. Полученные с помощью экспериментальной установки нормированные распределения интенсивности обратного рассеяния плоскими слоями тканей печени и ликвора в диапазоне длин волн 2 – 20 мкм, представлены на рис. 2 и рис.3. Нормирование производилось по максимуму интенсивности излучения ($I_0 = 15$ мВт), падающего на исследуемую ткань.

На рис.2 представлен спектр ИК рассеяния слоем ликвора в норме и гипоксированном состоянии.



Рис.2. Спектр ИК обратного рассеяния слоем ликвора в норме и гипоксированном состоянии. Слой толщиной 2 мм заключён между пластинами (толщиной 0,5 мм) сапфира и кремния, имеющими микро- и нанонеоднородные поверхности. Температура 15 °С.

Образец ликвора (10 мл) был собран в пробирку и хранился до проведения измерений в холодильнике. Консерванты не использовались. Измерения проводились с жидкими слоями при комнатной температуре 15 °С. Исследования показали, что компоненты спектра жидкого ликвора имеют слабую интенсивность, что можно объяснить низкой концентрацией информативных молекул в воде, содержание которой в ликворе около 87%. Органические вещества представлены белками (более 30 фракций), аминокислотами, углеводами, мочевиной, гликопротеидами и липопротеидами. Основное содержание клеток – лейкоциты и лимфоциты. Широкие полосы спектра $\Delta\lambda$ до 3 микрон обусловлены водородсодержащими типами колебаний белков и нуклеиновых кислот. Линии в диапазоне 2,5 – 5 мкм главным образом связаны с колебаниями молекул аминокислот. Сравнение спектров ликвора, в норме и гипоксированном состоянии, показывает, что интенсивности выделенных полос значительно отличаются. Этот факт может быть взят за основу для определения биомаркеров заболеваний ЦНС.

На рис.3 представлен спектр ИК рассеяния слоем печени в норме и гипоксированном состоянии.

Ткань печени построена из примыкающих друг к другу гепатоцитов, образующих однослойные ряды — трабекулы (лат. trabecula— небольшая балка). Гепатоциты составляют около 85% всех клеток печени и образуют ее паренхиму. Остальная часть ткани печени состоит из рассеянных в паренхиме клеток и межклеточных образований. Гепатоциты имеют полигональную форму. Длина каждой грани — около 30 мкм. Между соседними трабекулами расположены мельчайшие кровеносные сосуды (капилляры) печени — синусоиды. Диаметр синусоидов 9—12 мкм. Стенки синусоидов образуются клетками ретикулоэндотелиальной системы 3—6 мкм. Чрезвычайно сложная структура печени обуславливает сложность её ИК спектра обратного рассеяния в широком диапазоне длин волн от 1 до 20 мкм.



Рис.3. Спектр ИК обратного рассеяния слоем печени в норме и гипоксированном состоянии. Слой толщиной 2 мм заключён между пластинами (толщиной 0,5 мм) сапфира и кремния, имеющими микро- и нанонеоднородные поверхности. Температура 15 °С.

Контакт слоя печени с микро- и нанонеоднородные поверхностями приводит водную компоненту ткани в структурированное состояние. В свою очередь это обуславливает увеличение глубины проникновения ИК излучения в ткань [1]. Поэтому спектр будет реагировать на более глубоко расположенные уровни слоя ткани, что расширяет диагностические возможности метода ИК обратного рассеяния. На графике видны существенные различия спектров живой ткани в норме и гипоксированной ткани печени. Это подтверждает перспективы развития рассматриваемого широкополосного метода ИК спектроскопии обратного рассеяния структурированных биотканей. Спектр обратного рассеяния обладает богатой информацией о физико-химических параметрах и структурных характеристиках (включая микро и наноразмерные) зондируемых объектов. Широкополосные ИК спектры биосубстратов более полно отражают те изменения, которые происходят при различных формах заболеваний организма. Существующие аналитические устройства, работающие на основе анализа спектров обратного рассеяния, начали всё шире внедряться в медицинскую диагностику. Поэтому предложенный подход, обеспечивающий увеличение глубины проникновения ИК, КВЧ и

ТГЧ излучений в биоткани за счёт структуризации водной компоненты представляет большой практический и научный интерес.

Важно, что такие приборы выполняют не инвазивные, дистанционные и контактные измерения, не требующие расходных материалов. Предложенный подход к созданию портативных оптических анализаторов нового поколения позволяет обеспечить быстрые и достаточно точные измерения (для ряда практических применений), значительно уменьшив размеры и энергопотребление приборов.

Выполненные измерения впервые проведены с применением структуризаторов водной компоненты биотканей. Структуризаторы имеют на рабочей поверхности рельеф из микро- и нанонеоднородностей. Применение структуризаторов водной компоненты биотканей из природных минералов и искусственных материалов приводит к увеличению глубины проникновения ИК излучения в ткани тела и соответственно к росту интенсивности обратного рассеяния. Следовательно, диагностические приборы, оснащённые прозрачными для ИК лучей структуризаторами, станут более чувствительными и универсальными (будет расширен диапазон их применения в диагностике большего числа заболеваний). Это позволит точнее и достовернее диагностировать рак [2], а также другие тяжелые заболевания на ранних стадиях [4,5].

Для диагностики рака в настоящее время используются в основном рентгенокопия и компьютерная томография на основе ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Аппаратура ЯМР, используемая при этом очень дорога, а процедура рентгенокопии вредна для здоровья исследуемых пациентов. Развитие метода обратного ИК рассеяния структурированных биотканей в перспективе позволит получить чувствительность и точность диагностики не хуже рентгенографического и заметно выше УЗИ.

Проявляясь в поляризационно-оптических характеристиках исследуемого биологического объекта, оптическая анизотропия может дать ценную информацию о его структурных особенностях и физиологическом статусе.

В экспериментах по измерению характеристик обратного рассеяния биотканей, самостоятельный интерес представляет поиск параметризационных представлений азимутальных зависимостей интенсивности поляризованных компонентов. Основной целью выполненных экспериментов было развитие простых поляризационных методов исследования анизотропных свойств биотканей в ИК диапазоне, использующих схему измерений «поляризатор-образец-анализатор». Впервые оценены возможности однополяроидной схемы измерения характеристик обратно рассеянного ИК излучения при исследовании биотканей. Исследования следует продолжать с применением более совершенных приборов для расширения представлений о поляризационных методах измерения обратного рассеянного ИК излучения биотканями, что в свою очередь может иметь значение для целого ряда применений.

Получены спектры обратного рассеяния структурированных биотканей печени и ликвора в широком диапазоне длин волн ИК излучения. Экспериментальные результаты могут быть использованы для разработки многофункциональных аналитических устройств диагностики и терапии. Выполненные измерения впервые проведены с применением структуризаторов водной компоненты биотканей. Структуризаторы имеют на рабочей поверхности рельеф из микро- и нанонеоднородностей. Развитие метода обратного ИК рассеяния структури-

рованными биотканями в перспективе позволит получить чувствительность и точность диагностики не хуже рентгенографического и заметно выше УЗИ.

Впервые оценены возможности однополяроидной схемы измерения характеристик обратно рассеянного ИК излучения при исследовании биотканей.

Библиографический список

1. Сеницын Н.И., Ёлкин В.А., Бецкий О.В. Состояние структуры водосодержащей среды в живых системах – один из важнейших факторов эффективности биомедицинских радиоэлектронных нанотехнологий миллиметрового и терагерцового диапазонов // V Международная научно-практическая конференция Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-5) Московская обл. г. Троицк. 4-8 июня 2012 г. Сборник материалов, том 1. С.209-2011.
2. Сеницын Н.И., Ёлкин В.А., Бецкий О.В., Суворов А.П., Суворов С.А., Гуревич Г.И. Новые принципы биомедицинских радиоэлектронных нанотехнологий миллиметрового и терагерцового диапазонов в диагностике и терапии онкологических заболеваний кожи // 2 Международный конгресс Евро-Азиатской Ассоциации Дерматовенерологов, 21–23 марта 2012, Москва, «Крокус Экспо» www.eaad2012.ru/tezis/show/38
3. Сеницын Н.И., Ёлкин В.А., Григорьев А.Д., Бецкий О.В. Новые радиоэлектронные принципы низкоинтенсивной ИК диагностики живых тканей с микро- и анонеоднородными включениями // Актуальные проблемы электронного приборостроения АПЭП-2012. Материалы 10-й юбилейной международной научно-технической конференции. С.414-422. 19-20 сентября 2012 г. Саратов 2012.
4. Сеницын Н.И., Ёлкин В.А., Бецкий О.В. Особая роль в биомедицинских радиоэлектронных нанотехнологиях миллиметровых и терагерцовых длин волн структуризации водосодержащей среды в организме // Биомедицинская радиоэлектроника, №2, 2012. С.22-32.
5. Сеницын Н.И., Ёлкин В.А., Бецкий О.В. Принципиальная роль состояния структуры водосодержащей среды биосистем в современных биомедицинских радиоэлектронных нанотехнологиях миллиметрового и терагерцового диапазонов и технологиях будущего // Миллиметровые волны в биологии и медицине, №4, 2012. С.34-52.