

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра физики твердого тела

**ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОАКУСТИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ РЕШЕНИЯ
БИОМЕДИЦИНСКИХ ЗАДАЧ**

АВТОРЕФЕРАТ ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ
МАГИСТРА

студента 2 курса

по направлению 11.04.04 «Диагностика нано- и биомедицинских систем»
факультета нано- и биомедицинских технологий

Наумова Александра Александровича

Научный руководитель

профессор, д.х.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Д.А.Горин

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.ф.-м.н.

должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

Д.А.Усанов

инициалы, фамилия

Саратов, 2018

Введение. Фотоакустика - область научных знаний, охватывающая эффекты возбуждения звука лазерным импульсом или модулированным по интенсивности световым пучком. Акустический импульс, распространяющийся из области, поглотившей оптическую энергию - одно из основных проявлений эффекта взаимодействия лазерного излучения с веществом.

Современная фотоакустика - быстро развивающаяся область научных знаний, привлекающая большое число специалистов во всем мире.

Принципы фотоакустики успешно применяются для визуализации процессов, новообразований и патологических состояний в живых тканях.

Фотоакустические методы, а также применяются в неразрушающем контроле материалов, при исследовании процессов рекомбинации и переноса зарядов в полупроводниках.

Целью выпускной квалификационной работы магистра являлось изучить возможность применения фотоакустического метода для решения биомедицинских задач. Для реализации цели был проведен анализ научной периодической литературы по теме применения фотоакустической цитометрии и имиджинга в биологии и медицине, а также необходимо было решить следующие задачи:

- разработать прототип фотоакустической установки для тестового измерения контрастных агентов, на основе эндогенных хромофоров провести эксперимент по детектированию;
- создание фантомов для определения наилучшего отклика у контрастных агентов;
- определить наилучший фотоакустический отклик у контрастных агентов;
- выяснить влияние глицерина на глубину визуализации сосудов получаемую при помощи растровой оптоакустической мезоскопии.

Положения выносимые на защиту:

- Было установлено, что Parg-Cy5.5 имеет лучший оптоакустический отклик (при концентрации равной 0,05 мг в мл) по сравнению с капсулами Cy5.5 (при концентрации равной $2 \cdot 10^8$ капсул в мл.), капсулами Cy5.5+AuNR (при концентрации равной $2 \cdot 10^8$ капсул в мл.), капсулами AuNR(при концентрации равной $1,1 \cdot 10^8$ капсул в мл.) и раствором Parg-Cy5.5 экспериментальное исследование проводилось на установке растровой оптоакустической мезоскопии.

- Использование глицерина позволяет увеличить глубину визуализации сосудов на 5-10% , но эффект длится 5-10 минут, при 10 минутной обработки кожи и 10-15 минут при введении его под кожу мышцы.

Дипломная работа занимает 69 страницы, имеет 56 рисунков и 1 таблицу.

Обзор составлен по 32 информационным источникам.

Во введение рассматривается актуальность работы, устанавливается цель и выдвигаются задачи для достижения поставленной цели.

Первый раздел представляет собой анализ современного состояния исследований в области фотоакустики и состоит из следующих подразделов: теория генерации фотоакустических сигналов, модель расчета акустического поля генерируемого лазерным излучением при попадании на сферические объекты в жидкости, модель расчета генерации акустических волн при поглощении света материалом, фотоакустический эффект в биологии и медицине, фотоакустическаяцитометрия, фотоакустическая микроскопия мультиспектральная фотоакустическая томография.

Во втором разделе работы представлены результаты разработки фотоакустической установки и проведения экспериментальных исследований. Он включает в себя такие подразделы, как результат разработки фотоакустической установки, Результаты экспериментальных исследований на фантомах, Результаты экспериментальных исследований на фантомах.

Основное содержание работы

Теория генерации фотоакустических сигналов.

Модель расчета акустического поля генерируемого лазерным излучением при попадании на сферические объекты в жидкости. Приведена математическая модель расчета акустического поля генерируемого лазерным излучением при попадании на сферические объекты в жидкости.

Модель расчета генерации акустических волн при поглощении света материалом. Уравнение (1) дает наглядное описание распространения акустических волн через ткань.

$$p(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi v_s^2} \iiint \frac{d\vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \Delta p_0(\vec{r}') \left. \frac{\partial \delta(\tau)}{\partial \tau} \right|_{\tau = t - \frac{|\vec{r} - \vec{r}'|}{v_s}}$$
$$\Delta p_0(\vec{r}) = \Gamma \mu_a(\vec{r}) \phi(\vec{r}, \mu_a, \mu_s, g) \quad (1)$$

Термин $\Delta p_0(\vec{r}')/|\vec{r} - \vec{r}'|$ представляет собой акустическую сферическую акустическую волну, исходящую из местоположения \vec{r}' . Амплитуда акустической точечной волны пропорциональна начальному изменению давления в этом месте и распадается на $1/\Delta r$, где Δr - расстояние между фронтом распространяющейся волны и началом акустической точечной волны. Распределение давления в произвольной точке \vec{r} в пространстве и в произвольной точке времени t определяется суперпозицией всех точек, подобных источникам, которые лежат на сферической оболочке, расположенной на расстоянии $v_s t$ от точки \vec{r} .

Фотоакустический эффект в биологии и медицине.

Фотоакустическая цитометрия.

Фотоакустическая (РА) проточная цитометрия (РАФС) является клинически значимым инструментом для неинвазивного подсчета циркулирующих опухолевых клеток (CTCs), раковых стволовых клеток, патогенов, сгустков и аномальных клеток крови. Недавно РАФС вошел в клинические испытания, чтобы продемонстрировать

неинвазивное безклеточное подсчета пигментированных клеток циркулирующей меланомы непосредственно в кровообращение крови человека. In vivo PAFC значительно увеличивает вероятность редкого обнаружения CTCs, анализируя большой объем крови (до 1-2 л), протекающий через большую глубокую вену. Однако эффективная подача лазерной энергии в глубокие сосуды затруднена значительным рассеянием света на коже. Использование инфракрасных лазеров для обнаружения РА меланомы CTCs позволило свести к минимуму поглощение и рассеяние фона в коже и уменьшить поглощение в крови фона лазерного света, поскольку поглощение гемоглобина света 1060 нм очень низкое. Тем не менее, требуется дальнейшее уменьшение рассеяния света для увеличения плотности потока лазерного излучения внутри кровеносного сосуда за счет улучшения фокусировки лазерного луча в глубоких тканях с целью повышения чувствительности PAFC при сохранении или уменьшении воздействия лазера на пациента [1].

Фотоакустическая микроскопия.

С помощью фотоакустической микроскопии (ФАМ) обеспечивается сканирование объекта по его глубине. Изменяя длину волны лазера, регулируют глубину проникновения света в вещество и возбуждают оптоакустический сигнал на разных глубинах. Другой путь — изменение частоты модуляции лазерного пучка. Данное свойство является уникальным и выделяет ФАМ из других способов микроскопии. Глубина зондирования определяется величиной термодиффузионной длины для данной частоты модуляции. Например, для непрозрачного образца ($\mu_a \approx 10^6 \text{ см}^{-1}$) оптоакустический сигнал можно возбудить на разных глубинах (от 10^{-1} до 10^3 мкм), если изменить частоту модуляции от 100 МГц до 1 Гц. Фазовый метод позволяет разделить поверхностное и объемное поглощения. Однако и в фазовом методе для непрерывного сканирования по глубине необходимо изменение частоты модуляции.

Мультиспектральная фотоакустическая томография.

Мультиспектральная оптоакустическая томография (МСОТ) позволяет различать светопоглощающие составляющие тканей на основе их спектра поглощения, включая наночастицы и красители.

Чувствительность МСОТ зависит от типа контрастного агента, характера его распределения и накопления в ткани, а также его устойчивости к фотообесцвечиванию под действием света. Чувствительность также зависит от свойств УЗ детектора, уровня используемой световой энергии, размер вокселя и метода спектрального разложения. С увеличением глубины проникновения, затухание света и звука уменьшают уровень оптоакустического сигнала и общую чувствительность обнаружения. Затухание ультразвука зависит от частоты: более высокие частоты затухают быстрее с увеличением глубины. Применение УЗ детекторов, которые являются более чувствительными в соответствующем диапазоне частот позволяет повысить чувствительность на глубине, но за счет ухудшения пространственного разрешения. Экспериментальные результаты демонстрируют чувствительность обнаружения 0,1-1 мкм для органических красителей с минимальным детектируемым коэффициентом оптического поглощения 0,1-1 см⁻¹, таких как индоцианин зеленый и Аляхфлуорохромы. Более совершенные методы спектрального разложения на основе статистических схем обнаружения могут позволить повысить чувствительность МСОТ.

Результат разработки фотоакустической установки.

Была разработана фотоакустическая установка (Рисунок 1) для тестового измерения контрастных агентов, на основе эндогенных хромофоров проведен эксперимент по детектированию фотоакустического сигнала.

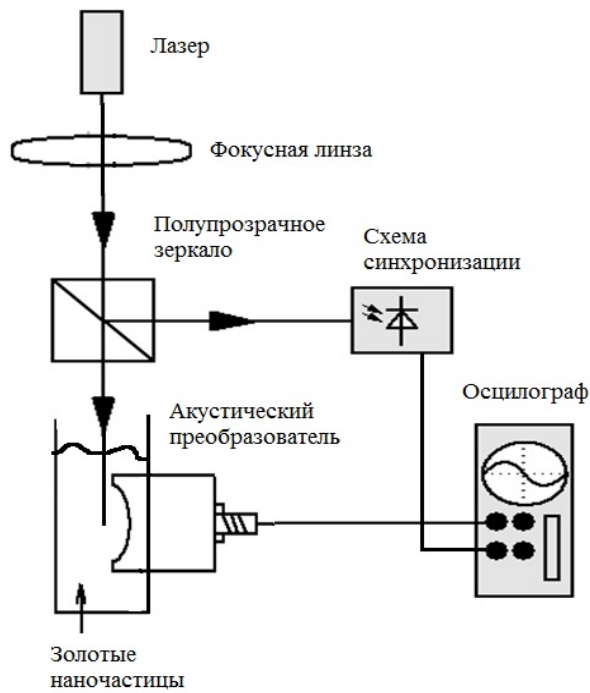


Рисунок 1 Схема установки

В результате эксперимента был получен акустический отклик (Рисунок 2).

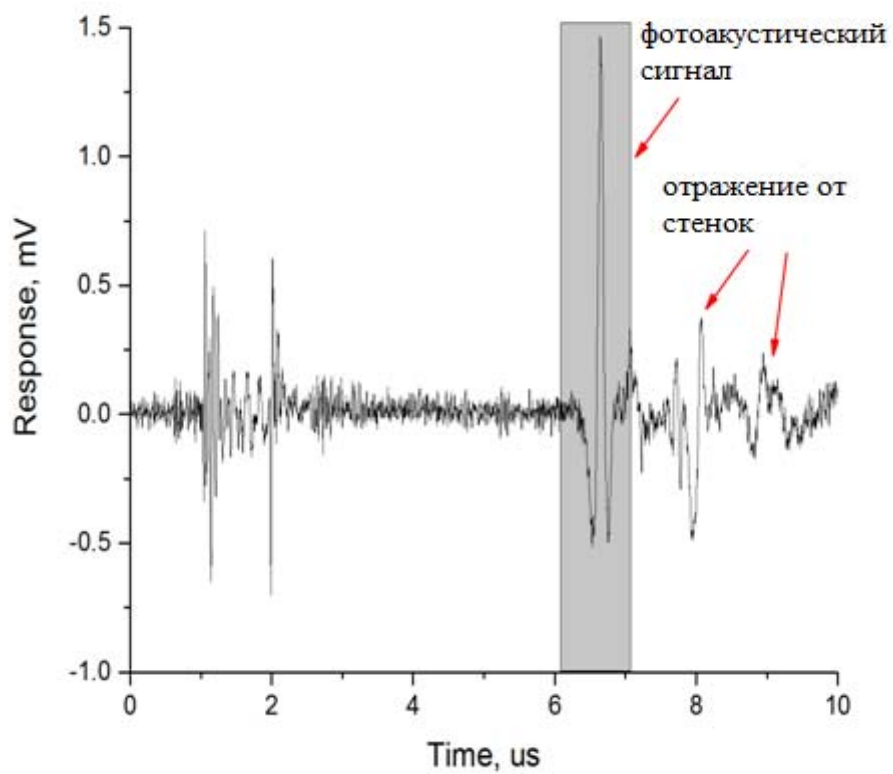


Рисунок 22 акустический отклик не органических хромофор - золотые наночастицы (AuNR).

Результаты экспериментальных исследований на фантомах. Parg-Cy5.5 (при концентрации равной 0,05 мг в мл) имеет лучший оптоакустический отклик по сравнению с капсулами Cy5.5 (при концентрации равной $2 \cdot 10^8$ капсул в мл.), капсулами Cy5.5+AuNR (при концентрации равной $2 \cdot 10^8$ капсул в мл.), капсулами AuNR (при концентрации равной $1,1 \cdot 10^8$ капсул в мл.), раствором Parg-Cy5.55.5 (при концентрации равной $2 \cdot 10^8$ капсул в мл) при данных концентрациях.

Результаты экспериментальных исследований на мышах.

- На установке растровой оптоакустической мезоскопии установлена возможность увеличения глубины визуализации сосудов на 5-10% с помощью глицерина, но на 5-10 минут после 10 минутной обработки кожи мыши.

- Была установлена возможность увеличения глубины визуализации сосудов на 5-10% с помощью введения глицерина под кожу мыши, но на 10-15 минут, экспериментальное исследование проводилось на установке растровой оптоакустической мезоскопии.

Заключение. Таким образом, в ходе выполнения магистерской работы:

1. Разработан прототип фотоакустической установки для тестового измерения контрастных агентов, на основе эндогенных хромофоров проведен эксперимент по детектированию фотоакустического сигнала.
2. Проведены экспериментальные исследования на установке RSOM Explorer P50 с использованием фантомов и мышей.
3. С помощью фантомов было установлено, что Parg-Cy5.5 имеет лучший оптоакустический отклик по сравнению с капсулами Cy5.5, капсулами Cy5.5+AuNR, капсулами AuNR и раствором Parg-Cy5.5.
4. На установке растровой оптоакустической мезоскопии установлена возможность увеличения глубины визуализации сосудов на 5-10% с помощью глицерина, но на 5-10 минут после 10 минутной обработки кожи мыши.
5. Была установлена возможность увеличения глубины визуализации сосудов на 5-10% с помощью введения глицерина под кожу мыши, но

на 10-15 минут, экспериментальное исследование проводилось на установке растровой оптоакустической мезоскопии.

Список использованных источников

1. Optical clearing in photoacoustic flow cytometry. Y.A. Menyayev, D.A. Nedosekin, M.Sarimollaoglu, M.A. Juratli, E.I. Galanzha, V.V. Tuchin, V.P. Zharov//Biomedical Optics Express.– 2013. – P.3030-3041.