

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВ-
СКОГО»**

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии

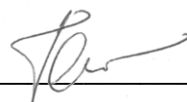
**Исследование влияния ультразвука терапевтического диапазона частот
оптические и теплофизические свойства кожи человека *in vivo***

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 435 группы
направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»
Физического факультета
Суркова Юрия Игоревича

Научный руководитель

профессор, д. ф.-м. наук



подпись, дата

Генина Э. А.

Зав. кафедрой

профессор, д. ф.-м. наук



подпись, дата

Тучин В.В.

Саратов 2020

Введение. Настоящая бакалаврская работа посвящена исследованию влияния параметров ультразвукового (УЗ) облучения на оптические и теплофизические свойства человека *in vivo*.

Данная задача представляет особый интерес, поскольку широкое использование УЗ облучения для повышения проницаемости кожи для оптических просветляющих агентов (ОПА) требует изучения его воздействия не только на поверхностный слой эпидермиса, но и на более глубокие слои биотканей. Однако влияние различных параметров УЗ воздействия на оптические и теплофизические характеристики кожи недостаточно исследовано. Результат изменения оптических характеристик кожи при УЗ облучении неочевиден и требует практических измерений.

Актуальность работы заключается в оценке влияния параметров УЗ облучения на оптическую глубину зондирования, эффективность иммерсионного просветления и скорость нагрева облучаемой биоткани. Полученные данные необходимы для более полного описания взаимодействия УЗ с кожей и их полезно учитывать при решении задачи оптического просветления биотканей.

Научная значимость состоит в обнаружении эффекта УЗ просветления кожи человека *in vivo*, в оценке влияния параметров сонофореза на эффективность иммерсионного оптического просветления и определении рекомендуемого времени УЗ облучения на частотах 1 – 3 МГц.

Целью бакалаврской работы является исследование влияния УЗ излучения на частотах 1 и 3 МГц, использующихся для сонофореза, на оптические и теплофизические характеристики и на скорость иммерсионного просветления кожи человека *in vivo*.

Задачами выполняемой работы являются:

1. Оценить состояние кожи тыльной стороны ладони при облучении УЗ с различными параметрами и влияние параметров УЗ на оптическую глубину зондирования ОКТ.
2. Оценить влияние параметров УЗ на степень и скорость оптического иммерсионного просветления кожи с помощью липофильного просветляющего

агента.

3. Построить упрощённую математическую модель взаимодействия УЗ с биотканями ладони человека для оценки влияния, используемых в эксперименте параметров УЗ облучения на теплофизические характеристики биоткани человека.

Материалами исследования является кожа тыльной стороны ладони четырёх добровольцев в возрасте 19-22 лет, а также теория взаимодействия УЗ с биотканями.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований представлены на международных и всероссийских конференциях и частично опубликованы в трёх работах, из них 1 статья входит в международную базу цитирования.

Благодарности: Автор выражает благодарность научному руководителю Э.А. Гениной за постановку задач, помощь при анализе результатов и полезные обсуждения, И.А. Серебряковой за помощь в подготовке и проведении экспериментов, А.Н. Башкатову за ценные рекомендации и критику.

Структура и объём работы. Бакалаврская работа состоит из введения, 2 разделов, заключения и списка используемых источников, включающего 57 наименований. Работа изложена на 51 листе машинописного текста, содержит 18 рисунков и 3 таблицы.

Основное содержание работы. Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость результатов.

Первый раздел состоит из четырёх подразделов. *Первый подраздел* посвящён теоретическому описанию объекта исследования. С оптической точки зрения кожа представляет собой поглощающую среду с ярко выраженными рассеивающими свойствами. Основными компонентами, определяющими поглощающие свойства кожи в видимом и ближнем ИК спектральных диапазонах, являются: меланин, содержащийся в пигментированном эпидермисе, и гемоглобин крови. Рассеяние определяется, в основном, фиброзной структурой дермы кожи,

хотя определенный вклад в светорассеяние вносит и эпидермис кожи, основными рассеивателями в котором являются митохондрии клеток [1]. Для дермы реальное рассеяние света происходит на коллагеновых волокнах, образующих ее структуру, и узлах, образованных сплетением отдельных волокон. Рассеивающие свойства биотканей обуславливаются их структурой и различием показателей преломления между структурными составляющими и внутритканевой жидкостью. В связи с этим, зондирующее излучение, проходя через биоткань, претерпевает угловое перераспределение интенсивности [2].

Второй подраздел посвящён теории оптического просветления иммерсионными агентами. Процесс взаимодействия иммерсионного агента с биологической тканью носит сложный характер. С одной стороны, ОПА может вызвать осмотическую дегидратацию биоткани, уход межтканевой жидкости из межтканевого и внутриклеточного пространства, с другой стороны, агент диффундирует в биоткань, частично замещая внутритканевую жидкость и цитоплазму, взаимодействуя со структурными компонентами ткани [2]. Эти процессы влекут за собой согласование показателей преломления рассеивающих компонентов ткани (волокон, клеточных органелл) и их окружающей среды и изменение упаковки тканевых структур [2]. Таким образом, применение ОПА приводит к снижению коэффициента рассеяния биоткани и увеличению фактора анизотропии за счет лучшего согласования показателей преломления и упаковки компонентов ткани, отсюда следует увеличение глубины проникновения света в биоткань [2], она становится более прозрачной.

В третьем подразделе описывается принцип работы оптического когерентного томографа (ОКТ). Оптическая когерентная томография – метод получения изображения внутренней структуры биотканей с высоким разрешением (разрешение по глубине до 2.5 мкм и поперечное разрешение до 10 мкм) и относительно большой глубиной зондирования (до 2 мм в биологических тканях). Метод основан на регистрации интерференционной составляющей оптического сигнала ближнего инфракрасного (ИК) спектрального диапазона, формируемого при смешении частично когерентного зондирующего излучения, рассеянного

объектом, с опорным частично когерентным пучком. [3]

Четвёртый подраздел посвящён описанию эффектов, возникающих при УЗ облучении биологических тканей, и основного механизма повышения проницаемости кожи при УЗ облучении. Биофизические механизмы влияния УЗ волн на биологические ткани формируются при комплексном влиянии различного типа воздействий, которые условно можно классифицировать как механические, тепловые и физико-химические. При изучении действия УЗ на биоткани наблюдались: нагрев облучаемого участка, тенденция к выравниваю концентраций растворённых веществ вне и внутри клетки, дестабилизация связей между молекулами коллагена и окружающим матриксом, тисотропный, тиксотропный и другие эффекты [4]. На частотах между 1 и 3 МГц, было проведено исследование Митраготри и др., который показал, что кавитация в коже была основным механизмом повышения проницаемости кожи [5]. Кроме того, результаты микроскопии показали, что кавитация происходит в полостях вблизи клеток рогового слоя, что приводит к гипотезе, что взаимодействие колеблющихся кавитационных пузырьков вызывает нарушение липидных бислоев рогового слоя, вызывая наблюдаемое увеличение проницаемости кожи [5].

Второй раздел состоит из двух подразделов, которые посвящены описанию методов и результатов исследования. *Первый подраздел* посвящён описанию исследования влияния ультразвука на оптические свойства кожи человека *in vivo* и эффективность иммерсионного просветления. Для определения влияния УЗ на оптическую глубину зондирования ОКТ. Облучение тыльной стороны кисти УЗ проводилось в течение 30 минут через каждые 5 минут по 1 минуте, четырёхминутные паузы между облучениями обеспечивали охлаждение биоткани. Мониторинг проводился в течение 60 мин каждые 5 мин. Для оценки влияния параметров УЗ на эффективность иммерсионного просветления с помощью олеиновой кислоты (ОК). Обработка участка кожи осуществлялась одним из двух способов в следующей последовательности: 1 – нанесение ОК; 2 – нанесение ОК + сонофорез через каждые 5 минут по 1 минуте в течение 30 минут с различными параметрами УЗ. Спустя 30 минут после начала эксперимента в

обоих случаях остатки ОПА удалялись с поверхности кожи салфеткой (без надавливания, пропитывающими движениями). С целью мониторинга состояния кожи проводилось сканирование исследуемого участка с помощью спектрального ОКТ, работающего на центральной длине волны 930 нм с шириной спектра излучения 100 нм, каждые пять минут в течение одного часа. Таким образом, общее время наблюдения составляло 60 минут, 30 минут с нанесением ОК и/или периодическим сонофорезом и 30 минут после удаления остатков ОК с поверхности кожи без каких-либо дополнительных воздействий. На рисунке 1 продемонстрированы примеры ОКТ-изображений кожи до начала эксперимента и после суммарного 6-минутного чистого УЗ облучения.

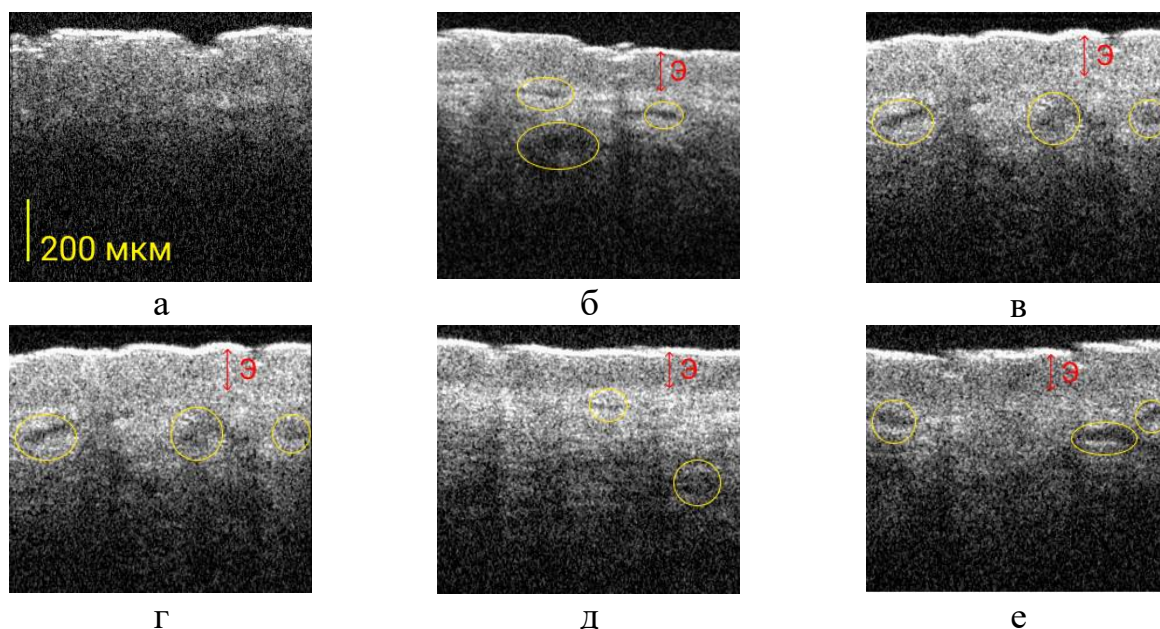


Рисунок 1 - Типичные ОКТ изображения кожи тыльной стороны ладони человека интактная (а), спустя 30 минут наблюдения при облучении УЗ в режиме 1 МГц, 1 Вт/ см², 50% (б), 1 МГц, 1 Вт/ см², cont (в), 1 МГц, 2 Вт/ см², cont (г), 3 МГц, 1 Вт/ см², cont (д), 3 МГц, 2 Вт/ см² 50% (е). Где cont соответствует непрерывному режиму облучения, 50% – импульсному, при котором длительность импульса составляет 0.5 с, период 1 с. Красным обозначена оптическая толщина эпидермиса, жёлтым выделены некоторые оптические неоднородности.

На рисунке 2 представлена кинетика изменения глубины зондирования ОКТ. Видно, что эффект УЗ просветления сохраняется более чем 30 минут после

окончания облучения. Полученные результаты ОКТ мониторинга свидетельствуют о наличии просветляющего эффекта при облучении УЗ, сохраняющегося на более чем 30 минут. Оптическая глубина зондирования по истечении 30 мин наблюдения увеличилась на $26 \pm 15\%$ и $17 \pm 12\%$ при параметрах облучения 1 МГц, 2 Вт/см² в непрерывном режиме и 3 МГц 2 Вт/см² в импульсном режиме (50%) соответственно.

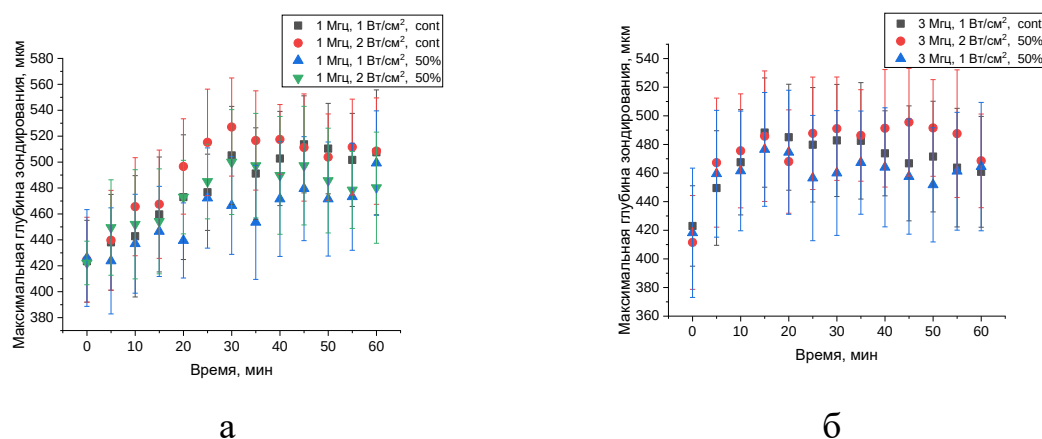


Рисунок 2 - Зависимость оптической глубины зондирования от времени при облучении образца УЗ с частотой 1 МГц (а) и 3 МГц (б). Cont соответствует непрерывному режиму облучения, 50% – импульсному режиму, при котором длительность импульса облучения составляет 0.5 с, период 1 с.

На рисунке 3 продемонстрированы примеры ОКТ-изображений кожи до начала эксперимента и через 30 минут после нанесения олеиновой кислоты и сонофореза с различными параметрами облучения.

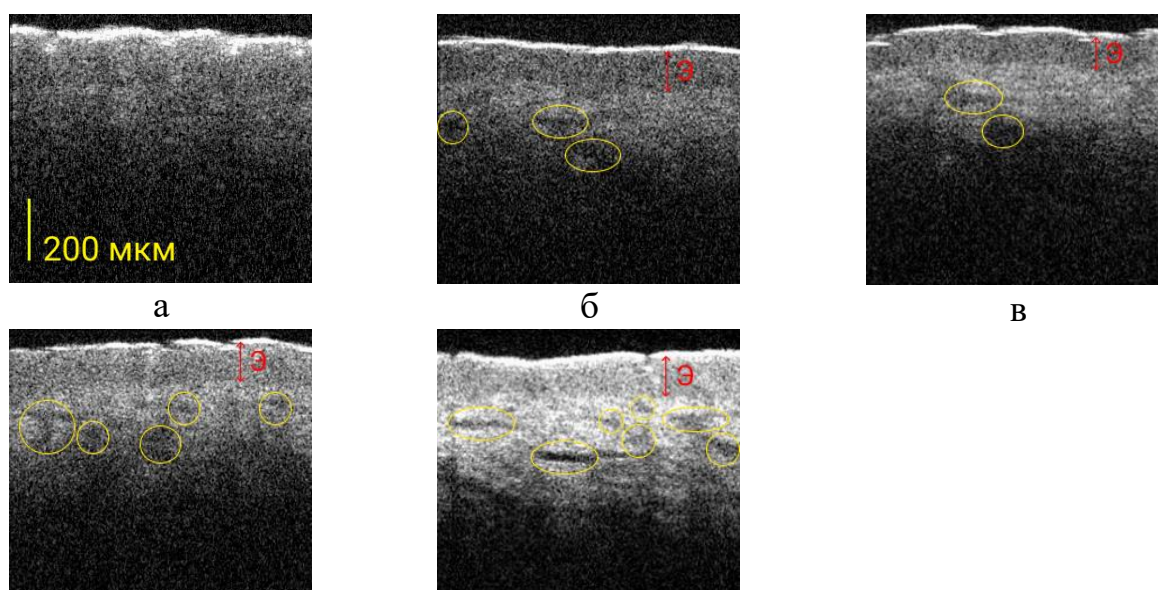


Рисунок 3 - Типичные ОКТ изображения кожи тыльной стороны ладони человека интактная (а), спустя 30 минут после нанесения олеиновой кислоты (б), спустя 30 минут после нанесения олеиновой кислоты и облучении непрерывными УЗ волнами в режиме 1 МГц, 1 Вт/см²(в), 1 МГц, 2 Вт/см²(г) и 3 МГц, 1 Вт/см² (д). Красным обозначена оптическая толщина эпидермиса, жёлтым выделены некоторые оптические неоднородности.

На рисунке 4 представлена кинетика изменения глубины зондирования ОКТ. Полученные результаты ОКТ мониторинга свидетельствуют о повышении эффективности оптического просветления при применении сонофореза и олеиновой кислоты, наличие просветляющего эффекта сохраняется на более чем 30 минут после окончания облучения УЗ и удаления с поверхности кожи остатков олеиновой кислоты.

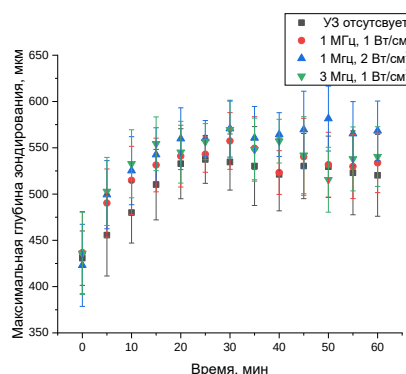


Рисунок 4 - Временная зависимость оптической глубины зондирования ОКТ кожи человека *in vivo* под действием олеиновой кислоты, олеиновой кислоты и сонофореза при различных параметрах УЗ

ЭОП при использовании только ОК составила $21 \pm 8\%$, при использовании только УЗ с параметрами 1 МГц, 2 Вт/см² $26 \pm 15\%$. Совместное применение ОК и УЗ (1 МГц, 2 Вт/см²) позволяет достичь ЭОП равное $35 \pm 10\%$, по-видимому, эффект совместного использования ОК и УЗ не аддитивен. Использование ОК в среднем добавляет порядка 10% к ЭОП чистого УЗ. Предложенный подход не требует многокомпонентного состава ОПА и не вызывает временную дегидратацию биологических тканей, как гиперосмотические ПА [3].

В конце первого подраздела приводится вывод. Впервые получены статистически значимые результаты, свидетельствующие о долговременном оптическом просветлении кожи человека под действием УЗ облучения *in vivo*. Наибольшая эффективность ($26 \pm 15\%$) достигнута при использовании режима УЗ - 1 МГц, 2 Вт/см² в непрерывном режиме.

Получена оценка влияния параметров УЗ на просветление кожи человека с помощью ОК. Результаты свидетельствуют о статистически значимом повышении эффективности оптического просветления при применении сонофореза и олеиновой кислоты. Максимальная оптическая глубина составила $35 \pm 10\%$ спустя 30 минут после нанесения олеиновой кислоты и сонофореза при параметрах облучения 1 МГц, 2 Вт/см² в непрерывном режиме. Время достижения 20% ЭОП вдвое меньше при использовании сонофореза с частотой 3 МГц и интенсивностью 1 Вт/см² по сравнению со случаем без облучения УЗ.

Второй подраздел посвящён исследованию влияния ультразвука на нагрев контактных жидкостей и теплофизические свойства биоткани. В данном подразделе описывается серия экспериментов по нагреву жидкости при облучении УЗ. В качестве источника УЗ применялось терапевтическое устройство Dinatron 125. Облучение УЗ контактных жидкостей происходило одним из двух способов: 1. На головку УЗ зонда наносился небольшой слой жидкости А. вода; Б. ОК, после чего происходило облучение УЗ. Температура жидкости измерялась с помощью ИК-визуализатора IRI4010 (IRYSYS, UK) до облучения и до автоматического отключения терапевтического устройства; 2. В стеклянный стаканчик объемом 100 мл, наполненный одной из жидкостей: А. Вода; Б. ОК, помещался УЗ зонд и проводилось облучение в течение 60 с. Температура жидкости измерялась с помощью ИК-визуализатора до облучения и через 60 с.

С увеличением плотности мощности УЗ интенсивность кавитации и скорость нагрева поверхности УЗ зонда со слоем жидкости возрастает. Скорость роста температуры поверхности УЗ зонда была выше при использовании ОК, чем при использовании воды.

Для моделирования температуры тела человека жидкости до погружения

головки зонда в стаканчик нагревались до $35 - 36\text{ }^{\circ}\text{C}$. Некоторый нагрев жидкости наблюдался только при интенсивности УЗ 2 Вт/см^2 . Так вода нагрелась с $35.0 \pm 0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $36.4 \pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 60 секунд и ОК нагрелась с $35.7 \pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $36.2 \pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 30 секунд, после чего нагрева не наблюдалось. При этом в случае с водой нагрев наблюдался преимущественно в нижнем слое жидкости, а в случае ОК наибольший нагрев происходил в области контакта жидкости с поверхностью головки УЗ зонда. Поскольку теплопроводность ОК ($0.231\text{ Вт/м}\cdot\text{К}$ при температуре $26.5\text{ }^{\circ}\text{C}$) примерно в 3 раза ниже, чем воды ($0.61\text{ Вт/м}\cdot\text{К}$ при температуре $25\text{ }^{\circ}\text{C}$), следовательно, температура ОК была выше у головки зонда, а вода нагревается более равномерно.

Также в данном под разделе описано построение простой математической модели воздействия УЗ излучения на многослойную структуру биологической ткани (срез ладони в области III и IV пястных костей). Основные допущения, принимаемые при формировании математической модели: 1. генерируемое УЗ поле рассматривается как совокупность плоских, одномерных, гармонических, бегущих механических волновых колебаний; 2. одномерные фронты плоских волн взаимодействуют с плоскими границами раздела слоев; 3. плоская УЗ волна затухает в слоях, в основном, в результате поглощения; 4. УЗ волна из источника падает перпендикулярно горизонтальной поверхности тела человека; 5. акустическая кавитация отсутствует; 6. волновые эффекты не учитываются; 7. УЗ волны распространяются в биологической ткани только в продольном направлении. Простота такой модели делает ее удобной для описания связи между УЗ волной и средой, в которой она распространяется. На практике такие модели допустимы при определении особенностей и диапазонов изменения параметров УЗ при его взаимодействии с биологическими тканями [6].

Внутренняя структура исследуемого биообъекта задана в виде набора двумерных элементов (ячеек), каждый из которых имеет свои акустические и теплофизические характеристики. В базовом варианте построение внутренней структуры биоткани производится на основе упрощенных схем геометрии биообъекта. Для построения модели среза ладони на основе общедоступных МРТ сканов и

анатомического описания [7] построено растровое изображение. Элементы моделируемой среды формируются пикселями структурного изображения.

Скорость нагрева рассчитывалась исходя из предположения, что вся поглощенная энергия идёт на нагрев и потери тепла отсутствуют. На рисунке 5 представлено распределение скорости нагрева биотканей от глубины.

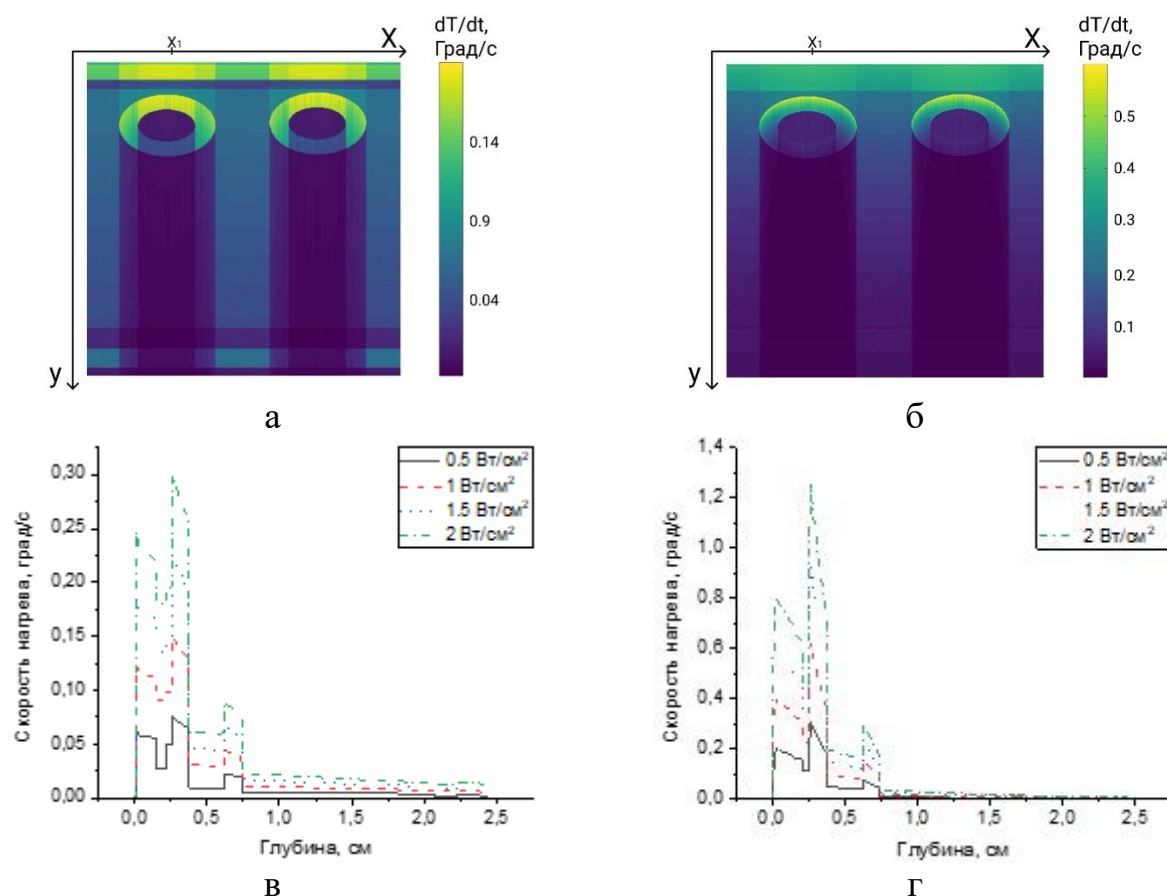


Рисунок 5 - Зависимость скорости нагрева биоткани от глубины при различных параметрах УЗ облучения, (а) 1 МГц и 1 Вт/см² и (б) 3 МГц и 1 Вт/см². При $X=X_1$ (в) 1 МГц и (г) 3 МГц

На основе проведенного анализа влияния УЗ воздействия на многослойную систему тканей в области кисти с точки зрения теплового воздействия на биоткани получены рекомендуемые значения параметров для УЗ просветления ткани, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Рекомендуемое время УЗ облучения при облучении кожи человека in vivo

Частота УЗ 1 МГц	Допустимое время облучения, с	Частота УЗ 3 МГц	Допустимое время облучения, с
---------------------	----------------------------------	---------------------	----------------------------------

0.5 Вт/см ²	160	0.5 Вт/см ²	40
1 Вт/см ²	80	1 Вт/см ²	20
2 Вт/см ²	40	2 Вт/см ²	10

Второй подраздел заканчивается выводом. Таким образом, на данном этапе исследования разработана математическая модель теплового воздействия УЗ на биоткань. На основе проведенного анализа влияния ультразвукового воздействия на многослойную систему тканей в области III и IV пястных костей кисти с точки зрения теплового воздействия на биоткани рассчитано рекомендуемое время облучения при различных параметрах УЗ.

Определены особенности нагрева контактных жидкостей (вода и ОК) при УЗ облучении.

В **заключении** подводятся итоги дипломной работы, излагаются его основные результаты. В ходе бакалаврской работы были проведены серии натуральных экспериментов по оптическому просветлению кожи человека *in vivo* с помощью УЗ облучения и иммерсионным методом с применением техники сонофореза.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии просветляющего эффекта при облучении УЗ. Эффекты, достигаемые в результате облучения УЗ биологических объектов, могут быть связаны с уменьшением объемной доли рассеивателей из-за разрыхления эпидермиса и дермы.

УЗ оптическое просветление при использовании сонофореза следует учитывать при определении коэффициента диффузии ОПА методом ОКТ или любым другим методом, в основе которого лежит оценка коэффициента рассеяния биоткани.

Таким образом, в настоящей дипломной работе были проведены исследования, направленные на регистрацию изменений оптической глубины зондирования ОКТ-визуализации 1. при облучении кожи человека УЗ, что позволило определить динамику изменений оптических характеристик кожи, а также впервые обнаружить долговременный просветляющий эффект при облучении УЗ; 2.

при разных параметрах сонофореза при просветлении кожи липофильным просветляющим агентом, что позволило оценить влияние параметров УЗ на эффективность оптического просветления.

В ходе исследования была изучена теория взаимодействия УЗ с биотканями и разработана простая математическая модель теплового воздействия УЗ на биоткань и рассчитано допустимое время облучения при различных параметрах УЗ.

Список опубликованных работ

1. Genina E.A., **Surkov Yu.I.**, Serebryakova I.A., Bashkatov A.N., Tuchin V.V., Zharov V.P. Rapid ultrasound optical clearing of human light and dark skin // IEEE Transactions on Medical Imaging, 2020; doi: 10.1109/TMI.2020.2989079 (принята к печати)
2. **Сурков Ю.И.**, Серебрякова И.А., Башкатов А.Н., Генина Э.А. Влияние ультразвука на теплофизические и оптические свойства кожи // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Сборник статей седьмой Всероссийской научной школы-семинара 2020 (принята к печати).
3. **Сурков Ю.И.**, Серебрякова И.А., Башкатов А.Н., Генина Э.А. Влияние ультразвука на оптические свойства кожи // Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Сборник статей шестой Всероссийской научной школы-семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова.— Саратов: Изд-во «Саратовский источник», с. 97-101, 2019.

Список использованных источников

1. Dawson J.B. Theoretical and experimental study of light absorption and scattering by in vivo skin / J.B. Dawson, D.J. Barker, D.J. Ellis, E. Grassam // Phys. Med. Biol.- 1980.- Vol. 25.-№ 4.- P. 695-709.

2. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях // Москва: ФИЗМАТЛИТ. – 2010. - С -488.
3. Тучин В.В. Оптика биологических тканей: методы рассеяния света в медицинской диагностике // М.: Физматлит, 2011. – 812 с.
4. Акопян В.Б. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами / В.Б. Акопян, Ю.А. Ершов // М.: Изд-во МГТУ имени Н.Э. Баумана, 2005. - 224 с.
5. Mitragotri S. A mechanistic study of ultrasonically-enhanced transdermal drug delivery / S. Mitragotri, D. Edwards, D. Blankschtein, R. Langer // J. Pharm.- 1995.- Sci. 84 (6). - P. 697-706.
6. Применение ультразвука в медицине: Физ. Основы / под редакцией Хилл К. // М.: Мир, 1989. - 568 с.
7. Борзяк Э. И. Анатомия человека. Фотографический атлас / Э. И. Борзяк, И. Н. Путалова, Х. Гунтер // ГЭОТАР-Медиа, 2014 г, Т 1-3, С – 480.