

МИОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра оптики и биофотоники

**Исследование различных технологий усиления эффективности  
оптического просветления для снижения рассеяния биоткани  
АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

студента 2 курса 2224 группы  
направления 03.04.02 «Физика»

Института физики  
Ирицян Якова Константиновича

Научный руководитель

доцент, к. ф.-м. наук.



---

Тимошина П. А.

Зав. кафедрой

профессор, д. ф.-м. наук



---

Тучин В.В.

Саратов 2025

**Введение.** Данная работа посвящена анализу эффективности дополнительных технологий улучшения оптического просветления для снижения рассеяния биоткани.

**Актуальность** В исследованиях оптического просветления *in vivo* необходимо значительно сократить время обработки (не более десятков минут) и использовать только биологически совместимые агенты. Процесс просветления осложняется физиологической реакцией живой ткани на действие агента и его перераспределения (вымывания) с возможным быстрым выходом из области интереса, что в совокупности затрудняет достижение эффективного оптического просветления у людей. Также преградой эффективного просветления является роговой слой (РС). Для преодоления барьера РС было предпринято много попыток, включая отслаивание РС, микродермабразию, сонофорез, микропорацию кожи и химическое растворение липидов РС с помощью диметилсульфоксида, тиазон и олеиновая кислота (ОА). Однако некоторые из методов сами по себе были плохо количественно оценены. В частности, нет данных по количественной оценке микродермабразии и сонофореза *in vivo*, поэтому необходимо провести оценку эффективности методов микродермабразии и сонофореза.

**Научная значимость** была проведена оценка эффективности применения методов дермабразии и сонофореза для усиления проникновения различных ОПА в биоткань, оценены характерное время, эффективность и скорость оптического просветления при использовании данных методов.

**Практическая значимость** полученные результаты полезны для развития методов оптического просветления с использованием сонофореза и дермабразии для ускорения проникновения ОПА в биоткань при проведении неинвазивной диагностики или терапии.

**Целью магистерской работы** является оценка эффективности применения рентгеноконтрастного агента Аккупак-300® в сочетании с

дермабразией и сонофорезом, 70% водного раствора глицерина как в чистом виде, так и с добавлением химических усилителей – 10% диметилсульфоксида и 20% пропиленгликоля в сочетании с дермабразией и сонофорезом.

**Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:**

1. Обзор существующих исследований применения сонофореза и дермабразии для ускорения проникновения ОПА в биоткань;
2. Подготовка ОПА Аккупак-300®, 70% водный раствор глицерина и 70% водный раствор глицерина с добавлением 10% диметилсульфоксида (ДМСО) и 20% пропиленгликоля (ПГ);
3. Проведение экспериментов по просветлению кожи человека с использованием подготовленных ОПА и с применением дермабразии и сонофореза;
4. Обработка полученных данных в специально разработанной программе с использованием формулы Вермеера;
5. Анализ и систематизация полученных данных, определение времени максимального просветления биоткани, расчёт скорости и эффективности оптического просветления.

**Благодарности:** Автор выражает благодарность научному руководителю к. ф.-м. н. П.А. Тимошиной за помощь при проведении экспериментов и анализе данных.

**Структура и объём работы.** Магистерская работа состоит из введения, 3 разделов, заключения и списка используемых источников, включающего 47 наименований. Работа изложена на 46 листах машинописного текста, содержит 23 рисунка и 11 таблиц.

**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 4 подразделов. *Первый подраздел* посвящён описанию строения биологической ткани как сильно рассеивающей среды, с перечислением основных рассеивателей. Описана зависимость коэффициента рассеяния и фактора анизотропии биоткань, а также метод уменьшения рассеяния биоткани [1].

Во *втором подразделе* идёт описание оптических характеристик биологической ткани, от которых зависит способность ткани к оптическому просветлению [1, 2].

В *третьем подразделе* рассказывается о некоторых способах уменьшения рассеяния света биотканями, и их краткое описание. Рассказывается про уменьшение рассеяния света с помощью дегидратации, сжатия или растяжения и диссоциации коллагеновых волокон при применении просветляющих агентов [1-4].

В *четвёртом подразделе* рассказывается о двух основных методах уменьшения рассеяния света. Первый из методов это изменение распределения рассеивающих частиц внутри биоткани. Изменение структуры распределения рассеивающих частиц, их упорядочивание и размещение в зависимости от их размеров может приводить к уменьшению рассеяния света. Второй метод — это применение иммерсионных просветляющих агентов, в ходе которых происходят изменение структуры коллагена (диссоциация), и дегидратация биотканей, а главное согласование показателей преломления между рассеивающими частицами и интерстициальной жидкостью внутри биоткани, что приводит к снижению рассеяния света [1, 2, 4-7]

**Второй раздел** состоит из 4 подразделов. В *первом подразделе* рассказывается краткая история метода оптического просветления биоткани с использованием ОПА. Краткий пересказ начинается с упоминания В. Шпатегольца и его метода оптического просветления биоткани с использованием органических растворителей в 1914. Этот метод позволил ему

получить прозрачные образцы, однако он требовал сложных этапов обезвоживания, отбеливания и просветления ткани, имел ограничения по размеру образца, и повреждал поверхностные слои биоткани.

Упоминается метод оптического просветления клеточной суспензии с использованием белкового раствора, который имеет показатель преломления схожий с клеткой цитоплазмы, предложенный Барером и соавторами в 1955 году.

Рассказывается о конце 1980-ых годов, когда началось активное развитие технологии оптического просветления, известного в англоязычной литературе под названием «tissue optical clearing». Тогда был применён оптический просветляющий агент для придания прозрачности глазным тканям, и были опубликованы результаты ряда исследований, в которых проводились тесты различных ОПА. В дальнейшем были сформированы группы учёных для исследования механизмов оптического просветления с целью увеличения глубины зондирования и контрастности изображений внутри рассеивающей среды биотканей [2].

Упоминаются различные этапы исследований метода оптического просветления с использованием ОПА с 1997-го года, когда ОПА были применены к коже в виде аппликации и в виде инъекций, и до 2016-го года, когда метод оптического просветления добился улучшения качества визуализации кожи с использованием оптической когерентной томографии [2, 8].

Во *втором подразделе* кратко описывается принцип работы оптического просветления с использованием ОПА, которые наносятся на поверхность биоткани. При проникновении ОПА в межклеточное пространство биоткани, происходит три основных механизма оптического просветления: дегидратация ткани, просветляющий агент заменяет собой воду в межклеточном пространстве биоткани. Согласование ПП, просветляющий

агент имеет более высокий ПП нежели вода, и позволяет уменьшить разницу между ПП рассеивателей и межклеточной жидкости. Диссоциация коллагеновых волокон, под воздействие ОПА коллагеновые волокна подвергаются обратимому изменению своей структуры, что приводит к уменьшению рассеяния биоткани [1, 2, 5, 8, 9].

В *третьем подразделе* рассказывается про основные виды ОПА по химической структуре: спирты (глицерин, полиэтиленгликоль, т.д.), сахара (глюкоза, фруктоза, сахароза, и т.д.), рентгеноконтрастные вещества (тразограф, верографин) органические кислоты (олеиновая кислота и т.д) и другие органические растворители (диметил сульфоксид, пропиленгликоль и т.д.). Описывается применение дополнительных веществ, например, некоторых ненасыщенных жирных кислот (олеиновая кислота) или увлажняющих средств (ДМСО, ПГ) в качестве дополнительных веществ, вносящих свой вклад в уменьшение рассеяния света, благодаря усилению проникновения ОПА внутрь биоткани. Жирные кислоты понижают барьерную функцию кожи, а увлажняющие средства дополнительно воздействуют на роговой слой кожи, эпидермис и дерму, что увеличивает проникновение ОПА в верхние слои биоткани, и улучшение визуализации нижележащих слоёв биоткани [1, 2, 10].

В *четвёртом подразделе* говорится о технологиях ускорения оптического просветления, которые подразделяются на две основные группы: химические и физические. Химические технологии заключаются в использовании дополнительных веществ в составе ОПА для усиления проникновения агента в кожу, примерами могут служить ранее упомянутые ДМСО и ПГ. Физические заключаются в дополнительном механическом воздействии на кожу в интактной области, для ускорения проникновения ОПА в верхние слои биоткани, примерами могут быть дермабразия, в ходе которой происходит удаление рогового слоя кожи и сонофорез, в ходе которого

происходит частичное разрушение рогового слоя кожи и мягкий массаж глубоких слоёв биоткани [1, 2, 8, 10-14].

**Третий раздел** состоит из шести подразделов. *Первый подраздел* посвящён описанию экспериментальных установок, использованных в данной работе. Во *втором подразделе* идёт описание эксперимента. Перечисляются используемы ОПА, описание дополнительных методов усиления эффективности оптического просветления, таких как дермабразия и сонофорез. Описаны способ и характеристики воздействия сонофореза и дермабразии на интактный участок биоткани. Описание общей схемы экспериментов для случая с применением только ОПА, с применением ОПА с ультразвуком и ОПА с дермабразией. В *третьем подразделе* представлены полученные ОКТ-изображения для каждого ОПА с и без применения сонофореза и дермабразии, в общей сложности 9 блоков рисунков по 4 ОКТ-изображения в каждом. ОКТ-изображения соответствуют моментам времени 0 минут (до нанесения ОПА), 1 минута (Сразу после нанесения ОПА), 10 минут и 15 минут. В *четвёртом подразделе* идёт описание схемы обработки полученных ОКТ-изображений. Описываются основные этапы обработки изображений, а также приводится формула Вермеера, по которой происходила реконструкция коэффициента затухания ОКТ-сигнала.

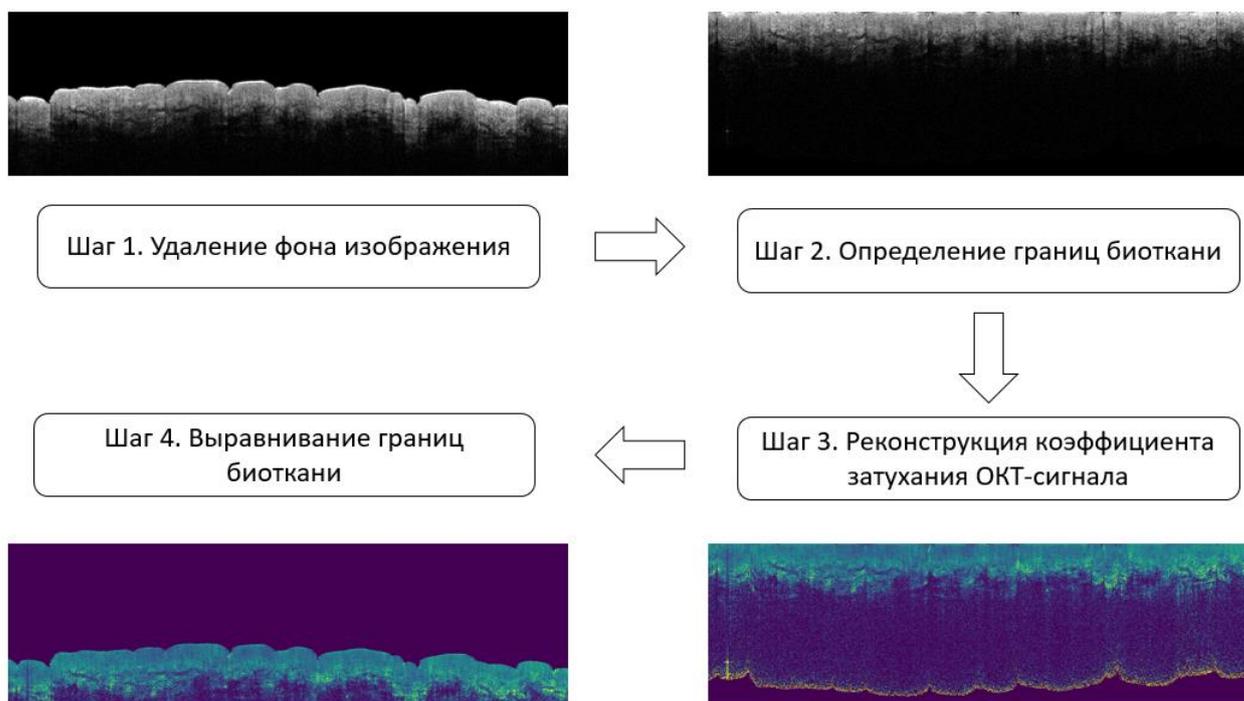


Рисунок 1. – Блок схема процесса обработки ОКТ-изображений.

Полученные данные были обработаны с помощью следующей формулы:

$$\mu[z] = \frac{I[z]}{2\Delta \sum_{i=z+1}^{\infty} I[i]}, \quad (1)$$

где  $I[z]$  - ОКТ-сигнал пикселя, а  $\mu[z]$  – коэффициент ослабления ОКТ-сигнала, на глубине  $z$ , а  $\Delta$  - размер пикселя (обычно связанный с аксиальным разрешением ОКТ-системы). С помощью этого уравнения устанавливается зависимость между интенсивностью ОКТ-сигнала и коэффициентом ослабления ОКТ-сигнала. Для метода оценки с разрешением по глубине количество пикселей, доступных для расчета, ограничено из-за ограниченной глубины зондирования ОКТ-системы. Следовательно, коэффициент ослабления ОКТ-сигнала должен быть приблизительно равен:

$$\mu[z] \approx \frac{I[z]}{2\Delta \sum_{i=z+1}^N I[i]}, \quad (2)$$

где  $N$  - количество пикселей в пределах ограниченной глубины.

Кроме того, в этом разделе также представлены формулы, по которым рассчитывались такие параметры как эффективность оптического просветления и скорость оптического просветления.

Эффективность оптического просветления кожи оценивалась следующим образом:

$$OC_{eff} = \frac{\mu_t(t = 0) - \mu_{tmin}(t)}{\mu_t(t = 0)} * 100\%, \quad (3)$$

где  $\mu_{tmin}(t)$  – минимальное значение коэффициента ослабления ОКТ-сигнала.

Скорость оптического просветления кожи  $D$  была оценена с помощью уравнения:

$$D = \frac{4z^2}{\pi^2\tau} \quad (4)$$

В *пятом подразделе* представлены значения коэффициента затухания ОКТ-сигнала для каждого ОПА без и с использованием дермабразии и сонофореза. Всего представлено 9 таблиц со значениями для глубин от 13 до 80 мкм (эпидермис), от 80 до 270 мкм (дерма) и для глубины от 0 до 270 мкм (Эпидермис и дерма).

В *шестом подразделе* представлены результаты полученные в ходе обработки изображений и расчётов эффективности и скорости просветляющих агентов. Представлены значения характерного времени (времени наибольшего просветления биоткани), эффективности и скорости оптического просветления для каждого агента с использованием и без использования сонофореза и дермабразии на глубинах эпидермиса, дермы и на общей глубине. Результаты отображены в таблицах и на двухосевых диаграммах.

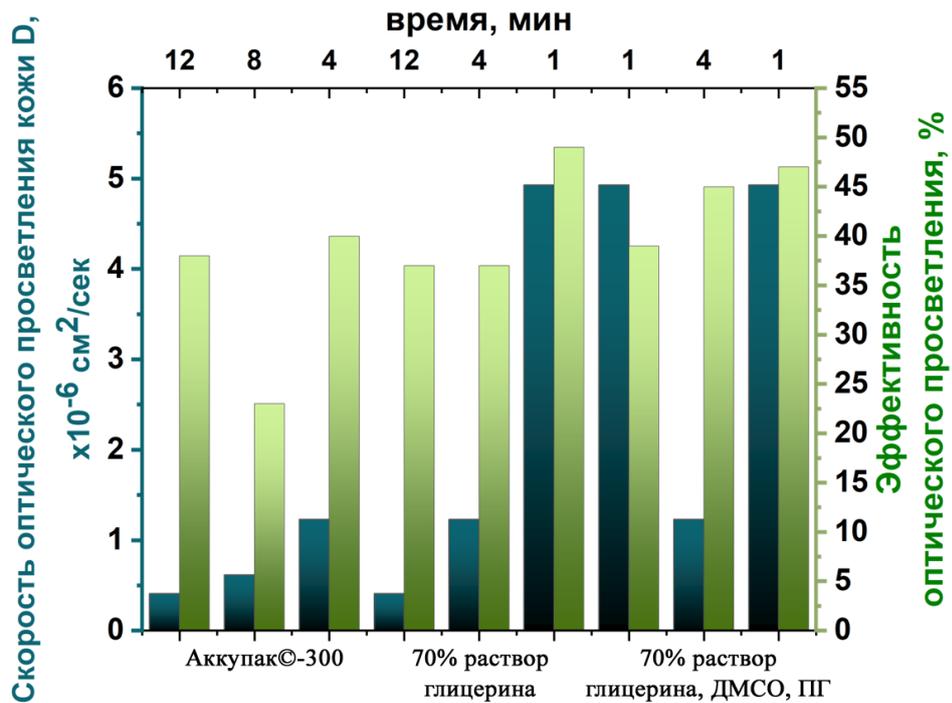


Рисунок 2. – Значения эффективности и скорости ОП для глубины от 0 до 270 мкм. Второй и третий столбец для каждого агента соответствуют случаям применения УЗ и дермабразии.

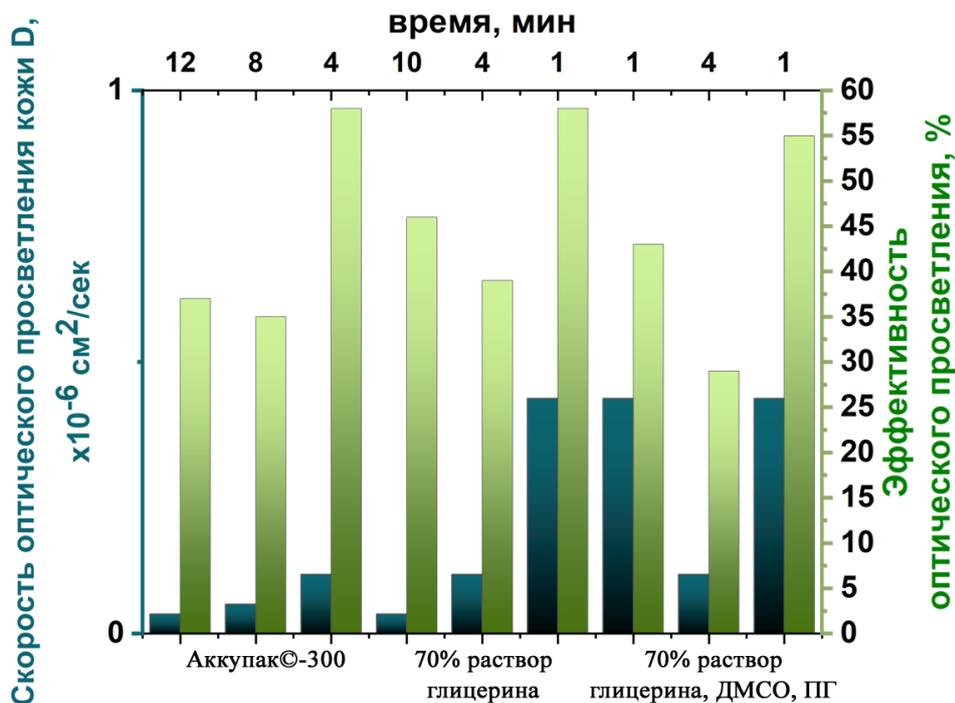


Рисунок 3. – Значения эффективности и скорости ОП для глубины от 13 до 80 мкм. Второй и третий столбец для каждого агента соответствуют случаям применения УЗ и дермабразии.

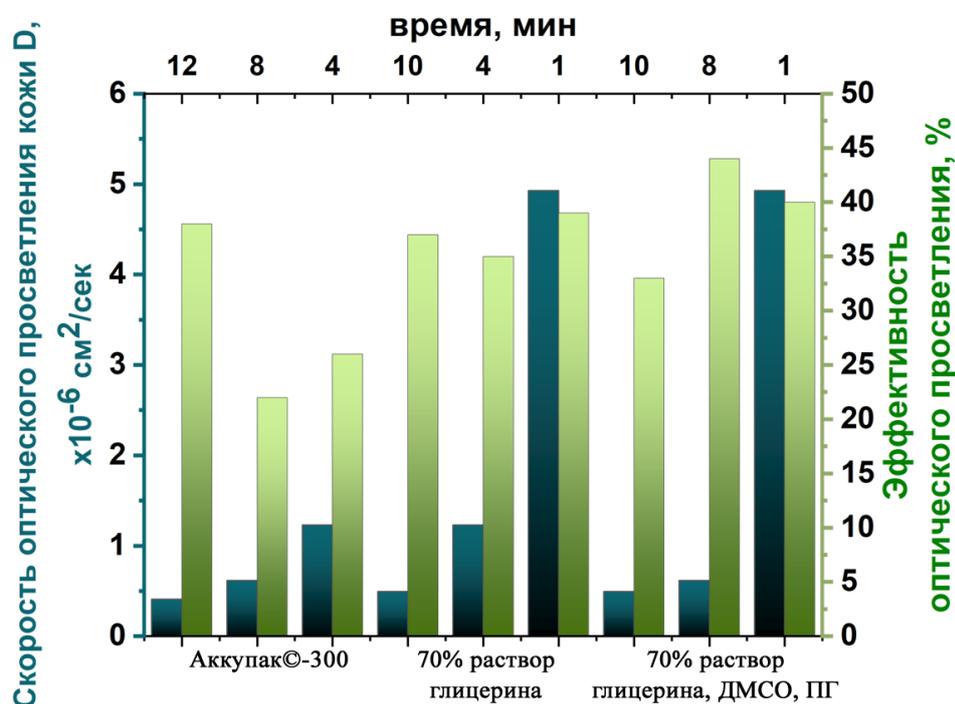


Рисунок 4. – Значения эффективности и скорости ОП для глубины от 80 до 270 мкм. Второй и третий столбец для каждого агента соответствуют случаям применения УЗ и дермабразии.

В конце раздела произведена оценка эффективности применения методов дермабразии и сонофореза для ускорения проникновения ОПА в биоткань. В частности, отмечено значительное ускорение оптического просветления при использовании дермабразии, по сравнению со случаями использования только ОПА, и среднее ускорение проникновения ОПА в случаях использования сонофореза в сравнении с применением только ОПА. Отмечена разница в эффективности оптического просветления для случаев с использованием дермабразии и сонофореза в сравнении с использованием только ОПА. Также было замечено что использование химических ускорителей проникновения, таких как диметилсульфоксид (ДМСО) и пропиленгликоль (ПГ), дало значение максимального оптического просветления в более раннее время по сравнению с использованием раствора 70% глицерина без добавления этих ускорителей.

В **заключении** подводятся итоги дипломной работы, излагаются основные результаты.

Использование дополнительных методов ускорения проникновения ОПА в биоткань, будь то химические или физические методы, показывает более лучшие результаты, по сравнению с использованием только ОПА, но каждый из этих методов эффективен в определённый промежуток времени и на определённой глубине биоткани. Использование ускорителей проникновения ОПА может значительно повысить степень просветления биоткани, но необходимо тщательно подбирать ОПА и метод ускорения проникновения, чтобы добиться максимального эффекта в необходимые сроки.

#### **Список использованных источников**

1. В. Тучин «Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике» — 1-е изд. — Москва: ООО Издательская фирма "Физико-математическая литература", 2012 — 812 с.
2. Tuchin V. V., Zhu D., Genina E. A. (ed.) Handbook of tissue optical clearing: new prospects in optical imaging. - 1-е изд. - Boca Raton: CRC Press, 2022. - 682 с.
3. Башкатов А.Н., Генина Э.А., Тучин В.В. Оптическое просветление биологических тканей - перспективы применения в медицинской диагностике и фототерапии // Альманах клинической медицины. - 2008. - №17-1. - С. 39-42.
4. Елизаров А.Д. Оптическое просветление биоткани с помощью иммерсионного агента // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2022. - №3. - С. 65-67.
5. Tuchin V. V. Coherent optical techniques for the analysis of tissue structure and dynamics // SPIE milestone series. - 2001. - С. 72-90.
6. Shariati BK B. et al. Method for tissue clearing: temporal tissue optical clearing // Biomedical Optics Express. - 2022. - №8. - С. 4222-4235.

7. Zaytsev S. M. et al. Estimation of scattering properties modifications caused by in vivo human skin optical clearing using line - field confocal optical coherence tomography // Journal of Biophotonics. - 2024. - С. 1-10.
8. Xia Q. et al. In vivo skin optical clearing for improving imaging and light-induced therapy: a review // Journal of Biomedical Optics. - 2023. - №6. - С. 1-14.
9. Тучина Д. К. и др. Оптическое просветление тканей кожи ex vivo под действием полиэтиленгликоля // Оптика и спектроскопия. - 2016. - №1. - С. 36-45.
10. Xu X., Zhu Q., Sun C. Assessment of the effects of ultrasound-mediated alcohols on skin optical clearing // Journal of biomedical optics. - 2009. - №3. - С. 1-5.
11. Stumpp O., Chen B., Welch A. J. Using sandpaper for noninvasive transepidermal optical skin clearing agent delivery // Journal of biomedical optics. - 2006. - №4. - С. 1-9.
12. Zhu D. et al. Recent progress in tissue optical clearing // Laser & photonics reviews. - 2013. - №5. - С. 732-757.
13. Jiang J., Wang R. K. How different molarities of oleic acid as enhancer exert its effect on optical clearing of skin tissue in vitro // Journal of X-Ray Science and Technology. - 2005. - №3. - С. 149-159.
14. Zhi Z. et al. Improve optical clearing of skin in vitro with propylene glycol as a penetration enhancer // Journal of Innovative Optical Health Sciences. - 2009. - №3. - С. 269-278.