

form frequency-and-time distribution of the studied signals. Input of the signals in such devices is connected with application of the transparencies which exchange often limit the processing procedures rate.

The possibility of using of also low-persistence acousto-optic processors for the wavelet processing of the signals is of great practical interest. This would allow to not only to extend the class of the processed signals (for example, to process electrocardiographic or electroencephalographic signals) but also to simplify significantly the procedure of their input to the system. The wavelet transform procedure means the calculation of the studied signal convolution with mother wavelength. However, the closest known acousto-optic device intended for the convolution performance of the signals is Montgomery convolver with time integration which includes two oppositely oriented acousto-optic Bragg cells. In order to realize in such structure not simply convolution by Montgomery of two arbitrary signals but the information signal wavelet transform, we have proposed to use LFM signals as carriers for both Bragg cells.

We proposed to send the LFM signal modulated by amplitude by the information signal, to the input of one Bragg cell, and LFM signal modulated by amplitude by the mother wavelet signal – to the input of the other one. The signal corresponding to the wavelet transform to be found, can be extracted from the multielement photodetector which is mounted at the acousto-optic processor output.

The mathematical expressions are listed in the talk which prove that the distribution of the accumulated charge in the multielement linear photodetector (output signal) at the output of such acousto-optic wavelet processor with time integration corresponds to the wavelet transform of the information signal with the accuracy up to the constant component. Note that the present procedure is realized in the real time mode.

The developed procedures and structure which realizes them, are the subjects of interest for many practical applications, especially for electrocardiographic signals processing.



ОПТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОБ ЖЕЛЧИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

Кандурова К.Ю.¹, Голубова Н.В.¹, Приземин В.Н.¹, Сумин Д.С.^{1,2}, Адаменков Н.А.³, Шабалин В.В.⁴,
Мамошин А.В.^{1,2}, Потапова Е.В.¹

¹ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», *kandkseniya@gmail.com

²БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница»

³БУЗ Орловской области «Больница скороймедицинской помощи им.Н.А. Семашко»

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный архитектурно-строительный университет»

Диагностика и лечение заболеваний, осложненных обструкцией желчевыводящих путей, остаются актуальной проблемой из-за тенденции к росту числа больных. При нарушении оттока желчи в двенадцатиперстную кишку развивается синдром механической желтухи, причинами которой могут быть желчнокаменная болезнь, воспалительные процессы, доброкачественные и злокачественные заболевания. Механическая желтуха вызывает дисфункцию гепатоцитов, впоследствии приводя к тяжелым нарушениям в функционировании печени и других жизненно важных органов [1]. Дифференциальная диагностика причин механической желтухи остается сложной задачей в связи с состоянием больного, требующим неотложного вмешательства [2]. Большое значение для улучшения результатов лечения имеет совершенствование дифференциальной диагностики, своевременное выявление и прогнозирование возникновения печеночной недостаточности [3]. Четкое представление о структурно-функциональных изменениях, происходящих в печени, является залогом успеха дальнейшей терапии. На данный момент отсутствуют объективные количественные критерии и достаточно простая быстрая технология прямой оценки структурно-функционального состояния печени при механической желтухе, а также достаточно простая и быстрая технология такой оценки. Известно, что состав желчи имеет тесную корреляцию с клинической тяжестью, прогрессированием заболевания и прогнозом, а её компоненты могут быть надежными диагностическими и прогностическими маркерами [4]. Оптические технологии открывают исключительные возможности для разработки технологии многокомпонентного анализа желчи *in vitro*, так как обладают высокой чувствительностью к изменениям в молекулярной и морфологической структуре биологических жидкостей.

В настоящее время применение методов биофотоники активно исследуется в различных областях медицины [5–7]. Одним из перспективных направлений является мультимодальная неинвазивная оценка функционального состояния печени *invivo* [8,9] и метаболических изменений печени по составу желчи *invitro* [10]. Знания об оптических свойствах биологических тканей и их возможных изменениях при различных патологиях, полученные методом спектроскопии, могут быть использованы для разработки новых диагностических критериев и внедрения оптических методов в клиническую практику [11–13]. Ещё одной потенциально минимально инвазивной и портативной технологией оптической диагностики, которая в настоящее время

находится в стадии активного развития, является спектроскопия комбинационного рассеяния [14], широко используемая для изучения состава биологических жидкостей [15–17]. Главной сложностью метода является значительный вклад флуоресценции в регистрируемый сигнал, что требует применения существующих и разработки новых алгоритмов для выделения полезной информации.

Целью работы является экспериментальное измерение образцов желчи пациентов с механической желтухой различной этиологии с помощью спектрофотометрии и спектроскопии комбинационного рассеяния с целью определения возможности различать этими методами изменения в составе желчи при различных патологиях печени.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Орловского государственного университета (протокол заседания № 14 от 24.01.2019). Образцы желчи от 3 больных холедохолитиазом и 3 больных со злокачественными опухолями были получены при антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Исследования проводились в тот же день не позднее, чем через 5 часов после получения образцов.

Спектральные характеристики (полное пропускание и полное отражение) образцов желчи измерялись с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-2600 с интегрирующей сферой ISR-2600Plus (Shimadzu Corporation, Япония) в диапазоне 220–1400 нм. По данным спектрофотометрии коэффициент поглощения рассчитывался методом обратного добавления-удвоения [18]. Для регистрации спектров комбинационного рассеяния использовался спектрометр QEPRO-RAMAN (Ocean Optics, США) с диапазоном 150–2100 cm^{-1} . В качестве источника излучения на длине волны 785 нм применялся лазер 785-LAB-ADJ-FC (Ocean Optics, США). Для доставки излучения от источника и к приемнику использовался волоконно-оптический рамановский зонд RIP-RPB-785-FC-SMA (Ocean Optics, США) с фокусным расстоянием 7,5 мм. Мощность лазера на фокусном расстоянии составила 30 мВт, время экспозиции 20 с. Пробы желчи исследовались без осадка в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 10 мм, закреплявшихся в специальном держателе. Каждый образец желчи измерялся трижды для получения усредненного результата. Результаты измерений спектров комбинационного рассеяния после вычитания фоновой флуоресценции также усреднялись в пределах одной исследуемой группы. Базовые опорные точки были найдены методом второй производной.

Полученные результаты, представленные на рисунке 1, демонстрируют различия в спектральном составе и амплитудах параметров, регистрируемых обоими оптическими методами для разных групп.

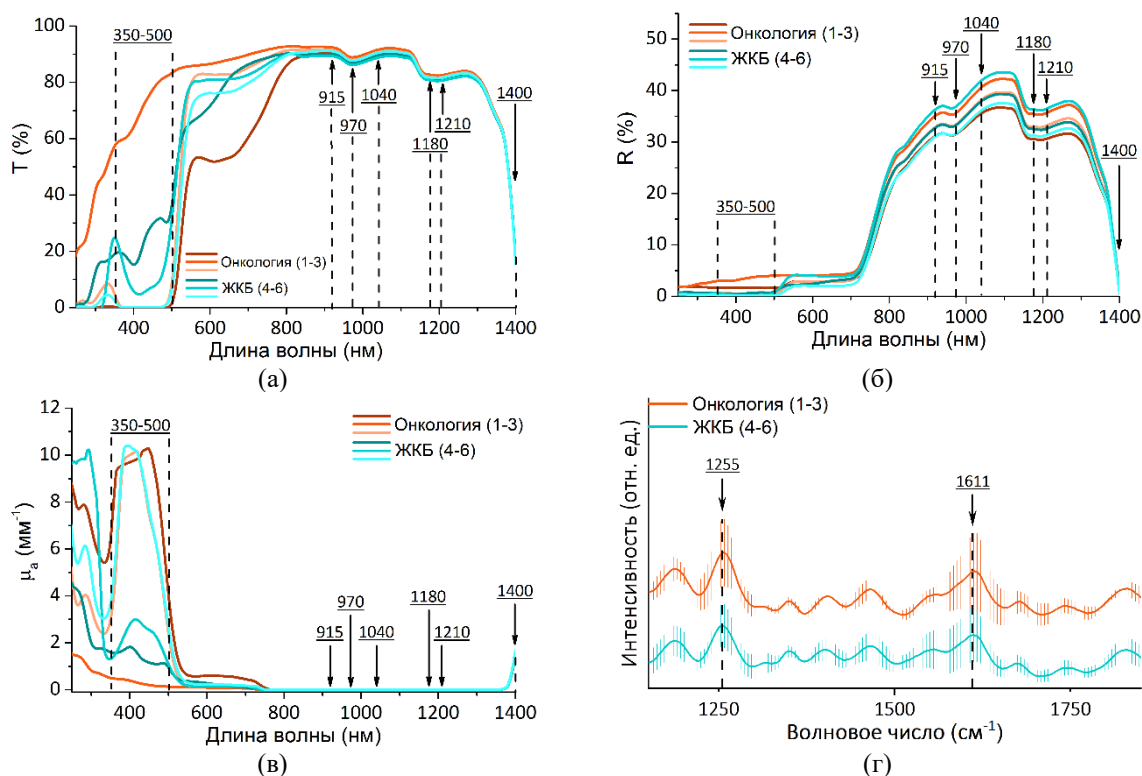


Рисунок 1– Типичные спектры оптических характеристик образцов желчи: (а) полное пропускание, (б) полное отражение, (в) коэффициент поглощения, (г) средняя интенсивность комбинационного рассеяния

Спектры полного пропускания и отражения демонстрируют более высокие значения в ближнем инфракрасном диапазоне и значительное снижение в видимом диапазоне. Содержание основного пигмента желчи – билирубина – обуславливает более высокий коэффициент поглощения света в пяти из шести исследованных образцов в диапазоне 350-500 нм [13]. В наиболее прозрачной пробе (1) влияние билирубина

было выражено в наименьшей степени. Форма спектров в ближнем инфракрасном диапазоне, в основном, определяется содержанием липидов (915, 1040, 1210, 1400 нм) и воды (970, 1180 нм) [19]. Менее значимые различия по сравнению с видимым диапазоном могут свидетельствовать о том, что их содержание в исследованных образцах остается более постоянным.

Результаты, полученные методом спектроскопии комбинационного рассеяния в данном исследовании, являются предварительными и не отражают полного химического состава желчи. В состав желчи входят вода, твердые вещества, желчные кислоты, желчные пигменты, холестерин, липиды и жирные кислоты [20,21]. Первоначально выбранная методика не позволяет выделить пики комбинационного рассеяния в диапазоне 450-1100 см^{-1} из-за низкого соотношения сигнал/шум. В качестве мер повышения качества данных можно выделить использование специальных SERS-подложек, увеличение времени экспозиции или мощности лазера. По результатам анализа основных пиков комбинационного рассеяния в оставшемся диапазоне 1100-1860 см^{-1} был сделан вывод, что наблюдались две основные полосы около 1611 см^{-1} и 1255 см^{-1} , которые в значительной степени обусловлены билирубином и его производными [22–24].

В ходе проведения исследований один из случаев был рассмотрен отдельно. В связи с тем, что злокачественная опухоль у одного из пациентов располагалась в месте слияния правого и левого желчных протоков, блокируя желчевыводящие пути в воротах печени, желчь для исследования была получена отдельно из желчевыводящих систем правой и левой долей печени. Результаты измерений данных проб представлены на рисунке 2. При визуальном осмотре желчь, полученная из правого протока, имела характерный коричнево-зеленый цвет, тогда как жидкость левого протока была не окрашена и почти прозрачна. Это различие характерно наблюдается в видимом диапазоне на графиках всех трех параметров, полученных при спектрофотометрических измерениях. В то же время в ближней инфракрасной области различия в спектрах становятся незначительными или вообще отсутствуют. При измерении методом спектроскопии комбинационного рассеяния также было отмечено существенное различие результатов, полученных из разных долей печени. Причиной различий в наблюдаемых спектрах могут быть разные размеры долей, объем протоков в них и степень блокады каждой доли, которые повлияли на химический состав вырабатываемой желчи, в том числе на содержание в ней билирубина. В ходе лечения врачами отмечалось изменение цвета желчи в разных протоках и, соответственно, ее состава и оптических свойств в сторону исчезновения наблюдаемых ранее различий.

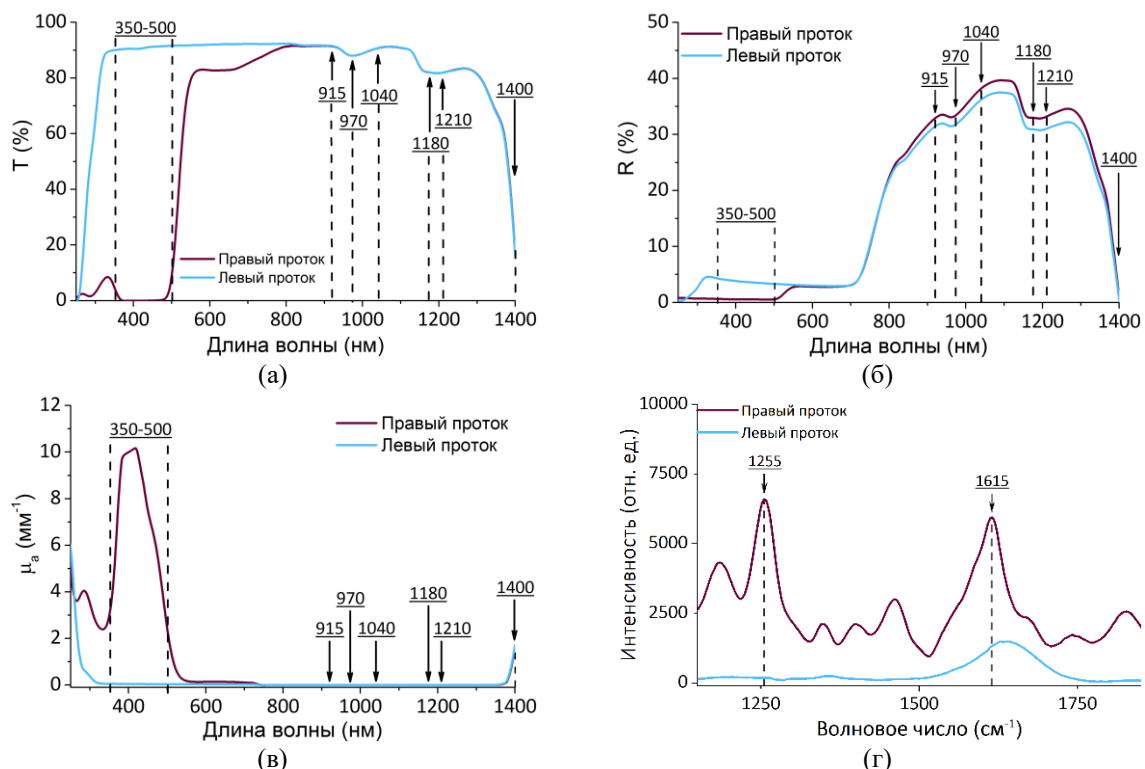


Рисунок 2— Результаты оптических измерений проб желчи из правого и левого протока печени: (а) полное пропускание, (б) полное отражение, (в) коэффициент поглощения, (г) интенсивность комбинационного рассеяния

Описанные в работе результаты показывают возможности и чувствительность предложенных методов к изменениям в составе желчи при различных патологиях печени. Спектры комбинационного рассеяния, а также зависимости полного пропускания, отражения и коэффициента поглощения выявили наличие характерных

компонентов желчи, однако на данном этапе определение четкого различия между этиологиями механической желтухи представляло сложности. Для более детальной оценки влияния на состав желчи этиологии механической желтухи и степени печеночной недостаточности планируется продолжить набор данных, в том числе в динамике лечения пациентов.

Таким образом, предлагаемый подход демонстрирует перспективность и широкие возможности как для получения новых знаний об оптических свойствах желчи при различных патологиях, так и для дальнейшего использования результатов в виде диагностических критериев для разработки новой мультимодальной диагностической технологии, в том числе с добавлением методов *in vivo* исследования желчных протоков.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 21-15-00325.

Библиографический список

1. Pavlidis, E.T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management / E.T.Pavlidis, T.E.Pavlidis // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2018. – V. 17. – №. 1. – P. 17-21.
2. See, T.C. Acute biliary interventions / T.C. See // *Clinical Radiology*. – 2020. – V. 75. – №. 5. – P. 398. e9-398. e18.
3. Lukmonov, S. Minimally invasive biliary decompression methods in management of obstructive jaundice of malignant etiology / S.Lukmonov // *HPB*. – 2018. – V. 20. – S730.
4. Verma, A. Analysis of bile in various hepatobiliary disease states: A pilot study / A. Verma, V. Bhatnagar, S. Prakash, A.K. Srivastava // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. – 2014. – V. 19. – №. 3. – P. 151-155.
5. Zakharov, V.P. Lung neoplasm diagnostics using Raman spectroscopy and autofluorescence analysis / V.Zakharov, I.Bratchenko, D.Artemyev, O.Myakinin, D.Kornilin, S.Kozlov, A. Moryatov // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. – 2015. – V. 1. – №. 1. – P. 70-76.
6. Kandurova, K. Fiber-Optic System for Intraoperative Study of Abdominal Organs during Minimally Invasive Surgical Interventions / K. Kandurova, V. Dremin, E. Zherebtsov, E. Potapova, A. Alyanov, A. Mamoshin, Y. Ivanov, A. Borsukov, A. Dunaev // *Applied Sciences*. – 2019. – V. 9. – №. 2. – 217.
7. Zherebtsov, E. Machine Learning Aided Photonic Diagnostic System for Minimally Invasive Optically Guided Surgery in the Hepatoduodenal Area / E. Zherebtsov, M. Zajnulina, K. Kandurova, E. Potapova, V. Dremin, A. Mamoshin, S. Sokolovski, A. Dunaev, E.U Rafailov // *Diagnostics*. – 2020. – V. 10. – №. 11. – 873.
8. Dremin, V. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: A pilot animal and clinical study / V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov, K. Kandurova, V. Shupletsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, A. Dunaev // *Scientific Reports*. – 2020. – V. 10. – №. 1. – 14200.
9. Zherebtsov, E.A. Fluorescence lifetime needle optical biopsy discriminates hepatocellular carcinoma / E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, A.V. Mamoshin, V.V. Shupletsov, K.Y. Kandurova, V.V. Dremin, A.Y. Abramov, A.V. Dunaev // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – V. 13. – №. 2. – P. 633-646
10. Jang, E. Feasibility study for rapid near-infrared spectroscopic identification of different gallbladder diseases by direct analysis of bile juice / E. Jang, T.D. Vu, D. Choi, Y.K. Jung, K.G. Leeb, H. Chung // *Analyst*. – 2019. – V. 144. – №. 24. – P. 7236-7241.
11. Bashkatov, A.N. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review / A.N.Bashkatov, E.A.Genina, V.V.Tuchin // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. – 2011. – V. 4. – №. 01. – P. 9-38.
12. Kim, A. Measurement of ex vivo and in vivo tissue optical properties: methods and theories / A.Kim, B.C.Wilson // *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. – Springer, Dordrecht, 2010. – P. 267-319.
13. Maitland, D.J. Optical properties of human gallbladder tissue and bile / D.J.Maitland, J.T.Walsh, J.B.Prystowsky // *Applied Optics*. – 1993. – V. 32. – №. 4. – P. 586-591.
14. Cote, G.L. Noninvasive and minimally-invasive optical monitoring technologies /G.L.Cote // *The Journal of Nutrition*. – 2001. – V. 131. – №. 5. – P. 1596S-1604S.
15. Talari, A.C.S. Raman spectroscopy of biological tissues / A.C.S Talari, Z. Movasaghi, S. Rehman, I. ur Rehman // *Applied Spectroscopy Reviews*. – 2015. – V. 50. – №. 1. – P. 46-111.
16. Bratchenko, L.A. Conventional Raman and surface-enhanced Raman spectroscopy of ascitic fluid / L.A. Bratchenko, I.A. Bratchenko, D.N. Artemyev, A.A. Moryatov, J.V. Starikova, E.N. Tupikova, I.A. Platonov, S.V. Kozlov, V.P. Zakharov // *Journal of Physics: Conference Series*. – IOP Publishing, 2019. – V. 1368. – №. 2. – 022032.
17. Shamina, L. Raman and autofluorescence analysis of human body fluids from patients with malignant tumors / L.Shamina, I.Bratchenko, D.Artemyev, O.Myakinin, A.Moryatov, O.Kaganov, A.Orlov, S. Kozlov, V. Zakharov // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. – 2017. – V. 3. – №. 2. – 020308.
18. Prah, S.A. Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method / S.A.Prah, M.J.C.van Gemert, A.J.Welch // *Applied Optics*. – 1993. – V. 32. – №. 4. – P. 559-568.
19. Anderson, R.R. Selective photothermolysis of lipid-rich tissues: A free electron laser study / R.R. Anderson, W. Farinelli, H. Laubach, D. Manstein, A.N. Yaroslavsky, J. Gubeli 3rd, K. Jordan, G.R. Neil, M. Shinn, W. Chandler, G.P. Williams, S.V. Benson, D.R. Douglas, H.F. Dylla // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2006. – V. 38. – №. 10. – P. 913-919.
20. Boyer, J.L. Bile formation and secretion: An update / J.L.Boyer, C.J.Soroka // *Journal of Hepatology*. – 2021. – V. 75. – №. 1. – P. 190-201.

21. Baldini, F. Analysis of the optical properties of bile / F. Baldini, P. Bechi, F. Cianchi, A. Falai, C. Fiorillo, P. Nassi// Journal of Biomedical Optics. – 2000. – V. 5. – №. 3. – P. 321-329.
22. Yang, B. Resonance Raman spectroscopy of bilirubins: band assignments and application to bilirubin/lipid complexation / B. Yang, M.D. Morris, M. Xie, D.A. Lightner// Biochemistry. – 1991. – V. 30. – №. 3. – P. 688-694.
23. Celis, F. Surface-enhanced Raman scattering and theoretical study of the bilichromes biliverdin and bilirubin / F. Celis, M.M. Campos-Vallette, J.S. Gómez-Jeria, R.E. Clavijo, G.P. Jara, C. Garrido// Spectroscopy Letters. – 2016. – V. 49. – №. 5. – P. 336-342.
24. Vu, T.D. Feasibility of voltage-applied SERS measurement of bile juice as an effective analytical scheme to enhance discrimination between gall bladder (GB) polyp and GB cancer / T.D. Vu, E. Jang, J. Lee, D. Choi, J. Chang, H. Chung // Analytical Chemistry. – 2020. – V. 92. – №. 12. – P. 8159-8169.

THE OPTICAL STUDIES OF BILE SAMPLES OBTAINED FROM PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE SYNDROME

Kandurova K.Y.¹, Golubova N.V.¹, Prizemin V.N.¹, Sumin D.S.^{1,2}, Adamenkov N.A.³, Shabalin V.V.⁴, Mamoshin A.V.^{1,2}, Potapova E.V.¹,

¹Orel State University named after I.S. Turgenev, *kandkseniya@gmail.com

²Orel Regional Clinical Hospital

³N.A. Semashko Emergency Medical Care Hospital

⁴Saint Petersburg State University of Architecture and Civil Engineering

Annotation. The article describes the results of experimental studies of bile samples from patients with the diagnosis "obstructive jaundice", caused by cholelithiasis or malignant tumors. In the study, we used methods of spectrophotometry and Raman spectroscopy. The obtained results demonstrate sensitivity to differences in the studied samples and indicate that the chosen methods are adequate for studying composition and optical properties of bile and can provide additional diagnostic information. The proposed approach demonstrates the promising and wide possibilities for obtaining new knowledge about the optical properties of bile and further use in the development of a new multimodal diagnostic technology.

IN VIVO ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЯМОЙ ОПТИЧЕСКОЙ ГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА НА ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОСУДИСТОГО РУСЛА

И.Н. Новикова¹, М.В. Волков², Л.В. Ератова¹, Д.И. Мялицин², В.В. Дрёмин¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орёл, irina.makovik@gmail.com

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург

Ключевые слова: синглетный кислород, прямая оптическая генерация, 1267 нм, сосудистое русло, высокоскоростная спекл-видеокапилляроскопия, визуализация сосудов, визуализация скорости кровотока.

Аннотация. Предложен подход и реализующая его экспериментальная установка генерации синглетного кислорода и визуализации сосудистого русла с возможностью оценки изменений кровенаполнения и выявления диагностически значимых периодических изменений сигнала путём анализа спекл-изображений. С помощью предложенного подхода исследовано влияние фотоиндуцированной генерации синглетного кислорода на изменение параметров сосудистого русла.

Появление данных об участии синглетного кислорода (СК) в регуляции физиологических функций клеток и возможности его активации с применением фотосенсибилизаторов (ФС) сделало значительный шаг в понимании роли этого высокорекреационного вида кислорода в качестве основного медиатора терапевтических эффектов при проведении фотодинамической терапии (ФДТ) [1-3]. Застой крови и экстравазация, окклюзия сосудов и изменение параметров микроциркуляции крови являются доминирующими биологическими ответами на ФДТ [4]. Несмотря на то, что выявлена важная роль СК в выключении питающих опухолевые ткани сосудов при ФДТ, высокая токсичность ФС [1,5] не позволяет сделать вывод об исключительном влиянии СК на сосудистое русло.

В дополнение к подходу генерации СК с применением ФС появилась возможность прямого возбуждения молекулы кислорода в основном триплетном состоянии светом определённой длины волны и регуляция его выработки путём изменения интенсивности света и времени воздействия [6]. Эффективность фотоиндуцированной генерации СК продемонстрирована в исследованиях на клеточном уровне [7,8]. Выявлена его роль в зависимости от дозы в регуляции митохондриального дыхания клеток, запуске окислительного стресса, дестабилизации клеточного метаболизма и индукции гибели опухолевых клеток. Применение прямой оптической генерации СК видится перспективным для коррекции ангиогенеза и запуска механизма гибели