УДК 535.341+ 535.361+611.36 DOI: 10.33979/2073-7408-2023-361-5-117-126

К.Ю. КАНДУРОВА

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧИ В ДИАПАЗОНЕ 350-1300 НМ

Аннотация. *В статье представлены результаты экспериментального и аналитического определения оптических характеристик печени и её продукта жизнедеятельности – желчи, для задач дальнейшего моделирования взаимодействия света с паренхимой в норме и при структурно-функциональных изменениях вследствие механической желтухи и других патологий. Для измерения оптических характеристик печени без вклада гемоглобина, был разработан и протестирован протокол подготовки печени крысы путем перфузирования раствором Хэнкса с кальцием для снижения содержания крови в сосудах. Проведены спектрофотометрические измерения диффузного отражения, полного и коллимированного пропускания в срезах печени и образцах желчи человека с дальнейшим вычислением коэффициентов поглощения и рассеяния, а также фактора анизотропии методом обратного добавления-удвоения. Отмечена эффективность процедуры перфузирования для определения истинных оптических характеристик печени путем уменьшения влияния крови на измеренные спектры пропускания и отражения. Проведено сравнение экспериментальных данных с расчетными значениями коэффициента поглощения печени с учетом вклада основных хромофоров. Представленные результаты лягут в основу дальнейшей разработки технологии и критериев для оценки функционального состояния печени для своевременного определения степени и прогноза печеночной недостаточности.*

Ключевые слова: *печень, желчь, оптические характеристики, спектрофотометрия.*

Введение

В настоящее время сохраняется тенденция к росту числа больных с обструкцией желчевыводящих путей, вызванной злокачественными или доброкачественными новообразованиями, желчнокаменной болезнью и прочими причинами. Развивающийся при этом синдром механической желтухи приводит к тяжелым нарушениям в функционировании печени [1,2]. Для улучшения результатов лечения важной задачей является диагностика печеночной функции и своевременное прогнозирование и выявление печеночной недостаточности. Вопрос определения степени нарушений в печеночной паренхиме, в свою очередь, требует поиска объективных количественных показателей и разработки новых диагностических технологий относительно быстрой и простой оценки функционального состояния печени.

Перспективным источником новых диагностических параметров могут являться оптические методы исследований. Данные методы основаны на различных видах взаимодействия светового излучения с биологическими тканями, которые способны дать врачу дополнительную информацию о метаболических и структурных изменениях в биологических тканях, развивающихся, в том числе вследствие патологий [3–6]. В частности, спектроскопические методы зарекомендовали себя во многих направлениях биомедицинских исследований [7–9], в том числе в хирургии [10–12]. Немаловажными преимуществами оптических методов являются возможность получения диагностической информации в режиме реального времени через оптоволоконные зонды, совместимые со стандартными инструментами для малоинвазивной хирургии [10,13–16].

Важным этапом разработки новых диагностических оптических комплексов является определение оптических свойств (коэффициентов поглощения и рассеяния, фактора анизотропии, показателя преломления и т.д.) и моделирование взаимодействия света с тканями объекта исследования. К настоящему времени исследователями накоплено большое количество данных об оптических характеристиках различных биологических тканей [17–23], в том числе патологических [24,25]. В гепатологии информация об оптических свойствах используется для дифференциации здоровых и злокачественных тканей [10,26] и разработки подходов к оптимизации хирургического лечения [27,28].

При исследовании оптических характеристик печени важно принимать во внимание, что данный орган отличается высоким кровенаполнением [20]. Гемоглобин и его производные

являются хромофорами, существенно поглощающими излучение в видимом диапазоне, что влияет на результаты измерений оптическими методами. Так как при исследовании патологических тканей не всегда существует возможность измерений в здоровых тканях, для интерпретации данных на этапе моделирования необходимо иметь представление об оптических характеристиках тканей с различным содержанием крови и других основных хромофоров (воды, липидов), а также о характеристиках желчи, вырабатываемой гепатоцитами.

Таким образом, целью данной работы явилось определение оптических характеристик печени и желчи, а также исследование влияния измерений содержания основных хромофоров паренхимы печени на данные характеристики в видимом и ближнем инфракрасном диапазоне.

Материалы и методы

Экспериментальная часть включала в себя измерения оптических характеристик печени крысы и образцов желчи человека.

Эксперименты с лабораторными животными были одобрены этическим комитетом ОГУ имени И.С. Тургенева (протокол заседания №18 от 21.02.2020) и проводились в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики [29]. Для измерения оптических свойств были использованы срезы тканей печени 7 крыс линии Wistar. Для уменьшения влияния поглощающих свойств гемоглобина у 4 крыс проводилась процедура перфузирования для удаления крови из кровеносных сосудов печени. Для оценки эффективности процедуры перфузирования полученные оптические характеристики сравнивали с измерениями характеристик печени крыс контрольной группы, которые проводили на свежих срезах.

Процедуру перфузирования проводили под наркозом. Для анестезии использовали препараты Zoletil 100 (Vibrac, Франция) и Xyla (Interchemie, Нидерланды) в стандартных дозировках. Крысу закрепляли на специальной платформе в положении на спине и осуществляли послойное рассечение передней брюшной стенки по срединной линии для обеспечения доступа к брюшной полости и выделения воротной вены печени из соединительнотканного пространства. Под воротную вену проводили лигатуры, одну из которых фиксировали для обеспечения препятствия притоку крови. После этого в вену по проводнику вводили сосудистый катетер (размер 22G), заполненный раствором гепарина (5000 ед/мл). Катетер фиксировался лигатурами и подключался к инфузионной системе, по которой в сосуд вводили раствор Хэнкса с кальцием (Hanks Balanced Salt Solution, HBSS), pH=7,4, 37°C). Нижнюю полую вену перфорировали для обеспечения оттока жидкости. Скорость потока раствора составляла 1000 мл/ч, общий объем раствора – около 1,5-2,0 л. В ряде случаев выполняли форсированное перфузирование печени для устранения вероятных стазов в мелких сосудах.

Степень перфузии, достаточную для оптических измерений, определяли визуально. В процессе перфузии происходило изменение цвета печени с красно-коричневого на желто-серый, а на поверхности органа становился заметен сосудистый рисунок. По окончанию процедуры катетер отсоединяли, животное выводили из эксперимента посредством эвтаназии, печень выделяли из брюшной полости и помещали в чашку Петри с раствором HBSS. Срезы печени выполняли ручным способом, а их толщину (0,9-1,0 мм) рассчитывали с учетом толщины предметного стекла, измеренной микрометром МК 0-25 (диапазон измерений 0-25 мм, погрешность измерения 4 мкм). Полученные срезы тканей (N=8 образцов в исследуемой группе и N=11 в контрольной) помещались между двумя стандартными предметными стеклами толщиной 1 мм.

Для измерения оптических характеристик желчи использовались 9 образцов желчи пациентов Орловской областной клинической больницы с диагнозом «механическая желтуха». Исследование было одобрено Этическим комитетом Орловского государственного университета (протокол заседания № 14 от 24.01.2019). Образцы желчи были получены при антеградной декомпрессии желчевыводящих путей под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Исследования проводились не позднее, чем через 5 часов после процедуры.

Спектральные характеристики (полное и коллимированное пропускание печени, полное пропускание желчи, диффузное отражение печени и желчи) измерялись с помощью двухлучевого спектрофотометра Shimadzu UV-2600 с интегрирующей сферой ISR-2600Plus (Shimadzu Corporation, Япония) в диапазоне 220-1400 нм. Для измерения коллимированного пропускания в диапазоне 185-900 нм был специально разработан держатель образцов с отверстиями диаметром 1,5 мм. Схема измерений представлена на рисунке 1.

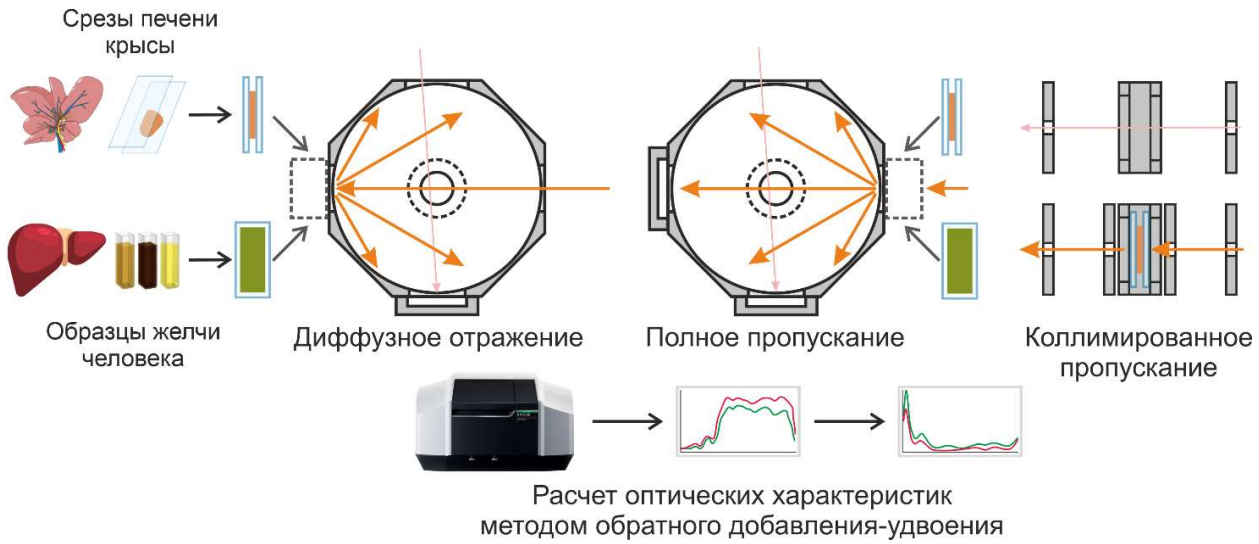

Рисунок 1 – Схема измерений оптических характеристик срезов печени и образцов желчи

Коэффициент поглощения, транспортный коэффициент рассеяния и фактор анизотропии рассчитывались методом обратного добавления-удвоения [30]. Используемый алгоритм учитывает взаимодействие излучения с образцом, находящимся между предметными стеклами. Таким образом, при расчете учитывается зеркальное отражение от границ воздуха, стекла и ткани.

Полученные зависимости транспортного коэффициента рассеяния и фактора анизотропии были нелинейно аппроксимированы в Origin 2021 с использованием уравнений для диапазона 350-1300 нм [17]:

$$\mu'_s = a\left(\frac{\lambda}{500}\right)^{-b} \quad (1)$$

где μ'_s – транспортный коэффициент рассеяния в печени;

a – транспортный коэффициент рассеяния в печени контрольной группы на длине волны 500 нм;

b – степень рассеяния (scattering power);

λ – длина волны.

$$g_{\text{перфузированная}} = a - b \cdot c^{\lambda} \quad (2)$$

где $g_{\text{перфузированная}}$ – фактор анизотропии перфузированной печени;

a, b, c – коэффициенты функции асимптотической регрессии;

λ – длина волны.

Результаты и обсуждение

В спектрах срезов печени (рисунок 2) наблюдается увеличение общего пропускания и отражения с увеличением длины волны, а также небольшое снижение в диапазоне 500-600 нм. Что касается видимого диапазона, то наблюдаемая картина в основном обусловлена наличием в ткани билирубина – одного из основных компонентов желчи, вырабатываемой гепатоцитами [31–33] а также оксигемоглобина и дезоксигемоглобина [21]. В ближней инфракрасной области спектральный состав в значительной степени определяется пересечением полос поглощения липидов и воды [34,35].

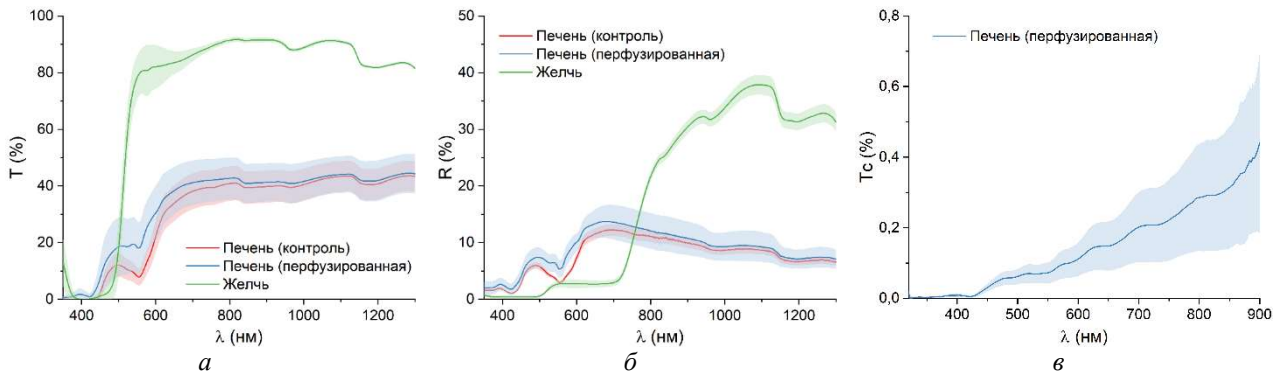

Рисунок 2 – Усредненные измеренные спектры оптических характеристик печени и желчи:
а – полное пропускание; б – диффузное отражение; в – коллимированное пропускание

Высоко оксигенированная кровь отличается двумя характерными пиками в спектре поглощения на 415 нм и при 542 и 578 нм; у дезоксигенированной крови эти пики находятся на длинах волн 425, 554 и 760 нм [36]. Срезы печени контрольной группы имели характерный пик поглощения только на длине волны 554 нм. Также наблюдалось характерное снижение в полосе поглощения дезоксигемоглобина 760 нм. Особенностью кровоснабжения печени является повышенное содержание венозной крови [37], что и обуславливает большую выраженность поглощения света дезоксигемоглобином. После проведения перфузирования в срезах печени крыс экспериментальной группы поглощение оксигемоглобина стало преобладающим, но наблюдалось смещение данной части спектра в сторону уменьшения длины волны на 15-20 нм. Это может быть обусловлено влиянием спектральных характеристик желчи с локальными максимумами поглощения на длинах волн 409 и 605 нм.

В ближнем инфракрасном диапазоне после перфузирования значения полного пропускания снизились, в то время как полное отражение повысилось, но при этом не наблюдалось изменений в форме спектров, что может указывать в большей степени на количественные изменения, нежели качественные, которые наблюдаются в диапазоне длин волн поглощения окси- и дезоксигемоглобина.

Спектры полного пропускания и отражения желчи демонстрируют более высокие значения в ближнем инфракрасном диапазоне и значительное снижение в видимом диапазоне. Содержание билирубина обуславливает высокий коэффициент поглощения в диапазоне 350-500 нм [31]. Форма спектров в ближнем инфракрасном диапазоне в основном определяется содержанием воды [32]. Менее значимые различия по сравнению с видимым диапазоном могут свидетельствовать о том, что их содержание в исследованных образцах варьируется в меньшей степени.

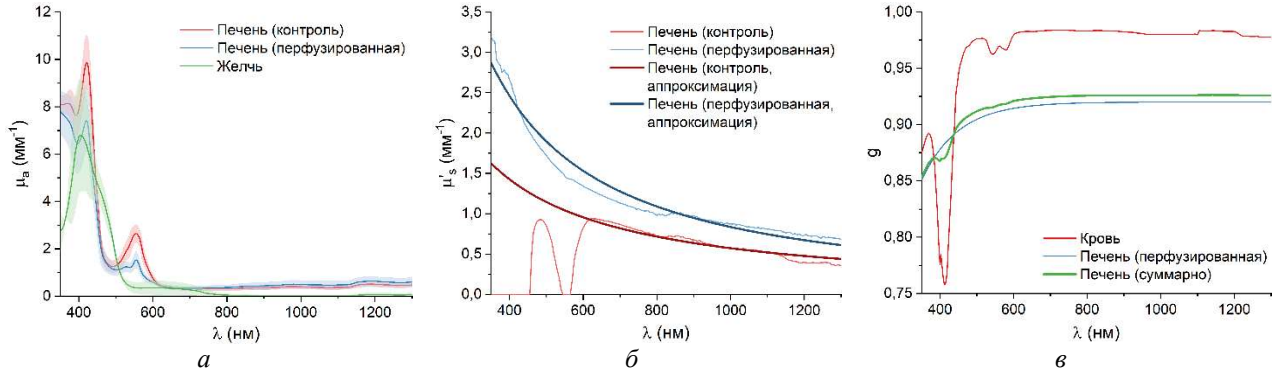

Рисунок 3 – Результаты расчета оптических характеристик:
а – коэффициенты поглощения срезов тканей печени и образцов желчи; б – рассеяние срезов контрольной и перфузированной печени и результаты аппроксимации; в –факторы анизотропии крови и тканей печени

На рисунке 3а приведены результаты расчета коэффициента поглощения для тканей печени до и после перфузирования, а также для образцов желчи. Коэффициент поглощения показал ожидаемые соотношения значений в полосах различных основных хромофоров. В перфузированных тканях наблюдалось снижение поглощения для полос, обусловленных содержанием гемоглобина (415, 500-600 и 760 нм), в частности двукратное снижение на длинах волн 540-560 нм. В спектре коэффициента поглощения образцов желчи выделяется характерный пик билирубина в диапазоне 350-500 нм

При аппроксимации зависимостей транспортного коэффициента рассеяния (рисунок 3б) паренхимы печени уравнением (1) были подобраны следующие значения коэффициентов для аппроксимирующей функции:

$$\mu_s'^{\text{контроль}} = 1{,}13\left(\frac{\lambda}{500}\right)^{-1{,}03}$$

$$\mu_s'^{\text{перфузированная}} = 1{,}86\left(\frac{\lambda}{500}\right)^{-1{,}21}$$

Результаты расчета транспортного коэффициента рассеяния демонстрируют эффект процедуры перфузирования, особенно для длин волн ниже 600 нм. Из-за высокого содержания крови и, соответственно, низких значений суммарного коэффициента пропускания и отражения в полосах поглощения гемоглобина рассчитанный коэффициент рассеяния имеет более низкие значения, чем после перфузирования. Значения транспортного коэффициента рассеяния демонстрируют ожидаемое снижение при увеличении длины волны [20,38].

Для расчета фактора анизотропии были использованы известные из литературы данные о факторе анизотропии крови [21] и аппроксимированные данные для срезов тканей перфузированной печени, суммированные по формуле:

$$g_{\text{печень}} = C_{\text{кровь}} \cdot g_{\text{кровь}} + (1 - C_{\text{кровь}}) g_{\text{перфузированная}} \quad (3)$$

где $g_{\text{печень}}$ – фактор анизотропии ткани печени;

$C_{\text{кровь}}$ – доля крови в ткани печени;

$g_{\text{перфузированная}}$ – фактор анизотропии перфузированной печени;

Для численного моделирования оптических характеристик были использованы измеренные коэффициенты поглощения паренхимы печени и желчи, а также известные литературные данные для основных тканевых хромофоров (рисунок 4а) [17,21,26,39].

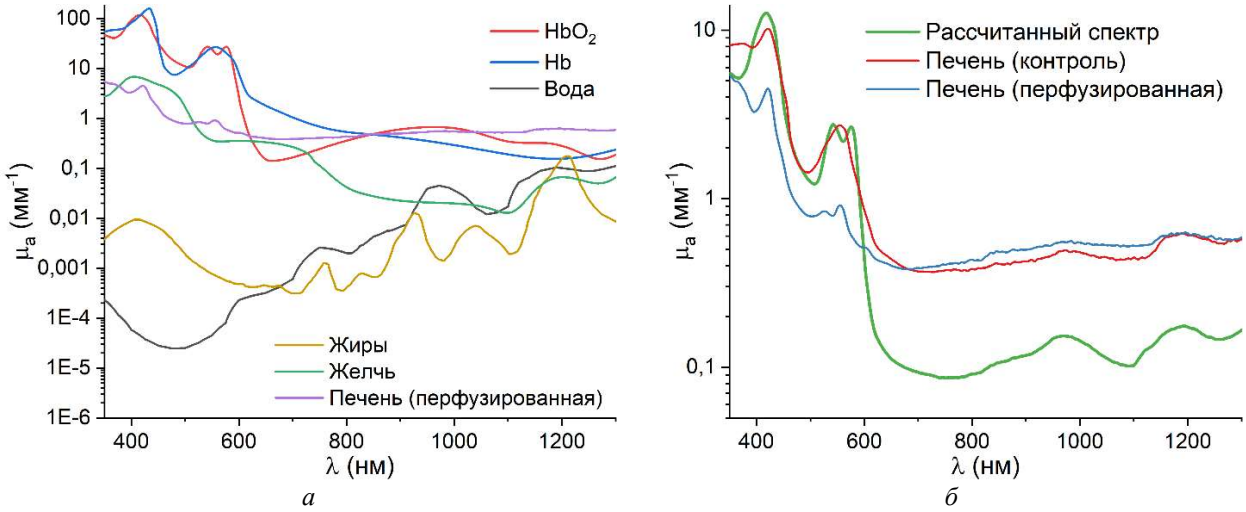

Рисунок 4 – Коэффициенты поглощения:
а – для основных хромофоров тканей печени; б – сравнение рассчитанного спектра поглощения с результатами измерений

Суммарные зависимости коэффициента поглощения тканей печени (рисунок 4б) были рассчитаны по формуле [17]:

$$\mu_a = C_1\mu_a^1 + C_2\mu_a^2 + \cdots + C_{n-1}\mu_a^{n-1} + C_n\mu_a^n \quad (4)$$

где μ_a – коэффициент поглощения биологической ткани;

$\mu_a^1..\mu_a^n$ – коэффициенты поглощения компонентов в биологической ткани;

$C_1..C_n$ – доли компонентов в биологической ткани;

n – количество компонентов в биологической ткани.

Для расчета суммарного спектра поглощения тканей печени были использованы следующие значения содержания хромофоров и тканевой сатурации [26,40–42]: тканевая сатурация StO2 = 80%; кровь – 10%, вода – 70%, липиды – 3%, желчь – 6%. С учетом количества компонентов уравнение (5) принимает следующий вид:

$$\mu_a^{\text{печень}} = C_{\text{кровь}}(StO_2\mu_a^{HbO2} + (1 - StO_2)\mu_a^{Hb}) + C_{\text{вода}}\mu_a^{\text{вода}} + C_{\text{липиды}}\mu_a^{\text{липиды}} + C_{\text{желчь}}\mu_a^{\text{желчь}} + (1 - C_{\text{кровь}} - C_{\text{вода}} - C_{\text{липиды}} - C_{\text{желчь}})\mu_a^{\text{перфузированная}}$$

где $\mu_a^{\text{печень}}$ – коэффициент поглощения тканей печени;

$C_{\text{кровь}}, C_{\text{вода}}, C_{\text{липиды}}, C_{\text{желчь}}$ – доли крови, воды, липидов и желчи в тканях печени, соотвественно;

StO_2 – тканевая сатурация печени;

$\mu_a^{HbO2}, \mu_a^{Hb}, \mu_a^{\text{вода}}, \mu_a^{\text{липиды}}, \mu_a^{\text{желчь}}, \mu_a^{\text{перфузированная}}$ – коэффициенты поглощения оксигемоглобина, дезоксигемоглобина, воды, липидов, желчи и тканей печени после перфузирования.

Сравнение рассчитанного спектра с экспериментальными данными показывает сходство теоретического спектра с измеренным в срезах контрольной группы крыс в видимом диапазоне. После перфузирования отмечено значительное снижение вследствие ослабления вклада поглощения света гемоглобином крови. Также отмечено снижение поглощения в ближнем инфракрасном диапазоне по сравнению с измеренными и рассчитанными спектрами. Различия в рассчитанных и экспериментальных зависимостях коэффициента поглощения могут быть обусловлены индивидуальными различиями в измеряемых образцах, которые возможно скорректировать изменением содержания воды и остальных хромофоров, что представляет интерес для дальнейшего изучения, в том числе с отдельным исследованием оптических характеристик остальных хромофоров.

Заключение

В настоящее время важным шагом в развитии биомедицинской оптики является переход от теоретических и доклинических исследований к внедрению технологий в клиническую практику. Для адекватного и эффективного применения оптических методов в диагностике, хирургии и терапии необходимы надежные данные об оптических свойствах тканей человека, в том числе печени. В данной работе, в частности было рассмотрено измерение оптических характеристик желчи и тканей печени, в том числе с уменьшением влияния оптических характеристик крови.

Полученные результаты спектрофотометрических измерений и расчетов представляют практическую ценность для разработки диагностических критериев оценки функционального состояния печени при механической желтухе и других патологиях (онкозаболевания, стеатоз, цирроз и др.). Представленные в работе результаты показали, что предварительное перфузирование печени позволяет снизить влияние гемоглобина на регистрируемые и рассчитываемые оптические параметры.

В дальнейшем при разработке мультимодальных технологий оценки функционального состояния печени планируется уточнить исходные данные для хромофоров и перейти к аналитическому и вероятностному моделированию спектров диффузного отражения и распространения оптического излучения в тканях печени (в том числе с учетом геометрии тонкоигольных волоконно-оптических зондов).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-25-00487, https://rscf.ru/en/project/23-25-00487.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pavlidis, E.T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management / E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2018. – 17(1). – P. 17-21.

2. Lukmonov, S. Minimally invasive biliary decompression methods in management of obstructive jaundice of malignant etiology / S. Lukmonov // HPB. – 2018. – 20. – P. S730.

3. Croce, A.C. Autofluorescence spectroscopy and imaging: A tool for biomedical research and diagnosis / A.C. Croce, G. Bottiroli // Eur. J. Histochem. – 2014. – 58(4). – P. 320-337.

4. Dunaev, A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow / A.V. Dunaev,V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Med. Eng. Phys. – Med. Eng. Phys. – 37(6). – P. 574-583.

5. Жеребцов, Е.А. Флуоресцентная диагностика митохондриальной функции в эпителиальных тканях in vivo: монография / Е.А. Жеребцов, В.В. Дрёмин, А.И. Жеребцова, Е.В. Потапова, А.В. Дунаев. – Орёл: ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», 2018. – 107 с.

6. Дунаев, А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека: монография / А.В. Дунаев. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с.

7. Kim, J.A. Optical spectroscopy for in vivo medical diagnosis—a review of the state of the art and future perspectives / J.A. Kim, D.J. Wales, G.-Z. Yang // Prog. Biomed. Eng. – 2020. – 2(4). – P. 42001.

8. Shrirao, A.B. Autofluorescence of blood and its application in biomedical and clinical research / A.B. Shrirao, R.S. Schloss, Z. Fritz, M.V. Shrirao, R. Rosen, M.L. Yarmush // Biotechnol. Bioeng. – 2021. – 118(12). – P. 4550-4576.

9. He, Z. Novel endoscopic optical diagnostic technologies in medical trial research: recent advancements and future prospects / Z. He, P. Wang, X. Ye // Biomed. Eng. Online. – 2021. – 20(1). – P. 1-38.

10. 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 // Sci. Rep. – 2020. – 10(1). – P. 14200.

11. 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 // Biomed. Opt. Express. – 2022. – 13(2). – P. 633-646.

12. Alfano, R. Optical biopsy for cancer detection / R. Alfano, Y. Pu // Lasers for Medical Applications. – Woodhead Publishing, 2013. – P. 325-367.

13. Spliethoff, J.W. In vivo characterization of colorectal metastases in human liver using diffuse reflectance spectroscopy: Toward guidance in oncological procedures / J.W. Spliethoff, L.L. de Boer, M.A. Meier, W. Prevoo, J. de Jong, K. Kuhlmann, T.M. Bydlon, H.J. Sterenborg, B.H. Hendriks, T.J. Ruers // J. Biomed. Opt. – 2016. – 21(9). – P. 97004.

14. Braun, F. A customized multispectral needle probe combined with a virtual photometric setup for in vivo detection of Lewis lung carcinoma in an animal model / F. Braun, R. Schalk, M. Nachtmann, A. Hien, R. Frank, T. Beuermann, F.-J. Methner, B. Kränzlin, M. Rädle, N. Gretz // Meas. Sci. Technol. – 2019. – 30(10). – P. 104001.

15. 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 // Appl. Sci. – 2019. – 9(2). – P. 217.

16. 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. – 10(11). – P. 873.

17. Jacques, S.L. Optical properties of biological tissues: a review / S.L. Jacques // Phys. Med. Biol. – 2013. – 58(11). – P. R37-61.

18. Bashkatov, A.N. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review // A.N. Bashkatov, E.A. Genina, V.V. Tuchin // J. Innov. Opt. Health Sci. – 2011. – 4(01). – P. 9-38.

19. Lister, T. Optical properties of human skin / T. Lister, P.A. Wright, P.H. Chappell // J. Biomed. Opt. – 2012. – 17(9). – P. 090901.

20. Carneiro, I. Measuring optical properties of human liver between 400 and 1000 nm / I. Carneiro, S. Carvalho, R. Henrique, L. Oliveira, V.V. Tuchin // Quantum Electron. – 2019. – 49(1). – P. 13-19.

21. Bosschaart, N. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood / N. Bosschaart, G.J. Edelman, M.C.G. Aalders, T.G. van Leeuwen, D.J. Faber // Lasers Med. Sci. – 2014. – 29(2). – P. 453-479.

22. Shanshool, A.S. Optical Properties and Fluence Distribution in Rabbit Head Tissues at Selected Laser Wavelengths / A.S. Shanshool, E.N. Lazareva, O. Hamdy, V.V. Tuchin // Materials (Basel). – 2022. – 15(16). – P. 5696.

23. Rafailov, I.E. Computational model of bladder tissue based on its measured optical properties / I.E Rafailov, V.V. Dremin, K.S. Litvinova, A.V. Dunaev, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // J. Biomed. Opt. – 2016. – 21(2). – P. 025006.

24. Salomatina, E.V. Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range / E. Salomatina, B. Jiang, J.Novak, A.N. Yaroslavsky // J. Biomed. Opt. – 2006. – 11(6). – P. 64026.

25. Bashkatov, A.N. Measurement of tissue optical properties in the context of tissue optical clearing / A.N. Bashkatov, K.V. Berezin, K.N. Dvoretskiy, M.L. Chernavina, E.A. Genina, V.D. Genin, V.I. Kochubey, E.N. Lazareva, A.B. Pravdin, M.E. Shvachkina, P.A. Timoshina, D.K. Tuchina, D.D. Yakovlev, D.A. Yakovlev, I.Yu. Yanina, O.S. Zhernovaya,V.V. Tuchin // J. Biomed. Opt. – 2018. – 23(9). – P. 91416.

26. Nachabé, R. Effect of bile absorption coefficients on the estimation of liver tissue optical properties and related implications in discriminating healthy and tumorous samples / R. Nachabé, D.J. Evers, B.H.W. Hendriks, G.W. Lucassen, M.van der Voort, J. Wesseling, T.J.M. Ruers // Biomed. Opt. Express. – 2011. – 2(3). – P. 600-614.

27. Enevoldsen, M.S. A combined mathematical-physical model of laser-induced thermotherapy (LITT) / M.S. Enevoldsen, O. Skovgaard, P.E. Andersen // European Conference on Biomedical Optics. – Optica Publishing Group, 2009. – P. 7373_15.

28. Germer, C.T. Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range / C.T. Germer, A. Roggan,J.P. Ritz, C. Isbert, D. Albrecht, G. Müller, H.J. Buhr // Lasers Surg. Med. – 1998. – 23(4). – P. 194-203.

29. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring / Council of the Organisation for Economic cooperation and Development. – OECD Environmental Health and Safety Publications. 1998.

30. Prahl, S.A. Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method / S.A. Prahl, M.J.C. van Gemert, A.J. Welch // Appl. Opt. – 1993. – 32(4). – P. 559-568.

31. Maitland, D.J. Optical properties of human gallbladder tissue and bile / D.J. Maitland, J.T. Walsh, J.B. Prystowsky // Appl. Opt. – 1993. – 32(4). – P. 586-591.

32. Baldini, F. Analysis of the optical properties of bile / F. Baldini, P. Bechi, F. Cianchi, A. Falai, C. Fiorillo, P. Nassi // J. Biomed. Opt. – 2000. – 5(3). – P. 321-329.

33. Croce, A.C. Bilirubin: an autofluorescence bile biomarker for liver functionality monitoring / A.C. Croce, A. Ferrigno, G. Santin, M. Vairetti, G. Bottiroli // J. Biophotonics. – 2014. – 7(10). – P. 810-817.

34. Filatova, S.A. Optical properties of animal tissues in the wavelength range from 350 to 2600 nm / S.A. Filatova, I.A. Shcherbakov, V.B. Tsvetkov // J. Biomed. Opt. – 2017. – 22(3). – P. 35009.

35. 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 Surg. Med. – 2006. – 38(10). – P. 913-919.

36. Tuchin, V.V. Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnostics, Third Edition / V.V. Tuchin. – Bellingham, WA: SPIE, 2015. – 988 p.

37. Naulaers, G. Measurement of the liver tissue oxygenation by near-infrared spectroscopy / G. Naulaers, B. Meyns, M. Miserez, V. Leunens, S.Van Huffel, P.Casaer, H. Devlieger // Intensive Care Med. – 2005. – 31(1). – P. 138-141.

38. Parsa, P. Optical properties of rat liver between 350 and 2200 nm / P. Parsa, S.L. Jacques, N.S. Nishioka // Appl. Opt. – 1989. – 28(12). – P. 2325-2330.

39. Hale, G.M. Optical constants of water in the 200-nm to 200-μm wavelength region / G.M. Hale, M.R. Querry // Appl. Opt. – 1973. – 12(3). – P. 555-563.

40. Lee, K. Measuring water contents in animal organ tissues using terahertz spectroscopic imaging / K. Lee, K. Jeoung, S.H. Kim, Y.-b. Ji, H. Son, Y. Choi, Y.-M. Huh, J.-S. Suh, S.J.Oh // Biomed. Opt. Express. – 2018. – 9(4). – P. 1582-1589.

41. Michael Peters, A. The precise physiological definition of tissue perfusion and clearance measured from imaging / A. Michael Peters // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2018. – 45(7). – P. 1139-1141.

42. Zhou, W. Comparison of ablation zones among different tissues using 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine models / W. Zhou, M. Liang, H. Pan, X. Liu, Y. Jiang, Y.Wang, L. Ling, Q.Ding, S.Wang // PLoS One. – 2013. – 8(8). – P. e71873.

Кандурова Ксения Юрьевна
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», г. Орёл
Аспирант кафедры приборостроения, метрологии и сертификации, стажер-исследователь научно-технологического центра биомедицинской фотоники
302020, г. Орел, Наугорское шоссе, 29
E-mail: k.kandurova@oreluniver.ru

K.Y. KANDUROVA

SPECTROPHOTOMETRIC MEASUREMENTS OF THE OPTICAL PROPERTIES OF LIVER IN THE 350-1300 NM RANGE

Abstract. *The article presents the results of experimental and analytical determination of optical characteristics of liver for further modeling of light interaction with parenchyma under normal conditions and in case of structural and functional changes due to obstructive jaundice and other pathologies. In order to measure the optical properties of liver without hemoglobin contribution, we developed and tested a procedure for preparation of rat liver by perfusion with Hanks balanced salt solution with calcium to reduce the blood content in the vessels. Spectrophotometric measurements of diffuse reflectance, total and collimated transmittance in tissue slices and human bile samples were performed with further calculation of absorption and scattering coefficients and anisotropy factor by the inverse addition-doubling method. The efficiency of the perfusion method in determining the real optical properties of the liver by reducing the influence of blood on the measured transmittance and reflectance spectra was determined. The experimental data were compared with the calculated values of the liver absorption coefficient, taking into account the contribution of the major*

chromophores. The presented results will be the basis for further development of the technology and criteria for assessment of the functional state of the liver for timely determination of the degree and prognosis of liver failure.

Keywords: *liver, bile, optical properties, spectrophotometry*

BIBLIOGRAPHY

1. Pavlidis, E.T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management / E.T. Pavlidis, T.E. Pavlidis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2018. – 17(1). – P. 17-21.

2. Lukmonov, S. Minimally invasive biliary decompression methods in management of obstructive jaundice of malignant etiology / S. Lukmonov // HPB. – 2018. – 20. – P. S730.

3. Croce, A.C. Autofluorescence spectroscopy and imaging: A tool for biomedical research and diagnosis / A.C. Croce, G. Bottiroli // Eur. J. Histochem. – 2014. – 58(4). – P. 320-337.

4. Dunaev, A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow / A.V. Dunaev,V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Med. Eng. Phys. – Med. Eng. Phys. – 37(6). – P. 574-583.

5. Zherebtsov, E.A. Fluorestsentnaya diagnostika mitokhondrialnoy funktsii v epitelialnykh tkanyakh in vivo: monografiya / E.A. Zherebtsov, V.V. Dremin, A.I. Zherebtsova, E.V. Potapova, Zherebtsov. – Orel: FGBOU VO «OGU imeni I.S. Turgeneva», 2018. – 107 p.

6. Dunaev, A.V. Multimodalnaya opticheskaya diagnostika mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem organizma cheloveka: monografiya / A.V. Dunaev. – Staryy Oskol: TNT, 2022. – 440 p.

7. Kim, J.A. Optical spectroscopy for in vivo medical diagnosis—a review of the state of the art and future perspectives / J.A. Kim, D.J. Wales, G.-Z. Yang // Prog. Biomed. Eng. – 2020. – 2(4). – P. 42001.

8. Shrirao, A.B. Autofluorescence of blood and its application in biomedical and clinical research / A.B. Shrirao, R.S. Schloss, Z. Fritz, M.V. Shrirao, R. Rosen, M.L. Yarmush // Biotechnol. Bioeng. – 2021. – 118(12). – P. 4550-4576.

9. He, Z. Novel endoscopic optical diagnostic technologies in medical trial research: recent advancements and future prospects / Z. He, P. Wang, X. Ye // Biomed. Eng. Online. – 2021. – 20(1). – P. 1-38.

10. 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 // Sci. Rep. – 2020. – 10(1). – P. 14200.

11. 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 // Biomed. Opt. Express. – 2022. – 13(2). – P. 633-646.

12. Alfano, R. Optical biopsy for cancer detection / R. Alfano, Y. Pu // Lasers for Medical Applications. – Woodhead Publishing, 2013. – P. 325-367.

13. Spliethoff, J.W. In vivo characterization of colorectal metastases in human liver using diffuse reflectance spectroscopy: Toward guidance in oncological procedures / J.W. Spliethoff, L.L. de Boer, M.A. Meier, W. Prevoo, J. de Jong, K. Kuhlmann, T.M. Bydlon, H.J. Sterenborg, B.H. Hendriks, T.J. Ruers // J. Biomed. Opt. – 2016. – 21(9). – P. 97004.

14. Braun, F. A customized multispectral needle probe combined with a virtual photometric setup for in vivo detection of Lewis lung carcinoma in an animal model / F. Braun, R. Schalk, M. Nachtmann, A. Hien, R. Frank, T. Beuermann, F.-J. Methner, B. Kränzlin, M. Rädle, N. Gretz // Meas. Sci. Technol. – 2019. – 30(10). – P. 104001.

15. 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 // Appl. Sci. – 2019. – 9(2). – P. 217.

16. 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. – 10(11). – P. 873.

17. Jacques, S.L. Optical properties of biological tissues: a review / S.L. Jacques // Phys. Med. Biol. – 2013. – 58(11). – P. R37-61.

18. Bashkatov, A.N. Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues: a review // A.N. Bashkatov, E.A. Genina, V.V. Tuchin // J. Innov. Opt. Health Sci. – 2011. – 4(01). – P. 9-38.

19. Lister, T. Optical properties of human skin / T. Lister, P.A. Wright, P.H. Chappell // J. Biomed. Opt. – 2012. – 17(9). – P. 090901.

20. Carneiro, I. Measuring optical properties of human liver between 400 and 1000 nm / I. Carneiro, S. Carvalho, R. Henrique, L. Oliveira, V.V. Tuchin // Quantum Electron. – 2019. – 49(1). – P. 13-19.

21. Bosschaart, N. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood / N. Bosschaart, G.J. Edelman, M.C.G. Aalders, T.G. van Leeuwen, D.J. Faber // Lasers Med. Sci. – 2014. – 29(2). – P. 453-479.

22. Shanshool, A.S. Optical Properties and Fluence Distribution in Rabbit Head Tissues at Selected Laser Wavelengths / A.S. Shanshool, E.N. Lazareva, O. Hamdy, V.V. Tuchin // Materials (Basel). – 2022. – 15(16). – P. 5696.

23. Rafailov, I.E. Computational model of bladder tissue based on its measured optical properties / I.E Rafailov, V.V. Dremin, K.S. Litvinova, A.V. Dunaev, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // J. Biomed. Opt. – 2016. – 21(2). – P. 025006.

24. Salomatina, E.V. Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range / E. Salomatina, B. Jiang, J.Novak, A.N. Yaroslavsky // J. Biomed. Opt. – 2006. – 11(6). – P. 64026.

25. Bashkatov, A.N. Measurement of tissue optical properties in the context of tissue optical clearing / A.N. Bashkatov, K.V. Berezin, K.N. Dvoretskiy, M.L. Chernavina, E.A. Genina, V.D. Genin, V.I. Kochubey, E.N. Lazareva, A.B. Pravdin, M.E. Shvachkina, P.A. Timoshina, D.K. Tuchina, D.D. Yakovlev, D.A. Yakovlev, I.Yu. Yanina, O.S. Zhernovaya,V.V. Tuchin // J. Biomed. Opt. – 2018. – 23(9). – P. 91416.

26. Nachabé, R. Effect of bile absorption coefficients on the estimation of liver tissue optical properties and related implications in discriminating healthy and tumorous samples / R. Nachabé, D.J. Evers, B.H.W. Hendriks, G.W. Lucassen, M.van der Voort, J. Wesseling, T.J.M. Ruers // Biomed. Opt. Express. – 2011. – 2(3). – P. 600-614.

27. Enevoldsen, M.S. A combined mathematical-physical model of laser-induced thermotherapy (LITT) / M.S. Enevoldsen, O. Skovgaard, P.E. Andersen // European Conference on Biomedical Optics. – Optica Publishing Group, 2009. – P. 7373_15.

28. Germer, C.T. Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range / C.T. Germer, A. Roggan,J.P. Ritz, C. Isbert, D. Albrecht, G. Müller, H.J. Buhr // Lasers Surg. Med. – 1998. – 23(4). – P. 194-203.

29. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring / Council of the Organisation for Economic cooperation and Development. – OECD Environmental Health and Safety Publications. 1998.

30. Prahl, S.A. Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method / S.A. Prahl, M.J.C. van Gemert, A.J. Welch // Appl. Opt. – 1993. – 32(4). – P. 559-568.

31. Maitland, D.J. Optical properties of human gallbladder tissue and bile / D.J. Maitland, J.T. Walsh, J.B. Prystowsky // Appl. Opt. – 1993. – 32(4). – P. 586-591.

32. Baldini, F. Analysis of the optical properties of bile / F. Baldini, P. Bechi, F. Cianchi, A. Falai, C. Fiorillo, P. Nassi // J. Biomed. Opt. – 2000. – 5(3). – P. 321-329.

33. Croce, A.C. Bilirubin: an autofluorescence bile biomarker for liver functionality monitoring / A.C. Croce, A. Ferrigno, G. Santin, M. Vairetti, G. Bottiroli // J. Biophotonics. – 2014. – 7(10). – P. 810-817.

34. Filatova, S.A. Optical properties of animal tissues in the wavelength range from 350 to 2600 nm / S.A. Filatova, I.A. Shcherbakov, V.B. Tsvetkov // J. Biomed. Opt. – 2017. – 22(3). – P. 35009.

35. 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 Surg. Med. – 2006. – 38(10). – P. 913-919.

36. Tuchin, V.V. Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnostics, Third Edition / V.V. Tuchin. – Bellingham, WA: SPIE, 2015. – 988 p.

37. Naulaers, G. Measurement of the liver tissue oxygenation by near-infrared spectroscopy / G. Naulaers, B. Meyns, M. Miserez, V. Leunens, S.Van Huffel, P.Casaer, H. Devlieger // Intensive Care Med. – 2005. – 31(1). – P. 138-141.

38. Parsa, P. Optical properties of rat liver between 350 and 2200 nm / P. Parsa, S.L. Jacques, N.S. Nishioka // Appl. Opt. – 1989. – 28(12). – P. 2325-2330.

39. Hale, G.M. Optical constants of water in the 200-nm to 200-μm wavelength region / G.M. Hale, M.R. Querry // Appl. Opt. – 1973. – 12(3). – P. 555-563.

40. Lee, K. Measuring water contents in animal organ tissues using terahertz spectroscopic imaging / K. Lee, K. Jeoung, S.H. Kim, Y.-b. Ji, H. Son, Y. Choi, Y.-M. Huh, J.-S. Suh, S.J.Oh // Biomed. Opt. Express. – 2018. – 9(4). – P. 1582-1589.

41. Michael Peters, A. The precise physiological definition of tissue perfusion and clearance measured from imaging / A. Michael Peters // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2018. – 45(7). – P. 1139-1141.

42. Zhou, W. Comparison of ablation zones among different tissues using 2450-MHz cooled-shaft microwave antenna: results in ex vivo porcine models / W. Zhou, M. Liang, H. Pan, X. Liu, Y. Jiang, Y.Wang, L. Ling, Q.Ding, S.Wang // PLoS One. – 2013. – 8(8). – P. e71873.

Kandurova Ksenia Yurievna
Orel State University,
Postgraduate Student of the Department «Instrument Engineering, Metrology and Certification», research assistant of Research & Development Center of Biomedical Photonics
302020, Orel, Naugorskoe Shosse, 29
E-mail: k.kandurova@oreluniver.ru

© К.Ю. Кандурова, 2023