

1. Gusev V., Carabutov A. *Lazer optoacoustic.* – Moscow: Science, 1991. 2. Lapshin S., Petrovskiy A., Zuyev V., Kiryuhin A., Labuzov D. *Investigating of sample with thin-film by photothermal reflection method with harmonic excitation using heterodyning excited and testing irradiation. Letter in JTPh.* – 2000. – Vol. 26, No 2. – P. 35–40. 3. Реди Дж., *Действие мощного лазерного излучения.* – М.: Мир, 1974. – 468 с. 4. Самарский А.А. *Теория разностных схем.* – М.: Наука, 1989. – 616 с.

УДК 621.384: 621.385:621.365:616.31:537.8

І.Р. Дідич, А.М. Зазуляк, О.Т. Кожухар, М.С. Скіра  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра електронних приладів

## ОПТОЕЛЕКТРОННИЙ КОНТРОЛЬ ФОТОФЕРЕЗУ

© Дідич І.Р., Зазуляк А.М., Кожухар О.Т., Скіра М.С., 2009

I. Didych, A.Zazuljak, A. Kozhukhar, M. Skira

## OPTOELECTRONIC CONTROL OF PHOTOPHERESIS

© Didych I., Zazuljak A., Kozhukhar A., Skira M., 2009

За експериментально виявленими змінами оптичних показників крові після її опромінення лікувальним фотоферезом запропоновано його контроль на основі двох оптоелектронних елементів із різнокольоровими світлодіодами та спільним фотоприймачем, розташованими на вході і виході апарата фотофереза. Якщо різниця між фотострумами елементів відповідає виявленим змінам, фотоферез є успішним.

After experimentally found out the changes of optical indexes of blood after its irradiation medical photospheres his control is offered on the basis of two optronic elements with varicolored light-emitting diodes and general photoresiver, located on an entrance and output of vehicle of photoresiver. If a difference between the photoelectrics of elements answers found out changes, photospheres is successful.

### Вступ

Фотоферез – це лікувальна фотомедична технологія, яку широко застосовують для лікування Т-клітинної лімфоми шкіри та псоріазу. У відібрану пробу крові вводять хімічно нейтральну неактивну речовину – 8-метоксипсорален і опромінують пробу ультрафіолетовим випромінюванням області А (УФА). Унаслідок цього ця речовина стає хімічно активною і тому здатною створювати ковалентні зв'язки ДНК, блокуючи реплікацію клітин псоралену, характерних для вищезгаданих хвороб. Разом з тим зазначене опромінення викликає деформацію рецепторів на мембранах клітин псоралену [1].

Процеси і зміни біологічних властивостей крові внаслідок фотоферезу супроводжуються змінами їх електрофізичних, зокрема, оптичних характеристик [2]. Так, зокрема, під дією УФА гемоглобін крові частково переходить у білок, що може змінити її спектральні характеристики [3], зокрема, в характерній для білка оранжево-червоній області, а також викликати додаткове розсіяння, здатне зменшити світлопопускання.

Існують методи і засоби для вимірювання прозорості та спектра крові [4], які застосовують для визначення вмісту складових крові, наприклад, гемоглобіну, кисню та інших складових. Проте розрахункових чи експериментальних робіт з досліджень змін оптичних характеристик крові внаслідок дії гематологічного фотоферезу явно недостатньо. Це до певної міри є причиною

відсутності розроблень методів і засобів контролю крові за змінами її оптичних показників. Такий контроль має бути неруйнівним, таким, що мінімально втручається до процесу і сумісним з апаратурою для його проведення. Тому проблема створення неруйнівного контролю, передусім на основі оптоелектроніки, є важливою і актуальною.

Для вирішення проблеми очевидним є розвинення щодо крові математичних моделей біотканин [5] і проведення розрахунково-експериментальних досліджень змін (унаслідок фотоферезу) її оптичних характеристик, передусім прозорості та спектра. Завдання, з погляду тривалості вимірювань, полегшується, оскільки упродовж декількох годин кров фактично зберігає початкові біологічні властивості, а при додаванні спеціальних препаратів, зокрема ціаніду натрію, тривалість зберігання сягає десятки годин. Спробу реалізації зазначеного завдання і вияснення на цій основі можливостей створення неруйнівного контролю фотоферезу за зміною оптичних показників крові внаслідок проведення цієї технології покладено в основу цієї роботи.

### Моделювання

У типовій біопробі венозної крові, яку застосовують переважно у гематологічних дослідженнях, її клітинні елементи упродовж доволі тривалого часу після кровозабирання від пацієнта продовжують хаотично рухатися у міжклітинній речовині – лімфі (рис. 1).

При проходженні світлового випромінювання  $F_0$  через біопробу, розміщену в оптично прозорій посудині, відбуваються процеси його відбиття  $F_r$ , поглинання та пропускання  $F_t$  стінками посудини і складовими крові (рис. 2). На шляху скерованого на біопробу світлового потоку  $F_0$  складові створюють затінення, пропорційне до їх поперечного перерізу та кількості.

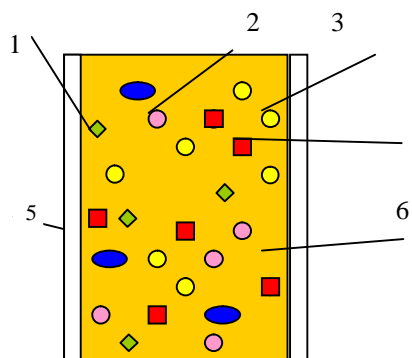


Рис. 1. Спрощена структура біопробу крові:  
1 – тромбоцити; 2 – еритроцити; 3 – лейкоцити;  
4 – гемоглобін; 5 – лімфоцити; 6 – лімфа

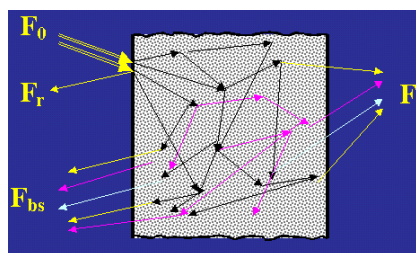


Рис. 2. Схема взаємодії оптичного випромінювання з біологічною тканиною:  
 $F_0$  – потік, що падає на біопробу;  $F_r$  – потік, що відбивається стінкою посудини;  $F_t$  – потік на виході біотрони;  $F_{bs}$  – потік, що відбивається від крові

Для теоретичної оцінки коефіцієнта пропускання  $t = \frac{F_t}{F_0}$  згідно з моделлю складові крові

було представлено у вигляді окремих шарів (рис. 3).

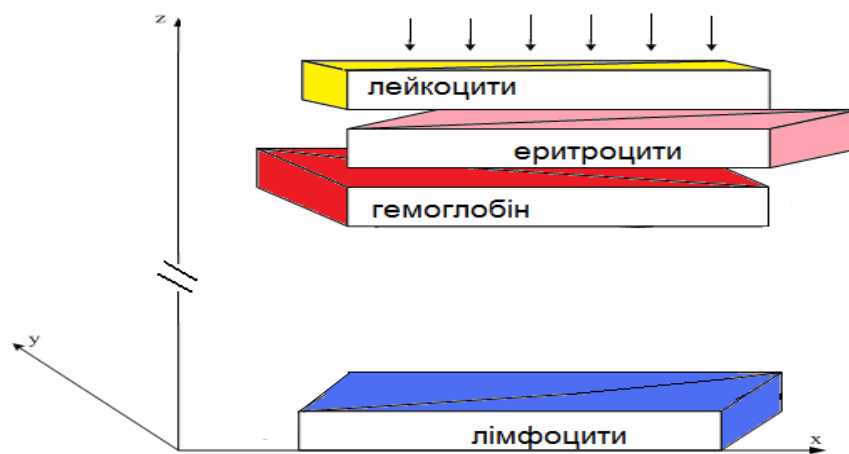


Рис. 3. Шарувата оптична модель крові

Розвиваючи шарувату модель для нормованих значень перерізів та концентрацій клітинних елементів, можна розрахувати значення  $\tau$  для кожного з них (таблиця).

#### Розраховані коефіцієнти світлопропускання клітинними елементами крові

Клітинні елементи крові	Коефіцієнт пропускання
Лейкоцити	0,78
Еритроцити	0,87
Лімфоцити	0,91
Тромбоцити	0,55
Гемоглобін	0,8

За розвинутою моделлю, з урахуванням оптичних змін внаслідок утворення білків з гемоглобіну та коефіцієнта світлопропускання лімфи ( $\tau = 0,96$ ) розраховано значення інтегрованого коефіцієнта світлопропускання біопробу білого світла як добуток коефіцієнтів світлопропускання її складових. Вони відповідно до та після фотоферезу становлять  $\tau_d=0.26$  та  $\tau_n=0.24$ , звідки зміна світлопропускання  $\Delta\tau$  дорівнює 14 %. Спроба врахувати роль інших клітинних елементів і відбивання посудиною та складовими крові незначно вплинула на одержані результати. Поява додаткового білка при проведенні фотоферезу повинна створювати перерозподіл спектральних складових в оранжево-червоній області, а саме – зменшення інтенсивності пройденого світла в оранжевій ділянці.

#### Експеримент

Розраховані зміни прозорості крові та передбачені зміни її спектральних показників перевірялись експериментально. Для досліджень змін прозорості було застосовано фотометричний, а для змін спектра – спектральний та кольорожскравісний методи. Зразки біопроб фотоферованої та нефотоферованої венозної крові (в ідентичних посудинах) брали від одного з декількох пацієнтів відділу екстракорпоральної гематології державної установи “Інститут патології крові та трансфузійної медицини” (м. Львів) та впродовж не більше години з моменту кровозабору досліджували кожну біопробу за наведеною нижче схемою (рис. 4). Зразки були підготовлені відповідно до вимог щодо стандартних біопроб крові і нормованих розмірів посудини (шприц діаметром 10 мм з товщиною стінки 0.5 мм).

Спектральні характеристики освітлювача 1 та світловодного кабеля 2 забезпечували потрапляння до біопроби 3 спектра випромінювання від блакитно-червоної до інфрачервоної

ділянок з достатньо високою (до  $10^3$  люкс) освітленістю з практичною відсутністю нагрівання біопроби. Освітлювачем слугував медичний прилад фірми Demetron з галогенним джерелом випромінювання та інтерференційним відбивачем.

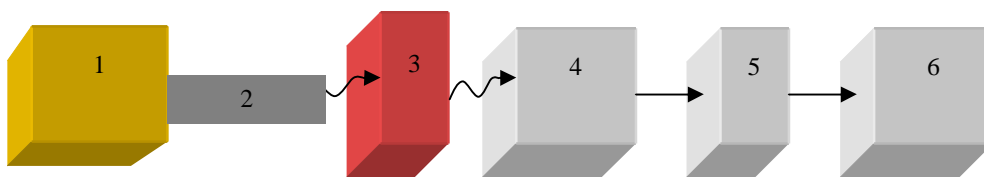


Рис. 4. Схема дослідження коефіцієнта пропускання біоб'єкта:  
1 – освітлювач; 2 – світловод; 3 – біопроба; 4 – монохроматор; 5 – фотоприймач;  
6 – вимірювач потужності оптичного випромінювання

Порівнянням фотострумів оптичного перетворювача (фотоприймача) 5 фотоферованих та нефотоферованих зразків біопроб виявлено зміни пройдених світлових потоків. Для заочної кількості пацієнтів з численними повторюваними вимірюваннями одержано усереднене значення зміни коефіцієнтів пропускання  $\Delta\tau$ , яке становить 25 %. Незважаючи на похибки моделювання та експерименту, це значення добре (у межах одного порядку) узгоджується з розрахунковим, що до певної міри підтверджує теоретичні припущення та дієвість уточненої шаруватої моделі. Одночасно можна стверджувати, що технічна реалізація оптоелектронного контролю фотоферезу на основі зміни прозорості крові є цілком реальною.

Значно меншими (але повторюваними у всіх експериментах і для всіх пацієнтів) виявилися зміни спектрів пропускання.

Для порівняння спектрів пропускання фотоферованої та нефотоферованої крові було застосовано схему з вищезазначеними на рис. 4 освітлювачем і світловодним кабелем. Випромінювання на виході з біопроби подавали на вхід монохроматора, а від нього – до вимірювача оптичної потужності Кварц 01.

Результати були кореговані за спектральними характеристиками монохроматора та фотоприймача вимірювача оптичної потужності. Зміни спектральних характеристик оцінювалися за змінами значень інтенсивності випромінювання в окремих ділянках спектра. Максимум спектральних характеристик  $I_{\lambda max}$  залишався фактично без змін внаслідок зменшення загального коефіцієнта пропускання  $\tau$ . Зменшення інтенсивності випромінювання на довжинах хвиль від 795 до 700 нм (до 10 %) свідчать про правильність припущення щодо перетворення гемоглобіну на білок. Практична реалізація оптоелектронного контролю за цим показником є також можливою, але за умови застосування в системі контролю доволі точних компонентів.

Колірну температуру вимірювали за допомогою кольороміра ЦТ1 на основі високоточних скляних (фарбованих у масі) світлофільтрів. Передбачений у засобі так званий метод червоно-синього відношення завдяки високій точності фільтрів та контрольних номограм дав можливість зменшити похибки вимірювання до 0.5 %. Фотоприймачем слугував корегований селеновий фотоелемент типу ФЕС з широкою спектральною характеристикою. Був застосований освітлювач та світловодий кабель з попередніх схем.

Виявлено притаманну усім пацієнтам у численних експериментах повторювану закономірність зменшення колірної температури в середньому на 5 %. Хоча це значення і не є бажаною мірою достатнім для створення технічного засобу оптоелектронного контролю за цим показником і вимагає особливого підходу щодо високої точності його компонентів, проте воно підтверджує припущення про утворення у крові внаслідок фотоферезу додаткового білка і може свідчити про успішне проведення технології.

### Оптоелектронний елемент

Одержані закономірності у змінах оптичних показників крові після фотоферезу та їх кількісні характеристики можуть бути покладеними в основу методу оптоелектронного контролю. Новизна ідеї полягає у тому, що замість вимірювання спектра світлопропускання можна вимірювати світлопропускання на окремих, визначених нами ділянках, використовуючи як тестове випромінювання світлодіоди відповідного кольору, скеровуючи його на біопробу. Застосування принципів оптоелектроніки забезпечує безконтактність контролю і в такий спосіб його мінімальне втручання безпосередньо у фотоферез. Однією з можливих для реалізації методу можна вважати систему складену принаймні з двох випромінювально-приймальних елементів, розташованих на вході і виході апарата фотоферезу. У проміжку таких оптоелектронних пар можна встановлювати оптично прозорий з'ємний елемент, призначений в апараті для пропускання і опромінення забраної і поверненої (в одному технологічному циклі) крові пацієнта (т. зв. контактор).

Нижче показано структуру такої системи, сумісної з одним із найбільш розповсюджених апаратів фотоферезу типу „Ізоolda” (рис. 5).

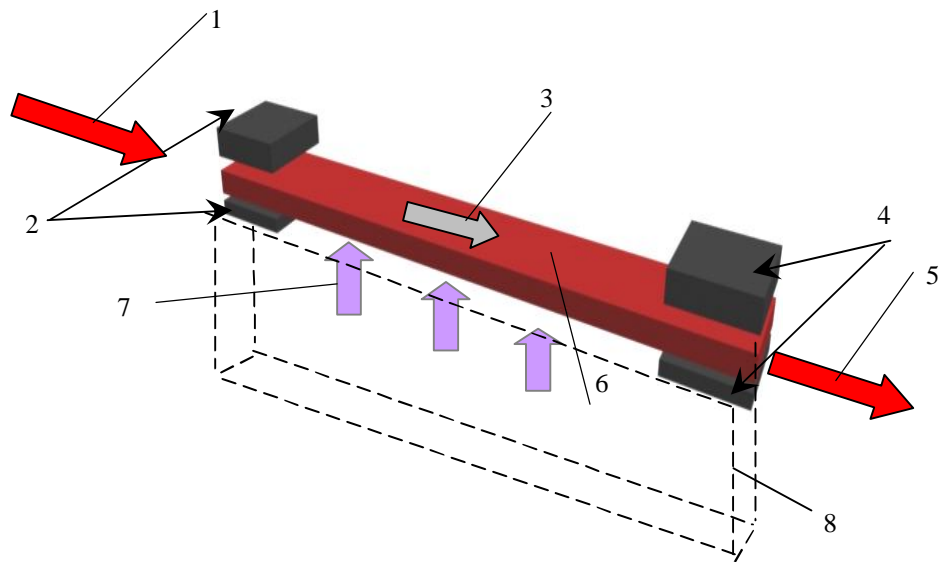


Рис. 5. Система оптоелектронного контролю фотоферезу:

1, 5 – напрямок потоку крові від і до пацієнта; 2, 4 – оптоелектронні елементи;  
3 – напрямок руху крові; 6 – контактор; 7 – напрямок УФ-опромінення; 8 – апарат фотоферезу

Кожен з оптоелектронних елементів складається з двох частин – випромінювальної та фотоприймальної з проміжком між ними для контактора 6, що встановлюється у вікні апарата фотоферезу 8. На вхід контактора у напрямку 1 подають кров від пацієнта, а ділянка між елементами опромінюється у передбаченому в апараті напрямку 7. У вхідній частині контактора оптоелектронний елемент 2 створює інформацію про показники нефотоферованої крові. Ділянка опромінення з потоком крові у напрямку 3 обмежується проміжком між елементами 2 і 4. У вихідній частині контактора оптоелектронний елемент 4 створює інформацію про показники фотоферованої крові, після чого фотоферована кров у напрямку 5 повертається до пацієнта.

Випромінювальна частина може складатися із декількох різнокольорових світлодіодів, кожен з яких виконує свою незалежну від інших світлодіодів функцію у програмі визначення певних зазначених вище показників крові. Створені світлодіодами світлові потоки скеровані на фотоприймальну частину. Спектральна характеристика кожного світлодіода має відповідати тій ділянці спектра, на якій за одержаними рекомендаціями спостерігаються розглянуті вище зміни показників. Для фотоприймальної частини компоненти мають мати достатньо широкий спектральний діапазон.

Оптоелектронний контроль за допомогою такої системи ґрунтується на порівнянні сигналів оптоелектронних елементів на вході і виході контактора. Взаємне розташування світлодіодів в елементі повинно забезпечити рівномірне потрапляння світлового потоку від кожного випромінювального світлодіода на фотоприймальну поверхню і виключати вплив зовнішнього освітлення на фотоструми. Почергове увімкнення певних світлодіодів дає змогу визначати зміни окремо кожного з показників, за якими передбачене оцінювання успішності проведення фотоферезу. Одержані рекомендації можна застосувати у розробленнях систем оптоелектронного контролю крові, зокрема для апаратів фотоферезу. Це може значно підвищити ефективність дії апаратів і технології загалом, а також може поліпшити інші подібні гематологічні фототехнології.

### **Висновки**

Аналізом літературно-патентних джерел встановлена відсутність інформації про зміни оптичних показників крові, викликаних змінами її біологічних показників унаслідок гематологічних технологій, зокрема фотоферезу.

За допомогою розвиненої шаруватої біофізичної моделі та експериментально одержаних оптичних показників крові виявлено їхні зміни внаслідок фотоферезу.

Для численних експериментів, проведених протягом року на біопробах крові різних пацієнтів державної установи “Інституту патології крові та трансфузійної медицини”, досліджено і виявлено закономірності повторюваних змін оптичних показників: коефіцієнта пропускання (на 25 %), окремих ділянок спектра (на 10 %) та колірної температури (на 5 %). Це може стати основою вкрай потрібного оптоелектронного контролю фотоферезу.

Запропоновано принцип і одну з можливих структур такого контролю, що ґрунтується на порівнянні сигналів спеціальних оптоелектронних елементів, розташованих на вході та виході засобу фотоферезу і може бути сумісний з апаратурою для його реалізації.

Одержані результати можуть бути корисними для розвитку технології фотоферезу, а також інших лікувальних гематологічних фототехнологій.

*1. Звір Г.І., Новак В.Л., Гудзь С.П., Курган М.Г. Вплив плазмафотоферезу на проліферативну активність лімфоцитів хворих на Т-клітинні лімфоми шкіри // Acta Med. Leopold. – 2000. – № 1. – С. 94–97. 2. <http://www.psorias.ru> [Фототерапія, ООО “Інститут псоріаза”]. 3. <http://www.vectorbest.ru/brosh/hemoglob.htm>. 4. Гуревич М.М. Фотометрія (теорія, методи і прилади). – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Энергоатомиздат, 1983. – 272 с. 5. Папаев А.В. Двухшаговая модель распространения света в биотканях / А.В. Папаев, Г.В. Симоненко, В.В. Тучин // Оптический журнал. – 2007. – Т. 74, № 10. – С. 36–40.*