

УДК 666.189.2

Многожильный высокоапертурный волоконно-оптический зонд на основе световодов типа кварц–кварц для флуориметров ближнего инфракрасного спектрального диапазона

© 2019 г. **И. П. Шилов****, канд. техн. наук; **Г. Л. Даниелян***, канд. техн. наук;
А. А. Замятин**, канд. техн. наук; **А. А. Маковецкий****, доктор техн. наук;
Л. Ю. Кочмарев**

*Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва

**Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им В.А. Котельникова РАН, г. Фрязино Московской обл.

E-mail: laserlab@ms.ire.rssi.ru, kochmarev48@mail.ru

Поступила в редакцию 08.12.2018

DOI:10.17586/1023-5086-2019-86-04-59-62

Рассмотрен вопрос оптимизации параметров световодов для волоконно-оптических зондов, используемых во флуоресцентной диагностике новообразований (доброкачественных, злокачественных опухолей). Показано, что для повышения чувствительности флуориметров в ближнем инфракрасном спектральном диапазоне в качестве световодов зонда для детектирования люминесценции перспективно использование волоконных световодов типа кварц–кварц с повышенной числовой апертурой до 0,30, с защитным покрытием из биосовместимых с живой тканью полиамида П-12 или сополимера тетрафторэтилена с этиленом марки Tefzel. С использованием таких световодов разработан макетный вариант 19-жильного высокоапертурного волоконно-оптического зонда для лазерного онкофлуориметра с повышенной чувствительностью, работающего в спектральном диапазоне 900–1100 нм. Минимальная доза вводимого препарата составила 10 микрограмм/кг веса биообъекта, что соответствует мировому уровню по чувствительности обнаружения фотосенсибилизатора в биотканях.

Ключевые слова: волоконно-оптический зонд, флуоресцентная диагностика новообразований, фотосенсибилизатор, волоконный световод.

Коды OCIS: 170.010:20.0220.

1. ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день основным методом лазерной медицинской визуализации и анализа биотканей на наличие новообразований (доброкачественных, злокачественных опухолей) является метод лазерной флуоресцентной диагностики (ФД) [1–3]. Здесь и далее под флуоресценцией имеется в виду люминесценция с коротким (порядка 10 нс) временем жизни возбуждённого состояния. В основе метода ФД новообразований лежат два явления – избирательность накопления люминесцирующего маркера-фотосенсибилизатора (ФС) в тканях новообразований и различие в интенсивности и спектральном составе люминесценций новообразований и здоровых тканей при их возбуждении лазерным излучением. Наиболее перспективным для биоме-

дицинских диагностических исследований является ближний инфракрасный (ИК) спектральный диапазон из-за большей глубины проникновения фотонов через биоткань и минимальной флуоресценции здоровых тканей в этом диапазоне спектра [2]. Флуориметр с его волоконно-оптическим зондом по сути является биофотонным локализатором, сканирующим поверхность биообъекта. Типичная схема флуориметра приведена на рис. 1.

Для реализации метода ФД в настоящее время разработаны различные модели флуориметров, имеющих в качестве основного элемента для детектирования флуоресценции волоконно-оптический зонд [3–5]. Недостатком существующих моделей зонда является то, что используемые в них волоконные световоды (оптические волокна)

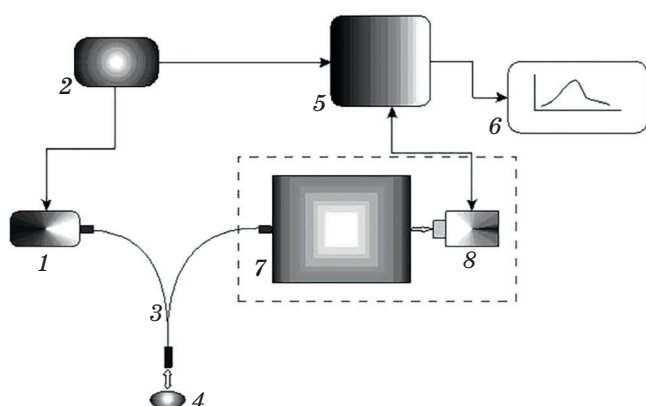


Рис. 1. Блок-схема лазерно-волоконного флуориметра. 1 — 405-нм полупроводниковый лазер, 2 — задающий импульсный генератор, 3 — волоконно-оптический зонд, 4 — образец биоткани, 5 — блок питания и обработки сигнала, 6 — ноутбук, 7 — блок интерференционных фильтров, 8 — фотоприёмник (ФЭУ или фотодиод).

имеют сравнительно небольшую числовую апертуру ($NA = 0,20-0,22$). Поэтому чувствительность таких установок (минимально определяемая концентрация фотосенсибилизатора) не превышает 50 мкг/мм/кг веса биообъекта. Для повышения чувствительности флуориметра необходимо использовать оптические волокна с большей числовой апертурой.

Цель настоящей работы состояла в разработке многожильных высокоапертурных волоконно-оптических зондов для флуориметров ближнего ИК (БИК) диапазона спектра с использованием в качестве световодов для детектирования люминесценции кварц-кварцевых оптических волокон (ОВ) с числовой апертурой около 0,30 с защитным покрытием из биосовместимых с живой тканью термопластичных полимеров (полиамида П-12, сополимера тетрафторэтилена с этиленом марки Tefzel).

2. КОНСТРУКЦИЯ ЗОНДА. ОПТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА, ИСПОЛЗУЕМЫЕ В ЗОНДЕ

Конструктивно зонд представляет собой многослойную (как правило, гексагональную) сборку многомодовых ОВ, плотно упакованных в тонкостенную термопластичную полимерную трубку с внутренним диаметром до 4,0 мм. Функционально волокна в зонде разделяются на зондирующие и приёмные. С помощью первых к объекту (биоткани) доставляется возбуждающее люминесценцию лазерное излучение (зондирующее излучение), с помощью вторых эта люминесценция собирается и доставляется к фотоприёмнику. На дистальном (т.е. обращённом к биообъекту) конце зонда торцы всех волокон отполированы в одной плоскости, на нём установлена гайка-наконечник, регулирую-

ющая расстояние до биоткани. На другом конце зонда зондирующие и приёмные волокна разделены и заделаны в свои оптические разъёмы типа SMA-905 (рис. 2).

Приёмные волокна зонда были сформированы перетяжкой заготовки кварцевого световода состава SiO_2/SiO_2-F с повышенной числовой апертурой. Заготовка была получена в ФИРЭ им. В. А. Котельникова РАН с использованием методов СВЧ-плазмохимического осаждения при пониженном давлении [6] и «штабик в трубке». Сердцевины этих световодов были изготовлены из относительно сухого кварцевого стекла типа КУВИ-1 с содержанием гидроксил-ионов около 5–15 ppm. Профиль показателя преломления заготовки приведён на рис. 3. Вытяжка волокон из заготовок осуществлялась по технологии с нанесением защитного покрытия на вытягиваемое волокно из расплавов термопластов фильерным способом [7]. В качестве защитного покрытия применялся полиамид П-12 (по своим характеристикам близкий к покрытиям на основе “Nylon”), а также сополимер тетрафторэтилена с этиленом марки Tefzel. Диаметр сердцевин (SiO_2) составлял 200 мкм, диаметр свето-

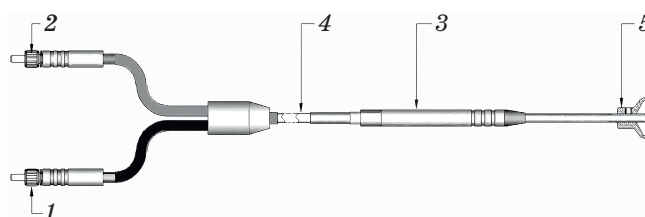


Рис. 2. Схема конструкции волоконного зонда. 1 — оптический разъём для 7-ми зондирующих волокон, 2 — оптический разъём для 12-ти приёмных волокон, 3 — держатель, 4 — 19-ти жильная сборка в термопластичной трубке, 5 — гайка для регулировки расстояния от дистального торца до биоткани.

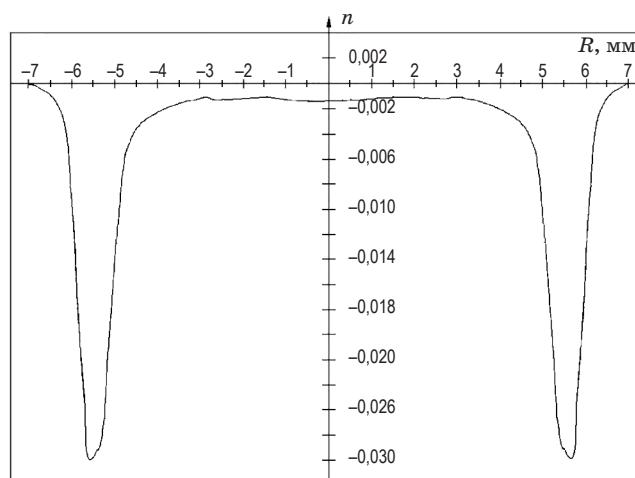


Рис. 3. Радиальное распределение профиля показателя преломления заготовки состава $SiO_2 F/SiO_2$, использованной для вытяжки ОВ с числовой апертурой 0,30.

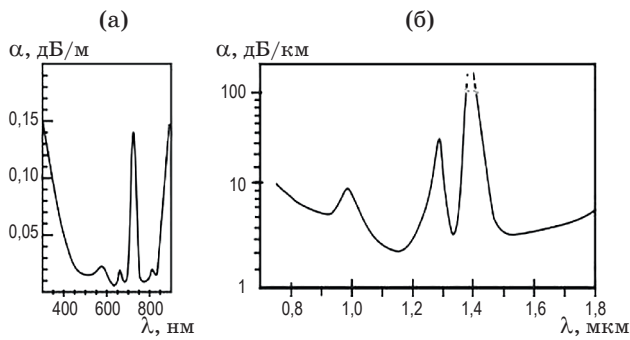


Рис. 4. Спектр оптических потерь в УФ и БИК световодах. (а) УФ световоды (стекло КУ-1), (б) БИК световоды (стекло КУВИ-1).

отражающей оболочки ($\text{SiO}_2\text{-F}$) – 220 мкм, внешний диаметр защитного покрытия – около 290 мкм, числовая апертура $NA = 0,30$, спектральные потери в диапазоне 0,7–1,6 мкм приведены на рис. 4б.

В качестве зондирующих волокон зонда, обеспечивающих подачу излучения лазерного диода (405 нм) к биообъекту для возбуждения флуоресценции (900–1100 нм), были использованы оптические волокна состава $\text{SiO}_2/\text{SiO}_2\text{-F}$ с содержанием гидроксил-ионов в сердцевине 1200–1300 ppm, работающие в ультрафиолетовом диапазоне спектра (световоды УФ типа) с металлическим (алюминий) защитным покрытием [8]. Геометрические размеры поперечного сечения зондирующего волокна такие же, как у детектирующего волокна, числовая апертура $NA = 0,22$. Высокое содержание гидроксил-ионов обеспечивает низкие оптические потери в диапазоне 180–650 нм (рис. 4а). Тонкий слой алюминия обеспечивает изоляцию зондирующих волокон зонда от детектирующих, что весьма существенно при анализе спектров люминесценции.

Отметим, что в спектральных исследованиях, в частности во флуоресцентной диагностике, практически всюду применяются оптические волокна с чисто кварцевой сердцевиной, так как это исключает появление нежелательных центров окраски при прохождении по ним излучения в ультрафиолетовом и видимом диапазоне спектра.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Выбор оптимальной конструкции сборки, обеспечивающей регистрацию слабого сигнала люминесценции, провели с помощью численного моделирования, разработанного в [9]. Учитывалось влияние количества волокон, их разделения на приёмные и зондирующие волокна, диаметров сердцевины и оболочки волокон, их числовой апертуры. Для внутреннего диаметра 1,65 мм дистального наконечника была выбрана трёхслойная гексагональная укладка, содержащая 7 зондирующих

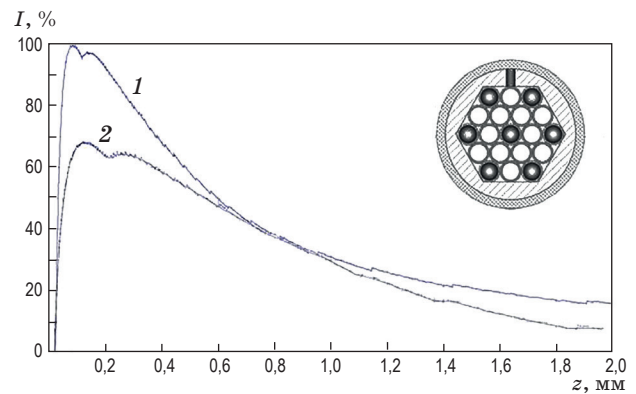


Рис. 5. Расчётная зависимость интенсивности люминесценции от числовой апертуры при изменении расстояния z между дистальным концом зонда и поверхностью биоткани для двух зондов со значением числовой апертуры NA ОВ 0,30 (1) и 0,22 (2).

На вставке приведено поперечное сечение гексагональной укладки волокон на дистальном конце зонда.

и 12 приёмных волокон (рис. 5, вставка). На этом же рисунке приведены рассчитанные кривые, иллюстрирующие зависимость чувствительности от числовой апертуры использованных волокон. Видно, что при расстоянии от дистального конца зонда до поверхности биоткани, приблизительно равном 0,2 мм, интенсивность сигнала люминесценции существенно возрастает.

Для онкофлуориметров ближнего ИК спектрального диапазона был изготовлен 19-ти жильный волоконно-оптический зонд, содержащий в своей конструкции 7 зондирующих УФ световодов (диаметр сердцевины — 200 мкм, диаметр светотражающей оболочки — 220 мкм, диаметр защитного покрытия — 290 мкм) с числовой апертурой, равной 0,22, для возбуждения флуоресценции излучением полупроводникового лазера с $\lambda = 405$ нм и 12 световодов БИК спектрального диапазона (БИК световоды) аналогичного состава и геометрии с апертурой 0,30 для детектирования флуоресценции. Упорядоченная структура волокон в зонде и применение зондирующих волокон с металлическим защитным покрытием обеспечивает максимальное соотношение сигнал/шум для флуоресцентного зонда с сечением, определяемым диаметром инструментального канала эндоскопа.

Отметим, что макет разработанного зонда был успешно апробирован в составе лазерно-волоконного флуориметра в клинике ГНЦ ФМБА «Лазерная медицина» и в РОНЦ им. Н.Н. Блохина при проведении процесса люминесцентной диагностики кожных новообразований в дерматологии. При этом минимальная доза диагностики вводимого препарата составила 10 микрограмм/кг веса биообъекта, что соответствует мировому уровню по чувствительности обнаружения фотосенсибилизатора в биотканях.

4. ВЫВОДЫ

1. Разработан 19-ти жильный высокоапертурный зонд для лазерно-волоконного флуориметра повышенной чувствительности, работающего в спектральном диапазоне 900–1100 нм.

2. Проведена успешная апробация данного зонда в составе лазерно-волоконного флуориметра

в клинике ГНЦ ФМБА «Лазерная медицина» и РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

3. Разработанный волоконно-оптический зонд может быть рекомендован к использованию в клинической практике для оснащения им флуориметров ближнего ИК спектрального диапазона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. М.: Издательство физико-математической литературы, 2010. 478 с.
2. Шилов И.П., Иванов А.В., Румянцев В.Д., Миронов А.Ф. Люминесцентная диагностика визуально и эндоскопически доступных опухолей на основе нефототоксичных иттербиевых комплексов порфиринов // Биофизические медицинские технологии / Под ред. Григорьева А.И., Владимирова Ю.А. М.: Макс Пресс, 2015. Т. 2. С. 110–145.
3. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике опухолей основных локализаций // Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т. 2. № 4. С. 45–56.
4. Bulgakova N.N., Kazachkina N.I., Sokolov V.V. et al. Local fluorescence spectroscopy and detection of malignancies using laser excitation at various wavelengths // Laser Physics. 2006. V. 16. № 5. P. 889–895.
5. Установка ЛЭСА-01-БИОСПЕК. [www. Biospec.ru](http://www.Biospec.ru).
6. Бабенко В.А., Кочмарев Л.Ю., Шилов И.П. Сверхвысокочастотный разряд волноводного плазмотрона для осаждения высокоапертурных структур на основе кварцевого стекла // Радиотехника и электроника. 2005. Т. 50. № 1. С. 100–107.
7. Замятин А.А., Маковецкий А.А., Шилов И.П. Кварц–кварцевые и кварц–полимерные силовые волоконные световоды с термопластичным защитным покрытием, наносимым непосредственно в процессе их вытяжки // Радиотехника и электроника. 2004. Т. 49. № 9. С. 1150–1152.
8. Бирюков А.С., Богатырев В.А., Хитун А.Г. Моделирование метода намораживания металлического покрытия на волоконные световоды // Журнал технической физики. 1997. Т. 67. № 1. С. 100–109.
9. Явелов И.С., Каплунов С.М., Даниелян Г.Л. Волоконно-оптические измерительные системы. Прикладные задачи. М.-Ижевск: Издательство Института компьютерных исследований, 2011. 304 с.