20

Возможность применения рентгеноконтрастных и магнитно-резонансных агентов для снижения рассеяния тканей ногтевого ложа человека

© П.А. Мольдон[1], М.К. Максимов[1], Ю.И. Сурков[2], А.Е. Луговцов[1], П.А. Тимошина[2], Ли Пенченг[3], А.В. Приезжев[1]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия
[2] Саратовский государственный университет, научно-исследовательский институт оптики и биофотоники, Саратов, Россия
[3] Хуачжунский университет науки и технологии, Ухань, Китай

e-mail: moldon.pavel@gmail.com

Поступила в редакцию 11.12.2024 г.
В окончательной редакции 13.12.2024 г.
Принята к публикации 07.04.2025 г.

Изучена возможность применения рентгеноконтрастных и магнитно-резонансных агентов, которые уже используются в клинической практике, для оптического просветления биологических тканей. Измерения степени оптического просветления ткани *in vivo* и оценка эффективности исследуемых агентов проводились в области ногтевого ложа пальца человека с помощью метода оптической когерентной томографии. Показано, что почти все использованные агенты эффективны для оптического просветления ткани в исследуемой области на определенных глубинах. Например, после применения магнитно-резонансного агента гадовист® коэффициент экстинкции зондирующего излучения уменьшается на $16 \pm 8\,\%$ на глубине от 0 до $50\,\mu$m. При применении рентгеноконтрастного агента визипак® совместно с полипропиленгликолем снижение коэффициента экстинкции составило $30 \pm 13\,\%$ для той же глубины. Результаты работы позволяют расширить область применения рентгеноконтрастных и магнитно-резонансных веществ для оптического просветления тканей и визуализации капилляров.

Ключевые слова: оптическое просветление, рентгеноконтрастные агенты, магнитно-резонансные агенты, оптическая когерентная томография, коэффициент экстинкции.

DOI: 10.61011/OS.2025.05.60788.24-25

1. Введение

Оптические методы изучения биологических тканей и органов получили широкое распространение за последние 20 лет. Основным фактором, ограничивающим их применение, является высокое светорассеяние и поглощение света биологическими тканями [1,2]. Для преодоления этих ограничений и увеличения как контрастности неинвазивной визуализации подкожных структур (например, капилляров), так и глубины проникновения видимого и ближнего инфракрасного излучения в биологические ткани используются различные методы, в частности оптическое просветление [3]. Вещества, используемые для этой цели (глицерин, глюкоза и т.д.), называются оптическими просветляющими агентами (ОПА). Механизм оптического просветления основан на диффузном проникновении ОПА в глубокие слои тканей, в результате чего снижается контраст относительного показателя преломления между светорассеивающими оптическими неоднородностями в ткани. Это приводит к уменьшению многократного рассеяния света, что делает ткани оптически более однородными и прозрачными [4]. Как следствие, увеличивается глубина проникновения света (зондирующего излучения) и возрастает разрешающая способность методов визуализации, например, метода цифровой капилляроскопии для визуализации терминальных капилляров в области ногтевого ложа человека *in vivo* [5]. Кроме того, нанесение ОПА на поверхность ткани (кожи) может снизить ее коэффициент отражения, что также способствует визуализации более глубоких слоев исследуемого объекта. В настоящее время в клинической практике широко используются магнитно-резонансные (МР) агенты для увеличения контрастности МРТ снимков, получаемых в результате диагностики пациентов. Данные агенты, например магневист® и гадовист®, вводятся внутривенно [6]. Для улучшения контрастности рентгеновских снимков используются рентгеноконтрастные (РК) агенты, например используемые в данной работе визипак®, омнипак® и аккупак®. Принцип работы данных веществ основан на том, что находящиеся в их составе атомы йода сильнее поглощают рентгеновское излучение [7]. Вследствие этого повышается контраст между тканью, содержащей и не содержащей агент. Эти препараты потенциально могут применяться не только для МРТ и рентгеновской диа-

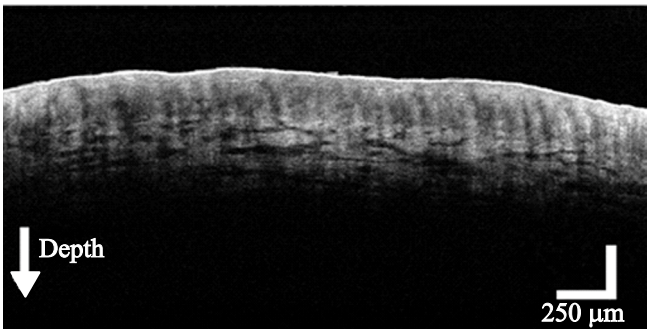


Рис. 1. Типичное двухмерное изображение участка кожи ногтевого ложа человека в срезе по глубине, полученное с помощью ОКТ.

гностики, но и для улучшения оптической визуализации тканей вследствие уменьшения рассеяния света.

Целью данной работы было изучение возможности применения МР и РК агентов, которые уже используются в клинической практике, для улучшения визуализации подповерхностных структур ткани пальца человека *in vivo*. Измерения проводились в области ногтевого ложа с помощью метода оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материалы и методы

В работе использовались шесть различных веществ и их смеси, включая магневист® (гадопентетат димеглюмина, мол. масса 938.02 g/mol, 0.5 mmol/ml, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Германия), гадовист (гадобутрол, мол. масса 604.72 g/mol, 1.0 mmol/ml, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Германия), смесь визипака® (йодиксанол 1550 g/mol, GE HEALTHCARE, AS, Норвегия) 90 % и диметилсульфоксида 10 % (DMSO), смесь визипака® 40 % и полипропиленгликоля 400 60 %, аккупака® (йогексол, мол. масса 821.14 g/mol, GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG, Германия) и раствор, состоящий из визипака® 54 %, DMSO — 10 %, полипропиленгликоль 400 — 36 %. Вещества DMSO и полипропиленгликоль уже используются в качестве ОПА. Они были добавлены к визипаку® с целью проверки возможности усиления его просветляющей способности, показанной в работе [5]. В дальнейшем все используемые вещества будут именоваться как ОПА. Оценка эффективности просветления ОПА в области ногтевого ложа человека *in vivo* проводилась с помощью метода ОКТ путем расчета коэффициента экстинкции при распространении света вглубь ткани. Чем меньше коэффициент экстинкции, тем больше зондирующего излучения будет проникать на большие глубины. Каждый ОПА был нанесен на ногтевое ложе шести здоровых добровольцев на расстоянии два миллиметра от эпонихия. Для каждого пальца использовался только один ОПА. Перед экспериментами все пальцы были вымыты обычным мылом. Каждый ОПА наносился на область ногтевого ложа с помощью пипетки. Получение изображения исследуемой области с помощью ОКТ проводилось перед нанесением ОПА на кожу, сразу после нанесения и затем через 5 min в течение 15 min. После каждого акта ОКТ-визуализации на область нанесения агента накладывали тканевый аппликатор, смоченный ОПА, чтобы предотвратить высыхание. Перед записью изображений остатки ОПА аккуратно удалялись стерильной салфеткой. Сразу после записи ОПА повторно наносился на область изменения. Визуализация исследуемой области происходила с помощью оптического когерентного томографа GAN930V2-BU (Thorlabs, США) (длина волны 930 ± 5 nm, аксиальное и латеральное разрешение 5.34 и 7.32 μm соответственно) [5]. В начале каждого пятиминутного промежутка времени для усреднения проводилось по пять ОКТ-записей для трех областей, расположенных на расстоянии не более 500 μm друг от друга.

Для реконструкции коэффициента затухания с глубинным разрешением использовался метод, описанный в работе [8], с учетом предложений по оптимизации из исследования [9]. Также предварительно учитывалось влияние аксиальной функции рассеяния точки (АФРТ), описанной в [10,11].

Адекватная оценка оптических свойств образцов методом оптической когерентной томографии (ОКТ) требует учета влияния функции рассеяния осевой точки $h(z)$, обусловленной характеристиками оптической системы. Глубинный профиль амплитуды сигнала ОКТ ($i_s(z)$) описывается следующим выражением:

$$i_s(z)^2 \sim R_s(z) = h(z)\exp(-2\mu_t z), \tag{1}$$

где $R_s(z)$ — коэффициент отражения образца на оптической оси как функция глубины z, $h(z)$ — функция рассеяния осевой точки, $\mu_t(z)$ — коэффициент экстинкции.

Для описания аксиальной функции рассеяния точки в контексте ОКТ была предложена и апробирована функция [11]:

$$h(d) = \frac{1}{\left(\frac{d}{z_i}\right)^2 + 1}, \tag{2}$$

где d — расстояние отражающего объекта до положения фокальной плоскости, z_i — длина Релея в i-м слое образца.

Длина Релея вычисляется по формуле:

$$z_i = \frac{\pi n \omega_i^2}{\lambda_0}, \tag{3}$$

где n — групповой показатель преломления образца, ω_i — радиус перетяжки в фокусе (латеральное разрешение ОКТ), λ_0 — центральная длина волны зондирующего излучения ОКТ.

Для восстановления глубинного профиля коэффициента отражения образца использовались уравнения (1)–(3). Значение длины Релея z_i рассчитывалось с

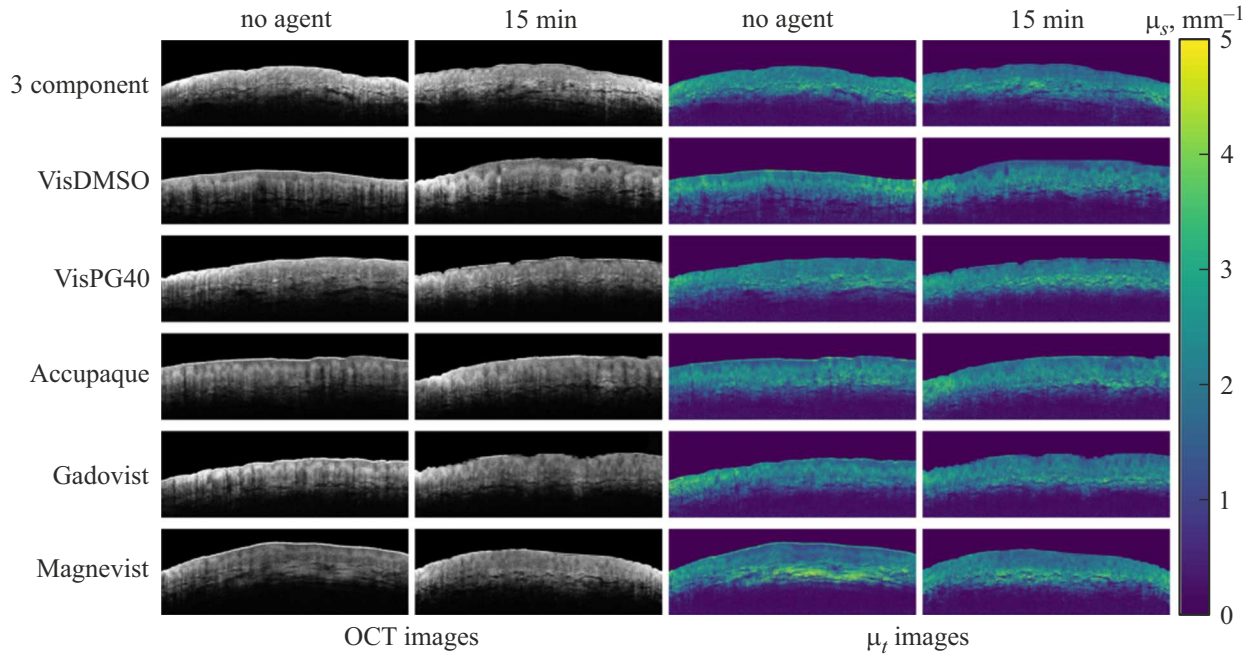


Рис. 2. ОКТ-изображения (левая часть) и карты коэффициента экстинкции (μ_t) (правая часть) для различных ОПА: трехкомпонентный раствор (3Component), VisDMSO (90 % визипак®, 10 % DMSO), VisPG40 (40 % визипак®, 60 % полипропиленгликоль), Accupaque, Gadovist и Magnevist. Показаны результаты до нанесения агента (no agent) и через 15 min после нанесения (15 min). Карты μ_t визуализируют пространственное распределение коэффициента экстинкции.

использованием уравнения (3), где показатель преломления образца принимался равным $n = 1.41$.

Для реконструкции глубинного профиля коэффициента экстинкции $\mu_t(z)$ с учетом дискретности сигнала применялось уравнение из [9]:

$$\mu_t(i) = \frac{I(i)}{2\Delta \sum\limits_{i+1}^{N} I(i)},$$

где Δ — размер пикселя, $I(i)$ — интенсивность ОКТ сигнала i-го пикселя, N — количество пикселей в осевом направлении.

Эффективность оптического просветления оценивалась на основе изменений коэффициента экстинкции, усредненного по глубине в коже ногтевого ложа в диапазонах 0–50, 100–200, 300–400 μm и рассчитанного по двухмерным ОКТ-изображениям (рис. 1).

Результаты и обсуждение

На рис. 2 представлены результаты исследования влияния различных (ОПА) на ткани ногтевого ложа человека. ОКТ-изображения участка ткани, полученные до нанесения агента (no agent) и спустя 15 min после его нанесения. Изображения демонстрируют изменение структуры тканей в ответ на применение различных ОПА. Карты коэффициента затухания (μ_t), рассчитанные для тех же временных точек. Эти карты визуализируют пространственное распределение изменений коэффициента экстинкции, что позволяет количественно оценить снижение рассеяния света. Наиболее выраженное снижение коэффициента экстинкции наблюдается при использовании трехкомпонентного раствора (3Component) и смеси визипака с пропиленгликолем (VisPG40). Меньший эффект просветления наблюдается для магнетовиста и гадовиста, что подтверждается менее выраженным изменением карт коэффициента затухания. Карты μ_t-коэффициента на правой стороне рисунка показывают, что эффективность просветления наиболее заметна в поверхностных слоях тканей (0–50 μm).

На рис. 3–5 представлены коэффициенты экстинкции, нормированные на исходное значение до нанесения ОПА, рассчитанные и усредненные для глубин в диапазонах 0–50, 100–200, 300–400 μm ногтевого ложа, в зависимости от типа использованных ОПА и времени, прошедшего после их нанесения. Данные разделены для ОПА с РК веществами и с МР веществами. Эффект оптического просветления для диапазона глубин 0–50 μm можно наблюдать на рис. 3. Наибольшую эффективность просветления показали растворы визипака® и полипропиленглиголя, а также трехкомпонентный раствор. Снижение относительно начальных значений составило 30 ± 13 % и 32 ± 18 % соответственно на 15-й min измерения. Аккупак® показал результат хуже, снижение составило 16 ± 10 %. Для МР веществ эффект просветления наблюдается слабее. Так, по прошествии 15 min с нанесения вещества коэффициент экстинкции упал на

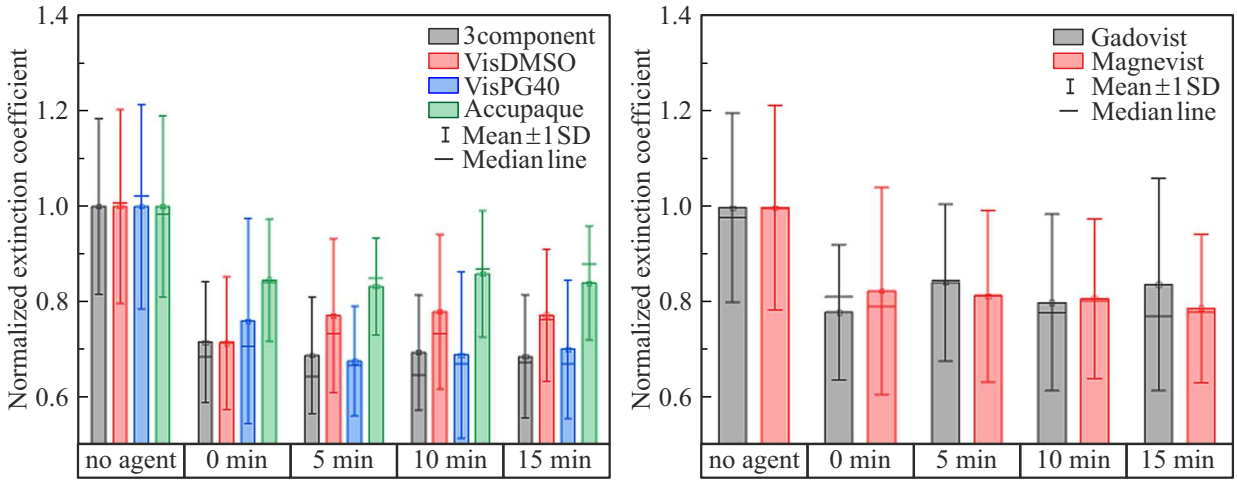


Рис. 3. Зависимости коэффициентов экстинкции от времени после нанесения ОПА в моменты 0 и через 5, 10 и 15 min соответственно, усредненных в диапазоне глубин 0–50 μm для ОПА с РК веществами (слева) и для МР агентов (справа). VisDMSO — смесь визипака® 90 % и DMSO 10 %, VisPG40 — смесь визипака® 40 % и полипропиленгликоля 400 60 %, 3Component — раствор, состоящий из визипака® 54 %, DMSO 10 %, полипропиленгликоля 36 %. No agent — до нанесения ОПА, 0 min — измерение сразу после нанесения ОПА. SD — стандартное отклонение.

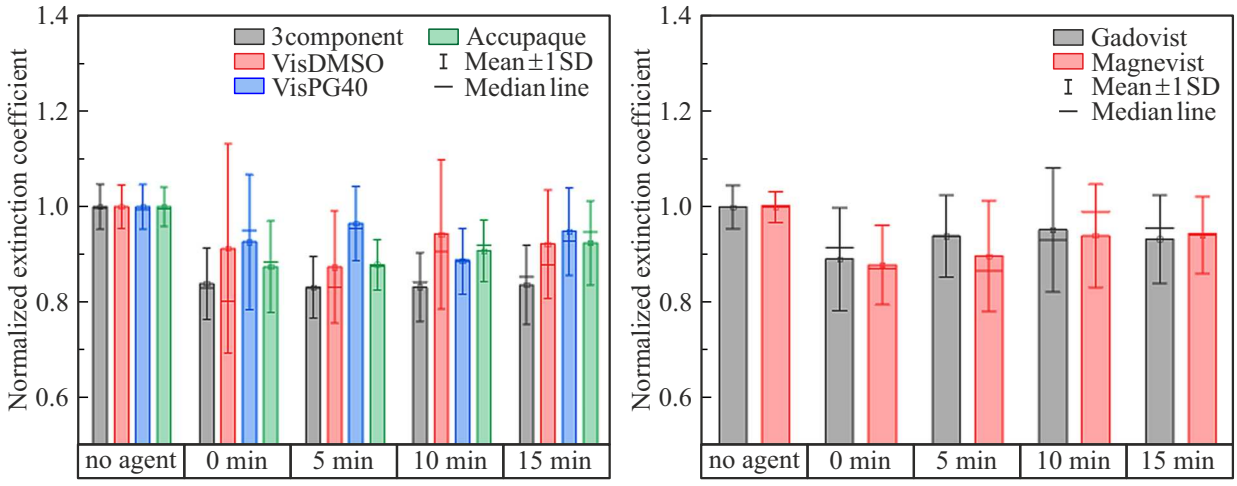


Рис. 4. Зависимости коэффициентов экстинкции от времени после нанесения ОПА в моменты 0 и через 5, 10 и 15 min соответственно, усредненных в диапазоне глубин 100–200 μm для ОПА с РК веществами (слева) и для МР агентов (справа). VisDMSO — смесь визипака® 90 % и DMSO 10 %, VisPG40 — смесь визипака® 40 % и полипропиленгликоля 400 60 %, 3Component — раствор, состоящий из визипака® 54 %, DMSO 10 %, полипропиленгликоля 36 %. No agent — до нанесения ОПА, 0 min — измерение сразу после нанесения ОПА. SD — стандартное отклонение.

16 ± 8 % при использовании гадовиста® и 20 ± 15 % при использовании магневиста®.

Результаты снижения коэффициента экстинкции для диапазона глубин в 100–200 μm представлены на рис. 4. Наибольшее снижение коэффициента экстинкции наблюдается при использовании трехкомпонентного раствора (16 ± 7 %). Остальные образцы с визипаком® и аккупак® снижают коэффициент экстинкции на 7 ± 5 %. Магневист® и гадовист® демонстрируют схожее снижение на 8 ± 6 %. Было показано, что на глубинах 300–400 μm эффект оптического просветления отсутствует (рис. 5). Мы полагаем, что отсутствие эффекта просветления для обоих групп использованных веществ в данном диапазоне обусловлено отсутствием проникновения использованного вещества на данные глубины.

Заключение

Выбранные вещества снижают коэффициент экстинкции ткани в области ногтевого ложа человека, а значит, эффективны для оптического просветления. Наибольший эффект просветления наблюдается для диапазона глубин 0–50 μm. Это означает, что их можно использовать

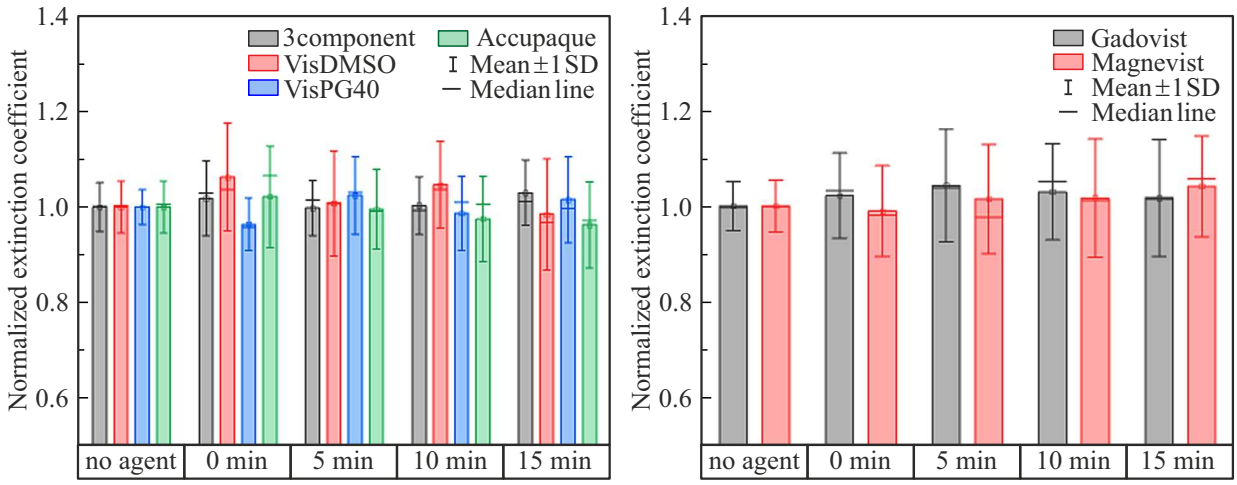


Рис. 5. Зависимости коэффициентов экстинкции от времени после нанесения ОПА в моменты 0 и через 5, 10 и 15 min соответственно, усредненных в диапазоне глубин 300–400 μm для ОПА с рентгеноконтрастными веществами (слева) и для МР агентов (справа). VisDMSO — смесь визипака® 90 % и DMSO 10 %, VisPG40 — смесь визипака® 40 % и полипропиленгликоля 400 60 %, 3Component — раствор, состоящий из визипака® 54 %, DMSO 10 %, полипропиленгликоля 36 %. No agent — до нанесения ОПА, 0 min — измерение сразу после нанесения ОПА. SD — стандартное отклонение.

для визуализации капилляров ногтевого ложа методом цифровой капилляроскопии, который визуализирует капилляры с данных глубин [12]. Однако МР средства оказались менее эффективными по сравнению с растворами РК агента визипака®. Наиболее эффективным ОПА для усиления проникновения света в ткани оказался трехкомпонентный раствор, состоящий из визипака® на 54 %, DMSO на 10 % и полипропиленгликоля на 36 %. Мы предполагаем, что эффект оптического просветления также связан с эффектом дегидратации исследуемой ткани. В результате этого процесса рассеивающие центры располагаются более компактно, что уменьшает многократное рассеяние света [3].

Соблюдение этических стандартов

Все добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в эксперименте. Эксперименты с участием людей одобрены локальной этической комиссией МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова № 6/23 от 16.10.2023.

Финансирование работы

Выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-45-00027.

Конфликт интересов

У авторов нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] D.K. Tuchina, I.G. Meerovich, O.A. Sindeeva, V.V. Zherdeva, A.P. Savitsky, A.A.J. Bogdanov, V.V. Tuchin. J. Biophotonics, **13** (11), e201960249 (2020). DOI: 10.1002/jbio.201960249
[2] O. Hamdy, R.J. Abdelazeem. Public Heal. Int., **2** (1), 13 (2020). DOI: 10.14302/issn.2641-4538.jphi-19-3132
[3] L. Oliveira, V.V. Tuchin. *Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging* (CRC press, USA, 2019), p. 107–138. DOI: 10.1201/9781003025252
[4] T. Yu, J. Zhu, D. Li, D. Zhu. iScience, **24** (3), 102178 (2021). DOI: 10.1016/j.isci.2021.102178
[5] P.A. Moldon, P.B. Ermolinskiy, A.E. Lugovtsov, P.A. Timoshina, E.N. Lazareva, Y.I. Surkov, Y.I. Gurfinkel, V.V. Tuchin, A.V. Priezzhev. J. Biophotonics, e202300524 (2024). DOI: 10.1002/jbio.202300524
[6] G. Morana, C. Cugini, G. Scatto, R. Zanato, M. Fusaro, A. Dorigo. Cancer imaging Off. Publ. Int. Cancer Imaging Soc., **13** (3), 350 (2013). DOI: 10.1102/1470-7330.2013.9018
[7] T.J. Barrs. Am. J. Heal. Pharm., **62** (19), 2026 (2005). DOI: 10.2146/ajhp040321
[8] K. Vermeer, J. Mo, J. Weda, H. Lemij, J. Boer. Biomed. Opt. Express, **5** (1), 322 (2013). DOI: 10.1364/BOE.5.000322
[9] J. Liu, N. Ding, Y. Yu, X. Yuan, S. Luo, J. Luan, Y. Zhao, Y. Wang, Z. Ma. J. Biomed. Opt., **24** (3), 1 (2019). DOI: 10.1117/1.JBO.24.3.035002
[10] G.T. Smith, N. Dwork, D. O'Connor, U. Sikora, K.L. Lurie, J.M. Pauly, A.K. Ellerbee. IEEE Trans. Med. Imaging, **34** (12), 2592 (2015). DOI: 10.1109/TMI.2015.2450197
[11] T.G. van Leeuwen, D.J. Faber, M.C. Aalders. IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron., **9** (2), 227 (2003). DOI: 10.1109/JSTQE.2003.813299
[12] A.E. Lugovtsov, Y.I. Gurfinkel, P.B. Ermolinskiy, A.I. Maslyanitsina, L.I. Dyachuk, A.V. Priezzhev. Biomed. Opt. Express, **10** (8), 3974 (2019). DOI: 10.1364/BOE.10.003974