

ДОСЛІДЖЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ОПТОЕЛЕКТРОННИХ ЕЛЕМЕНТІВ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЗМІН ОПТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ ПІСЛЯ ФОТОФЕРЕЗУ

© Готра З.Ю., Кожухар О.Т., Скіра М.С., Косий Є.Р., 2010

Представлено результати експериментальних досліджень стосовно визначення перспектив і можливостей впровадження методу та запропонованої структури контролю крові в технології фотоферезу.

The experimental results concerning the definition for of perspective and possibilities of method and offered structure of blood control in technology of photopheres are given.

Вступ. Фотоферез є сучасною нанотехнологією крові і використовується для лікування таких важко виліковуваних хвороб, як Т-клітинна лімфома шкіри та псоріаз, що вважаються передраковими станами. У сучасній медичній літературі [1] розглянуто особливості загальної картини крові в цієї категорії хворих. Було встановлено, що перебіг захворювань супроводжується зростанням швидкості осідання еритроцитів, зниженням гемоглобіну, зростанням вмісту лейкоцитів, злоякісним переродженням лімфоїдних клітин та відхиленням біохімічних та імунологічних показників крові. В усіх хворих перед початком лікування відзначено істотно знижений рівень проліферативної активності лімфоцитів периферичної крові, що пов'язано із ослабленням клітинної ланки імунітету. Встановлено, що для переважної більшості хворих характерним є знижений вміст Т-супресорів і підвищений вміст Т-хелперів. Загальною закономірністю патологічного процесу є зростання активності ферментів катаболізму вуглеводів та анаболізму білків і нуклеїнових кислот, що є критерієм оцінки ефективності лікування.

За даними [2] застосування *per os* 8-метоксипсоларену – фотосенсибілізатора, здатного ковалентно приєднуватись до ДНК і після його активації УФА за достатньо високих доз, сприяє пошкодженню генома перероджених Т-лімфоцитів і викликає їх загибель. Отже, фотореакції псоларенів діють на імунну систему, зокрема на Т-клітинну ланку імунітету.

Наші дослідження [3–6] виявили, що внаслідок лікувального ультрафіолетового опромінення, в тому числі з додаванням фотосенсибілізатора, відбуваються повторювані зміни оптичних характеристик крові в певних смугах спектра. Ця закономірність і визначені смуги спектра можуть бути використані для контролю якості проведення фотоферезу із можливістю вчасного втручання в процес лікування для корегування режимів опромінення. Проблемаю розвитку фотоферезу та інших подібних фотомедичних технологій є відсутність контролю за перебігом лікування, зокрема якістю проведення сеансу лікувального опромінення, принаймні його достатності щодо потрібних змін крові пацієнта.

Основним завданням цієї роботи було визначення вимог до характеристик елементів та структури контролю якості проведення фотоферезу, аналізу їх можливостей та розроблення рекомендацій щодо їх оптимального вибору з метою розроблення на цій основі сумісного з апаратурою фотоферезу пристрою безконтактного контролю і впровадження новітніх гематологічних технологій. Однією з проблем під час розв'язання цієї задачі є обмеженість номенклатури промислових типів електронних компонентів, зокрема, світловипромінювальних діодів (СВД) [7] та фотоприймачів (ФП) [8], а також посудин для крові (кювет, або т. зв.

контакторів). Передусім це стосується відповідності їх спектральних характеристик визначеним спектральним смугам. Беручи до уваги недостатність, а в окремих випадках – відсутність інформації стосовно формулювання зазначених вище вимог, порівняльному аналізу відповідності їм існуючих складових, рекомендацій щодо їх вибору та експериментальної перевірки відповідності, постановка і розв’язання цієї задачі є важливим і актуальним завданням.

Вимоги до структури та складових, методика і техніка експерименту. Структура оптоелектронного елемента контролю повинна складатися, як мінімум, з двох частин – випромінювальної 2 та сенсорної 6 (рис. 1). Випромінювальна частина являє собою матрицю різнокольорових СВД 1 (у наведеному на рис. 1 прикладі – чотириколірну матрицю), а в сенсорній – розташований ФП 5 з допоміжними електронними елементами з функціями підсилення, налаштування, корегування тощо. СВД розташовано з можливістю забезпечення якомога більшого, і за можливості, рівнозначного потрапляння їх світлових потоків на ФП.

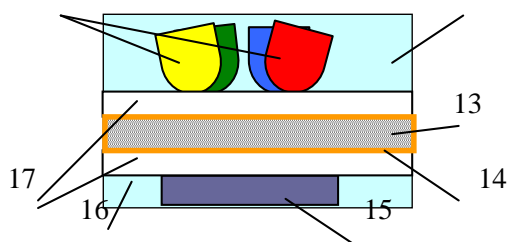


Рис. 1. Структура оптоелектронного елемента: 1 – СВД матриця; 2 – випромінювальна частина; 3 – кювета; 4 – стінка кювети; 5 – фотоприймач; 6 – сенсорна частина; 7 – проміжок повітря

Для наведеної чотириколірної матриці бажано застосовувати СВД синього, зеленого, жовтого та червоного кольорів, що створюють світлові потоки в ділянках спектра, які є найближчими до визначених вище, відповідно 450...485; 510...565; 580...630 та 625...710 нм. Потужність кожного із СВД повинна бути достатньою для забезпечення необхідних стосовно чутливості ФП світлових потоків після їх проходження крізь кювету з кров’ю та повітряний проміжок і, при цьому не спричиняти побічних ефектів, насамперед нагрівання кювети. Згідно з цими критеріями, потужність випромінювання кожного із СВД не має бути меншою за 30 мВт і не перевищувати 150 мкВт. Враховуючи геометричні обмеження апарата фотоферезу та кювети, розміри СВД не мають перевищувати 4 мм, а корисний кут випромінювання для найбільшого зосередження світлового потоку на кювету та ФП не повинен виходити за межі 60°.

ФП повинен мати спектр чутливості на ділянці 450...720 нм, а діаметр його та товщина, з урахуванням розмірів кювети та місця її розташування в апараті фотоферезу, не повинні перевищувати відповідно 20 та 7 мм. Для забезпечення режиму роботи апарата, для якого має бути встановлено пристрій контролю та безпеки медичного персоналу, який проводить фотоферез, робоча напруга ФП не повинна перевищувати 30 В. За умов проведення цієї технології, зокрема, враховуючи наявність зовнішнього освітлення, для ФП є обмеження щодо верхньої границі темного струму, яка має становити 50 мкА. Розташування ФП повинно забезпечувати максимальне охоплення ним світлового потоку, що падає на його приймальну поверхню, пройденого від СВД крізь кювету з кров’ю та повітряний проміжок. Розміри ФП обмежені, з одного боку, розмірами кювети та габаритами місця розташування її в апараті фотоферезу, а з іншого, – можливістю максимального прийняття світлових потоків від усіх СВД. Враховуючи ці обмеження, діаметр і висота ФП із врахуванням довжини електродів повинні бути в межах відповідно 15...25 і 3...6 мм.

Кювета має бути оптично прозорою для видимого діапазону довжин хвиль та геометрично правильної форми. Остання вимога стосується забезпечення в кюветі ламінарного режиму потоку крові та виключення збурень, а тим більше переходу до турбулентного режиму, що заважає лікуванню та спотворює характеристики світлопропускання. Розміри кювети мають відповідати

габаритам місця розташування в апараті фотоферезу, наприклад, для найрозповсюдженішого в гематологічних технологіях типу «Ізольда» вони не мають перевищувати 165x25x3 мм. Товщина стінок кювети не має бути меншою від 1 мм для забезпечення механічної міцності, збереження форми і не перевищувати 2 мм для стабільності оптичних характеристик, передусім світлопропускання. Кювета повинна бути розташована між випромінювальною та сенсорною частинами, не створюючи при цьому перешкод у проведенні усіх етапів технології фотоферезу.

Світлові потоки від кожного з СВД, проходячи через кювету з кров'ю, потрапляють на ФП 5 сенсорної частини 6. Сенсорна частина включає в себе, крім фотоприймача (фотоприймачів), електронні елементи додаткових функцій – попереднього підсилення сигналу ФП, електричного живлення та вимірювання потужності оптичного випромінювання. Така структура дає можливість порівняння оптичних характеристик рухомої крові на початку і в кінці дії фотоферезу у проміжній ділянці кювети між двома встановленими на її кінцях однаковими оптоелектронними елементами.

Для перевірки правильності вибору типів і характеристик складових випромінювальної частини – СВД блока були проведені експериментальні дослідження значної кількості СВД із спектрами, близькими до вищевизначених спектральних ділянок. Спектральні характеристики вибраних СВД досліджували спектрофотометричним методом. Дослідження проводили за допомогою монохроматора, попередньо каліброваного за спектрами зразкових джерел випромінювання – теплових світловимірювальних та за спектральними лініями 404.7, 365, 312.2, 302.6 нм зразкових ультрафіолетових джерел типу ДРТ. До складу експериментальної схеми (рис. 2) входив вимірювач потужності оптичного випромінювання 1 зі штатною фотоприймальною головкою 2, діапазон довжин хвиль якої становить від 250 до 1100 нм. Для додаткового зосередження потоку випромінювання СВД 5 було передбачене застосування фокусувальної лінзи 4.

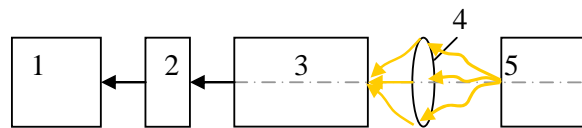


Рис. 2. Схема дослідження СВД: 1 – вимірювач потужності оптичного випромінювання; 2 – фотоприймальна головка; 3 – монохроматор, 4 – фокусувальна лінза; 5 – СВД

Світловий потік СВД через фокусувальну лінзу 4 спрямовували на вхід монохроматора 3, на виході якого була встановлена фотоприймальна головка 2 вимірювача потужності оптичного випромінювання 1.

Дослідження спектральних характеристик пропускання складовими запропонованої структури контролю на основі чотириколірної матриці проводилися спектрофотометричним методом за допомогою монохроматора. Експериментальний оптоелектронний елемент (рис. 3), що являв собою прототип елемента як частини структури контролю, становили 4 вибрані за вимогами з боку визначених спектральних ділянок СВД 1 – синій, зелений, жовтий і червоний, а нормований за спектром білий СВД, який розташовували посередині випромінювальної частини 2, виконував роль тестового. Основою сенсорної частини 5 був вибраний за попередніми вимогами ФП, яким може бути кремнієвий фотодіод з найвищою спектральною чутливістю в області довжин хвиль 400...980 нм. Тип і розташування ФП у сенсорній частині дають можливість одержувати сигнали про зміни інтенсивності випромінювання після його проходження через вибраний об'єкт від кожного з СВД.

У відповідному проміжку 3 між частинами 2 і 5 встановлювали вибрану зі стандартних гематологічних зразків плоску тонкостінну кювету, для заповнення якої застосовували кров пацієнтів з нормальними імунологічними і біохімічними показниками. Вибрана стандартна медична кювета або, як її ще називають у гематологічних технологіях, контактор, виконана з нетоксичного оптично прозорого поліетилену і має товщину стінок 1 мм. Повітряні прошарки між СВД, кюветою та ФП утворюють проміжок завтовшки 1 мм.

Для більшості дослідів використовували лише частину макета 2, оскільки в схемі експерименту була застосована фотоприймальна головка вимірювача оптичної потужності, яка була розміщена у місці розташування сенсорної частини.

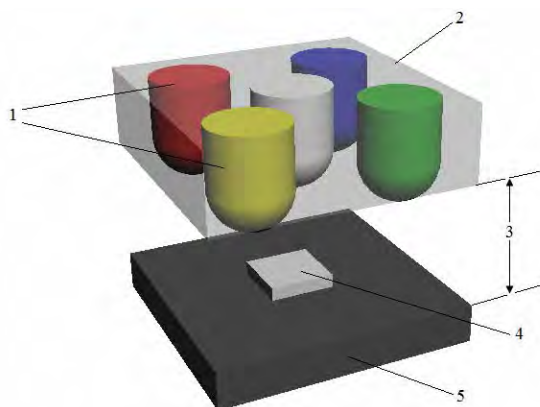


Рис. 3. Експериментальний оптоелектронний елемент: 1 –СВД; 2 –випромінювальна частина; 3 – місце розташування кювети; 4 –ФП; 5 –сенсорна частина

Схема експерименту (рис. 4) складалася зі світловипромінювального блока (СВД блока) 1 та фотоприймального блока 3, кювети з кров'ю 2, підсилювача 4 та вимірювача 5 сигналу фотоприймального блока, світлозахисної оболонки оптоелектронного елемента 6, комутатора СВД 7, блока електричного живлення 8. Схема дала змогу проводити дослідження залежностей інтенсивності електричних сигналів, одержаних від фотоприймального блока 3 під час проходження світлового потоку від кожного СВД через задані в експерименті об'єкти. Ними були: стандартна ємкість з певним об'ємом крові здорової людини, порожня ємкість і проміжок повітря з розмірами ємкості для крові.

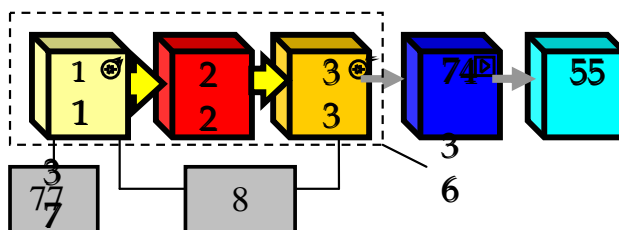


Рис. 4. Схема експерименту: 1 – СВД-блок; 2 – кювета з кров'ю; 3 – фотоприймальний блок; 4 – підсилювач сигналу фотоприймального блока; 5 – вимірювач сигналу фотоприймального блока; 6 – світлозахисна оболонка оптоелектронного елемента; 7 – комутатор СВД; 8 – блок електричного живлення

Електричне живлення СВД і ФП здійснювалось через регульовані баластні резистори. До схеми увімкнення ФП входили підсилювач та вимірювач амплітуди сигналу ФП. Для перемикання СВД різних спектрів було застосовано електронний комутатор. Для контролю режимів роботи СВД і ФП були передбачені відповідні вимірювачі струму та напруги. Сигнали ФП після підсилення потрапляли до вимірювача фотоструму 5.

Для виключення непередбаченого впливу сторонніх джерел випромінювання оптоелектронний елемент розташовували у світлозахисній оболонці 6.

Для врахування впливу спектральних характеристик світлопропускання та світловідбивання матеріалом кювети були проведені контрольні дослідження проходження випромінювання вибраних СВД окремо через порожню кювету, вибраний за розмірами проміжок повітря та кювету з кров'ю здорової людини.

Випромінювання видимого діапазону довжин хвиль, що покладено в основу контролю змін спектральних характеристик крові, має пройти двічі через стінки кювети, що повинно бути враховано у розробках і вимагає експериментальної перевірки.

Результати та їх обговорення. Результати досліджень спектрів окремих СВД, що після порівняльного аналізу були вибрані як рекомендовані для побудови елементів структури контролю, показано на рис. 5. Значення інтенсивності випромінювання I на графіку спектральних характеристиках $I(\lambda)$ для чотирьох СВД приведено як відношення значення I для цієї довжини хвилі до максимального $I = \frac{I_{\lambda}}{I_{\lambda \max}}$.

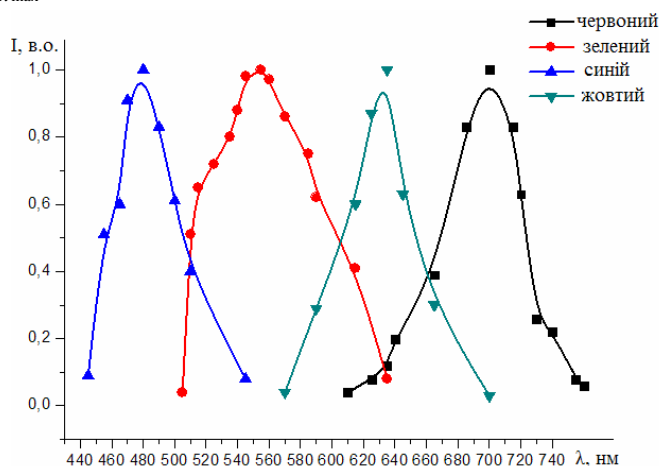


Рис. 5. Експериментальні спектральні характеристики рекомендованих СВД

Результати, одержані з використанням випромінювальної частини на основі вибраних СВД для різних об'єктів, що застосовують у фотоферезі, показано на рис. 6.

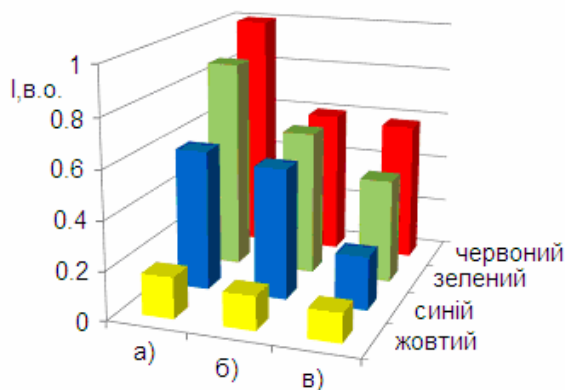


Рис. 6. Значення інтенсивності випромінювання на виході: а – проміжку повітря; б – порожньої кювети; в – кювети з кров'ю для вибраних СВД

З отриманих характеристик можна оцінити зміни інтенсивності випромінювання від вибраних СВД, яке пройшло крізь повітряний проміжок, порожню кювету та кювету з кров'ю. Так, кювета з кров'ю зменшує інтенсивності випромінювання для жовтого СВД на 29, синього – 62, зеленого – 51, червоного – 42, а порожня кювета – для жовтого – 18, синього – 7, зеленого – 33, червоного – 38 %, що є усередненими результатами для багатьох вимірювань. Оскільки складові крові характеризуються певними кольорами, зміни в їх вмісті вносять зазначені вище зміни спектрів. Так, наприклад, спектри еритроцитів і тромбоцити знаходяться в червоній області, спектр плазми – ближче до жовтої, а лейкоцити – до фіолетово-синьої.

За одержаними значеннями інтенсивностей випромінювання для вибраних СВД після проходження їх світлових потоків крізь вищезгадані об'єкти визначали світлопропускання для СВД кожного кольору. Значення коефіцієнтів світлопропускання наведено в таблиці. Для крові здорових людей вони оцінювались із врахуванням світлопропускання кювети та повітряного проміжку.

Одержані результати дали можливість оцінити вплив на світлопропускання порожньої та кровонаповненої кювети, а також повітря навколо кювети, що необхідно для подальшої реалізації структури контролю.

Значення коефіцієнтів світлопропускання для крові

Колір СВД	Синій	Зелений	Жовтий	Червоний
Коефіцієнт світлопропускання	0,4	0,72	0,86	0,97

За даними таблиці найбільший коефіцієнт світлопропускання крові спостерігається на червоно-зеленій ділянці спектра довжин хвиль, що підтверджують результати попередніх досліджень.

Для остаточного вибору компонентів запропонованої системи контролю на основі одержаних результатів можна вважати, що промислові СВД типу LED330DG з максимумами спектральних характеристик 705, 630, 550 та 465 нм, корисним кутом випромінювання 30°, діаметром 3 мм та потужністю випромінювання 120 мкВт відповідають сформульованим вище вимогам. Для сенсорної частини може бути застосований широкоспектральний промисловий фотодіод типу ФД-24 з необхідною для стійкої роботи системи контролю чутливістю в області довжин хвиль 400–1100 нм, робочою напругою 27 В, темновим струмом 27 мкА, розмірами 19,6x6,5мм.

Зі стандартних гематологічних кювет для застосування у найрозповсюдженішого в гематологічних технологіях апараті «Ізольда» була вибрана кювета з нетоксичного оптично прозорого поліетилену з товщиною стінок 1 мм і внутрішнім об'ємом 162x23x1 мм.

Отже, завдяки формулюванню вимог до складових запропонованої структури контролю якості проведення фотоферезу, аналізу можливостей сучасних промислових компонентів щодо відповідності цим вимогам і реалізації структури та її експериментальній перевірці з урахуванням впливу додаткових компонент і розробленням рекомендацій щодо вибору усіх складових стає досить реальним застосування нового способу оптоелектронного контролю лікування Т-клітинної лімфоми шкіри та псоріазу методом і апаратурою фотоферезу. У такий спосіб можливо не лише контролювати ефективність лікування, але й стадію захворювання, що сприятиме оптимальному вибору методу.

Оскільки під час лікування фотоферезом відбуваються кількісні та якісні зміни імунно-фенотипу Т-лімфоцитів, захисних реакцій організму, морфологічних та біохімічних показників периферичної крові, найвірогідніше, що саме ці зміни викликають зміни оптичних характеристик крові, що спостерігалися оптоелектронними методами в області довжин хвиль 450–710 нм. Достатнього медичного пояснення цьому явищу приділено ще недостатньо уваги, і тому ця робота є першим кроком у розвитку біофізичних представлень про зазначені зміни. Для створення повної біофізичної моделі, яка уможливила б виявити роль складових крові, зокрема білкових фракцій у виявлених закономірностях, доцільні такі експериментальні дослідження для зазначених складових на основі результатів, одержаних у цій роботі.

Висновки. Сформульовано вимоги стосовно необхідних характеристик структури оптоелектронних елементів та їх складових, які є основою оптичного контролю, що відповідають вищепоставленим вимогам щодо ділянок спектра, потужності випромінювання, корисних кутів, чутливості, розмірів тощо.

На основі порівняльного аналізу вибраних СВД та ФП показано можливості застосування промислових компонентів для використання їх як оптоелектронних елементів контролю.

Експериментальною перевіркою встановлено відповідність і спроможність окремих складо-

вих структури оптоелектронного контролю, що були покладені в основу розробок оптоелектронних елементів для реалізації нового способу контролю лікування, сумісних із сучасним промисловим устаткуванням фотоферезу.

За одержаними результатами експериментальних досліджень коефіцієнтів світлопропускання крові оцінено роль спектральних характеристик кювети для крові та повітряних прошарків, притаманних структурі контролю, які можуть змінюватися в доволі широких межах (5–55 %), і тому мають бути враховані у подальших розробках.

Доведено, що одержані результати сприятимуть впровадженню у медичну практику відсутнього сьогодні контролю лікування Т-клітинної лімфоми шкіри та псоріазу методом і апаратурою фотоферезу.

Показано можливість застосування результатів роботи у розвитку теорії крові та біофізичних представлень про зміни її оптичних характеристик унаслідок дії гематологічних фототехнологій.

1. Звір Г.І. Вплив плазмафотоферезу на імунологічні та клініко-біохімічні показники у хворих на Т-клітинні лімфоми шкіри: Автореф. дис. ... канд. біол. наук / АМН України. Ін-т гематології та трансфузіології. — К., 2001. — 18 с. 2. 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. 3. Зозуляк А.М., Кожухар О.Т., Кондратюк К.Е., Курган Д.М., М.Г. Курган, М.С. Скіра. Нові можливості інформаційного забезпечення проведення гематологічних фототехнологій: Праці 9 Міжнар. НТК „Сучасні інформаційні та електронні технології”. — Т. 2, “ART-V” (6509). — Одеса, 2009. — С. 173. 4. Оптоелектронний контроль фотоферезу / І.Р. Дідич, А.М. Зозуляк, О.Т. Кожухар, М.С. Скіра // *Вісник НУ “Львівська політехніка” “Електроніка”*. — 2009. — №646. — С.196–201. 5. Gotra Z., Kozhukhar A., Didych I., Zazuljak A., Skira M., Tkachenko O. The universal sensory optronic system for estimation of blood technology quality, *The conference catalogue chronicles the proceedings of the 3rd International Forum on Innovative Technologies for Medicine ITMED 2009.* — Białystok, 2009. — P. 39. 6. Kozhukhar O., Skira M., Kuzio Y. Descriptions of optoelectronic elements are for control of changes of optical properties of blood after the photopherez// *Proceedings of the Xth International Conference TCSET’2010 Dedicated to the 165th Anniversary of Lviv Polytechnic National University “Modern problems of radio engineering, telecommunications and computer science”*. — Lviv–Slavske, February 23–27. — 2010. — P. 122. 7. www.theledlight.com [3mm and 5mm diameter LEDs] 8. <http://lib.qrz.ru/node/6611> [Приложение 2. Фотодиоды].