

УДК 611.16:[681.787+681.784.8]

**ИЗГОТОВЛЕНИЕ ТКАНЕИМИТИРУЮЩИХ ФАНТОМОВ И КАПИЛЛЯРОВ
И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ
ТОМОГРАФИИ****А.В. Быков, М.В. Волков, М.А. Волинский, И.П. Гуров, М. Киннунен, Н.Б. Маргарянц, А.П. Попов**

Рассмотрены методики изготовления тканеимитирующих фантомов и капилляров из поливинилхлорид-пластизоля и силикона для их использования в качестве тест-объектов в оптической когерентной томографии и эмульсии кожи и капилляров. Даны сравнительные характеристики этих материалов и рекомендации по их использованию. Показаны примеры визуализации фантомов методом оптической когерентной томографии. Показана возможность использования информации В-сканов для определения показателя преломления.

Ключевые слова: тканеимитирующие фантомы, капилляры, поливинилхлорид-пластизоль, силикон, оптическая когерентная томография, рефрактометрия.

Введение

Для исследования различных методов бесконтактной диагностики в медицине и биологии распространено использование тест-объектов, которые имитируют живые системы [1–8]. В англоязычной литературе такие объекты принято называть фантомами (phantoms).

Для развития систем оптической когерентной томографии (ОКТ) как систем бесконтактного контроля биологических микрообъектов [9, 10] изготовление фантомов также является важной задачей. Во-первых, возможность изготовления фантомов с заданными оптическими и геометрическими характеристиками позволяет использовать фантомы в качестве «стандартных» объектов в ОКТ для метрологической поверки приборов [8]. Во-вторых, в ОКТ фантомы в качестве эмуляторов кожи и капилляров интересны ввиду того, что часто нет возможности апробации новых методов диагностики на живых системах. Дополнительным преимуществом использования фантомов является их статичность. Впервые использование фантомов для ОКТ предложено в работе [11].

Актуальной задачей является выбор материала и методики изготовления фантомов. Анализ ранних публикаций [1–7], посвященных изготовлению и исследованию фантомов, позволяет выделить следующие материалы: интралипид, полиакриламидный гель, альбумин, агар, фибрин, эпоксидная смола, силикон. Работа с некоторыми из указанных материалов сложна. Например, интралипид представляет собой жировую эмульсию, не предусматривающую твердое состояние. Альбумин и агар быстро деградируют из-за роста грибков. Фибрин сложен в получении, поскольку представляет собой белок, образующийся из фибриногена плазмы крови в печени под воздействием фермента тромбина. Эпоксидная смола и силикон – похожие по свойствам материалы, удобные для изготовления капилляров. В работе [11] в качестве материала для изготовления фантомов предложен поливинилхлорид-пластизоль (ПВХ-пластизоль).

В настоящей работе рассмотрены особенности изготовления и исследования фантомов из ПВХ и силикона с указанием преимуществ и недостатков использования этих материалов на основе экспериментального опыта, накопленного в ходе совместных работ НИУ ИТМО и Университета Оулу (Финляндия).

Планарные фантомы из ПВХ

ПВХ-пластизоль представляет собой золь с частицами пластика, которые при термическом воздействии соединяются. Путем добавления в пластизоль наночастиц с известными размерами и известной концентрацией можно управлять рассеянием среды, которое может быть рассчитано с использованием теории Ми. В качестве наночастиц обычно используются TiO_2 , ZnO или Fe_3O_4 . Так, на рис. 1 показаны изображения ПВХ-пластизоля и наночастиц оксида титана, полученные с помощью электронного микроскопа, а также примеры полученных фантомов с различными свойствами.

Существуют два способа изготовления фантомов из ПВХ. Первый предполагает использование кюветы, в которую наливается пластизоль до термической обработки. Пример кюветы показан на рис. 2, а. Преимуществом данного способа является возможность контролировать геометрические параметры фантомов и изготавливать фантомы толщиной до 5 мм. Недостаток состоит в необходимости обеспечения герметичности кюветы во избежание вытекания пластизоля до его затвердевания. Второй способ заключается в поливе пластизоля на термостойкую поверхность с последующей термообработкой. Преимуществом такого метода является возможность изготовления тонких структур (толщиной порядка 200–300 мкм), а недостаток состоит в невозможности контроля толщины фантома. Пример фантома, изготовленного бескюветным способом, показан на рис. 2, б–г.

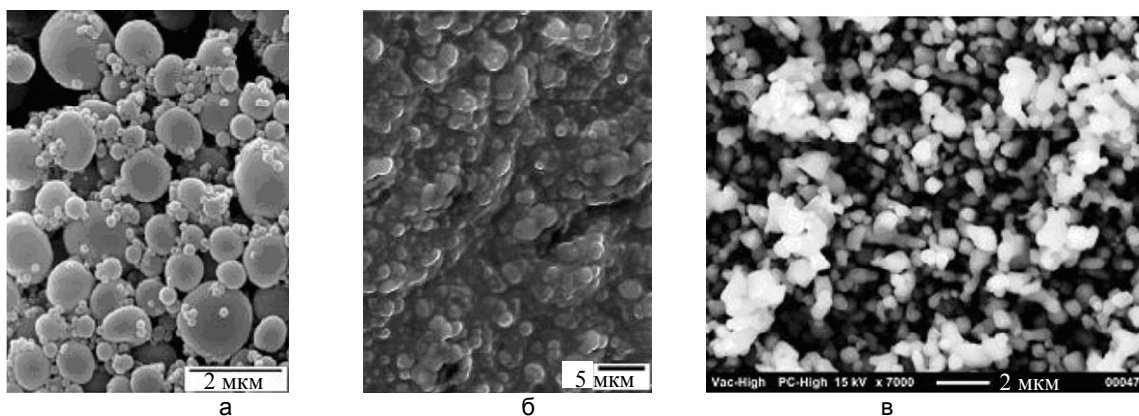


Рис. 1. ПВХ-пластизол до (а) и после (б) термической обработки, наночастицы TiO_2 (в) со средним диаметром 650 нм

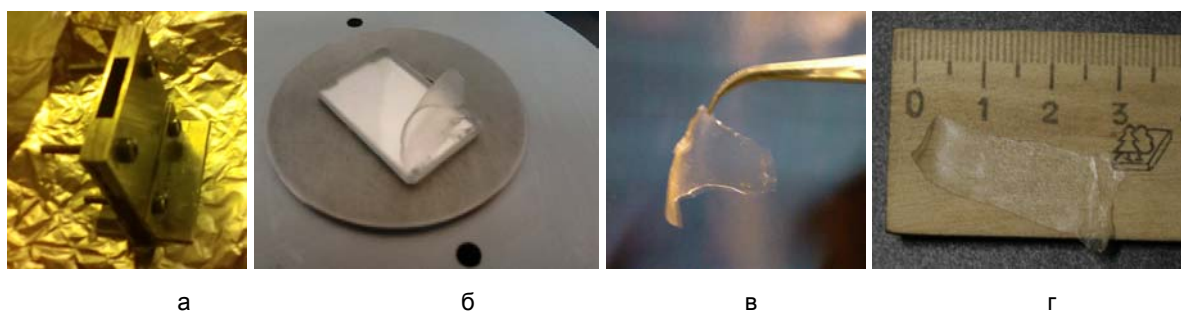


Рис. 2. Кювета для изготовления фантома с заданными геометрическими характеристиками (а) и фантом, изготовленный бескюветным способом (б–г)

В качестве дополнительного преимущества фантомов, изготовленных с использованием кюветы, можно отметить возможность эмульсии капиллярной структуры путем закрепления в кювете проволоки с последующим ее удалением. На рис. 3 показан пример капиллярной сети в планарном фантоме, моделирующей аневризму [12].

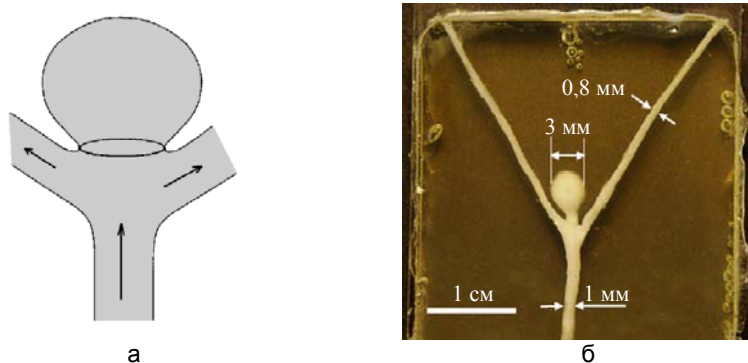


Рис. 3. Гипотетическая модель аневризмы (а) и ее реализация (б) в прозрачном фантоме. Сосуды заполнены 4% раствором интралипида

Следует отметить, что процесс изготовления фантомов из ПВХ трудоемок, требует специализированного оборудования и лабораторных условий с необходимым классом чистоты. Указанный факт является недостатком использования ПВХ-пластизола в качестве материала для изготовления фантомов.

Цилиндрические фантомы из силикона

Другим материалом, составляющим альтернативу ПВХ-пластизолу, является силикон. В отличие от ПВХ, для работы с силиконом не требуется соблюдения специальных условий и наличия дорогостоящего оборудования. Силиконовым фантомам необходимо придать требуемую форму и оставить на сутки для отверждения на воздухе. Главный недостаток силиконовых фантомов состоит в сложности обеспечения равномерного распределения наночастиц в вязком силиконе, что делает невозможным управление оптическими свойствами таких фантомов. Практика показала, что из силикона наиболее удобно изготавливать фантомы цилиндрической формы, которые могут эмульгировать капилляры. Отверстие внутри такого фантома может быть сделано путем введения проволоки или нити в процессе формирования фанто-

ма с последующим ее удалением после отверждения фантома. На рис. 4 показаны примеры таких капилляроподобных фантомов.



Рис. 4. Капилляроподобные фантомы из силикона

В таблице приведены сравнительные сведения о фантомах из ПВХ-пластизоля и силикона.

Характеристика	Фантомы из ПВХ-пластизоля		Фантомы из силикона
	С кюветой	Без кюветы	
Планарная структура	+	+	+/-
Цилиндрическая структура	+/-	-	+
Возможность добавления наночастиц	+	+	-
Возможность контроля толщины	+	-	+/-
Возможность эмульсии капилляров	+	-	+
Простота изготовления	-	+/-	+

Таблица. Сравнение фантомов, изготовленных различными способами

Исследование тканеимитирующих фантомов и капилляров методом ОКТ

В качестве моделей биологических объектов использовались фантомы с оптическими свойствами, близкими к реальным биотканям, и обладающие капиллярными сетями. Фантомы были изготовлены на основе ПВХ-пластизоля с рассеивающими частицами TiO_2 . Их оптические свойства (коэффициенты рассеяния и поглощения, коэффициент анизотропии) были оценены путем спектрофотометрических измерений. Капиллярная структура была получена с помощью вложенной медной проволоки различных диаметров (рис. 5).

Для исследования капиллярной системы, показанной на рис. 5, использовался спектральный оптический когерентный томограф (ИПФ РАН, Россия) со следующими характеристиками: центральная длина волны 910 нм; ширина спектра источника 49 нм; мощность 0,6 мВт; разрешение по глубине (в воздухе) 10 мкм; диапазон сканирования (по вертикальной оси) 1,25 мм.

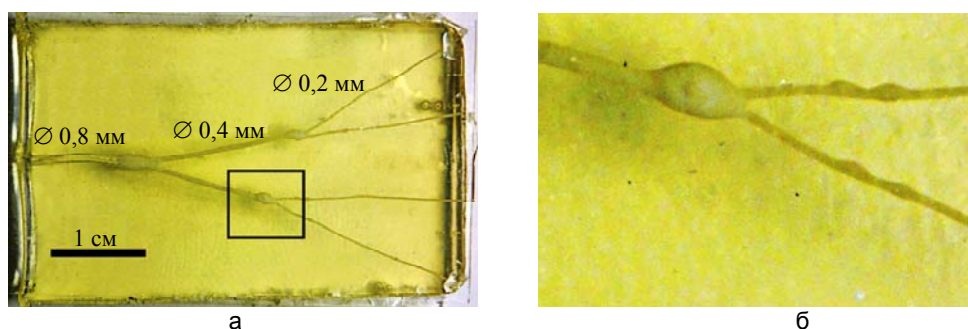


Рис. 5. Изготовленная капиллярная система в прозрачном слое фантома (а) и увеличенный фрагмент области, выделенной прямоугольником (б). Знак \varnothing – диаметр поперечного сечения капилляра

На рис. 6 представлены томограммы капилляров в прозрачном фантомном слое, заполненных 4% раствором интралипида, и капилляров, заполненных цельной кровью, вложенных в рассеивающий фантомный слой. С помощью методов ОКТ было определено, что глубина вложения (оптическая глубина) тонких сосудов (\varnothing 0,2 мм) находится в диапазоне 1,4–2 мм, для сосудов среднего размера (\varnothing 0,4 мм) глубина вложения составляет 0,9–1,6 мм, для толстых сосудов (\varnothing 0,8 мм) она составляет 1,3–1,6 мм.

На рис. 7 приведены трехмерные ОКТ-изображения тонких сосудов (\varnothing 0,2 мм) в прозрачном фантомном слое, заполненных 4% интралипидом, и сосудов толщиной 0,4 мм, заполненных цельной кровью в рассеивающем фантомном слое. Случай на рис. 7, б, соответствует патологически деформированному сосуду.

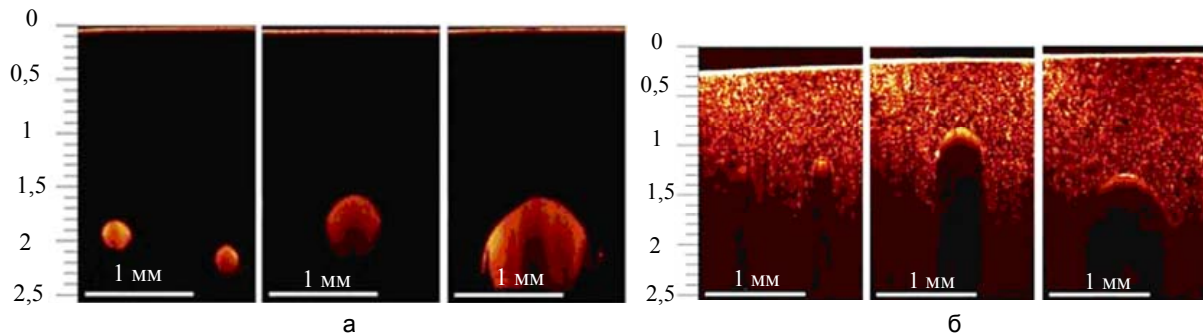


Рис. 6. Томограммы капилляров в прозрачном фантомном слое, заполненных 4% интралипидом (а), и капилляров, заполненных цельной кровью и вложенных в рассеивающий фантомный слой (б). Концентрация рассеивающих частиц TiO_2 составляет 1,5 мг/мл. По вертикальной оси отложена оптическая длина пути (в мм)

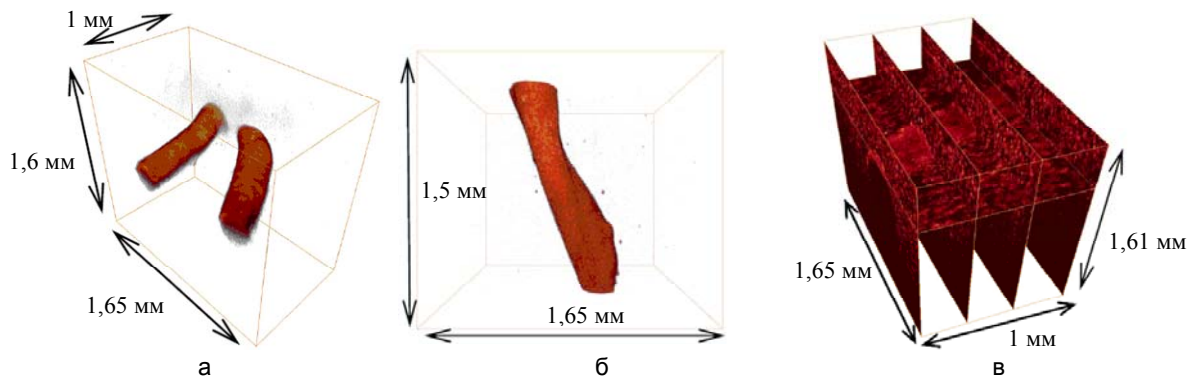


Рис. 7. Трехмерные ОКТ-изображения сосудов толщиной 0,2 мм в прозрачном фантомном слое, заполненных 4% интралипидом: два близко расположенных сосуда (а), патологически деформированный сосуд (б) и сосуд толщиной 0,4 мм в рассеивающем фантоме (в). Концентрация рассеивающих частиц TiO_2 составляет 1,5 мг/мл

Фантомы из силикона также могут быть визуализированы методом ОКТ. Для их исследования был использован оптический когерентный микроскоп с перестраиваемой длиной волны (модель EX-1301, Michelson Diagnostics Ltd., Великобритания) с центральной длиной волны 1305 нм, диапазоном перестройки длины волны 150 нм, мощностью излучения на выходе прибора порядка 3 мВт, разрешающей способностью по глубине 10 мкм и глубиной сканирования 2 мм.

На рис. 8 показаны результаты визуализации методом ОКТ силиконового капилляра толщиной около 1 мм и диаметром внутреннего отверстия около 200 мкм, что соответствует размерам кровеносных и лимфатических сосудов человека.

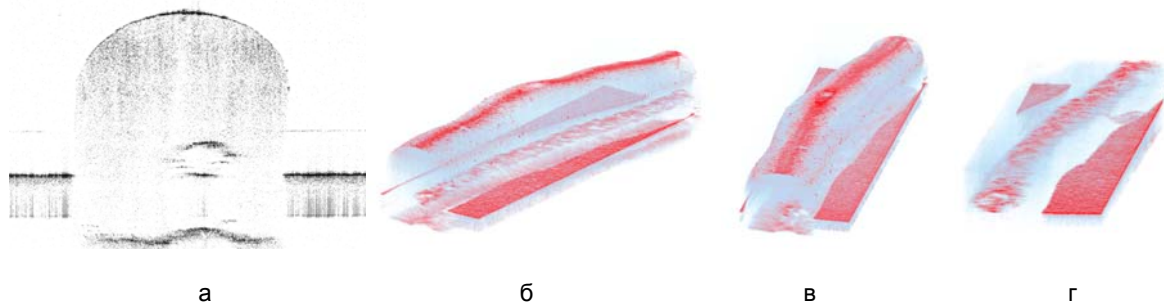


Рис. 8. В-скан капилляра из силикона (а) и его трехмерные ОКТ-изображения: поверхность и внутренний канал (б), поверхность (в), внутренний канал (г). Ширина В-скана – 2 мм, глубина 2 мм. Длина участка капилляра на трехмерных изображениях – 1 см

Рефрактометрия с помощью ОКТ

Одним из преимуществ метода ОКТ применительно к исследованию фантомов является возможность его использования как косвенного метода определения эффективного показателя преломления и анализа его изменчивости по площади образца.

На рис. 9, а, показан пример В-скана края фантома на подложке (предметном стекле). Видно, что за счет не равного единице показателя преломления материала фантома его нижняя граница «утоплена»

в стекло. Отношение оптической длины пути вдоль каждого столбца В-скана к геометрической длине пути позволяет для каждого пиксела в горизонтальном направлении вычислить эффективный показатель преломления. На рис. 9, б, показано распределение показателя преломления вдоль В-скана.

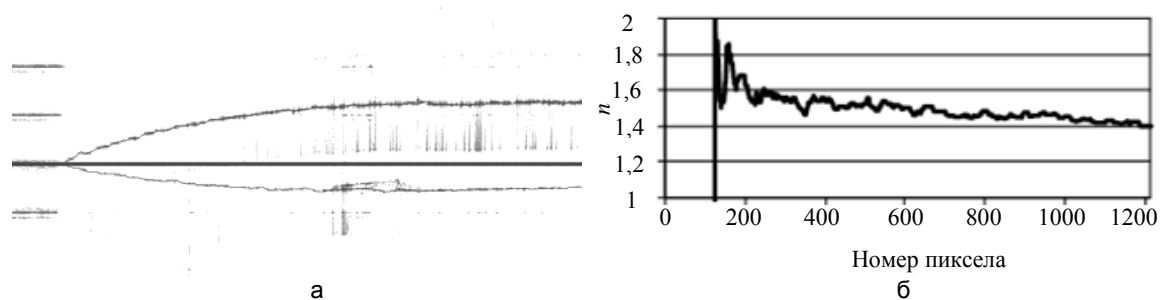


Рис. 9. В-скан края фантома на подложке (а) и распределение эффективного показателя преломления (n) вдоль В-скана (б). Ширина В-скана – 5 мм, глубина – 2 мм

Аналогичная методика позволяет получить оценку среднего эффективного показателя преломления для всего фантома. Использование метода ОКТ позволяет определять различия показателя преломления с погрешностью не более долей процента. Такая точность достаточна при исследовании свойств биотканей.

Заключение

Тканеимитирующие фантомы и капилляры являются интересным объектом для моделирования живых систем с возможностью их исследования методом ОКТ. Наиболее перспективными материалами представляются ПВХ-пластизоль и силикон. В настоящей работе проанализированы преимущества и недостатки использования этих материалов. На основе результатов исследований можно сделать вывод о том, что материал следует выбирать в зависимости от вида изготавливаемого фантома: для изготовления планарных структур необходимо использовать ПВХ, а для цилиндрических (эмульция капилляров) – силикон. При визуализации капилляров целесообразно использовать интралипид или кровь в качестве контрастирующего агента. Дополнительным преимуществом использования метода ОКТ является возможность определения эффективного показателя преломления для каждой точки в плоскости образца.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

Литература

1. Bini M., Ignesti A., Millanta L., Olmi R., Rubino N., Vanni R. The polyacrylamide as a phantom material for electromagnetic hyperthermia studies // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1984. – V. 31. – P. 317–322.
2. Surowiec A., Shrivastava P., Astrahan M., Petrovick Z. Utilization of a multilayer polyacrylamide phantom for evaluation of hyperthermia applicators // *Int. J. Hyperthermia.* – 1992. – V. 8. – P. 795–807.
3. Royston D., Poston R., Prah S. Optical properties of scattering and absorbing materials used in the development of optical phantoms at 1064 nm // *J. Biomed. Opt.* – 1996. – V. 1. – P. 110–116.
4. Iizuka M., Sherar M., Vitkin I. Optical phantom materials for near infrared laser photocoagulation studies // *Lasers Surg. Med.* – 1999. – V. 25. – P. 159–169.
5. Kharine A., Manohar S., Seeton R., Kolkman R., Bolt R., Steenberg W., de Mul F. Poly(vinylalcohol) gels for use as tissue phantoms in photoacoustic mammography // *Phys. Med. Biol.* – 2003. – V. 48. – P. 357–370.
6. Iizuka M., Sherar M., Vitkin I. Optical phantom materials for near infrared laser photocoagulation studies // *Lasers Surg. Med.* – 1999. – V. 25. – P. 159–169.
7. De Korte C., Cespedes E., van der Steen A., Norder B., te Nijenhuis K. Elastic and acoustic properties of vessel mimicking material for elasticity imaging // *Ultrason. Imaging.* – 1997. – V. 19. – P. 112–126.
8. Tomlins P., Woolliams P., Tedaldi M., Beaumont A., Hart C. Measurement of the 3D point-spread function in an OCT imaging system // *Proc. SPIE.* – 2008. – V. 6847. – P. 68472Q-1.
9. Волынский М.А., Гуров И.П., Воробьева Е.А., Маргарянц Н.Б. Бесконтактный контроль микрообъектов методами интерферометрии малой когерентности и оптической когерентной томографии // *Изв. Вузов. Приборостроение.* – 2011. – Т. 54. – № 2. – С. 7–14.
10. Гуров И.П., Волынский М.А., Жукова Е.В., Маргарянц Н.Б. Исследование растительных тканей методом оптической когерентной микроскопии // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики.* – 2012. – № 5 (81). – С. 42–47.

11. Bykov A.V., Popov A.P., Kinnunen M., Prikäri T., Priezzhev A.V., Myllylä R. Skin phantoms with realistic vessel structure for OCT measurements // Proc. SPIE. – 2010. – V. 7376. – P. 73760F-1–73760F-6.
12. Bykov A.V., Popov A.P., Priezzhev A.V., Myllylä R. Multilayer tissue phantoms with embedded capillary system for OCT and DOCT imaging // Proc. SPIE. – 2011. – V. 8091. – P. 80911R-1–80911R-6.

- Быков Александр Викторович** – Университет Оулу, кандидат физ.-мат. наук, исследователь, bykov@ee.oulu.fi
- Волков Михаил Владимирович** – Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, кандидат технических наук, доцент, ph-m.volkov@yandex.ru
- Волынский Максим Александрович** – Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, кандидат технических наук, доцент, maxim.volynsky@gmail.com
- Гуров Игорь Петрович** – Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, доктор технических наук, профессор, зав. кафедрой, gurov@mail.ifmo.ru
- Киннунен Матти** – Университет Оулу, Финляндия, D.Sc. (Tech.), исследователь, matti.kinnunen@ee.oulu.fi
- Маргарянц Никита Борисович** – Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, старший преподаватель, fosp@grv.ifmo.ru
- Попов Алексей Петрович** – Университет Оулу, кандидат физ.-мат. наук, исследователь, bykov@ee.oulu.fi