

Спектроскопия диффузного рассеяния для биомедицинских приложений

Анфимов Дмитрий Романович

МГТУ им. Н.Э. Баумана

anfimovdr@student.bmstu.ru

Фуфурин Игорь Леонидович

МГТУ им. Н.Э. Баумана

igfil@mail.ru

Небритова Ольга Александровна

МГТУ им. Н. Э. Баумана

onebritova@bmstu.ru

Голяк Игорь Семенович

МГТУ им. Н. Э. Баумана

golyakis@bmstu.ru

Морозов Андрей Николаевич

МГТУ им. Н. Э. Баумана

amor@bmstu.ru

В данной работе рассмотрена математическая модель затухающих гармонических осцилляторов на основе уравнений Лоренца для расчета оптических характеристик среды. Представлена экспериментальная установка на основе квантово-каскадного лазера в диапазоне 5,3-12,8 мкм, на которой зарегистрированы спектры диффузного рассеяния перхлората калия в твердом состоянии. С помощью математической модели Лоренца и соотношений Крамерса-Кронига рассчитаны спектры пропускания и показана эффективность идентификации веществ по полученным спектрам пропускания. Экспериментально показано применение разработанных алгоритмов для биологических объектов, таких как триптофан, который является характерным объектом, входящим в состав белков. Рассмотрены перспективы применения данных методов для медицинских приложений.

Ключевые слова: диффузное рассеяние, квантово-каскадный лазер, инфракрасная спектроскопия, дисперсионная модель Лоренца

Введение

На данный момент задача исследования различных веществ является крайне актуальной и решается множеством научных коллективов, как в России [1, 2], так и за рубежом [3]. Одним из общепризнанных оптических методов является инфракрасная спектроскопия. Для исследования веществ в газообразной фазе используется инфракрасная (ИК) фурье-спектроскопия [4]. Для исследования веществ в твердых и жидких фазах применяются такие методы, как спектроскопия комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопия) [5] и спектроскопия диффузного рассеяния света [6], которая так же активно используется для исследования биологических тканей и жидкостей. Для спектроскопии диффузного рассеяния необходимы широкополосные источники излучения, например, квантово-каскадные лазеры, которые являются маломощными и широкополосными источниками излучения в достаточно широком ИК-диапазоне.

Спектры диффузного рассеяния обладают довольно низкой селективностью, которая может быть повышена с помощью различных методов, таких как моделирова-

ние спектров с помощью дисперсионной модели Лоренца [7] или преобразования Крамерса — Кронига [8]. Они позволяют перейти к более селективным спектрам пропускания, с помощью которых можно проводить идентификацию вещества. Данный метод может быть использован как для идентификации химических веществ в твердой и жидкой фазе, а также, например, для идентификации биологической ткани в режиме реального времени, что может быть использовано в современной хирургии [9].

В данной работе приведен обзор применения спектроскопии диффузного рассеяния в области биомедицины и исследование математических методов повышения селективности спектров рассеяния на достаточно простых веществах в твердой и жидкой фазах.

Математическая модель

Дисперсионная модель Лоренца

Для моделирования экспериментальных спектров рассеяния широко может быть использована дисперсионная модель Лоренца [10]. С помощью дисперсионной модели Лоренца есть возможность рассчитать действительную и мнимую части диэлектрической проницаемости [11]:

$$\varepsilon' = n_0^2 + \sum_j \frac{B_j(\omega_0^2 - \omega^2)}{(\omega_0^2 - \omega^2)^2 + \lambda_j^2 \omega^2};$$

$$\varepsilon'' = \sum_j \frac{B_j \lambda_j \omega}{(\omega_0^2 - \omega^2)^2 + \lambda_j^2 \omega^2}$$

где ω_j — резонансная частота осциллятора; B_j — сила осциллятора; λ_j — коэффициент затухания; j — номер осциллятора; n_0 — поправочный коэффициент, описывающий влияние других осцилляторов, не учитываемых при суммировании.

С помощью полученных параметров есть возможность получить коэффициенты преломления (n) и экстинкции (k), благодаря которым можно получить спектр пропускания:

$$k = \frac{1}{\sqrt{2}} [(\varepsilon'^2 + \varepsilon''^2)^{\frac{1}{2}} - \varepsilon']^{1/2};$$

$$n = \frac{1}{\sqrt{2}} [(\varepsilon'^2 + \varepsilon''^2)^{\frac{1}{2}} + \varepsilon']^{1/2};$$

$$R = \frac{(n-1)^2 + k^2}{(n+1)^2 + k^2}.$$

Преобразования Крамерса — Кронига

Соотношения Крамерса — Кронига — это интегральная связь между действительной и мнимой частями любой комплексной функции, аналитичной в верхней полуплоскости.

В классической электродинамике соотношения связывают действительную и мнимую части диэлектрической проницаемости. В случае с диффузным рассеянием соотношения Крамерса — Кронига связывают между собой амплитуду и фазу комплексной величины диффузного рассеяния света и позволяют рассчитать коэффициенты преломления и экстинкции:

$$n(\nu) = \frac{1-R(\nu)}{1+R(\nu)+2\sqrt{R(\nu)}\cos\phi(\nu)};$$

$$k(\nu) = \frac{2\sqrt{R(\nu)}\sin\phi(\nu)}{1+R(\nu)-2\sqrt{R(\nu)}\cos\phi(\nu)}.$$

Экспериментальная установка

Экспериментальная установка [12] измерения диффузно рассеянного инфракрасного излучения твердых тел и жидкостей на различных поверхностях состоит из квантовокаскадного лазера (ККЛ) и кадмий-ртуть-теллурического фотоприемного устройства (ФПУ), охлаждаемая система с помощью каскада элементов Пельтье.

На рис. 1 представлена экспериментальная установка, используемая для регистрации спектров диффузного рассеяния. Принцип работы установки заключается в следующем: инфракрасное излучение от ККЛ падает по нормали на неотражающую подложку, на которой расположен исследуемый образец. Для твердых частиц размер частиц составляет от 0,1 до 1,0 мм; для жидкостей размеры капель составляют от 2 до 5 мм. Диффузно рассеянное излучение падает на фотоприемное устройство, которое фиксирует спектр диффузного рассеяния.

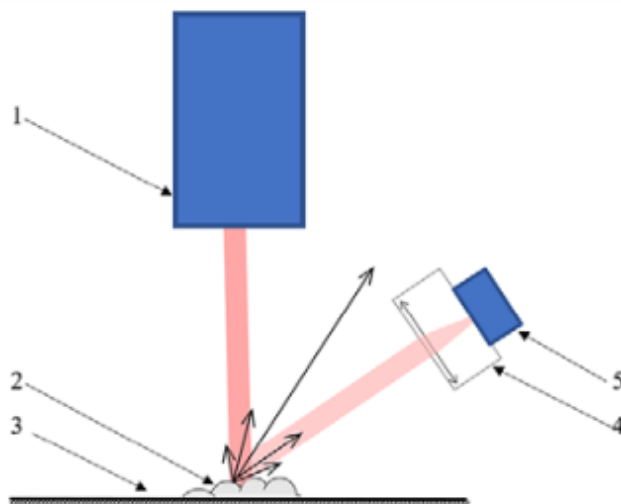


Рис. 1. Экспериментальная установка:

1 — квантово-каскадный лазер; 2 — исследуемое вещество; 3 — подложка; 4 — собирающая оптика; 5 — кадмий-ртуть-теллурический фотоприемник

Результаты

На рис. 2 представлен результат моделирования спектра диффузного рассеяния KClO₄ с помощью дисперсионной модели Лоренца. В табл. 1 представлены коэффициенты, полученные с помощью расчета модели нелинейным методом наименьших квадратов.

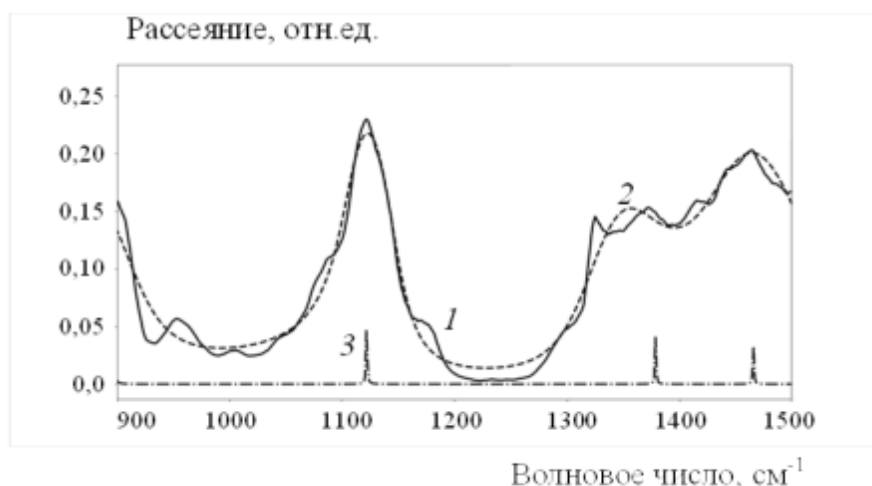


Рис. 2. Модель спектра диффузного рассеяния KClO_4 в диапазоне волновых чисел от 900 до 1500 cm^{-1} :
 1 — экспериментальный спектр; 2 — модель, 3 — начальная модель

Параметры модели KClO_4

Номер осциллятора	ω_j, cm^{-1}	$B_j, \times 10^4 \text{cm}^{-2}$	$\lambda_j, \text{cm}^{-1}$	n_0
1	859,11	14,06	70,42	1,18
2	1074,72	56,30	97,03	1,11
3	1374,67	8,60	50,52	0,80
4	1453,78	10,89	55,91	1,00

На рис. 3 приведены матрицы кросс-корреляции, показывающие снижение коэффициента корреляции между спектрами пропускания различных веществ, в том числе часто встречающихся у живых организмов, по сравнению со спектрами пропускания. Снижение коэффициента корреляции показывает повышение селективности спектров, которая напрямую связана с вероятностью правильного распознавания веществ. Спектры пропускания были рассчитаны с помощью дисперсионной модели Лоренца.

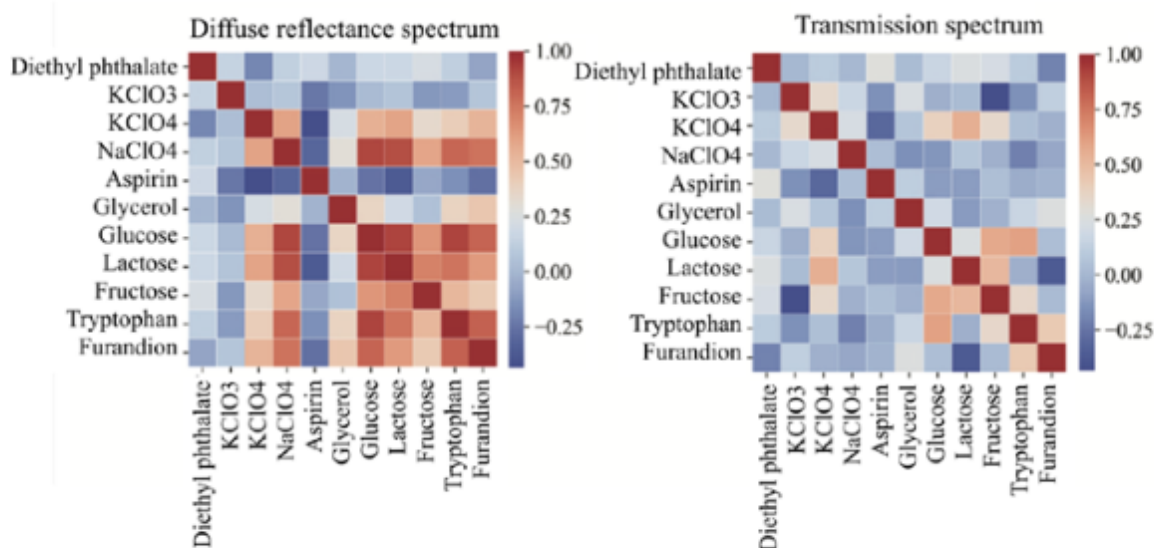


Рис. 3. Кросс-корреляционные матрицы для веществ в тестовой базе данных: слева — для спектров диффузного рассеяния, справа — для спектров пропускания

Заключение

В настоящей работе предложена математическая модель затухающих гармонических осцилляторов на основе уравнений Лоренца для расчета оптических характеристик среды. Проведено сравнение спектров пропускания, полученных с помощью модели Лоренца, а также с помощью преобразований Крамерса — Кронига. Оба приведенных метода позволяют вычислять спектр пропускания среды с высоким коэффициентом корреляции Пирсона (не хуже 0,7) между вычисленным и эталонным спектрами пропускания.

Была получена база веществ, среди которых есть вещества, содержащиеся в белках и клетках живых организмов. Показано, что использование спектров пропускания существенно повышает селективность и, соответственно, вероятность правильного распознавания.

Работа выполнена в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 13 мая 2021 г. № 729.

Литература

- [1] Vintaykin I. B. et al. Application of a Static IR Fourier Spectrometer for Recording Chemical Compounds in an Open Atmosphere //Russian Journal of Physical Chemistry B. 2021. Т. 15. №. 3. С. 413-419.
- [2] Maiorov V. D., Voloshenko G. I., Kislina I. S. Composition and structure of complexes formed in aqueous solutions of trifluoroacetic acid according to IR spectroscopy data //Russian Journal of Physical Chemistry B. 2018. Т. 12. №. 2. С. 185-191.
- [3] Yasuura M., Fujimaki M. Detection of extremely low concentrations of biological substances using near-field illumination //Scientific reports. 2016. Т. 6. №. 1. С. 1-7.
- [4] Морозов А. Н., Светличный С. И. Основы фурье-спектрометрии. 2006.
- [5] Portnov A., Rosenwaks S., Bar I. Detection of particles of explosives via backward coherent anti-Stokes Raman spectroscopy //Applied Physics Letters. 2008. Т. 93. №. 4. С. 041115.
- [6] Kelley D. B. et al. High-speed mid-infrared hyperspectral imaging using quantum cascade lasers //Chemical, Biological, Radiological, Nuclear, and Explosives (CBRNE) Sensing XVIII. SPIE, 2017. Т. 10183. С. 19-28.
- [7] Wu C. K., Andermann G. Improved Kramers–Kronig Dispersion Analysis of Infrared Reflectance Data for Lithium Fluoride //JOSA. 1968. Т. 58. №. 4. С. 519-525.
- [8] Young R. H. Validity of the Kramers-Kronig transformation used in reflection spectroscopy //JOSA. 1977. Т. 67. №. 4. С. 520-523.
- [9] De Boer L. L. et al. Towards the use of diffuse reflectance spectroscopy for real-time in vivo detection of breast cancer during surgery //Journal of translational medicine. 2018. Т. 16. №. 1. С. 1-14.
- [10] Andermann G., Caron A., Dows D. A. Kramers–Kronig dispersion analysis of infrared reflectance bands //JOSA. 1965. Т. 55. №. 10. С. 1210-1216.
- [11] Ефимов А. М. Оптические свойства материалов и механизмы их формирования //СПб: СПбГУИТМО. 2008.
- [12] Samsonov D. A., Tabalina A. S., Fufurin I. L. QCL spectroscopy combined with the least squares method for substance analysis //Journal of Physics: Conference Series. IOP Publishing, 2017. Т. 918. №. 1. С. 012034.