



2. Giuliani G., Norgia M., Donati S., Bosch T. Laser diode self-mixing technique for sensing applications // J. Opt. A : Pure Appl. Opt. 2002. Vol. 4, № 6. P. 283–S294.
3. Усанов Д. А., Скрипаль А. В. Измерение микро- и нановибраций и перемещений с использованием полупроводниковых лазерных автодинов // Квант. электроника. 2011. Т. 41, № 1. С. 86–94.
4. Соболев В. С., Кащеева Г. А. Активная лазерная интерферометрия с частотной модуляцией // Автометрия. 2008. Т. 44, № 6. С. 49–65.
5. Norgia M., Giuliani G., Donati S. Absolute Distance Measurement With Improved Accuracy Using Laser Diode Self-Mixing Interferometry in a Closed Loop // IEEE transaction on instrumentation and measurement. 2007. Vol. 56, № 5. P. 1894–1900.
6. Guo D., Wang M. Self-mixing interferometry based on a double modulation technique for absolute distance measurement // Appl. Opt. 2007. Vol. 46, № 9. P. 1486–1491.
7. Unlocking dynamical diversity : Optical feedback effects on semiconductor lasers / eds. D. M. Kane, K. Alan Shore. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, 2005. 333 p.
8. Усанов Д. А., Скрипаль А. В. Полупроводниковые лазерные автодины для измерения параметров движения при микро- и наносмещениях. Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 2014. 136 с.
9. Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Авдеев К. С. Изменение спектра сигнала лазерного полупроводникового автодина при фокусировке излучения // Изв. вузов. ПНД. 2009. Т. 17, № 2. С. 54–65.
10. Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Кацавцев Е. О., Калинин М. Ю. Измерение амплитуды нановибраций с помощью полупроводникового лазерного автодина с учетом влияния обратной связи // Письма в ЖТФ. 2012. Т. 38, № 12. С. 81–86.
11. Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Авдеев К. С. Определение расстояния до объекта с помощью частотномодулированного полупроводникового лазерного автодина // Письма в ЖТФ. 2007. Т. 33, вып. 21. С. 72–77.
12. Lang R., Kobayashi K. External optical feedback effects on semiconductor injection laser properties // IEEE J. Quantum Electron. 1980. Vol. QE-16, № 3. P. 347–355.
13. Olesen H., Osmundsen J. H., Tromborg B. Nonlinear dynamics and spectral behavior for an external cavity laser // IEEE J. Quantum Electron. 1986. Vol. QE-22, № 6. P. 762–773.
14. Schunk N., Petermann K. Numerical analysis of the feedback regimes for a single-mode semiconductor lasers with external feedback // IEEE J. Quantum Electron. 1988. Vol. 24, № 7. P. 1242–1247.
15. Усанов Д. А., Скрипаль А. В., Авдеев К. С. Применение полупроводникового лазерного автодина с модуляцией длины волны излучения для определения расстояния до объекта // Нано- и микросистемная техника. 2009. № 2. С. 43–47.
16. Вагарин В. А., Скрипаль А. В., Усанов Д. А. Об ограничениях в применении спектрального метода определения амплитуды вибраций // Автометрия. 1994. № 1. С. 89–90.

УДК 535.361; 53.06

ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ СКЛЕРЫ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА ВОДНЫМ 30%-НЫМ РАСТВОРОМ ГЛЮКОЗЫ

А. Н. Башкатов^{1,2}, Э. А. Генина^{1,2}, В. И. Кочубей¹,
Т. Г. Каменских³, В. В. Тучин^{1,2,4}

¹Саратовский государственный университет

²Томский государственный университет

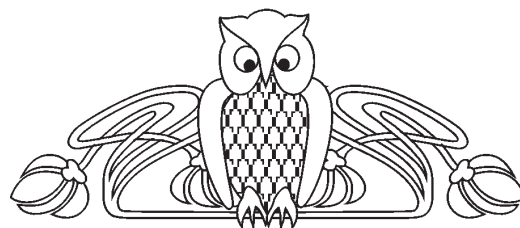
³Саратовский государственный медицинский университет

⁴Институт проблем точной механики и управления РАН, Саратов

E-mail: a.n.bashkatov@mail.ru

В работе исследовано оптическое просветление склеры глаза человека *in vitro* под действием водного 30% раствора глюкозы. Показано, что диффузия глюкозы приводит к существенному снижению светорассеяния, что проявляется в снижении отражения и увеличении пропускания образцов биоткани. Коэффициент поглощения при этом не изменяется. Измерения были выполнены на спектрофотометре CARY-2415 в диапазоне длин волн от 400 до 800 нм по стандартной методике. Для обработки данных спектральных измерений и восстановления оптических характеристик использовался инверсный метод «добавления – удвоения». Полученные результаты могут быть использованы при разработке новых и оптимизации существующих методов оптической диагностики и терапии глазных заболеваний.

Ключевые слова: склера глаза человека, глюкоза, управление



оптическими параметрами биотканей, спектроскопия с использованием интегрирующих сфер.

Optical Clearing of Human Eye Sclera by Aqueous 30%-Glucose Solution

A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. I. Kochubey,
T. G. Kamenskikh, V. V. Tuchin

In this work, optical clearing of human eye sclera *in vitro* under action of aqueous 30% glucose solution was studied. It was shown that diffusion of glucose in tissue results in significant decrease of light scattering, which manifests itself in both decreasing reflectance and increasing transmittance of the samples. At that, absorption coefficient does not change. Measurements were performed with



spectrophotometer CARY-2415 in the spectral range from 400 to 800 nm by a standard method. Inverse Adding-Doubling Method was used for processing of data of the spectral measurements and reconstruction of optical parameters. Obtained results can be used in the development of new methods and optimization of existing ones in optical diagnostics and therapy of eye diseases.

Key words: human eye sclera, glucose, optical clearing, integrating sphere spectroscopy.

DOI: 10.18500/1817-3020-2015-15-3-18-24

Введение

Возможность управления оптическими характеристиками биотканей важна для многих направлений лазерной медицины. Например, уменьшение светорассеяния в склере глаза позволит значительно понизить мощность излучения, применяемого при транссклеральном освещении глаза при дифаноскопии или трансиллюминации [1–3], транссклеральной коагуляции сетчатки и цилиарного тела глаза при лечении глаукомы [4–8], уменьшить транссклеральное воздействие лазерной энергии при лечении миопии и других заболеваний [9]. В последнее время в дополнение к известным методам диагностики, которые используют транссклеральное освещение, появляются новые методы, сочетающие в себе транссклеральное освещение и офтальмоскопию, в частности безрефлексная широкопольная офтальмоскопия [10]. Таким образом, совершенно очевидно, что расширение возможностей транссклеральных методов диагностики и лечения глазных заболеваний – одна из актуальных задач современной офтальмологии.

Одной из проблем, возникающих при решении данной задачи, является снижение светорассеяния в склере глаза. Одним из возможных решений данной проблемы является применение так называемой техники «оптического просветления» [11–14], при которой внутритканевая жидкость биоткани замещается биосовместимым гипертоническим иммерсионным агентом с показателем преломления большим, чем показатель преломления внутритканевой жидкости. Поскольку процесс «оптического просветления» является обратимым, то данная методика может использоваться в клинической практике для временного снижения светорассеяния склеры глаза [15–18]. Помимо вышеприведенных работ влияние гипертонических агентов на оптические характеристики склеры ранее было исследовано в работах [19–29], из которых следует, что водные растворы глюкозы могут быть использованы в качестве «оптических просветляющих агентов» (ОПА).

Целью настоящей работы является исследование возможности снижения светорассеяния в склере глаза человека при воздействии на нее водным 30%-ным раствором глюкозы.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования было использовано 10 образцов склеры глаза человека. Образцы склеры были получены методом аутопсии не позднее 24 часов после смерти. С момента аутопсии и до проведения измерений образцы склеры глаза хранились в физиологическом растворе. Непосредственно перед проведением экспериментов у образцов биоткани размером 1×1 см с помощью стандартного микрометра измерялась толщина, которая в среднем составила 0.5 ± 0.1 мм. Все эксперименты были выполнены при комнатной температуре, порядка 20°C .

Измерение спектров диффузного отражения (R_d) и полного (T_t) и коллимированного (T_c) пропускания было выполнено на спектрофотометре CARY-2415 в диапазоне длин волн от 400 до 800 нм по стандартной методике. Образцы склеры фиксировались на специальном пластмассовом держателе и помещались в кювету с иммерсионной жидкостью. Спектры отражения и пропускания последовательно регистрировались в течение 15 мин. Скорость сканирования 5 нм/с.

Расчет спектральной зависимости коэффициента поглощения (μ_a) и транспортного коэффициента рассеяния ($\mu'_s = \mu_a + \mu_s(1-g)$) был выполнен с использованием инверсного метода «добавления – удвоения» (ИДУ) [30]. Здесь μ_s – коэффициент рассеяния и g – фактор анизотропии рассеяния. Расчет коэффициента ослабления ($\mu_t = \mu_a + \mu_s$) производился на основе закона Бугера – Ламберта: $T_c \approx \exp(-\mu_t l)$, где l – толщина образца биоткани. Таким образом, знание трех измеряемых параметров R_d , T_t и T_c позволяет восстановить все оптические характеристики биоткани: μ_a , μ'_s , μ_s и g .

В качестве иммерсионной жидкости использовался водный раствор глюкозы с концентрацией 0.3 г/мл. Раствор был приготовлен с использованием порошкообразного моногидрата глюкозы («ХимМед», Россия). Показатель преломления раствора – 1.378. Измерение было выполнено на рефрактометре Аббе на длине волны 589 нм.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1, *a–e* представлены типичные спектры и кинетика изменения диффузного отражения и полного и коллимированного пропускания образцов склеры глаза человека под действием водного 30%-ным раствора глюкозы. Из рис. 1 видно значительное (примерно на 15% в красной области спектра) снижение диффузного отражения и рост (примерно на 25% для полного и примерно в 3 раза для коллимированного) пропускания образца склеры под действием раствора



глюкозы. Снижение отражения и рост пропускания наблюдаются в течение примерно первых 8 мин, после чего процесс диффузии прекращается, и изменений отражения и пропускания не происходит. Наблюдаемое изменение отражения и пропускания биоткани связано с диффузией глюкозы в биоткань, частичным замещением внутритканевой жидкости, ростом ее показателя преломления и, как следствие, снижением све-

торассеяния. Полученные результаты хорошо коррелируют с данными работы [20], в которой измерялся коэффициент диффузии глюкозы в склере глаза и было показано, что диффузия глюкозы в склеру происходит в течение 8–9 мин, после чего иммерсирование биоткани прекращается, т.е. наступает максимально возможное для данной концентрации иммерсионного агента – «оптическое просветление».

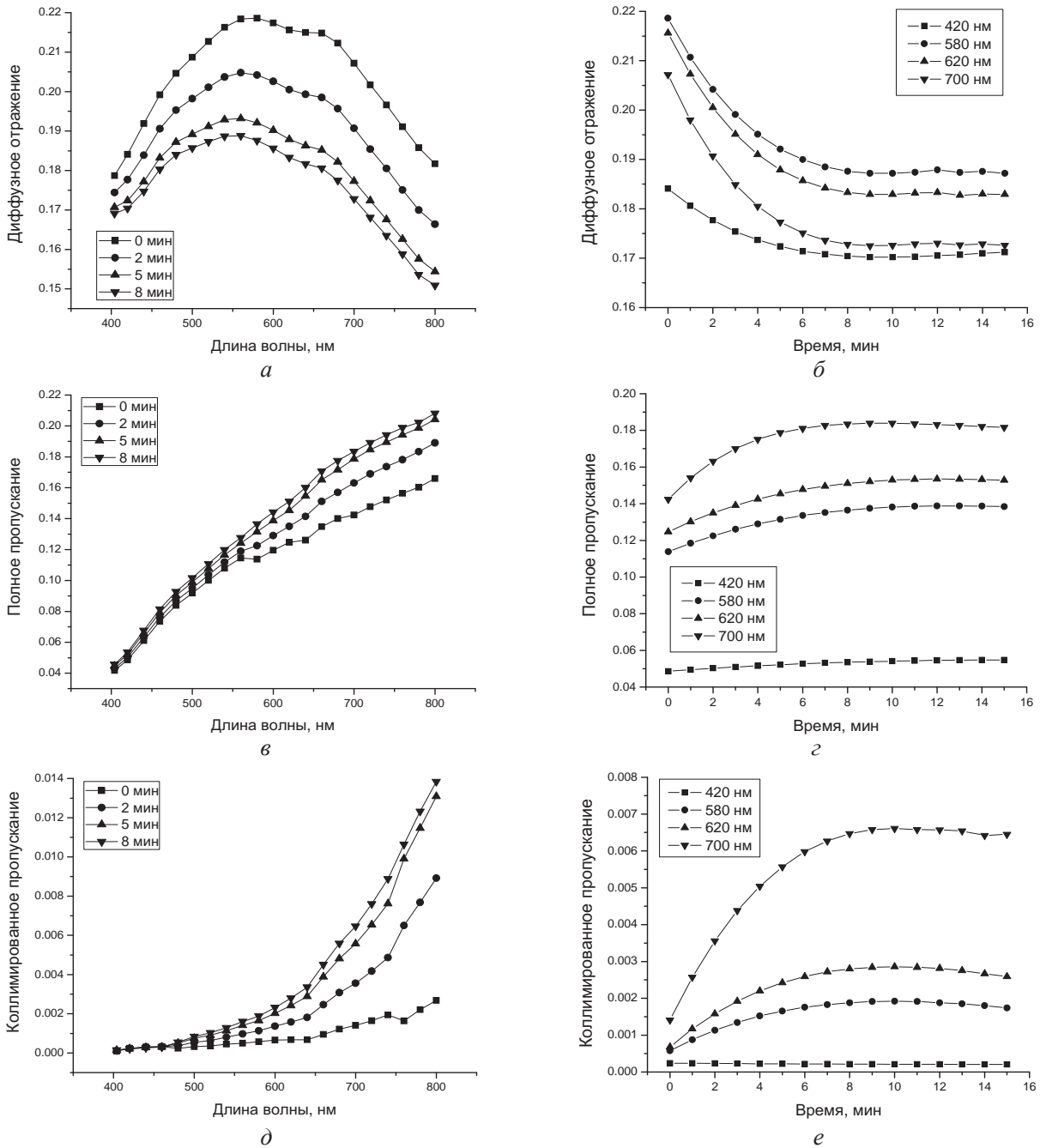


Рис. 1. Типичные спектры диффузного отражения (а), полного (б) и коллимированного пропускания (д) склеры глаза, измеренные в различные моменты времени, и кинетика изменения диффузного отражения (б), полного (з) и коллимированного пропускания (е) склеры глаза, измеренная на нескольких длинах волн, при воздействии на образец водным 30%-ным раствором глюкозы. Символы соответствуют экспериментальным данным



На рис. 2 приведены спектры поглощения, рассчитанные методом ИДУ, для различных интервалов времени воздействия на образец склеры водным раствором глюкозы. Из рисунка

видно, что коэффициент поглощения в процессе просветления не изменяется, что связано с тем, что глюкоза не имеет явно выраженных полос поглощения в видимой области спектра.

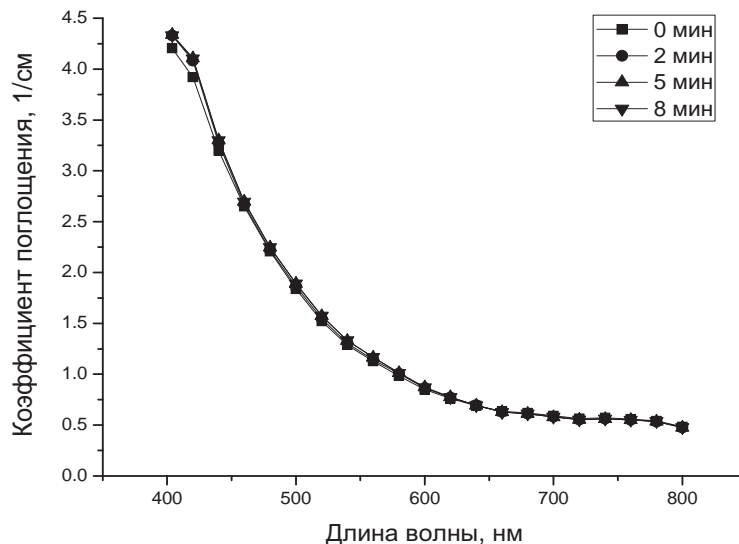


Рис. 2. Спектры коэффициента поглощения склеры глаза, измеренные в различные моменты времени, при воздействии на образец водным 30%-ным раствором глюкозы. Символы соответствуют экспериментальным данным

На рис. 3, *a–e* приведена спектральная зависимость рассеивающих характеристик склеры глаза, измеренная в различные моменты времени, и кинетика их изменения, измеренная на нескольких длинах волн. Хорошо видно, что по мере проникновения глюкозы в биоткань наблюдается уменьшение (примерно на 20–22% в красной области спектра) как коэффициента рассеяния, так и транспортного коэффициента рассеяния склеры, о чем наглядно свидетельствует кинетика их изменения, представленная на рис. 3, *б, г*). В то же время из рис. 3, *е* виден незначительный рост фактора анизотропии рассеяния, что хорошо согласуется с оценками, выполненными ранее в работе [31], в которой на основании скалярной теории дифракции было показано, что при замещении внутритканевой жидкости склеры глаза водным раствором глюкозы должен наблюдаться рост фактора анизотропии рассеяния, причем максимальная степень «просветления» должна наблюдаться в течение 8–10 мин.

Таким образом, воздействие водного 30%-ного раствора глюкозы на склеру глаза человека сводится к частичному замещению внутрисклеральной жидкости раствором глюкозы. При этом происходит уменьшение относительного

показателя преломления рассеивателей склеры и, как следствие, иммерсионное просветление биоткани.

Степень оптического просветления является одним из важнейших параметров, характеризующих сравнительную эффективность и практическую ценность различных просветляющих агентов. Степень (эффективность) оптического просветления склеры оценивалась в трех спектральных диапазонах с помощью выражения [32]:

$$OC_{eff} = \frac{\mu_{s0} - \mu_s(\text{time})}{\mu_{s0}},$$

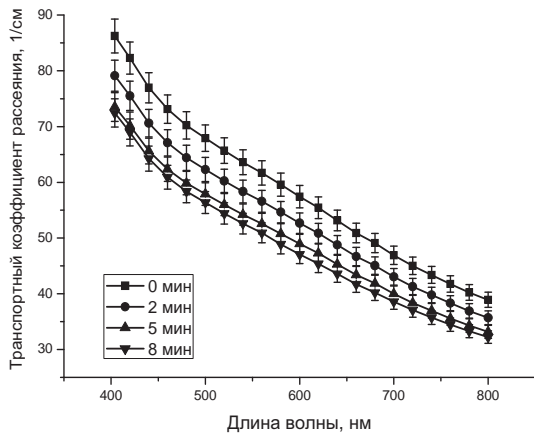
где μ_{s0} – коэффициент рассеяния в начальный момент времени, $\mu_s(\text{time})$ – значение коэффициента рассеяния в момент времени *time* оптического просветления биоткани. Полученные результаты представлены на рис. 4.

Из рисунка хорошо видно, что эффективность оптического просветления растет как со временем воздействия раствора глюкозы на склеру глаза, так и с увеличением длины волны, увеличиваясь, например, с 0.053 ± 0.005 (в области 420 нм) до 0.233 ± 0.012 (в области 700 нм) через 5 мин после начала воздействия или с 0.173 ± 0.009 (в области 580 нм) до 0.247 ± 0.012 (в области 700 нм) через 10 мин после начала

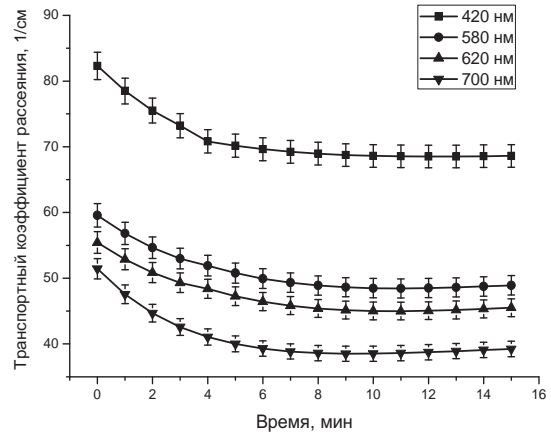


воздействия. Данное поведение объясняется тем, что с ростом длины волны уменьшается различие между значениями показателя преломления

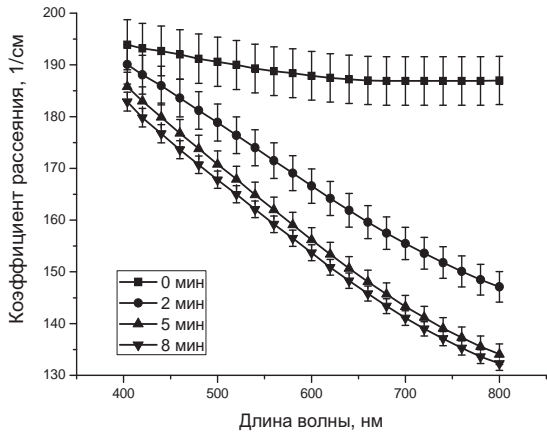
коллагеновых волокон – основных рассеивателей склеры – и значениями показателя преломления внутриканальной жидкости.



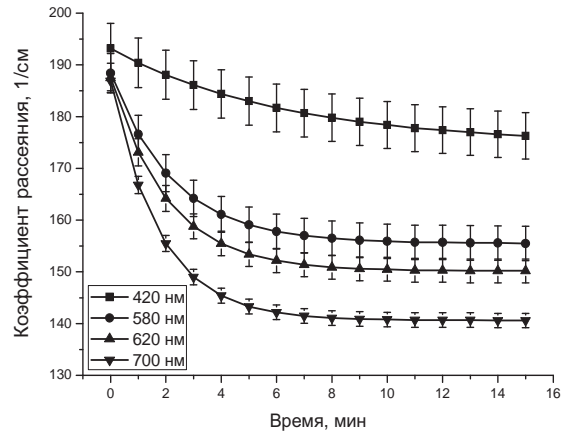
а



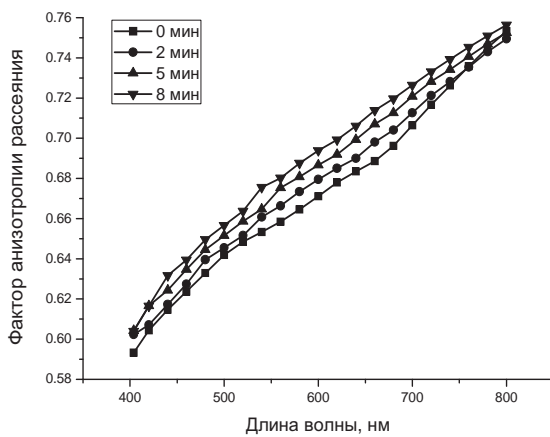
б



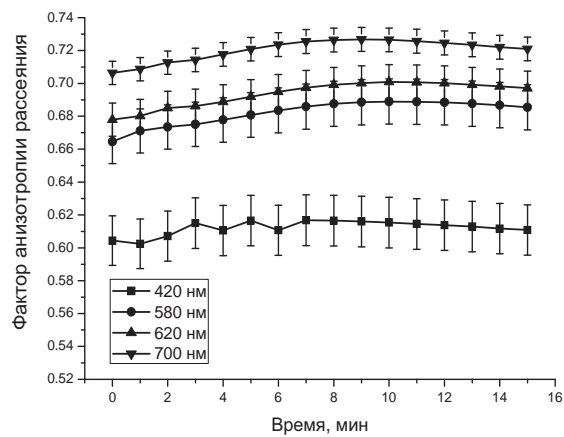
в



г



д



е

Рис. 3. Спектры транспортного коэффициента рассеяния (а), коэффициента рассеяния (в) и фактора анизотропии рассеяния (д) склеры глаза, измеренные в различные моменты времени, и кинетика изменения транспортного коэффициента рассеяния (б), коэффициента рассеяния (г) и фактора анизотропии рассеяния (е) склеры глаза, измеренная на нескольких длинах волн, при воздействии на образец водным 30%-ным раствором глюкозы. Символы соответствуют экспериментальным данным

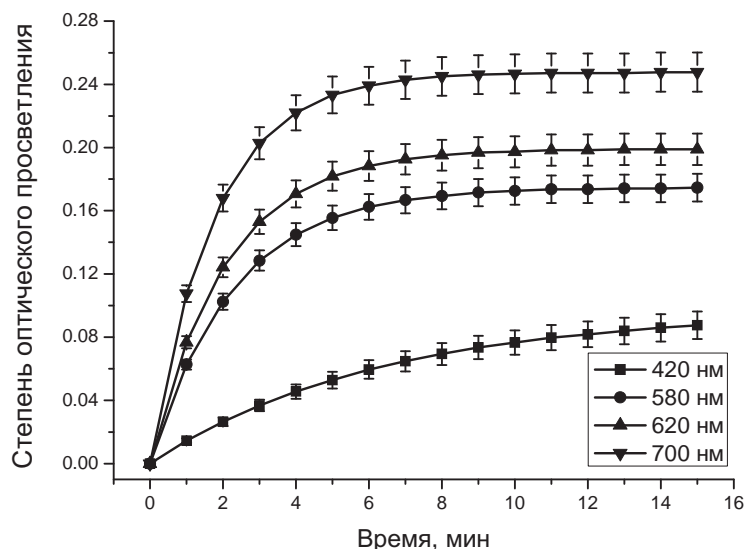


Рис. 4. Степень оптического просветления склеры глаза, измеренная на нескольких длинах волн, при воздействии на образец водным 30%-ным раствором глюкозы. Символы соответствуют экспериментальным данным

Заключение

В работе исследовано оптическое просветление склеры глаза человека *in vitro* под действием водного 30%-ного раствора глюкозы. Показано, что водный 30%-ный раствор глюкозы является достаточно эффективным просветляющим агентом, приводящим к существенному (более 20% в красной области спектра) снижению коэффициента рассеяния, что проявляется в снижении отражения и увеличении пропускания образцов биоткани. Коэффициент поглощения при этом не изменяется. Полученные результаты могут быть использованы при разработке новых и оптимизации существующих методов оптической диагностики и терапии глазных заболеваний.

Список литературы

1. Гундорова Р. А., Малаев А. А., Южаков А. М. Травмы глаза. М.: Медицина, 1986. С. 98–103.
2. Котелянский Э. О. Внутриглазные опухоли. М.: Медицина, 1974. С. 42–49.
3. Кон И. Л. Исследование светопропускания склеры *in vitro* и возможность его увеличения при воздействии производных триидбензойной кислоты: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1997. 122 с.
4. Александрова Н. Н., Сапрыкин П. И. Трансклеральная лазеркоагуляция цилиарного тела в лечении абсолютно болящей глаукомы // Офтальмологический журн. 1985. Т. 8. С. 477–479.
5. Sacks Z. S., Kurtz R. M., Juhasz T., Mourau G. A. High precision subsurface photodistribution in human sclera // J. Biomed. Opt. 2002. Vol. 7(3). P. 442–450.
6. Кашинцева Л. Т., Багиров Н. А. Применение низких энергий лазерного излучения при латентной глаукоме // Офтальмологический журн. 1995. Т. 3. С. 138–141.
7. Bakutkin V. V., Karimov R. N., Tcherviakova O. V. Transscleral laser cyclocoagulation in treatment of non-compensated glaucoma // Proc. SPIE. 2001. Vol. 4241. P. 338–343.
8. Смольянинова И. Л., Каценко Т. П., Аникина Е. Б., Проскурина О. В. Возможность применения низкоэнергетического лазерного воздействия на цилиарное тело при оптическом нистагме // Вестн. офтальмологии. 1995. Т. 3. С. 15–17.
9. Аветисов Э. С., Маслова И. П., Булач Э. Х. О физических и гистохимических свойствах склеры при эметропии и миопии // Вестник офтальмологии. 1971. № 1. С. 9–12.
10. Леонтьева Т. В. Широкопольная безрефлексная стереоофтальмоскопия с трансклеральным освещением: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1991.
11. Genina E. A., Bashkatov A. N., Tuchin V. V. Tissue optical immersion clearing // Expert Review of Medical Devices. 2010. Vol. 7(6). P. 825–842.
12. Zhu D., Larin K., Luo Q., Tuchin V. V. Recent progress in tissue optical clearing // Laser & Photonics Reviews. 2013. Vol. 7(5). P. 732–757.
13. Genina E. A., Bashkatov A. N., Sinichkin Yu. P., Yanina I. Yu., Tuchin V. V. Optical clearing of biological tissues: prospects of application in medical diagnostics and phototherapy // J. Biomedical Photonics & Engineering. 2015. Vol. 1(1). P. 22–58.
14. Tuchin V. V. Optical Clearing of Tissues and Blood. PM 154, SPIE Press, Bellingham, WA, 2005. 254 p.
15. Генина Э. А., Башкатов А. Н., Синичкин Ю. П., Тучин В. В. Оптическое просветление склеры глаза



- in vivo* под действием глюкозы // Квантовая электроника. 2006. Т. 36(12). С. 1119–1124.
16. Zaman R. T., Rajaram N., Nichols B. S., Rylander III H. G., Wang T., Tunnell J. W., Welch A. J. Changes in morphology and optical properties of sclera and choroidal layers due to hyperosmotic agent // J. Biomed. Opt. 2011. Vol. 16 (7). 077008.
 17. Genina E. A., Bashkatov A. N., Kamenskikh I. D., Kolbenev I. O., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. OCT/LCT monitoring the drug effect on the human cornea structure *in vivo* // J. of Biomedical Photonics & Engineering. 2015. Vol. 1(1). P. 77–80.
 18. Larin K. V., Ghosn M. G., Bashkatov A. N., Genina E. A., Trunina N. A., Tuchin V. V. Optical clearing for OCT image enhancement and in-depth monitoring of molecular diffusion // IEEE J. of Selected Topics in Quantum Electronics. 2012. Vol. 18(3). P. 1244–1259.
 19. Alekhin A. A., Ionin A. A., Kozhushko S. E., Kourlyyova I. M., Kudryashov S. I., Kuz'min K. K., Likhvansteva V. G., Samoylov M. V., Seleznev L. V., Sinitsyn D. V., Zakharov S. D. *In vitro* femtosecond laser subsurface microdisruption inside human cornea and pre-cleared sclera // Laser Physics Letters. 2010. Vol. 7(6). P. 463–466.
 20. Башкатов А. Н., Генина Э. А., Синичкин Ю. П., Кочубей В. И., Лакодина Н. А., Тучин В. В. Определение коэффициента диффузии глюкозы в склере глаза человека // Биофизика. 2003. Т. 48(2). С. 309–313.
 21. Genina E. A., Bashkatov A. N., Zubkova E. A., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. Measurement of Retinalamin diffusion coefficient in human sclera by optical spectroscopy // Optics and Lasers in Engineering. 2008. Vol. 46. P. 915–920.
 22. Генина Э. А., Башкатов А. Н., Тучин В. В., Гхосн М. Г., Ларин К. В., Каменских Т. Г. Диффузия кортексина в склере глаза человека // Квантовая электроника. 2011. Т. 41(5). С. 407–413.
 23. Зубкина Е. А., Генина Э. А., Башкатов А. Н., Тучин В. В. Оптическое просветление тканей глаза // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2011. Т. 13(4). С. 588–594.
 24. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Lakodina N. A., Tuchin V. V. Study of osmotic liquids diffusion within sclera // Proc. SPIE. 2000. Vol. 3908. P. 266–276.
 25. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Gavrilova A. A., Kamenskikh T. G., Galanzha V. A., Tuchin V. V. Optical clearing of human eye sclera under the action of glucose solution // Proc. SPIE. 2007. Vol. 6535. 653515.
 26. Bashkatov A. N., Genina E. A., Kochubey V. I., Kamenskikh T. G., Tuchin V. V. Optical clearing of human eye sclera // Proc. SPIE. 2009. Vol. 7163. 71631R.
 27. Ghosn M. G., Tuchin V. V., Larin K. V. Nondestructive quantification of analyte diffusion in cornea and sclera using optical coherence tomography // Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci. 2007. Vol. 48(6). P. 2726–2733.
 28. Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befrui N. A., Tuchin V. V., Larin K. V. Differential permeability rate and percent clearing of glucose in different regions in rabbit sclera // J. Biomed. Opt. 2008. Vol. 13(2). 021110.
 29. Ghosn M. G., Carbajal E. F., Befrui N. A., Tuchin V. V., Larin K. V. Concentration effect on the diffusion of glucose in ocular tissues // Optics in Lasers in Engineering. 2008. Vol. 46. P. 911–914.
 30. Prahl S. A., van Gemert M. J. C., Welch A. J. Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method // Appl. Opt. 1993. Vol. 32(4). P. 559–568.
 31. Башкатов А. Н., Тучин В. В. Расчет фактора анизотропии склеры глаза человека в приближении скалярной теории дифракции // Проблемы оптической физики : материалы Междунар. молодежной науч. школы по оптике, лазерной физике и биофизике. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 2000. С. 149–151.
 32. Tuchina D. K., Shi R., Bashkatov A. N., Genina E. A., Zhu D., Luo Q., Tuchin V. V. Ex vivo optical measurements of glucose diffusion kinetics in native and diabetic mouse skin // J. of Biophotonics. 2015. Vol. 8(4). P. 332–346.

УДК 535.361; 610.849.19; 618.723

ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ МОДУЛЯТОР НА ОСНОВЕ ВОЛНОВОДНОГО РЕЖИМА В ТВИСТ-СТРУКТУРЕ С БОЛЬШИМ УГЛОМ ЗАКРУТКИ

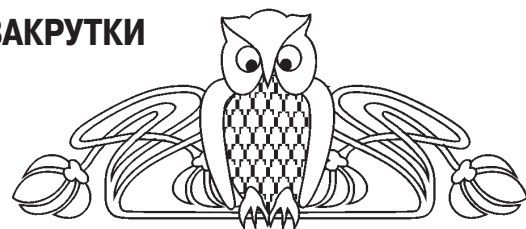
Г. В. Симоненко¹, С. А. Студенцов², В. А. Ежов³

¹Саратовский государственный университет

²ООО Научно-производственное предприятие «Фотон», Саратов

³Институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, Москва

E-mail: gvsim1960@hotmail.com



На основе анализа цветовых характеристик различных ЖК устройств отображения информации введен критерий для оценки ахроматичности черно-белого изображения. Для адекватного описания оптических свойств ЖК модулятора предложен необ-

ходимый набор трех характеристик: средний по спектру контраст модулятора; среднее по спектру пропускание модулятора для состояния «открыто»; ахроматичность модулятора для состояния «открыто». Выполнено компьютерное моделирование оптических