

## ЛАЗЕРНЫЕ И ОПТИЧЕСКИЕ ИЗМЕРЕНИЯ

doi: 10.51639/2713-0568\_2022\_2\_1\_26

УДК 535.243, 535.36

ГРНТИ 29.31.26, 76.13.15

ВАК 01.04.05, 05.11.07

### Неинвазивная оптико–физическая диагностика биообъектов (теоретические аспекты)

Кугейко М. М.

220030, Беларусь, г. Минск, пр-т Независимости 4,  
Белорусский государственный университет

e-mail: [kugeiko@bsu.by](mailto:kugeiko@bsu.by)

В обзоре рассмотрены возможности оптической диагностики биологических объектов и послонной дозиметрии в них лазерного излучения, включающие: разработку быстрых и высокоточных методов расчёта пространственной освещенности в биологических объектах и потоков многократно рассеянного ими излучения; решение обратных задач оптики биотканей на основе устойчивых регрессионных соотношений между параметрами тканей и спектрально-пространственными характеристиками их обратного рассеяния, а также спектральными характеристиками их изображений; разработку методов диагностики параметров тканей и крови человека; разработку подходов к неинвазивному определению спектров действия света на хромофоры ткани и контролю эффективности фотоиндуцированных процессов в ткани при лазерной терапии.

*Ключевые слова:* оптическая диагностика, биообъекты, спектроскопия диффузного отражения, теория переноса, обратные задачи, регрессионный подход для обратных задач, фотодинамическая терапия, персонифицированная фототерапия.

## 1. Введение

Фотометрические методы, включающие колориметрию и спектрофотометрию, являются основой лабораторного анализа биообъектов. Спектрофотометрия и колориметрия – это методы, которые можно использовать для идентификации молекул в зависимости от их свойств поглощения и излучения. Хотя молекулы не имеют цвета, но если мы можем сделать из них окрашенное соединение с помощью химической реакции, то это соединение также можно будет использовать в этих методах. Кроме того, с молекулой связаны уровни энергии, и они дискретны. Следовательно, дискретные переходы между энергетическими состояниями будут происходить только при определенных дискретных энергиях. В этих методах мы измеряем поглощение и излучение, возникающие в результате этих изменений в энергетических состояниях. Таким образом, сказанное выше является основой всех фотометрических методов лабораторного медицинского анализа, требующего отбора проб. Неинвазивные (не требующие взятия пробы) оптические методы диагностики состояния организма человека в настоящее время находят широкое применение в онкологии, хирургии, неонатологии, педиатрии, дерматологии, офтальмологии и в ряде других

областей медицины, поскольку позволяют без искажающего влияния на исследуемый объект отслеживать временную динамику его состояния и происходящие в нем структурно-морфологические изменения.

Основой неинвазивной оптической диагностики являются оптико-физические измерения, в которых информация об измеряемом объекте получается с использованием оптического диапазона длин волн. Они получили интенсивное развитие с появлением таких источников излучения как лазеры, светодиоды. Без использования современных квантовых приборов различного спектрального диапазона не могут успешно решаться задачи изучения строения различных сред и объектов, развиваться средства диагностики и контроля окружающей среды, диагностики и лечения в медицине. Практически все оптико-физические измерения относятся к классу косвенных, состоящих в определении искомого значения физической величины на основании результатов прямых измерений других физических величин, функционально связанных с искомой величиной. Важной задачей, требующей решения в косвенных оптико-физических измерениях, является интерпретация измерительной информации. В методах, где исследуется отклик среды как целого, интерпретация измерительной информации – это наиболее сложный этап. Наличие погрешностей в измерениях делает задачу обращения ещё и некорректной. Некорректность проявляется в сильной зависимости решения обратной задачи от погрешностей измерений (в неустойчивости решения). Для решения таких задач требуется использование априорной информации об объекте исследования, регуляризирующих алгоритмов [1, 2].

Задача количественной оценки определяемых параметров объекта обычно реализуется в два этапа. На первом этапе определяются оптические параметры объекта из получаемой измерительной информации. На втором этапе решается обратная задача по восстановлению определяемых параметров (микрофизических, биофизических и т.п.) из полученных значений оптических параметров.

Для обеспечения необходимой для практики точности требуется использование методов теории переноса излучения, не использующих различные приближения о доминирующем процессе взаимодействия, что, в свою очередь, требует больших вычислительных затрат и, поэтому, исключает возможность интерпретации экспериментальных данных в режиме реального времени (например, при использовании наиболее точного метода Монте-Карло (МК) [3].

Необходимость использования априорной информации, допущений об исследуемом объекте в настоящее время, например, не позволила метрологически аттестовать лазерно-локационные системы в создаваемых глобальных сетях (мировой, европейской, СНГ, РФ) мониторинга загрязнений окружающей среды, системы неинвазивной оптической диагностики биофизических параметров биообъектов и т.д. (для интерпретации измерительной информации используются дополнительные измерения).

Таким образом, в условиях априорной неопределённости эффективное использование оптико-физических методов измерений в неинвазивной диагностике биообъектов требует развития методического обеспечения интерпретации измерительной информации. Ниже рассматриваются теоретические аспекты решения этой проблемы в диагностике и терапии биообъектов.

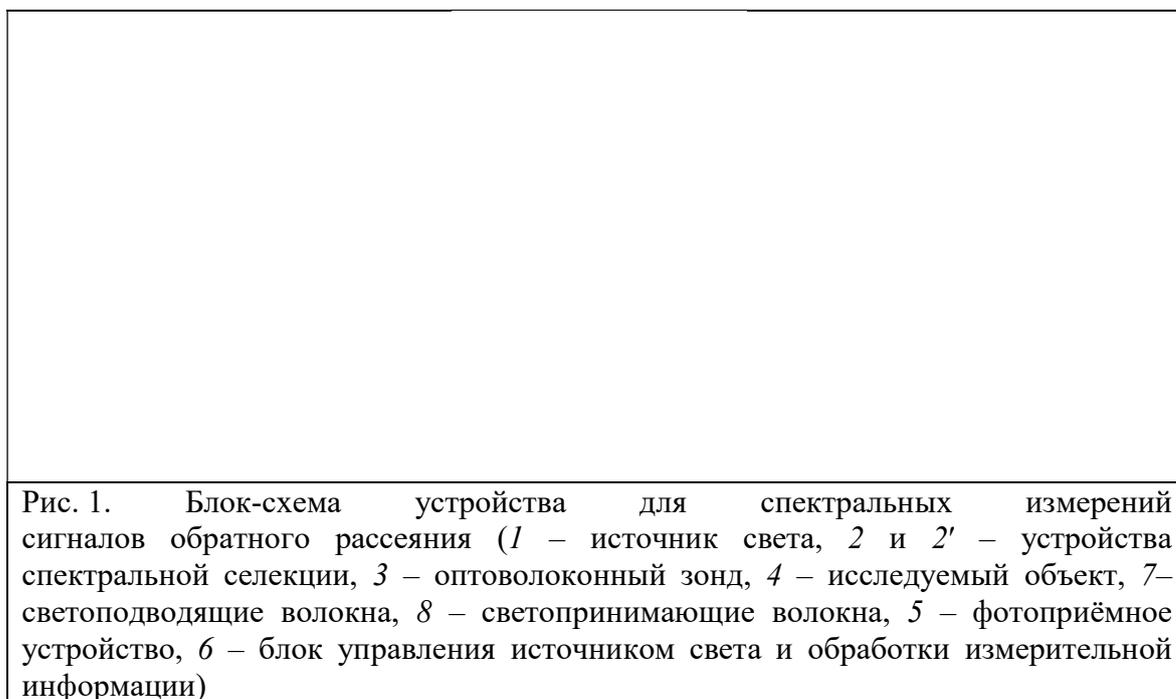
## **2. Спектроскопия диффузного отражения**

Неразрушающая природа света, используемого для исследования и детектирования аномалий в тканях человека, делает её весьма привлекательной для разработки новых неинвазивных диагностических методов. Среди них наиболее простыми в реализации и

безопасными для здоровья пациента являются методы спектроскопии диффузного отражения (ДО) [4–14].

В большинстве известных методов спектроскопии ДО для доставки излучения на исследуемый объект и сбора обратно рассеянного им светового потока используются оптические волокна. В принципе измерения могут выполняться на базе коммерчески доступных спектрометрических устройств – широкополосного источника излучения, соединенной с оптическим волокном для доставки излучения на объект, и многоканального спектрометра, соединенного с оптическими волокнами для приёма рассеянного объектом излучения с различных расстояний от области облучения. Однако возможны и другие варианты реализации измерительного устройства [9, 12, 15–18]. Общая схема устройства для спектральных измерений сигналов обратного рассеяния (СОР), в то числе и с пространственным разрешением, приведена на рис. 1 [19].

Источник света *1* может быть выполнен на основе широкополосного излучателя, например белого светодиода или лампы, или на основе набора узкополосных излучателей, например лазерных или светодиодных источников. В качестве устройства спектральной селекции *2* и *2'* могут использоваться спектрометр, монохроматор, перестраиваемый оптический фильтр или набор интерференционных светофильтров, которые могут располагаться в канале посылки зондирующего излучения или в канале регистрации рассеянного объектом излучения. Фотоприёмное устройство *5* может быть выполнено на основе фотодиодов или ПЗС-матрицы. Свет от источника излучения *1*, пропущенный через устройство спектральной селекции *2*, поступает в оптоволоконный зонд *3*, который подводит его к исследуемому объекту *4*. Рассеянное объектом излучение попадает в светоприёмные волокна *8*, подводящие его к блоку спектральной селекции *2'*, связанному с фотоприёмным устройством *5*. Сигналы с фотоприёмного устройства передаются на блок обработки измерительной информации *6*, выполняющий их количественный анализ с целью определения параметров объекта.



Исходной информацией таких измерений являются спектральные коэффициенты диффузного отражения (КДО) ткани, определяемые с использованием спектрофотометра с

интегрирующей сферой, или спектрально-пространственные характеристики поля обратно рассеянного тканью излучения (спектроскопия с пространственным разрешением), получаемые на основе оптоволоконной техники с пространственным разнесением каналов посылки и регистрации оптического излучения (рис. 1). Детектируемые сигналы, являясь суперпозицией рассеяния и поглощения ткани, несут информацию о ее структурно-морфологических параметрах (СМП) – концентрациях оптически-активных хромофоров (оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, меланин, билирубин и др.), концентрациях и размере эффективных рассеивателей ткани.

В методах спектроскопии ДО с пространственным разрешением задача количественной оценки СМП ткани решается в два этапа. На первом этапе определяют значения оптических параметров (ОП) ткани (коэффициента поглощения  $k$  и транспортного коэффициента рассеяния  $\beta' = (1 - g)\beta$ , где  $\beta$  – коэффициент рассеяния,  $g$  – фактор анизотропии рассеяния) на длинах волн оптического зондирования путём сравнения экспериментальных и рассчитанных теоретически (в рамках модели переноса света в ткани) пространственных профилей обратного рассеяния (ОР) ткани (т. е. обратно рассеянных тканью световых потоков, регистрируемых на нескольких расстояниях от области ее облучения). На втором этапе решается обратная задача по восстановлению СМП ткани из найденных спектральных значений её ОП. Таким образом, спектральные и пространственные профили ОР ткани рассматриваются независимо друг от друга. Следует также отметить, что известные методы анализа пространственных профилей ОР биотканей [7, 9, 11, 20] либо не обеспечивают необходимой для практики точности, либо требуют больших вычислительных затрат и поэтому исключают возможность оперативной количественной интерпретации экспериментальных данных.

### **3. Решение обратных задач оптико-физических измерений (регрессионный подход)**

В работах [16–19, 21–40] предложены регрессионные методы решения обратных задач оптического зондирования светорассеивающих сред, заключающиеся в определении параметров исследуемой среды как на основе аналитических выражений, аппроксимирующих связи искомым параметров среды с измеряемыми в эксперименте оптическими сигналами (спектральными, пространственными), так и на основе одновременной обработки пространственных и спектральных характеристик её обратного рассеяния.

Эти выражения получают путём регрессионного анализа результатов статистического моделирования оптических сигналов при широкой вариации параметров среды. Важным достоинством такого подхода к интерпретации данных оптического зондирования является возможность восстановления параметров среды в режиме реального времени без привлечения для этого априорной информации (если реальные значения параметров среды не выходят за пределы выборки, используемой для получения статистического оператора решения обратной задачи). Кроме того, он позволяет получить представление о потенциальной точности восстановления искомым параметров с учетом особенностей реальной аппаратуры и имеющейся априорной информации, исследовать влияние количества и точности оптических измерений на устойчивость решения обратной задачи, дает возможность определять параметры среды в тех случаях, когда объём экспериментальных данных не достаточен для использования строгих математических методов решения некорректных обратных задач.

Разработанный регрессионный подход к решению обратных задач оптического зондирования биологических и аэродисперсных сред [21–22] включает извлечение из

регистрируемых оптических сигналов линейно–независимых компонент, как проекций сигналов на пространство из собственных векторов их ковариационной матрицы, и определение искоемых параметров среды на основе их устойчивых регрессионных связей с линейно-независимыми компонентами сигналов. Использование в регрессиях линейно-независимых величин, соответствует извлечению из исходных (обращаемых) данных «полезного сигнала» и отбрасыванию «шума», что позволяет строить решения обратных задач, устойчивые к случайным «возмущениям» этих данных. Вышеотмеченные собственные векторы и регрессионные решения обратных задач получают путём статистического моделирования оптических сигналов при максимальной вариативности параметров среды, влияющих на процесс переноса в ней излучения. В последующем это позволяет выполнять оперативную обработку измеряемых оптических сигналов без решения уравнения переноса излучения в исследуемой среде, доопределения и регуляризации обратной задачи. Оптимальная размерность собственного базиса ковариационной матрицы обращаемых данных, используемого для их разложения на линейно-независимые компоненты, определяется на основе замкнутых численных экспериментов по восстановлению параметров среды из характеристик ее светорассеяния. Для этого первоначально на основе смоделированного ансамбля реализаций вектора измерений  $\mathbf{r}$  формируется «тестовый» ансамбль, в котором каждая реализация  $\mathbf{r}$  получена путем наложения на компоненты исходного вектора  $\mathbf{r}$  случайных отклонений в пределах погрешности измерений  $\delta\mathbf{r}$ . Далее перебираются все реализации «тестового» ансамбля и для каждой из них осуществляется решение обратной задачи по формулам регрессии между модельными параметрами  $\mathbf{x}$  и линейно-независимыми величинами  $\xi$ , составленными из компонентов  $\mathbf{r}$ , устанавливаемыми с использованием метода главных компонент. Получаемые в итоге значения модельных параметров  $\mathbf{x}^*$  сравниваются с их фактическими значениями  $\mathbf{x}$ , и рассчитываются погрешности их восстановления. В соответствии с этим выбирается количество линейно-независимых компонентов обращаемых данных при заданной погрешности измерений и характеристики светорассеяния среды, по которым можно наиболее точно определять конкретные параметры среды в условиях априорной неопределенности всех других. Это также позволяет оценить информативность измеряемых данных, получить представление о теоретически достижимой точности восстановления из них параметров среды, исследовать влияние количества и точности оптических измерений на точность решения обратной задачи.

В большинстве случаев связь между  $\mathbf{x}$  и  $\xi$  достаточно хорошо описывается полиномиальными функциями следующего вида (1) [21–22]:

$$x_p = a_{00}^p + \sum_{n=1}^{N_{\text{ЛС}}} \sum_{m=1}^M a_{nm}^p (\xi_n)^m, \quad (1)$$

где  $a_{nm}^p$  – коэффициенты регрессий, зависящие от конструктивных параметров оптоволоконного датчика (диаметры оптических волокон, их геометрическая конфигурация, числовые апертуры) и длин волн оптического зондирования;  $M$  – степень полинома, которая выбирается исходя из значения остаточной дисперсии (как правило, для аппроксимации статистической связи между  $\mathbf{x}$  и  $\xi$  достаточно использовать  $M = 3–6$ );  $N_{\text{ЛС}}$  – количество собственных векторов, используемых для разложения  $\mathbf{r}$ ;  $\xi$  – линейно-независимые компоненты регистрируемых сигналов.

Таким образом, предлагаемый метод определения СМП биоткани, включает посылку на ткань света, регистрацию СОР  $P(L, \lambda)$  не менее чем на двух расстояниях  $L$  от области освещения ткани, определение нормированных сигналов  $r(L, \lambda) = P(L, \lambda)/P(L_0, \lambda)$ , нахождение проекций  $\xi$  сигналов  $r(L, \lambda)$  на пространство из собственных векторов их

ковариационной матрицы и использование выражений (1) для преобразования проекций  $\xi$  в искомые параметры.

В тех случаях, когда объём измеряемой информации небольшой, а спектрально-пространственные отсчёты СОР линейно независимы, определять искомые параметры ткани  $x$  можно напрямую из измеряемых сигналов  $r(L, \lambda)$ , т. е. без извлечения из них линейно-независимых компонент. При этом также удобно использовать полиномиальные регрессии вида (2) [21, 22]:

$$x_p = a_{000}^p + \sum_{i=1}^{N_L} \sum_{j=1}^{N_\lambda} \sum_{m=1}^M a_{ijm}^p \left[ \ln r(L_i, \lambda_j) \right]^m. \quad (2)$$

где  $a_{ijm}^p$  – коэффициенты регрессии.

Так, например, в [24–27] на основе оптических моделей кожи и слизистых оболочек человека, а также метода Монте-Карло (МК) для решения уравнения переноса в них излучения, получены устойчивые регрессионные решения обратных задач спектроскопии биотканей с пространственным разрешением, позволяющие определять оптические (коэффициент поглощения, транспортный коэффициент рассеяния, фактор анизотропии индикатрисы рассеяния) и структурно-морфологические (концентрации меланина, общего гемоглобина и билирубина в ткани; степень оксигенации крови; средний диаметр кровеносных сосудов; концентрация и размер эффективных рассеивателей) параметры тканей напрямую из сигналов их обратного рассеяния (ОР), регистрируемых на основе волоконно-оптической техники с пространственным разнесением каналов послышки и приема излучения. Рассмотрена геометрическая схема измерений сигналов обратного рассеяния (СОР) слизистых оболочек, в которой излучение инжектируется в среду посредством волокна с диаметром 0,2 мм, а обратно рассеянное излучение собирается принимающими волокнами, расположенными на расстояниях  $L = 0,23; 0,46; 0,69; 0,92; 1,15$  мм от центра светоподводящего волокна (диаметр принимающих волокон 0,2 мм). Такая геометрия измерений позволяет обеспечить приемлемую для практики величину оптического сигнала (не менее  $10^{-4}$  мощности зондирующего светового пучка) в спектральной области сильного поглощения света хромофорами биоткани ( $\lambda < 600$  нм) при максимальном расстоянии между освещающим и приёмным волокнами, не превышающем диаметр инструментального канала эндоскопа.

Оценены погрешности восстановления параметров тканей, вызванные их статистическим разбросом и погрешностями оптических измерений. Результаты замкнутых численных экспериментов по восстановлению оптических и структурно-морфологических параметров слизистых оболочек человека приведены в таблице.

Из результатов, представленных в таблице, видно, что совместная обработка спектральных и пространственных характеристик ОР ткани позволяет 2...3 раза уменьшить погрешность восстановления ОП ткани по сравнению результатами их восстановления только из спектральных или только из пространственных характеристик ОР.

Таблица

Средние погрешности восстановления ОП из спектральных  $P(\lambda)$ , пространственных  $P(L)$  и спектрально-пространственных  $P(L, \lambda)$  отсчетов сигнала обратного рассеяния

$\lambda$ , нм	$P(\lambda)$		$P(L)$		$P(L, \lambda)$	
	$\delta k$ , %	$\delta \beta'$ , %	$\delta k$ , %	$\delta \beta'$ , %	$\delta k$ , %	$\delta \beta'$ , %
514	9,5	9,3	8,4	7,7	3,1	3,5
633	15,5	8,3	15,6	5,8	7,1	3,5

Возможности регрессионного подхода к планированию экспериментов по оптическому зондированию рассеивающих сред продемонстрированы в работах [23, 28–36], в которых проведен анализ информативности спектральных коэффициентов ослабления и направленного светорассеяния разбавленной крови, аэрозолей естественного и антропогенного происхождения, выбраны длины волн оптического зондирования и углы приема рассеянного излучения, оптимальные для определения микрофизических параметров эритроцитов и аэрозолей (показателя преломления, счётной и объёмной концентраций, характеристик распределения частиц по размерам), получены соответствующие множественные регрессии, позволяющие определять искомые микрофизические параметры в широких пределах их вариаций без решения некорректных обратных задач. Использование полученных регрессий хорошо согласуется с расчётными и экспериментальными данными глобальной сети мониторинга аэрозоля AERONET и установленными экспериментально парными оптико-микроструктурными корреляциями для стратосферного и приземного аэрозолей [35, 36].

Предложено решение обратной задачи реконструкции двумерных распределений структурно-морфологических параметров (СМП) тканей человека по их мультиспектральным изображениям [37–40]. Для устранения влияния неравномерной освещенности и геометрии съемки ткани на результаты восстановления её параметрических карт используются изображения ткани, нормированные на один из своих спектральных слоёв. Обратная задача состоит в восстановлении СМП ткани из спектральных значений каждого пикселя нормированного изображения. Для её решения используются регрессионные соотношения, предварительно полученные на основе репрезентативной выборки спектра диффузного отражения (ДО) среды, моделирующей исследуемую ткань. Устойчивость регрессионных операторов преобразования изображений тканей в параметрические карты к погрешностям измерений обеспечивается за счёт использования для решения обратной задачи линейно-независимых составляющих изображения, получаемых путем проекций спектральных значений каждого пикселя на собственные векторы ковариационной матрицы спектра ДО ткани. На этой основе разработаны и запатентованы методы оперативной реконструкции двумерных распределений СМП кожи, слизистых оболочек и глазного дна (ГД) человека по их мультиспектральным изображениям. Выбраны рабочие длины волн методов, обеспечивающие наибольшую точность и устойчивость решения обратных задач в условиях общей вариативности всех параметров тканей, влияющих на их спектры ДО. Показано, что по мультиспектральным изображениям слизистых оболочек человека, в их представлении однородной средой, можно определять: степень оксигенации крови  $S$ , средний диаметр сосудов, параметр спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния среды, характеризующий размер эффективных рассеивателей ткани и отношение концентрации общего гемоглобина в среде (локализованного в сосудах) к её транспортному коэффициенту рассеяния на  $\lambda = 632$  нм. Последний параметр условно назван гемоглобиновым индексом ткани.

На разработанные методы оперативной реконструкции двумерных распределений СМП кожи, слизистых оболочек и глазного дна человека получены патенты (Патенты ВУ 10918 С1, 2008; ВУ 19144 С1, 2015; RU 2510506 С, 2014; RU 2506567 С1, 2014; RU 2511747 С2, 2014; ВУ 18652 С1, 2014; RU 2501522 С2, 2013; ВУ 18653 С1, 2014; RU 2517155 С1, 2014; RU 2536217 С1, 2014; RU 2539367 С1, 2014). Выбраны рабочие длины волн методов, обеспечивающие наибольшую точность и устойчивость решения обратных задач в условиях общей вариативности всех параметров тканей, влияющих на их спектры ДО.

#### 4. Развитие теории переноса излучения

Рассмотренный выше регрессионный подход к количественному анализу характеристик светорассеяния биологических тканей позволят с успехом решать широкий круг практических задач и обладает рядом важных достоинств. Во-первых, он позволяет в реальном масштабе времени обрабатывать экспериментальные данные и вести непрерывный мониторинг параметров ткани, например во время хирургических операций, терапевтических процедур или в ходе проведения эндоскопического обследования. Во-вторых, регрессионный метод дает возможность определять искомые параметры ткани в тех случаях, когда объем экспериментальных данных не достаточен для использования строгих математических методов решения некорректных обратных задач. И наконец, интерпретация экспериментальных данных на основе предварительно построенных регрессионных соотношений не требует привлечения сложных алгоритмов и компьютерных кодов, а также больших затрат вычислительных ресурсов, что позволяет в реальном времени обрабатывать большие объёмы экспериментальных данных, содержащиеся в мультиспектральных изображениях биотканей [22].

В тоже время, регрессионный метод не позволяет выполнять тонкий анализ характеристик светорассеяния ткани, например, выявлять в них особенности, обусловленные малыми вариациями компонентного состава крови. В частности, это относится к содержанию дисгемоглобинов в крови (карбоки-, мет- и сульфгемоглобина), спектры поглощения которых существенно перекрываются с аналогичными спектрами основных форм гемоглобина (окси- и деоксигемоглобина). Малые вариации спектра ОР ткани, обусловленные вариациями гемоглобинного состава, в значительной степени усредняются по статистическому материалу, используемому для получения регрессий, что делает регрессионный метод слабо чувствительным к концентрации каждой конкретной формы гемоглобина в условиях их общей вариативности. В этих условиях значительно более высокая точность оценки искомых параметров может быть достигнута путем измерений спектра ОР ткани с высоким спектральным разрешением и последующего решения обратной задачи, заключающейся в моделировании теоретического спектра по отношению к экспериментальному, и сравнении их путём подбора модельных параметров. Высокое спектральное разрешение исходных данных обеспечивает устойчивость обратной задачи к погрешностям оптических измерений и устраняет неоднозначность её решения в рамках используемой модели биоткани. Сложность здесь заключается в адекватном теоретическом расчёте характеристик ОР ткани.

Расчёт оптических сигналов, измеряемых при помощи волоконно-оптических датчиков, осуществляется с использованием диффузионного приближения (ДП) теории переноса излучения [41], метода Монте-Карло (МК) [42] или заранее построенных «look-up» таблиц (расчётных или эмпирических) [43]. Диффузное приближение далеко не всегда обеспечивает требуемую точность и накладывает ряд ограничений на геометрию схемы измерений рассеянного тканью излучения и используемый спектральный диапазон. Метод МК не имеет подобных ограничений и позволяет рассчитывать пространственные характеристики световых полей в среде с учетом ее многослойного строения, конечного размера падающего пучка и отражения света от границ среды. Однако при всех неоспоримых достоинствах метода МК он требует больших затрат машинного времени, что существенно затрудняет его практическое использование.

Сокращение времени расчётов может быть достигнуто путём сохранения результатов базовых вычислений в таблицах, к которым в последующем может быть осуществлён быстрый доступ. Часто подобные таблицы получают на основе измерений пространственного профиля рассеянного назад светового потока для множества

калибровочных образцов с известными оптическими параметрами [11, 44]. Известны также различные аналитические выражения, аппроксимирующие расчетные или эмпирические «look-up» таблицы [9, 11, 14, 45]. При этом предполагается, что детектируемые сигналы зависят лишь от двух оптических параметров среды – коэффициента поглощения  $k$  и транспортного коэффициента рассеяния  $\beta'$ . В тоже время известно, что потоки обратно рассеянного излучения, регистрируемые на расстояниях от точки освещения  $\rho = 0,3l_{ph} - 10l_{ph}$ , где  $l_{ph} = (k + \beta')^{-1}$  – средняя транспортная длина пробега фотона, зависят также от первого и второго моментов индикатрисы рассеяния среды [50]. Кроме того, диффузный свет, прежде чем дойти от источника к приёмнику, многократно переотражается между внутренними слоями и поверхностью среды. Соответствующий коэффициент отражения зависит от показателя преломления среды  $n$  и для диапазона  $n = 1,35 \dots 1,50$ , типичного для большинства биотканей, составляет примерно 50...60 % [46]. Очевидно, что это обстоятельство не может не влиять на детектируемые сигналы. Кроме того, большинство биотканей состоят из нескольких слоев с различающимися ОП и геометрическими толщинами, поэтому интерпретация сигналов их ОР в рамках модели однородной среды не всегда правомерна. Очевидно, что узкая область применимости известных аналитических моделей переноса света в ткани, невозможность учёта слоистости ткани, вариаций её фактора анизотропии рассеяния и показателя преломления не позволяют проводить корректное сравнение теоретических расчетов с экспериментальными данными и существенно влияют на точность оптической диагностики параметров ткани.

С целью повышения точности решения прямых и обратных задач спектроскопии ДО биотканей разработаны аппроксимационные аналоги метода МК для быстрых расчётов следующих характеристик переноса излучения [21, 22]:

- 1) коэффициента диффузного отражения  $R$  – отношение диффузно-отражённого средой потока к падающему на неё коллимированному потоку;
- 2) нормированного СОР  $r = P(L) / P_0$ , где  $P_0$  – мощность коллимированного света, падающего на среду;  $P(L)$  – мощность диффузного излучения, выходящего с площадки на поверхности среды на расстоянии  $L$  от области падающего света;

Алгоритм получения аппроксимирующих функций для рассматриваемых характеристик кожной ткани можно представить в следующем виде. Генерировались случайные значения модельных параметров из диапазонов их вариаций. Для каждой реализации модельных параметров рассчитывались коэффициенты поглощения эпидермиса  $k_e(\lambda)$  и дермы  $k_d(\lambda)$ , а также транспортный коэффициент рассеяния ткани обоих слоёв  $\beta'(\lambda)$  на 30 длинах волн  $\lambda$ , равномерно распределённых в диапазоне 450...800 нм. В качестве индикатрисы рассеяния ткани использовалась функция Хензи – Гринштейна с эмпирическим параметром анизотропии. В соответствии с полученными значениями ОП ткани  $n_{sk}$ ,  $L_e$ ,  $k_e(\lambda)$ ,  $k_d(\lambda)$ ,  $\beta'(\lambda)$  и  $g(\lambda)$  методом МК рассчитывались характеристики переноса в ней излучения.

В частности, получены аппроксимационные выражения для расчёта спектра диффузного пропускания кюветы с цельной кровью в зависимости от биохимического состава крови и морфологических параметров эритроцитов [22, 47], а также для расчёта спектрально-пространственных характеристик ДО и ОР кожи, слизистых оболочек, бульбарной конъюнктивы и глазного дна человека в зависимости от их оптических и структурных параметров [22, 48–53], проведён анализ эффективности использования полученных выражений для решения обратных задач оптики биотканей.

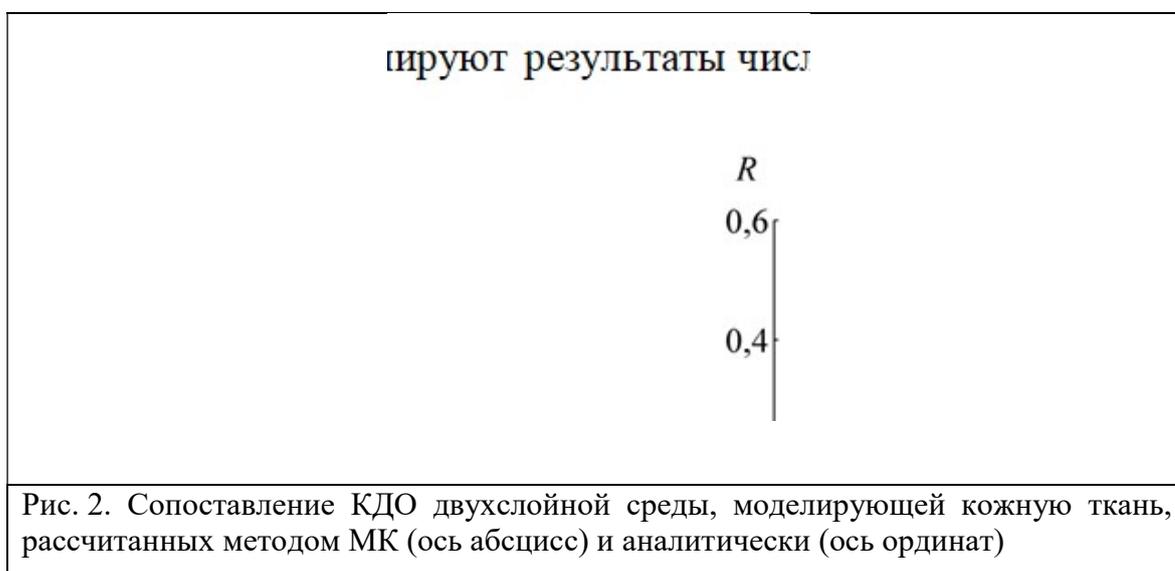
Особо следует отметить разработанные аппроксимационные аналоги метода МК для быстрых расчётов характеристик переноса излучения в однородной и двухслойной многократно рассеивающих средах.

Так, аналитическая модель КДО однородной, полубесконечной среды с коэффициентом поглощения  $k = 0,004 \dots 7,0 \text{ мм}^{-1}$ , транспортным коэффициентом рассеяния  $\beta' = 0,3 \dots 5,1 \text{ мм}^{-1}$ , средним косинусом индикатрисы рассеяния  $g = 0,5 \dots 0,97$  и показателем преломления  $\eta = 1,35 \dots 1,45$  основана на следующей аппроксимационной формуле [22, 47]:

$$\ln R = A + \sum_{m=1}^3 (a_m [\ln(kz_0)]^m + b_m [\ln(\beta'z_0)]^m) + \sum_{m=1}^3 \left( c_m \left[ \ln \left( \frac{\beta'z_0}{1-g} \right) \right]^m + d_m [\ln(\eta)]^m \right),$$

где  $z_0 = [3k(k + \beta')]^{-1/2}$  – диффузионная глубина проникновения света в среду,  $A$ ,  $a_m$ ,  $b_m$ ,  $c_m$  и  $d_m$  – числовые коэффициенты, рассчитанные путём численного моделирования переноса излучения в среде. Максимальная погрешность вычисления  $R$  для указанных значений ОП среды – 4 %, средняя погрешность – 0,9 %. Аналитическая аппроксимация позволяет моделировать КДО большинства биотканей и многих сред небиологического происхождения в спектральных областях сильного и слабого поглощения в них света.

Аналогичная модель для двухслойной среды основана на представлении КДО в виде произведения эффективных пропусканий света слоями, с учётом его многократного рассеяния и переотражения между ними [54]. Предложенные здесь формулы с высокой точностью аппроксимируют результаты численных расчётов КДО. Относительная среднеквадратическая погрешность расчёта КДО среды в диапазоне  $R = 0,01 \dots 0,60$  составляет 0,65 %. КДО кожи, рассчитанные методом МК  $R_{МК}$  и аналитически  $R$ , сопоставлены на рис. 2. Видно, что предложенные формулы с высокой точностью аппроксимируют результаты численных расчётов КДО.



Таким образом, разработанные быстрые методы расчёта спектрально-пространственных характеристик поля излучения, формируемого процессами обратного рассеяния, диффузного отражения и пропускания биологическими объектами (кожей, слизистыми оболочками, бульбарной конъюнктивой, глазным дном и кровью человека), основанные на аналитических аппроксимациях зависимостей характеристик переноса излучения в исследуемых объектах от их оптических и структурных параметров, обеспечивают точность расчётов, сравнимую с методом МК. Это, в свою очередь, позволяет уточнить последующее решение обратной задачи, заключающееся в моделировании теоретического спектра по отношению к экспериментальному путём подбора модельных параметров, а также обработку в реальном времени больших объёмов экспериментальных данных,

содержащихся в мультиспектральных изображениях биотканей. Высокое спектральное разрешение исходных данных обеспечивает устойчивость обратной задачи к погрешностям оптических измерений и устраняет неоднозначность её решения в рамках используемой модели биоткани.

## 5. Фотодинамическая терапия

Послойная дозиметрия лазерного излучения в биологических тканях – важное направление исследований в лазерной биофизике, целью которой является разработка комплекса методов и средств определения параметров лазерного излучения и индуцируемых им процессов в заданном слое ткани для оценки степени деструктивного воздействия излучения на ткань и обеспечения положительного терапевтического эффекта. Корректное определение дозы облучения различных слоёв биоткани необходимо при выборе оптимальной стратегии проведения фотохимической, фотодинамической, светогипертермической терапии онкологических и многих других заболеваний, а также при коагуляции лазерным излучением поверхностных сосудов.

Эффективность различных механизмов воздействия света на биоткань пропорциональна световой мощности, поглощенной хромофором–мишенью в ткани (молекулярный кислород, фотосенсибилизатор, оксигемоглобин, билирубин и т. д.). Увеличение дозы облучения обеспечивает пропорциональный рост поглощенной световой мощности, но может вызывать ряд отрицательных эффектов передозировки лазерного воздействия. Из-за экранирующего эффекта биоткани и вариаций её оптических свойств мощность воздействующего излучения не связана напрямую со световой мощностью, поглощённой хромофором-мишенью. При этом далеко не все параметры, определяющие свойства биоткани и характер распространения в ней лазерного излучения, могут быть непосредственно измерены экспериментально.

На практике длина волны лазерного излучения и доза облучения, как правило, выбираются исходя из опыта врача и статистически накопленной информации либо на основании результатов моделирования спектра световой мощности, поглощаемой хромофором–мишенью, при средних или выборочных значениях оптических параметров биоткани. Достоверность такого подхода невысока и не позволяет стандартизировать методы лазерной терапии больных с одинаковой патологией, поскольку для обеспечения требуемого терапевтического эффекта выбор параметров лазерного излучения должен осуществляться с учетом оптических свойств реально облучаемой ткани пациента.

Известно большое количество публикаций, посвященных выработке оптимальной стратегии терапевтического воздействия света на биоткани. Так, в работе [55], исходя из результатов численного моделирования светового поля в коже человека при выборочных значениях её параметров, даются рекомендации по спектральной оптимизации методов светотерапии различных заболеваний. Однако данные рекомендации носят качественный характер и их практическое использование для выбора оптимальных спектральных и энергетических параметров лазерного излучения в каждом конкретном случае затруднено из-за отсутствия надежных данных по ОП реально облучаемой ткани. Накопленные к настоящему времени данные по ОП тканей организма человека относятся большей частью к тканям *in vitro*, характеристики которых могут существенно изменяться по сравнению с тканями в условиях *in vivo*.

В работах [56, 57] об эффективности проведения фотодинамической терапии (ФДТ) предлагается косвенно судить по уровню оксигенации ткани и концентрации в ней фотосенсибилизатора (ФС). Мониторинг концентрации кислорода в ткани позволяет поддерживать её на уровне, необходимом для эффективной терапии патологии, например,

за счёт использования явления фотодиссоциации гемоглобина под действием света. Знание концентрации ФС позволяет контролировать его расход в фотохимических реакциях с участием кислорода. Тем не менее, этих двух параметров недостаточно для адекватной оценки эффективности фотофизических и фотохимических процессов в облучаемой ткани. Для корректного решения задач дозиметрии лазерного излучения и всестороннего анализа эффективности ФДТ необходимо знание целого комплекса параметров [58, 59]: абсолютных концентраций ФС и молекулярного кислорода в ткани; объемной концентрации капилляров и их среднего диаметра; соотношения концентраций различных форм гемоглобина; глубины проникновения света в ткань; распределение плотности излучения в ткани и световой мощности, поглощаемой эндогенными (естественными) и экзогенными (специально введенными) хромофорами ткани. Причём, для выбора оптимальных спектральных и энергетических характеристик лазерного излучения все параметры, характеризующие процессы переноса излучения в среде и его взаимодействия с веществом среды, должны быть представлены в зависимости от длины волны света.

Количественной мерой эффективности фотофизических и фотохимических процессов в облучаемой ткани, связанных с поглощением света её хромофором  $X$ , может служить спектр действия света на данный хромофор (3) [57, 60]:

$$K_X(z, \lambda) = C_X(z)k_X(\lambda)\Phi(z, \lambda), \quad (3)$$

где  $C_X$  и  $k_X$  – концентрация и коэффициент поглощения хромофора,  $\Phi(z, \lambda)$  – спектр плотности излучения на глубине ткани  $z$  (пространственная освещённость), Вт/м<sup>2</sup>.

До последнего времени в научной литературе отсутствовали публикации по определению спектров действия света на хромофоры ткани *in vivo*, поскольку для этого необходимо знать характеристики светового поля в глубине ткани. Между тем, знание функций  $K_X(z, \lambda)$  играет ключевую роль при решении задачи послойной дозиметрии лазерного излучения в тканях человека, поскольку позволяет при проведении сеансов лазерной терапии учитывать индивидуальные особенности ткани пациента, а также выбирать наиболее эффективные для него спектральные и энергетические параметры фотовоздействия. В связи с этим, разработка методов неинвазивного определения функций  $K_X(z, \lambda)$  для хромофоров биоткани является чрезвычайно актуальной задачей, имеющей большое практическое значение.

Идея, положенная в основу предлагаемого неинвазивного определения функций  $K_X(z, \lambda)$ , состоит в следующем [22, 61–67]. Известно, что световое поле внутри биоткани и поле излучения, рассеянного ею в обратном направлении, определяются одними и теми же параметрами ткани [22, 60, 63]. Характеристики поля обратно рассеянного излучения могут быть непосредственно измерены в эксперименте, а оптически значимые параметры ткани установлены путём решения соответствующей обратной задачи [22, 51–54]. Далее можно с использованием теории переноса излучения рассчитать все необходимые спектральные и пространственные характеристики светового поля внутри ткани, а также глубинные распределения спектров действия света на её хромофоры. Таким образом, параметры фотовоздействия, обеспечивающие оптимальный терапевтический эффект, можно выбирать по характеристикам обратно рассеянного тканью излучения. Однако для этого необходимы быстрые и надежные методы расчёта характеристик световых полей внутри и вне облучаемой ткани.

Разработан простой и быстрый (инженерный) метод расчёта КДО многослойной среды и распределения в ней светового потока, допускающий простую компьютерную реализацию и позволяющий эффективно решать задачи оперативной оптической диагностики и послойной дозиметрии широкого класса биотканей [22, 62]. Поле излучения в среде описывается суперпозицией падающего коллимированного, падающего диффузного и

отраженного диффузного потоков. Световые потоки в соседних элементарных слоях среды и на её поверхности связаны простыми матричными операторами, полученными сочетанием асимптотических формул теории переноса излучения с приближением однократного рассеяния. Сравнение результатов расчёта световых потоков в пятислойной среде, моделирующей кожу человека, инженерным методом и методом МК показывает, что они сопоставимы по точности при существенном различии вычислительных затрат. Исследованы возможности разработанного метода для решения задачи диагностики биотканей и послойной дозиметрии в них лазерного излучения.

В [22, 61, 63–64] предложена и обоснована методика восстановления распределения освещённости по глубине многослойной ткани и спектров действия света на её хромофоры из спектральных характеристик её многократного рассеяния (КДО или COP). Физической основой такого восстановления является зависимость глубины проникновения света в ткань от  $\lambda$ . Зондирующее излучение с различной  $\lambda$  проникает в различные слои ткани и поэтому содержит информацию об этих слоях. Оперативность и точность оценки освещённости слоёв биоткани, необходимой для контроля эффективности сеансов фототерапии, достигаются за счёт использования для решения прямой и обратной задач разработанных [22, 62] методов расчёта характеристик переноса излучения в рассеивающих средах. Предложенная методика позволяет контролировать эффективность светоиндуцированных процессов в ткани пациента при лазерной терапии, оценивать степень термического повреждения ткани, выбирать оптимальные спектральные и энергетические параметры лазерного излучения и проводить их коррекцию в ходе сеанса терапии, повышающую эффективность лечения. Возможности методики демонстрируются на примерах определения спектров действия света на фотосенсибилизатор и оксигемоглобин при фотодинамической терапии, а также скорости фотоизомеризации билирубина при фототерапии желтухи у новорожденных.

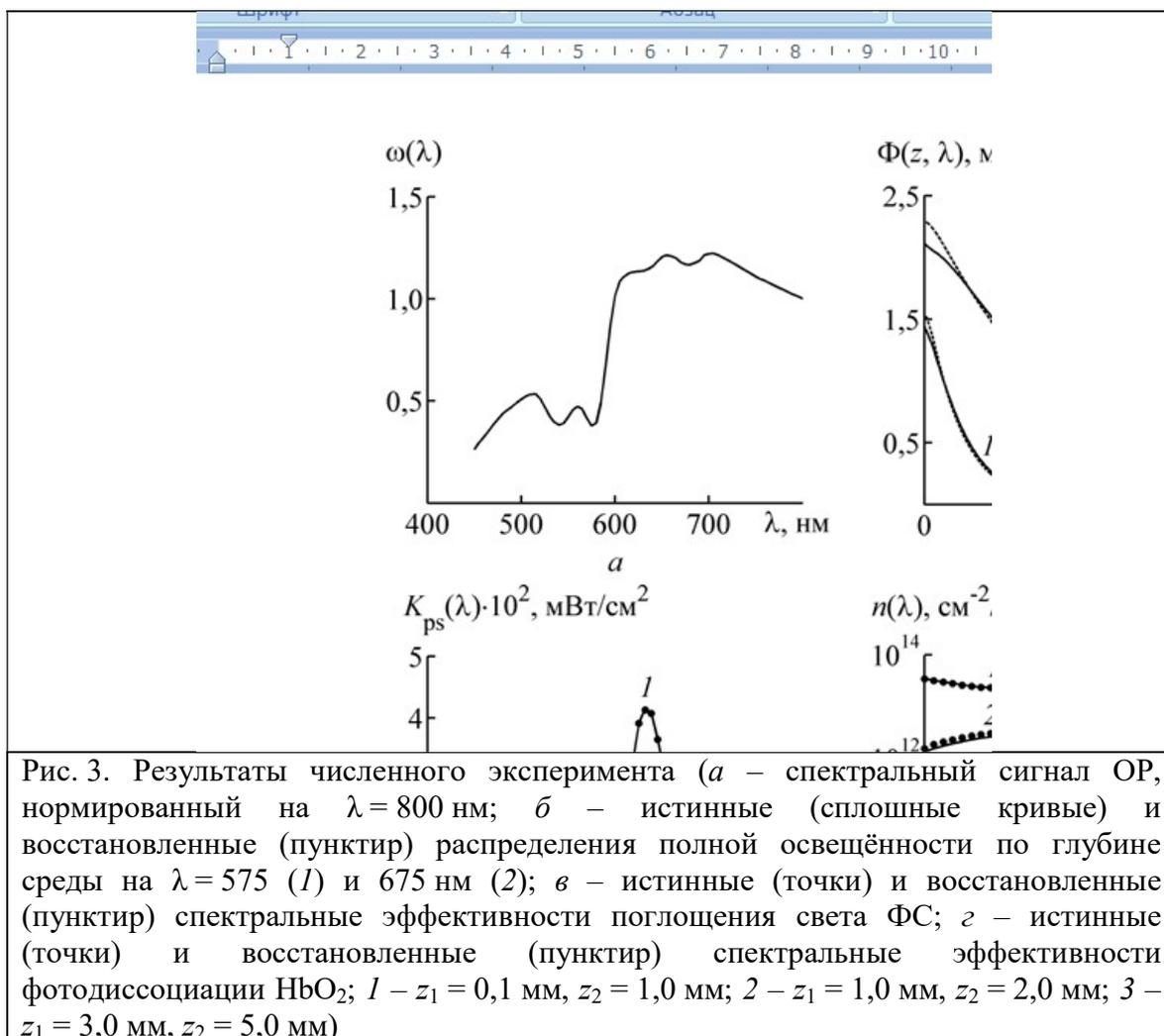
В [22, 66–67] предложена методика контроля эффективности ФДТ биоткани, предполагающая периодические измерения спектра обратного рассеяния ткани, восстановление из него оптических и структурно-морфологических параметров ткани и вычисление спектральных и энергетических характеристик светового поля внутри среды с использованием разработанных методов. При анализе измеряемого спектра учитывается присутствие в ткани таких хромофоров, как меланин, билирубин, бета-каротин, окси- и деоксигемоглобин, а также поглощение света фотосенсибилизатором обескровленной тканью-основой и метгемоглобином, образующимся под воздействием лазерного излучения.

Влияние всех этих факторов на точность определения глубинных распределений спектров действия света на фотосенсибилизатор и оксигемоглобин исследовано путём численного моделирования процесса переноса излучения в биоткани. Эффективность определения спектра действия света  $K_{ps}(z, \lambda)$  на фотосенсибилизатор (ФС) «Фотосенс» и скорости фотодиссоциации оксигемоглобина  $n(z, \lambda)$  по спектру ОР кожи  $\omega(\lambda) = r(\lambda) / r(800 \text{ нм})$  иллюстрирует рис. 3). Под функцией  $K_{ps}(z, \lambda)$  понимается световая мощность, поглощаемая ФС в единичном объеме ткани на глубине  $z$ . Функция  $n(z, \lambda)$  характеризует количество молекул кислорода, образующихся за единицу времени в единице объёма ткани на глубине  $z$ , за счёт лазерно-индуцированной фотодиссоциации оксигемоглобина ( $\text{HbO}_2$ ).

Пусть сигнал ОР измеряют при диаметрах круговых осветительной и приемной площадок на поверхности среды 0,8 мм и расстоянии между их центрами 0,83 мм. Спектр  $\omega(\lambda)$ , смоделированный методом МК в соответствии с заданной геометрией измерений, представлен на рис. 3а. Распределения освещённости по глубине среды  $\Phi(z, \lambda)$  на  $\lambda = 575$  и 675 нм, рассчитанные методом МК при заданных значениях модельных параметров и

разработанным инженерным методом при восстановленных значениях модельных параметров, представлены на рис. 3б. Функции  $K_{ps}(\lambda) = \int_{z_1}^{z_2} K_{ps}(z, \lambda) dz$  и  $n(\lambda) = \int_{z_1}^{z_2} n(z, \lambda) dz$ , рассчитанные методом МК для трёх слоёв среды  $[z_1, z_2]$ , и реконструированные по спектру  $\omega(\lambda)$  сопоставлены на рис. 3 в, г.

Видно, что небольшие различия между истинными и восстановленными профилями  $K_{ps}(\lambda)$  и  $n(\lambda)$  имеют место лишь для глубоких слоёв среды, в которые видимый свет практически не проникает.



Разработан также метод неинвазивного определения скорости трансформации токсичного ZZ-билирубина в его водорастворимый структурный фотоизомер люмирубин в единичном объёме кожи при фототерапии неонатальной желтухи с учётом текущей концентрации конфигурационных фотоизомеров билирубина (ZZ-билирубина, ZE-билирубина) и плотности излучения в среде [65, 67–70]. Позволяет выбирать освещённость кожи новорожденного, обеспечивающую требуемый терапевтический эффект при минимальной дозе облучения, а также оценивать эффективности лечения с использованием различных фототерапевтических установок [65, 67–70]. Показано, что для достижения максимальной эффективности лечения следует использовать свет из спектрального диапазона 484...496 нм.

Изложенное выше является базой персонифицированной фототерапии тканей человека с контролем эффективности доставки излучения в заданный слой ткани и спектров действия света на её эндогенные (естественные) и экзогенные (специально введённые) хромофоры, основанной на измерении спектра обратного рассеяния ткани и извлечении из него информации о характеристиках светового поля внутри ткани с использованием разработанных инженерных методов их расчёта [22, 62, 63, 67]. Это позволяет контролировать и оптимизировать параметры светового воздействия на заданный слой ткани, что является основой повышения эффективности и минимизации побочных неблагоприятных эффектов фототерапии, а также стандартизации методов лечения больных с одинаковой патологией.

Следует отдельно отметить разработанный метод двухцветной фотодинамической терапии рака [71], включающий введение фотосенсибилизатора в зону опухолевой ткани и облучение её лазерными источниками одновременно на двух длинах волн, обеспечивающих воздействие на фотосенсибилизатор и оксигемоглобин. Длины волн лазерных источников и фотодинамическая доза выбираются с учетом спектра действия света на фотосенсибилизатор и эффективности фотодиссоциации оксигемоглобина в заданном слое ткани, а также с учётом изменений концентрации фотосенсибилизатора, объёмного содержания кровеносных сосудов и соотношения различных форм гемоглобина в процессе фотодинамической терапии. Метод позволяет выбирать оптимальные для конкретного пациента длины волн лазерных источников и дозы облучения, обеспечивающие некроз раковых клеток при нанесении минимального вреда здоровой ткани.

Получены патенты на методы, позволяющие проводить фотодинамическую терапию онкологических заболеваний человека (Патенты RU 2521838 С1, 2013; BY 19557 С1, 2014; Евразийский патент 031413 В1, 2018). Разработаны и запатентованы: устройство для диагностики злокачественных образований в слизистой оболочке человека посредством определения концентрации гемоглобина и степени оксигенации крови в ней (Патент BY 19558 С1, 2015); устройство для определения концентрации гемоглобина и степени оксигенации крови в слизистых оболочках (Патент RU 2528087 С1, 2014). Данное устройство может с успехом использоваться в ходе проведения эндоскопических исследований слизистых оболочек полости рта, пищевода, органов желудочно-кишечного тракта и легких.

## **Заключение**

Рассмотренные выше результаты существенно расширяют возможности оптической диагностики биологических объектов и послойной дозиметрии в них лазерного излучения. Они включают: разработку быстрых и высокоточных методов расчета пространственной освещенности в биологических объектах и потоков многократно рассеянного ими излучения; решения обратных задач оптики биотканей на основе устойчивых регрессионных соотношений между параметрами тканей и спектрально-пространственными характеристиками их обратного рассеяния, а также спектральными характеристиками их изображений; разработку методов диагностики практически всех параметров тканей и крови человека, проявляющихся в потоках многократно рассеянного ими излучения; разработку подходов к неинвазивному определению спектров действия света на хромофоры ткани и контролю эффективности фотоиндуцированных процессов в ткани при лазерной терапии.

## **Конфликт интересов**

Автор статьи заявляет, что у него нет конфликта интересов по материалам данной статьи с третьими лицами, на момент подачи статьи в редакцию журнала, и ему ничего не известно о возможных конфликтах интересов в настоящем со стороны третьих лиц.

### Список литературы

1. Зуев В. Е., Наац И. Э. Обратные задачи лазерного зондирования атмосферы. Новосибирск: Наука, 1992. 240 с.
2. Тихонов А. Н., Арсенин В. Я. Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1974. 509 с
3. Метод Монте-Карло в атмосферной оптике. Под ред. Марчука. Новосибирск: Наука, 1971. 296 с.
4. Иванов А. П., Дик В. П., Барун В. В. Малогабаритный спектрофотометр для диагностики параметров биотканей и гуморальных сред // сборник науч. трудов VIII Международной научной конференции «Лазерная физика и оптические технологии», (Минск, 27–30 сентября 2010 г.). Минск, 2010. Т. 1. С. 271–275.
5. Yudovsky D., Pilon L. Retrieving skin properties from in vivo spectral reflectance measurements // J. Biophotonics. 2011. Vol. 4, № 5. P. 305–314.
6. Patent US 5,353,790. Method and apparatus for optical measurement of bilirubin in tissue: A61N5/06, G01N21/47 / S. L. Jacques, D. G. Oelberg, I. Saidi; applicant of invention: Board Of Regents, The University Of Texas System – № US 07/822,461; claimed 17.01.1992; published 11.10.1994.
7. G. Zonios [et. al.]. Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps in vivo // Appl. Opt. 1999. Vol. 38, № 31. P. 6628–6637.
8. Johns M., Giller C., Liu H. Determination of hemoglobin oxygen saturation from turbid media using reflectance spectroscopy with small source-detector separation // Appl. Spectroscopy. 2001. Vol. 55, № 12. P. 1686–1694.
9. Dam J. S. [et. al.]. Fiber-optic probe for noninvasive real-time determination of tissue optical properties at multiple wavelengths // Appl. Opt. 2001. Vol. 40, № 7. P. 1155–1164.
10. Ghosh N. [et. al.] Measurement of optical transport properties of normal and malignant human breast tissue // Appl. Opt. 2001. Vol. 40, № 1. P. 176–184.
11. Bargo P. R. [et. al.]. In vivo determination of optical properties of normal and tumor tissue with white light reflectance and an empirical light transport model during endoscopy // J. Biomed. Opt. 2005. Vol. 10, № 3. P. 1–15.
12. Palmer G. M., Ramanujam N. Monte-Carlo based inverse model for calculating tissue optical properties. Part I: Theory and validation on synthetic phantoms // Appl. Opt. 2006. Vol. 45, № 5. P. 1062–1071.
13. Patent № US 2009/0270702 A1. Method and apparatus for measuring cancerous changes from reflectance spectral measurements obtained during endoscopic imaging. A61B 5/1455, A61B 6/00 / H. Zeng, Y. S. Fawzy; applicant of invention: S. L. Jacques, D. G. Oelberg, I. Saidi – № US 11/722,822; claimed 20.01.2006; published 29.10.2009.
14. Zonios G. A., Dimou A.. Modeling diffuse reflectance from semi-infinite turbid media: application to the study of skin optical properties // Optics Express. 2006. Vol. 14, № 19. P. 8661–8674.
15. Bevilacqua F. [et. al.] In vivo local determination of tissue optical properties: applications to human brain // Appl. Opt. 1999. Vol. 38, № 22. P. 4939–4950.

16. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод неинвазивного определения содержания гемоглобина в биологических тканях // Журнал прикладной спектроскопии. 2012. Т. 79, № 4. С. 656–662.
17. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод неинвазивного определения оптических и микрофизических параметров кожи человека // Измерительная техника. 2013. № 1. С. 68–73.
18. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Оперативное определение биофизических параметров слизистых оболочек организма человека // Квантовая электроника. 2013. Т. 43, № 7. С. 683–689.
19. Пат. № 2510506 РФ. МПК G01N 33/483 (2006.01), G01N 21/01 Способ определения оптических и биофизических параметров биоткани. / С. А. Лысенко, М. М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а.с. 2012116721; заявл. 24.04.2012; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 27.03.2014, Бюл. № 9.
20. Pham T. H. [et. al.]. Quantifying the absorption and reduced scattering coefficients of tissue-like turbid media over a broad spectral range using non-contact Fourier transform hyperspectral imaging // Appl. Opt. 2000. Vol. 39, № 34. P. 6487–6497.
21. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Лазерная спектрофелометрия аэродисперсных сред. Минск: БГУ, 2012. 208 с.
22. Лысенко С. А. Методы оптической диагностики биологических объектов. Минск: БГУ, 2014. 250 с.
23. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Оперативное определение биофизических параметров слизистых оболочек организма человека // Квантовая электроника. 2013. Т. 43. № 7. С. 683–689.
24. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод неинвазивного определения содержания гемоглобина в биологических тканях // Журнал прикладной спектроскопии. 2012. Т. 79, № 4. С. 656–662.
25. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Неинвазивная диагностика микрофизических параметров кожи на основе спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением // Журнал прикладной спектроскопии. 2012. Т. 79, № 6. С. 932–941.
26. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод неинвазивного определения оптических и микрофизических параметров кожи человека // Измерительная техника. 2013. № 1. С. 68–73.
27. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Неинвазивная диагностика микрофизических параметров кожи на основе спектроскопии диффузного отражения с пространственным разрешением // Журнал прикладной спектроскопии. 2012. Т. 79, № 6. С. 932–941.
28. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Определение показателя преломления эритроцитов крови человека по результатам нефелометрических измерений оптических характеристика // Измерительная техника. 2007. № 12. С. 52–56.
29. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Определение показателя преломления сферизованных эритроцитов крови человека в спектральном интервале 0,3 – 1,2 мкм. // Журнал прикладной спектроскопии. 2007. Т. 74, № 3. С. 386–390.
30. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Определение микрофизических параметров эритроцитов крови человека по рассеянию лазерного излучения // Журнал прикладной спектроскопии. 2007. Т. 74, № 5. С. 652–658.
31. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Определение гематокрита крови человека по спектральным значениям коэффициентов ослабления и малоуглового рассеяния // Оптика и спектроскопия. 2008. Т. 104, № 4. С. 699–703.

32. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Регрессионный подход к анализу информативности и интерпретации данных аэрозольных оптических измерений // Журнал прикладной спектроскопии. 2009. Т. 76, № 6. С. 876–883.
33. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Определение интегральных микрофизических параметров многокомпонентных аэрозолей по данным зондирования атмосферы локационными системами на основе Nd:YAG-лазера // Оптика и спектроскопия. 2009. Т. 107, № 1. С. 166–172.
34. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Методика определения концентрации респираторной фракции атмосферного аэрозоля по данным трехчастотного лидарного зондирования // Оптика атмосферы и океана. 2010. Т. 23, № 2. С. 149–155.
35. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Методика восстановления высотного распределения массовой концентрации аэрозоля в атмосфере из результатов лидарного зондирования на длинах волн Nd:YAG лазера // Оптика и спектр. 2010. Т. 109, № 6. С. 1212–1220.
36. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Восстановление оптических и микрофизических характеристик поствулканического стратосферного аэрозоля из результатов трехчастотного лидарного зондирования // Оптика атмосферы и океана. 2011. Т. 24, № 4. С. 308–318.
37. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод определения концентраций пигментов кожи по ее мультиспектральным изображениям // Измерительная техника. 2013. № 6. С. 67–72.
38. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Количественная мультиспектральная эндоскопия слизистых оболочек // Измерительная техника. 2013. № 11. С. 68–73.
39. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод оперативной количественной интерпретации мультиспектральных изображений биологических тканей // Оптика и спектроскопия. 2013. Т. 115, № 4. С. 148–157.
40. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Оперативный количественный анализ мультиспектральных изображений тканей организма человека // Квантовая электроника. 2013. Т. 43, № 8. С. 777–784.
41. Farrell T. J. M., Patterson S., Wilson B. C. A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo // Med. Phys. 1992. Vol. 19, № 4. P. 879–888.
42. Wang L., Jacques S. L., Zheng L. MCML – Monte Carlo modeling of photon transport in multi-layered tissues // Computers Methods and Programs in Biomedicine. 1995. № 47. P. 131–146.
43. Pham T. H. [et. al.] Quantifying the absorption and reduced scattering coefficients of tissue-like turbid media over a broad spectral range using non-contact Fourier transform hyperspectral imaging // Appl. Opt. 2000. Vol. 39, № 34. P. 6487–6497.
44. Pham T. H. [et. al.] Quantifying the absorption and reduced scattering coefficients of tissue-like turbid media over a broad spectral range using non-contact Fourier transform hyperspectral imaging // Appl. Opt. 2000. Vol. 39, № 34. P. 6487–6497.
45. Amelink A. [et. al.]. Single scattering spectroscopy for the endoscopic analysis of particle size in superficial layers of turbid media // Appl. Opt. 2003. Vol. 42, № 19. P. 4095–4101.
46. Egan W. G., Hilgerman T. W., Reichman J. Determination of absorption and scattering coefficients for nonhomogeneous media // Appl. Opt. 1973. Vol. 12, № 8. P. 1816–1823.
47. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Экспресс анализ гемоглобинов цельной крови методом светорассеяния // Журнал прикладной спектроскопии. 2013: Т. 80, № 3. С. 432–441.
48. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Количественная мультиспектральная эндоскопия слизистых оболочек. Измерительная техника. 2013: 11; 68–73.
49. Кугейко М.М., Лысенко С.А. Определение спектральных значений показателя преломления эритроцитов крови человека в интервале 0,3 – 1,2 мкм // Медэлектроника-

2007: сб. материалов V Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 12–13 декабря 2007 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С. К. Дик [и др.]. Минск, 2007. С. 85–88.

50. Лысенко С. А., Кугейко М. М., Фираго В. А., Собчук А. Н. Неинвазивный экспресс-анализ содержания гемоглобинов в крови с использованием оптоволоконного спектрофотометра // Журнал прикладной спектроскопии. 2014. Т. 81, № 1. С. 128–136.

51. Лысенко С. А., Кугейко М. М., Фираго В. А., Собчук А. Н. Аналитическая модель спектра диффузного отражения кожной ткани // Квантовая электроника. 2014. Т. 44, № 1. С. 69–75.

52. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Определение компонентного состава гемоглобина и структурно-морфологических параметров кожи на основе аппроксимирующих функций для потоков обратно рассеянного кожей излучения // Журнал прикладной спектроскопии. 2014. Т. 81, № 3. С. 418–425.

53. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Бесконтактная диагностика биопараметров кожи и крови на основе аппроксимирующих функций для потоков рассеянного кожей излучения // Квантовая электроника. 2014. Т. 44, № 3. С. 252–258.

54. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод получения двумерных распределений гемоглобина и макулярного пигмента в сетчатке по мультиспектральным изображениям глазного дна // Медэлектроника–2014: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VIII Междунар. науч.-технич. конф., Минск, 10–11 декабря, 2014 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С. К. Дик [и др.]. Минск, 2014. С. 255–258.

55. Асимов М. М., Королевич А. Н., Константинова Е. Э. Кинетика оксигенации кожной ткани под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения // Журнал прикладной спектроскопии. 2007. Т. 74, № 1. С. 120–125.

56. Стратонников А. А. [и др.]. Использование спектроскопии обратного диффузного отражения света для мониторинга состояния тканей при фотодинамической терапии // Квантовая электроника. 2006. Т. 36, № 12. С. 1103–1110.

57. Асимов М. М., Асимов Р. М., Рубинов А. Н. Новый метод определения индивидуального биологического отклика и эффективности терапевтического действия оптического излучения при лазерной фототерапии // Фотобиология и фотомедицина. 2009. Т. 2, № 3. С. 112–119.

58. Li B., Qiu Z., Huang Z. Advanced optical techniques for monitoring dosimetric parameters in photodynamic therapy // Proc. SPIE. 2012. Vol. 8553. P. 1–9.

59. Самцов М. П. [и др.]. Флуоресценция фотосенсибилизатора на основе индотрикарбоданинового красителя при фотохимиотерапии // Журнал прикладной спектроскопии. 2011. Т. 78, № 1. С. 121–127.

60. Барун В. В., Иванов А. П. Глубинные распределения спектров действия света для хромофоров кожи // Журнал прикладной спектроскопии. 2010. Т. 77, № 1. С. 82–88.

61. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод определения индивидуальной дозы облучения при лазерной терапии // Электроника-инфо. 2012. № 8. С. 108–112.

62. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод расчёта характеристик световых полей в задачах оптической диагностики и персонализированной терапии биологических тканей // Журнал прикладной спектроскопии. 2013. Т. 80, № 2. С. 273–280.

63. Лысенко С. А., Кугейко М. М., Лисенкова А. М. Неинвазивное определение спектральной глубины проникновения света в кожу // Оптика и спектроскопия. 2013. Т. 115, № 5. С. 184–191.

64. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод оценки оптимальных спектральных и энергетических параметров лазерного воздействия при фотодинамической терапии биоткани // *Квантовая электроника*. 2015. Т. 45, № 4. С. 358–365.
65. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Метод оценки эффективности изомеризации билирубина при фототерапии неонатальной желтухи // *Журнал прикладной спектроскопии*. 2014. Т. 81, № 5. С. 761–769
66. Лысенко С. А., Кугейко М. М., Лисенкова А. М., Фираго В. А., Железнякова Т. А. Методика контроля эффективности фототерапии биотканей // *Вест. Белорусскрн госулармтвенного университета. Сер. 1, Физика. Математика. Информатика*. 2014. № 3. С. 52–56.
67. Лысенко С. А., Кугейко М. М. Персонафицированная лазерная терапия биотканей. Сб. научных статей VII междунар. науч.-технич. конф., // *Медэлектроника–2012: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VIII Междунар. науч.-технич. конф.*, Минск, 10–11 декабря, 2012 г. / Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники; редкол.: С. К. Дик [и др.]. – Минск, 2012. С. 177–179.
68. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Способ определения скорости трансформации токсичного билирубина в фотоизомер люмирубин. Материалы 5 Междунар. конференции «Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния» (Минск, 20–21 мая, 2019 г.). Белорусский государственный университет. С. 52–54.
69. Кугейко М. М., Лысенко С. А. Определение скорости трансформации токсичного билирубина в фотоизомер люмирубин. Материалы 12-й Международной научно-технической конференции по квантовой электронике –КЭ'2019. (Минск, 18–22 ноября 2019 года). С. 284–285.
70. Евразийский патент № 031413. В1 А61N 5/06 (2006.01) А61В 5/1455. Способ определения скорости трансформации токсичного билирубина в нетоксичный и водорастворимый фотоизомер люмирубин // Кугейко М. М., Лысенко С. А. Заявитель и патентообладатель Белорусский государственный университет. Заявл. 16.04.2015; опубл. 28.12.2018. Бюл. № 27.
71. Пат. № 2506567, Российская Федерация. МПК G01N 21/31 (2006.01), А61В 5/1455. Способ определения концентрации хромофоров биологической ткани / С. А. Лысенко, М. М. Кугейко, В. А. Фираго, А. И. Кубарко; Заявитель и патентообладатель Белорусский государственный университет. Заявл. 01.08.2012, опубл. 10.02.2014. Бюл. № 4.

### **Non-invasive optical-physical diagnostics of biological objects (theoretical aspects)**

Kugeiko M. M.

*220030, Belarus, Minsk, Independence Avenue 4, Belarusian State University*

The review considers the possibilities of optical diagnostics of biological objects and layer-by-layer dosimetry of laser radiation in them, including: development of ultrafast and high-precision methods for calculating spatial illumination in biological objects and fluxes of radiation multiply scattered by them; solution of inverse problems of biotissue optics based on stable regression relationships between tissue parameters and spectral-spatial characteristics of their backscattering, as well as spectral characteristics of their images; development of methods for

*Лазеры. Измерения. Информация. 2022. Том № 02. № 01 (05)*

<https://lasers-measurement-information.ru>

diagnostics of parameters of human tissues and blood; development of approaches to non-invasive determination of the spectra of light action on tissue chromophores and control of the efficiency of photoinduced processes in tissue during laser therapy.

*Key words:* optical diagnostics, biological objects, diffuse reflection spectroscopy, transfer theory, inverse problems, regression approach for inverse problems, photodynamic therapy, personalized phototherapy.