

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЛОКОННЫХ ОПТИЧЕСКИХ ЗОНДОВ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ МНОГОСЛОЙНЫХ БИОТКАНЕЙ

А. А. Шацкая\*, Д. Н. Артемьев, И. А. Братченко

УДК 535.372:611.778

Самарский национальный исследовательский университет им. академика С. П. Королева, 443086, Самара, Россия; e-mail: shatskaya16@gmail.com

(Поступила 4 июля 2019)

Проведено моделирование различных конфигураций зондов и проанализированы полученные спектры флуоресценции модели ткани кожи человека. Для моделирования распространения света в ткани и оптическом волокне применяется метод Монте-Карло, реализованный в программном пакете TracePro. В качестве источников флуоресценции используются эндогенные флуорофоры — рибофлавин и протопорфирин IX, которые имеют минимальное пересечение спектров эмиссии и испускают флуоресценцию кожи человека при возбуждении лазерным излучением с  $\lambda = 405$  нм. Проверено предположение о возможности селективного сигнала флуоресценции по глубине ткани при использовании конкретных параметров оптоволоконных зондов. Впервые для селективной регистрации автофлуоресценции кожи получены модельные спектры с использованием шести конфигураций оптоволоконных зондов.

**Ключевые слова:** флуоресценция кожи, оптоволоконный зонд, метод Монте-Карло, селективная регистрация, спектроскопия.

*We have modeled various configurations of fiber optic probes and analyzed the fluorescence spectra from a model of human skin tissue. The stochastic Monte Carlo method implemented in the TracePro software package is used to simulate the propagation of light in the tissue and optical fiber. Endogenous fluorophores—riboflavin and protoporphyrin IX serve as fluorescence sources of the skin model. They have a minimal intersection of the emission spectra and provide fluorescence of human skin when excited by laser radiation with a wavelength of 405 nm. The assumption about the possibility of selecting the fluorescence signal by the tissue depth using specific parameters of optical fiber probes is tested. For the first time, model spectra were obtained using six configurations of fiber optic probes for the selective recording of skin autofluorescence.*

**Keywords:** skin fluorescence, fiber optic probe, Monte Carlo method, selective registration, spectroscopy.

**Введение.** Волоконные оптические зонды нашли широкое применение в медицинской спектроскопии. Они доставляют излучение к исследуемому объекту, а также ведут сбор ответного отклика среды. Для отражательной, флуоресцентной, КР и других видов спектроскопии существуют оптоволоконные зонды, которые учитывают особенности конкретного типа исследований [1]. Оптические волокна улучшают позиционирование и обеспечивают удобство сбора излучения по сравнению с распространением луча в свободном пространстве. Компактная конструкция зонда имеет решающее значение в клинических применениях, когда требуется его вставить в рабочий канал эндоскопа или сердечно-сосудистого катетера.

Некоторые исследования (см., например, [2—7]) посвящены моделированию распространения излучения в эпителиальных тканях и возможности его регистрации с помощью оптоволоконных зондов. Изучались зонды из одного или двух оптических волокон, в которых варьировались такие пара-

---

## MODELING OF FIBER OPTIC PROBES FOR SELECTIVE REGISTRATION OF FLUORESCENCE OF MULTILAYERED BIOLOGICAL TISSUES

A. A. Shatskaya\*, D. N. Artemyev, I. A. Bratchenko (S. P. Korolev Samara National Research University, Samara, 443086, Russia; e-mail: shatskaya16@gmail.com)

метры, как диаметр [2, 3], числовая апертура [3], расстояние между центрами возбуждающего и собирающего волокон, расстояние от зонда до исследуемого объекта или их комбинации [4, 5]. В моделировании распространения излучения в ткани изменялись коэффициенты рассеяния, поглощения, толщины составных слоев и определялась чувствительность зонда к морфологическим изменениям ткани [6]. Часть исследований направлена на экспериментальную проверку метода Монте-Карло для распространения зондирующего или флуоресцентного излучения в мутных средах и анализа влияния геометрии возбуждения-сбора на регистрируемый спектр модели среды [7]. Однако в этих работах рассматривают либо фантомы с одинаковыми оптическими характеристиками по всему объему, либо эпителиальные ткани, состоящие из двух однородных слоев. В свою очередь кожа является многослойной сильно рассеивающей средой, содержит большой набор эндогенных флуорофоров, спектры излучения которых имеют пересечения в видимом диапазоне [8].

Цель данной работы — исследование интенсивности и формы спектра автофлуоресценции кожи человека при различной геометрии освещения/сбора оптоволоконных зондов, проверка возможности селективной регистрации сигнала с разных слоев кожи. Для сравнения уровня флуоресценции с разных слоев выбраны два эндогенных флуорофора. Проведены моделирование разных конфигураций зондов, состоящих из набора волокон, и сравнение глубины сбора флуоресценции при различных параметрах зондов, а также общей эффективности сбора сигнала от модели ткани.

**Материалы и методы.** Численное моделирование проведено методом Монте-Карло — одним из наиболее часто используемых методов описания распространения света в биологических тканях [9]. В качестве инструмента моделирования использованы возможности программной среды TracePro (Lambda Research Corp.) — программы трассировки лучей для оптического анализа. Поскольку лучи распространяются разными путями по всей модели, TracePro отслеживает поток излучения, связанный с каждым лучом, а также учитывает поглощение, зеркальное отражение, преломление, дифракцию и рассеяние света.

При трассировке лучей методом Монте-Карло рассеяние и поглощение рассматриваются как случайные процессы [10]. Вместо непрерывного распределения света в модели распространяются пакеты фотонов (или лучи), вес и направления которых изменяются в зависимости от свойств окружающей среды. В данной модели, когда фотон пересекает поверхность, его поток разделяется между отраженным, прошедшим и поглощенным фотонами по коэффициентам отражения, пропускания и поглощения поверхности. В настоящей работе пакет фотонов перестает участвовать в трассировке, как только его поток уменьшается в 20 раз. При трассировке направления лучей выбираются случайным образом, и надежный ответ получается путем прослеживания очень большого количества лучей.

Основные зависимости, которые выполняются при трассировке лучей в модели: поглощение в биологической ткани учитывается по закону Бугера—Ламберта—Бера; закон Френеля используется для учета преломления или отражения на границе раздела двух сред; функция Хени—Гринштейна учитывается в качестве фазовой функции рассеяния [9].

Когда луч проходит через рассеивающую среду, он распространяется на случайное расстояние  $x$ , определяемое распределением вероятности [9]:

$$P(x)dx = \exp(-\mu_s x)dx,$$

где  $\mu_s$  — коэффициент рассеяния среды.

В программной среде TracePro моделирование распространения флуоресценции осуществляется в два этапа. Сначала проводится трассировка возбуждающего излучения и в местах поглощения флуорофором генерируется источник флуоресценции, от которого на следующем этапе проводится трассировка флуоресцентного излучения. Конечным регистрирующим устройством является поверхность детектора, с нее проводится сравнение спектров флуоресценции модели ткани, полученных с помощью моделей оптоволоконных зондов.

Поскольку метод Монте-Карло стохастический, количество фотонов от источника подбиралось таким образом, чтобы обеспечить корректную работу программы в течение всего моделирования. Это количество ограничено вычислительной мощностью аппаратуры, памятью, временем расчетов и др. Отметим, что мощность излучения остается постоянной, а поток одного возбуждающего фотона определяется как отношение мощности источника к общему количеству трассируемых фотонов. Согласно [11], корректный результат моделирования спектров ткани при ограниченном детекторе получается при трассировке  $\sim 10^7$  фотонов. Проведен анализ формы спектра при изменении числа трассируемых фотонов. На рис. 1 показана зависимость положения максимума рибофлавина в спектре излучения модели ткани от количества фотонов, блуждающих в модели ткани, при моделировании зон-

да № 2. Видно, что уже при 890 тыс фотонов интенсивность, приходящая на детектор, стабилизируется. При моделировании распространения зондирующего излучения и флуоресценции в модели кожи проводилась трассировка  $\sim 2$  млн фотонов.

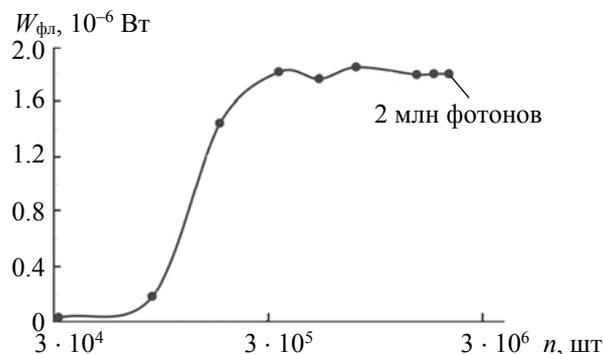


Рис. 1. Зависимость потока флуоресценции ( $W_{\text{фл}}$ ) на длине волны максимума излучения рибофлавина ( $\lambda = 537.5$  нм), регистрируемого детектором, от количества моделируемых фотонов  $n$

*Схема моделируемого эксперимента.* Проведено моделирование нескольких видов зондов. В целом все модели можно объединить в одну структурную схему (рис. 2): источник зондирующего излучения—оптическая система, заводящая излучение от источника в возбуждающие волокна зонда—оптоволоконный зонд (возбуждающие волокна)—модель ткани—оптоволоконный зонд (собирающие волокна)—детектор. Для возбуждения флуоресценции используется монохроматический источник излучения с  $\lambda = 405$  нм мощностью 5 мВт. Оптическая система представляет собой одну или набор собирающих линз, которые фокусируют поток от источника в возбуждающие волокна. Потери мощности такой системы  $\leq 10\%$ : потери из-за поглощения линзы 4 %, потери при фокусировке излучения 3.4 %, потери при распространении излучения от верхнего торца волокна к нижнему (граница волокно—ткань) 1.6 %. В итоге при мощности источника 5 мВт непосредственно до ткани доходит  $\sim 4.5$  мВт.

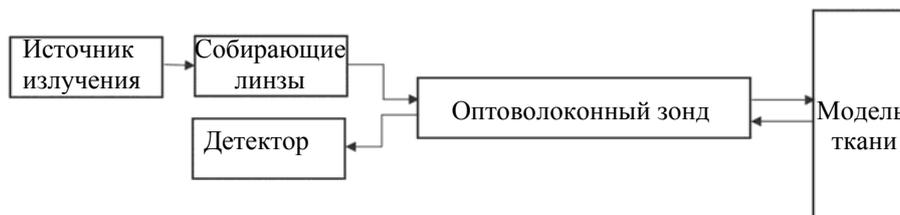


Рис. 2. Структурная схема модели зонд—ткань

Детектором является поверхность, на которой регистрируются фотоны флуоресценции. Его геометрия изменяется от одного зонда к другому, главная функция — обеспечить сбор всех флуоресцентных фотонов, вышедших из собирающих волокон. В простейшем случае он повторяет форму выходного торца собирающего волокна.

*Описание модели кожи с флуоресцентными свойствами.* Модель ткани представлена как пять однородных слоев (табл. 1) [12—14]. Оптические свойства, такие как коэффициенты поглощения и рассеяния, анизотропия и показатели преломления, для каждого слоя кожи взяты из [15].

Одновременное присутствие нескольких флуорофоров в тканях приводит к сложному суммарному спектру флуоресценции ткани с различным количеством максимумов и минимумов [9]. В модели предлагается учитывать сигналы флуоресценции, приходящие с эпидермиса и папиллярной дермы, расположение флуорофоров в модели ткани указано в табл. 1. Данные флуорофоров имеют минимальное пересечение спектров излучения среди всех эндогенных флуорофоров кожи [8] и имитируют флуоресценцию кожи человека при  $\lambda_{\text{возб}} = 405$  нм.

**Т а б л и ц а 1. Многослойная модель кожи человека и расположение эндогенных флуорофоров, участвующих в моделировании**

Слой кожи	Толщина, мкм	Содержание флуорофоров
Эпидермис	100	Протопорфирин IX
Папиллярная дерма	100	Рибофлавин
Поверхностное сплетение сосудов	80	—
Ретикулярная дерма	1500	—
Глубокое сплетение сосудов	220	—

Рибофлавин — биологически активное вещество, играющее важную роль в поддержании здоровья человека. Физиологическая роль рибофлавина заключается главным образом в том, что он является предшественником флавиномононуклеотида (FMN) и флавинадениндинуклеотида (FAD). Эти коферменты широко распространены в промежуточном метаболизме и катализируют многочисленные окислительно-восстановительные реакции [16, 17].

Протопорфирин IX — органическое соединение, один из самых распространенных порфиринов в природе, вырабатывается организмом в проводящих путях для производства небелковой части молекулы гемоглобина. Поврежденные ткани при ишемии, воспалении, а также в состоянии хронической гипоксии характеризуются повышенным накоплением как эндогенных, так и экзогенных порфиринов. Также накопление протопорфирина в эндотелиоцитах капилляров кожи является причиной кожных изменений у больных с протопорфирией. Порфирины нашли множество применений в различных областях медицины, как в диагностике, так и в терапии [18, 19].

Для моделирования флуоресценции необходимо задать следующие параметры: квантовый выход флуоресценции  $\gamma$ , коэффициент молярной экстинкции  $K_{\text{peak}}$ , молярную концентрацию  $C_{\text{mol}}$  (табл. 2), спектры возбуждения и излучения [20, 21] флуорофоров. Значения относительного поглощения, возбуждения и излучения должны быть нормированы для импортирования данных в модель в среде TgasePro. После составления модели ткани рассчитана глубина проникновения возбуждающего излучения (405 нм) в ткань. Получено, что в эпидермисе поглощается 32 %, а в папиллярной дерме — 25 % мощности зондирующего излучения, падающего на верхнюю границу первого слоя модели кожи. Зависимость средней мощности излучения с  $\lambda = 405$  нм от глубины проникновения в модель кожи согласуется с результатами моделирования [22].

**Т а б л и ц а 2. Флуоресцентные свойства компонентов кожи [12, 23]**

Флуорофор	$\gamma$	$K_{\text{peak}}$ , л/моль·см	$C_{\text{mol}}$ , моль/л
Рибофлавин	0.26	13153	$6.4 \cdot 10^{-5}$
Протопорфирин IX	0.06	171000	$1.8 \cdot 10^{-6}$

Третий слой кожи поглощает 20 % мощности зондирующего излучения, падающего на верхнюю границу первого слоя модели кожи, включает в себя кровеносные сосуды и характеризуется наличием сильных поглотителей света видимого диапазона спектра — дезоксигемоглобина и оксигемоглобина. Это низкофлуоресцентные хромофоры, которые из-за их высокой концентрации поглощают флуоресцентное излучение других флуорофоров. Таким образом, они изменяют исходные спектры флуоресценции из-за поглощающих свойств. Кроме того, чем глубже расположен слой, тем меньший поток флуоресценции генерируется в нем. Проходя через верхние слои кожи, эти фотоны испытывают поглощение и многократное рассеяние и до собирающих волокон зонда доходит меньший поток флуоресценции, чем генерирован в слое. С учетом этого фиксируемый на детекторе сигнал флуоресценции третьего слоя очень мал для корректного анализа селективной регистрации разными зондами. Предварительное моделирование регистрации флуоресценции модели кожи с эндогенным флуорофором в третьем слое подтвердило приведенное положение.

Коэффициент поглощения флуорофора:

$$\mu_a = ab(\lambda)K_{\text{peak}}C_{\text{mol}},$$

где  $ab(\lambda)$  — относительное поглощение флуорофора.

Длина свободного пробега фотона до его поглощения:

$$d(\lambda) = -\lg x / \mu_a(\lambda),$$

где  $x$  — случайное число от 0 до 1.

Квантовый выход флуорофора определяет число источников флуоресценции в слое, приходящееся на количество поглощенных флуорофором возбуждающих фотонов [9].

Для сравнения спектров флуоресценции модели ткани введем коэффициент, показывающий соотношение максимумов в спектре излучения:

$$k = I_{638} / I_{537.5},$$

где  $I_{638}$  и  $I_{537.5}$  — интенсивности флуоресценции в спектре модели ткани на  $\lambda = 638$  и  $537.5$  нм.

*Модели оптоволоконных зондов.* Поскольку кожа — многократно рассеивающая среда, аналитически вывести связь между параметрами зонда и объемом сбора излучения ткани затруднительно, что определяет актуальность нашего моделирования. За основу взята стандартная конфигурация оптоволоконного зонда [5]. Ее физическую реализацию можно найти в [1]. Для анализа спектров над данной моделью проводились следующие модификации: изменение диаметров волокон (50 и 100 мкм); изменение расстояния между центрами возбуждающих и собирающих волокон. Для увеличения интенсивности зарегистрированной флуоресценции рассматриваются не единичные волокна, а кольца волокон, расположенные симметрично относительно центра зонда.

Таким образом, в процессе работы смоделировано шесть видов оптоволоконных зондов, которые располагаются вплотную к ткани и не имеют никаких посредников между волокнами и тканью (воздух или оптический элемент). В каждом варианте волокна представляют собой цилиндры кварца, имеют оболочку диаметром 5 мкм,  $NA = 0.22$ . Отличаются лишь их упаковка, диаметры и вид переносимого излучения. Поперечные сечения зондов показаны на рис. 3. При построении зондов № 1, 2, 3, 5 использована шестиугольная упаковка, которая обеспечивает минимальную неактивную площадь зонда [1].

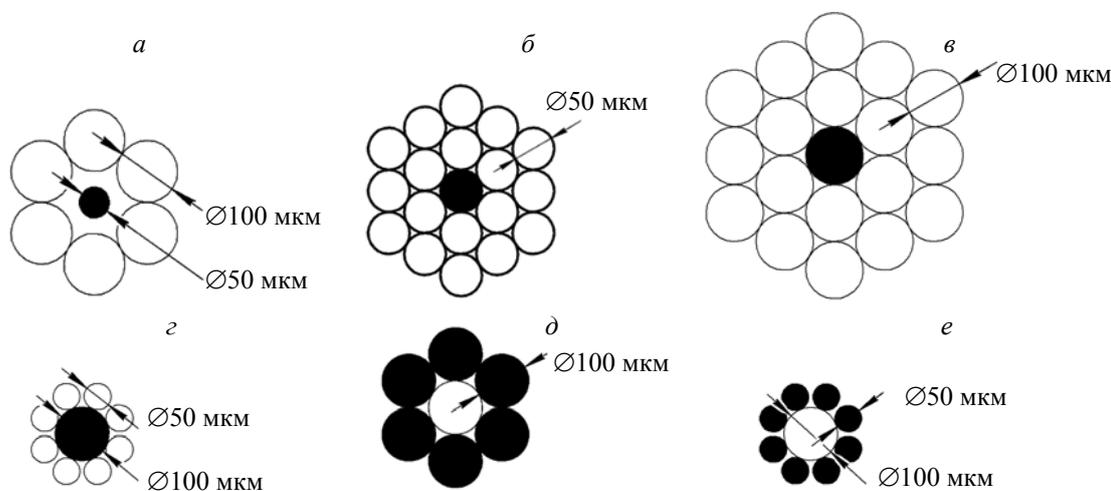


Рис. 3. Поперечное сечение моделей оптоволоконных зондов (черным цветом обозначены волокна, доставляющие возбуждающее излучение в ткань); *a* — зонд № 1 (диаметр возбуждающего волокна 50 мкм, собирающих волокон 100 мкм); *б* — зонд № 2 (диаметр возбуждающего и собирающих волокон 50 мкм); *в* — зонд № 3 (диаметр возбуждающего и собирающих волокон 100 мкм); *г* — зонд № 4 (диаметр возбуждающего волокна 100 мкм, собирающих волокон 50 мкм); *д* — зонд № 5 (измененный по назначению волокон зонд № 3 без второго кольца волокон); *е* — зонд № 6 (измененный по назначению волокон зонд № 4)

**Результаты и их обсуждение.** Проведено моделирование стандартной конфигурации зонда [5], а также его модификации с целью поиска параметров зонда, позволяющих селективировать сигнал флуоресценции по слоям многослойной ткани. Поскольку флуоресценция эпидермиса и дермы модели ткани находится в разных диапазонах, по величине и форме спектра флуоресценции можно проанализировать сигнал с каждого слоя.

Регистрация сигнала с эпидермиса (1-й слой). Возбуждаемую интенсивность флуоресценции конкретного флуорофора можно оценить перемножением коэффициентов из табл. 2. Как видно, флуоресценция от второго слоя на порядок выше, чем от первого, что отражается на спектрах флуоресценции модели кожи, зарегистрированных разными моделями оптоволоконных зондов (рис. 4). Определим влияние области возбуждения на величину отклика модели ткани. На рис. 4, а показаны спектры флуоресценции модели ткани, регистрируемые внутренним кольцом собирающих волокон зонда № 3 и зондом № 1. Область сбора и мощность источника постоянны, увеличивается площадь возбуждения и, как следствие, уменьшается плотность мощности возбуждающего излучения. Переходя от зонда № 1 к зонду № 3 (внутреннее кольцо), энергия возбуждения перераспределяется на большую площадь модели ткани. Сигнал со второго слоя уменьшается в 1.15 раза и с первого увеличивается в 1.38 раза. Это приводит к небольшому смещению положения второго локального максимума в нормированном спектре. Суммарный сигнал от всех слоев имеет небольшие различия, а значит, изменение диаметра возбуждающих волокон не влияет на уровень регистрируемого сигнала.

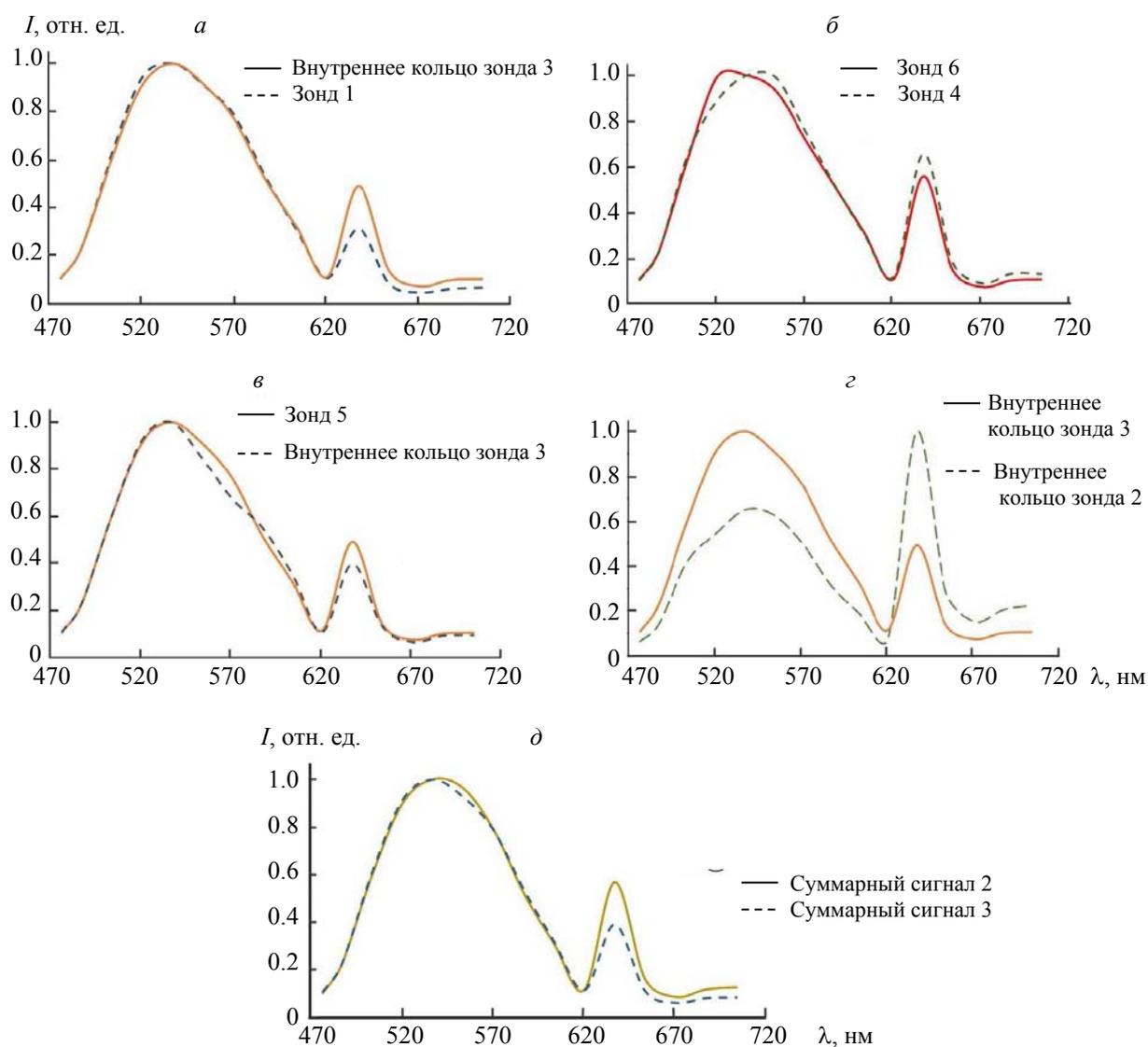


Рис 4. Спектры флуоресценции модели кожи, нормированные на максимум эмиссии, полученные разными моделями зондов при изменении диаметра возбуждающего волокна (а), назначения волокон (б, в), диаметров волокон и расстояния между осями волокон возбуждения и сбора (г, д)

Далее решено поменять назначения волокон, чтобы изменить площадь возбуждения/сбора при сохранении положения волокон друг относительно друга. Поскольку предсказать последствия затруднительно, сравнение проведено для двух пар зондов. На рис. 4, б представлены спектры флуоресценции модели ткани, регистрируемые зондами № 4 и № 6. Они имеют одинаковую конфигурацию и противоположные назначения составных волокон. Отметим, что центральное волокно окружает кольцо из восьми волокон в отличие от других зондов. Это уменьшает площадь торца зонда, не участвующую в передаче излучения. На рис. 4, в представлены спектры флуоресценции модели ткани, регистрируемые внутренним кольцом собирающихся волокон зонда № 3 и зондом № 5. При изменении назначения волокон форма спектра сохраняется, а интегральный сигнал линейно зависит от площади ткани, покрываемой собирающимися волокнами. Из рис. 4, б видно, что при переходе от зонда № 6 к зонду № 4 сигнал флуоресценции увеличивается в 2.2 раза для эпидермиса (правый максимум) и в 2.63 раза для папиллярной дермы (левый максимум). Аналогично для спектров на рис. 4, в, при переходе от зонда № 5 к зонду № 3 (внутреннее кольцо) сигнал флуоресценции увеличивается в 6.88 раз для эпидермиса и в 5.99 раз для папиллярной дермы. Таким образом, для формы спектра важно соблюдение расстояний между центрами возбуждающих и собирающих волокон, количество волокон не оказывает на нее значительного влияния. По абсолютной величине больший сигнал флуоресценции регистрируется в зондах с большей площадью торца собирающих волокон.

Рассмотрим изменение совокупности параметров зонда, промасштабировав конфигурацию стандартного зонда в два раза. Этому соответствуют зонды № 2 и № 3, ограниченные только одним внутренним кольцом собирающих волокон (см. рис. 4, з). У зонда № 3 диаметр собирающих волокон в два раза больше и, как следствие, ненормированный спектр флуоресценции лежит выше. Зонд № 2 показывает отношение максимумов флуоресценции  $k > 1$ , откуда следует, что область сбора незначительно захватывает нижний слой модели ткани. Несмотря на то что в зонде № 3 волокна также расположены вплотную, диаметра 100 мкм уже достаточно для захвата значительной доли флуоресценции нижнего слоя, что приводит к снижению отношения максимумов  $k$  в нормированном спектре.

В зондах № 2 и № 3 установлены вторые кольца собирающих волокон; спектры флуоресценции, регистрируемые данными зондами, показаны на рис. 4, д. Добавление еще одного кольца приводит к увеличению суммарного сигнала от модели ткани. Вклад в результирующий спектр от первого слоя возрастает значительно больше, чем от второго, отношение максимумов  $k$  уменьшается, что подтверждает идею сбора флуоресценции с глубины при разнесении возбуждающего и собирающего волокон [4, 5].

Все полученные спектры флуоресценции можно охарактеризовать двумя параметрами — суммарным сигналом и соотношением максимумов  $k$ . Форма спектра от каждого отдельного слоя сохраняется, а следовательно, по значению  $k$  можно судить о глубине сбора сигнала. В табл. 3 представлены эти параметры для всех рассматриваемых спектров. Наблюдается обратная зависимость интегрального сигнала и соотношения максимумов  $k$ , следовательно, с первого слоя нельзя добиться сбора сигнала более сильного, чем приходит из глубины ткани. Наилучший результат по селекции

**Т а б л и ц а 3. Сравнение суммарного потока флуоресцентного излучения и положения максимума порфирина в нормированном спектре флуоресценции модели ткани от разных моделей оптоволоконных зондов**

Зонд	Суммарный сигнал, Вт	Отношение пиков $k$
1	$4.46 \cdot 10^{-7}$	0.31
2 (внутреннее кольцо)	$8.49 \cdot 10^{-8}$	1.54
2 (все кольца)	$2.91 \cdot 10^{-7}$	0.57
3 (внутреннее кольцо)	$4.11 \cdot 10^{-7}$	0.49
3 (все кольца)	$7.25 \cdot 10^{-7}$	0.39
4	$2.26 \cdot 10^{-7}$	0.56
5	$6.73 \cdot 10^{-8}$	0.40
6	$8.85 \cdot 10^{-7}$	0.66

сигнала флуоресценции с первого слоя показывает зонд № 2, ограниченный внутренним кольцом волокон (рис. 4, з). Волокна диаметром 50 мкм, установленные вплотную друг к другу, показывают максимальный сбор с первого слоя ( $k = 1.54$ ), и, как видно из рис. 4, д, второе кольцо волокон нивелирует этот эффект.

Таким образом, для сбора сигнала с первого слоя многослойной ткани необходимо ставить волокна вплотную к центру возбуждения, и при достаточно малом диаметре они смогут обеспечить высокую чувствительность к первому слою, не затрагивая нижележащий. Для более глубоких слоев требуется более детальный анализ распространения излучения в исследуемой ткани.

*Регистрация сигнала с дермы (2-й слой).* Из [4, 5] следует, что повысить чувствительность зонда к глубине можно при разнесении волокон сбора и возбуждения. Зонд № 3 показывает наибольший суммарный сигнал, и для определения областей внутри ткани, с которых сигнал доходит до волокон, добавлено третье внешнее кольцо собирающих волокон в зонд № 3 (рис. 5, в). Распределение источников флуоресценции внутри ткани, излучение которых позднее доходит до 1, 2 и 3 кольца собирающих волокон зонда № 3, показано на рис. 5, а (профиль по глубине). Отбор точек осуществлялся для первого слоя на  $\lambda = 638$  нм, для второго слоя на  $\lambda = 537.5$  нм, которые отвечают за максимумы спектров излучения порфирина и рибофлавина. С увеличением расстояния между апертурой возбуждения и сбора флуоресценции увеличивается разброс точек, с которых приходит сигнал из ткани. Справа указана шкала потока флуоресценции, рассчитанного в программе перед запуском трассировки фотонов флуоресценции. При этом все точки, лежащие выше  $z = -0.1$  мм, относятся к первому слою (порфиру), ниже — ко второму (рибофлавину). Поскольку возбуждающее волокно расположено по центру, в центре модели ткани плотность точек выше и далее спадает по краям. Чем ближе расположены точки к центру, тем короче траектория возбуждающего фотона и тем меньше происходит актов поглощения. Соответственно, первым кольцом собирающих волокон (рис. 5, в), расположенным непосредственно около центрального возбуждающего волокна, собираются фотоны с более высокой интенсивностью, чем дальними кольцами. Это подтверждается данными табл. 4, где представлены средние значения потока фотонов флуоресценции на рис. 5.

**Т а б л и ц а 4. Среднее значение потока одного фотона флуоресценции, генерируемого внутри модели ткани, который будет зафиксирован 1, 2, 3 кольцом собирающих волокон зонда № 3**

Кольцо волокон	1	2	3
Средний поток одного фотона 1-го слоя, Вт	$3.36 \cdot 10^{-11}$	$1.9 \cdot 10^{-11}$	$1.64 \cdot 10^{-11}$
Средний поток одного фотона 2-го слоя, Вт	$3.8 \cdot 10^{-11}$	$3.33 \cdot 10^{-11}$	$2.9 \cdot 10^{-11}$

Все моделируемые зонды обладают симметрией относительно центра, и распределение флуоресцентного потока на поверхности модели ткани имеет форму круга, 90 % всего сигнала сосредоточено внутри области  $1 \times 1$  мм. При движении флуоресцентных фотонов вверх они претерпевают поглощение и рассеяние, поэтому интенсивность флуоресценции, попадающая в волокна, меньше по величине и более равномерно распределена по площади, чем при рождении в ткани.

Чтобы сделать более наглядным анализ чувствительности зонда к глубоким слоям, построена зависимость интенсивности флуоресценции от глубины ткани, фиксируемой на разном расстоянии от центрального возбуждающего волокна (рис. 5, б). Нормирование проведено на величину флуоресценции, проинтегрированную по всей глубине модели ткани. Видно, что первое кольцо волокон на глубине 0.1—0.2 мм имеет более резкий спад интенсивности, чем второе и третье кольца волокон. Средняя энергия одного фотона падает с разнесением волокон (табл. 3), а значит, второе кольцо зонда № 3 (рис. 5, в) — оптимальное для регистрации флуоресценции со второго слоя. Из распределения источников флуоресценции по глубине ткани можно предположить, что число источников флуоресценции в третьем слое значительное и третье кольцо волокон может выделить флуоресценцию третьего слоя на фоне первого и второго слоев. Однако регистрируемая интенсивность третьего слоя низкая, поэтому флуорофор в третьем слое кожи должен обладать высокими значениями параметров из табл. 2.

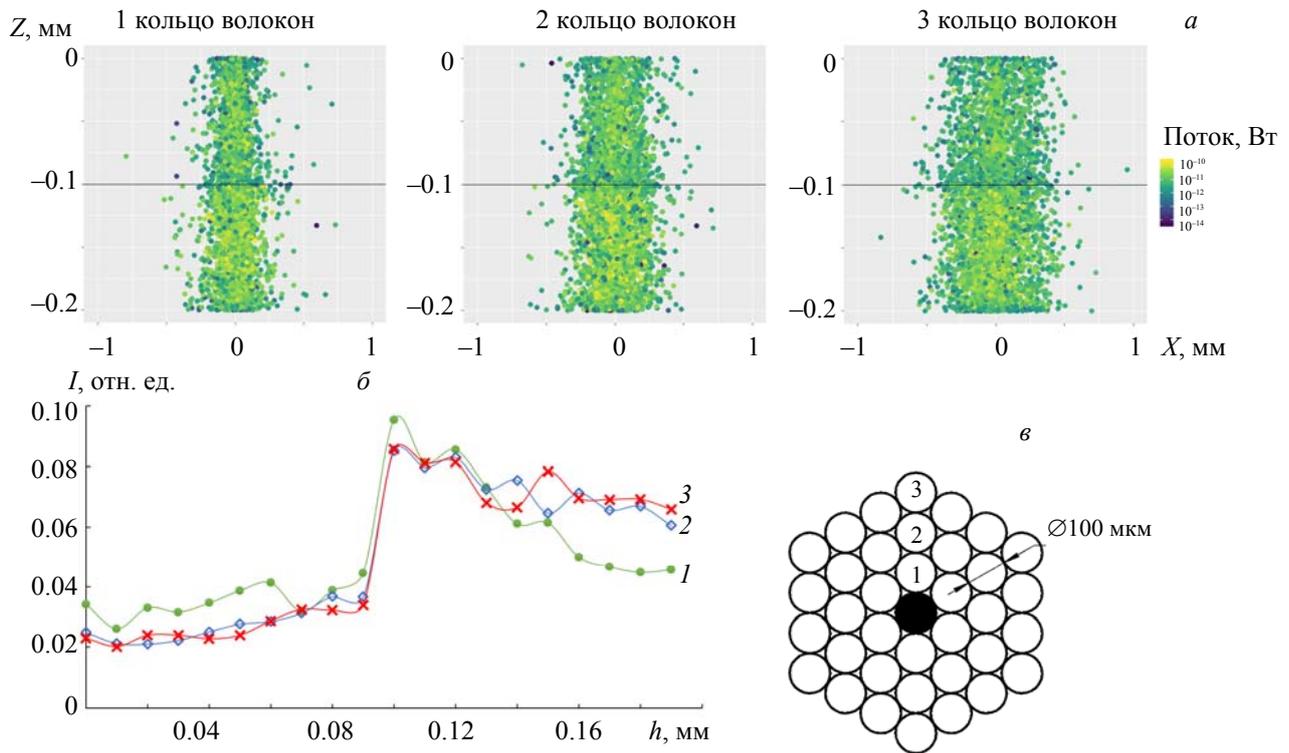


Рис. 5. Распределение источников флуоресценции ( $\lambda_{\text{возб}} = 405$  нм) внутри модели ткани, излучение которых зарегистрировано детектором от первого, второго, третьего колец собирающих волокон зонда № 3; *a* — локализация источников флуоресцентных фотонов по глубине модели кожи; *б* — зависимость нормированной интенсивности флуоресценции от глубины модели кожи для первого кольца волокон (*I*), второго кольца волокон (2) и третьего кольца волокон (3); *в* — поперечное сечение модели модифицированного оптоволоконного зонда № 3

**Заключение.** Проведен количественный анализ эффективности моделей зондов и продемонстрирована возможность отбора сигнала путем модификации геометрии возбуждения/сбора. Регистрация флуоресценции, разрешенной по глубине, введением линз [24] или путем определенного скоса торцов волокон [25] — технически более сложное решение, чем предложенные подбор и установка волокон с плоским торцом на конце.

Математическое моделирование выявило, что при различных параметрах оптоволоконных зондов можно регистрировать флуоресценцию с разных объема и глубины ткани. Конструкция зонда влияет на форму спектра флуоресценции, что может стать критичным при небольших концентрациях эндогенных флуорофоров в ткани. Высказано предположение, что специально подобранная оптическая система (конфигурация оптоволоконного зонда) позволит селективно излучение с определенного слоя ткани и тем самым поможет количественно определить вклад каждого слоя в общий спектр ткани. Результаты моделирования могут служить ориентиром для оптимизации оптических конфигураций зондов, направленной на повышение эффективности регистрации спектрального отклика от многослойных тканей с разрешением по глубине.

[1] U. Utzinger, R. R. Richards-Kortum. J. Biomed. Opt., **8**, N 1 (2003) 121—147

[2] B. W. Pogue, G. Burke. Appl. Opt., **37**, N 31 (1998) 7429—7436

[3] T. J. Pfefer, K. T. Schomacker, M. N. Ediger, N. S. Nishioka. IEEE J. Select. Top. Quantum Electron., **7**, N 6 (2001) 1004—1012

[4] T. J. Pfefer, K. T. Schomacker, M. N. Ediger, N. S. Nishioka. Appl. Opt., **41**, N 22 (2002) 4712—4721

[5] C. Zhu, Q. Liu, N. Ramanujam. J. Biomed. Opt., **8**, N 2 (2003) 237—248

- 
- [6] **I. Pavlova, C. E. R. Weber, R. A. Schwarz, M. D. Williams, A. K. El-Naggar, A. M. Gillenwater, R. R. Richards-Kortum.** *J. Biomed. Opt.*, **13**, N 6 (2008) 064012
- [7] **Q. Liu, C. Zhu, N. Ramanujam.** *J. Biomed. Opt.*, **8**, N 2 (2003) 223—237
- [8] **V. V. Tuchin.** *J. Biomed. Photon. Engin.*, **2**, N 3 (2016) 030201
- [9] **V. V. Dremin, A. V. Dunaev.** *J. Opt. Technol.*, **83**, N 1 (2016) 43—48
- [10] **C. Zhu, Q. Liu.** *J. Biomed. Opt.*, **18**, N 5 (2013) 050902
- [11] **А. В. Горшков, М. Ю. Кириллин, В. П. Гергель.** *Вестн. Нижегород. ун-та им. Н. И. Лобачевского*, **1** (2014) 239—247
- [12] **D. N. Artemyev.** *J. Biomed. Photon. Engin.*, **4**, N 2 (2018) 020303
- [13] **H. Zeng, C. MacAulay, D. I. McLean, B. Palcic.** *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **38**, N 2-3 (1997) 234—240
- [14] **Y. P. Sinichkin, S. R. Utz, A. H. Mavliutov, H. A. Pilipenko.** *J. Biomed. Opt.*, **3**, N 2 (1998) 201—212
- [15] **В. В. Тучин.** *Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике*, Москва, Физматлит (2013) 59
- [16] **A. V. Lakshmi.** *Indian J. Med. Res.*, **108**, N 2 (1998) 182
- [17] **R. S. Rivlin, J. T. Pinto.** *Riboflavin (vitamin B2)*, *Handbook of Vitamins*, 3<sup>rd</sup> ed., New York, Marcel Dekker (2001) 255—273
- [18] **M. Shu, S. Kuo, Y. Wang, Y. Jiang, Y. T. Liu, R. L. Gallo, C. M. Huang.** *Current Med. Chem.*, **20**, N 4 (2013) 562—568
- [19] **J. C. Kennedy, R. H. Pottier, D. C. Pross.** *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **6**, N 1-2 (1990) 143—148
- [20] **K. R. Rollakanti, S. C. Kanick, S. C. Davis, B. W. Pogue, E. V. Maytin.** *Photon. Laser. Med.*, **2**, N 4 (2013) 287—303
- [21] **T. Bergmann, S. Beer, U. Maeder, J. M. Burg, P. Schlupp, T. Schmidts, F. Runkel, M. Fiebich.** *Optical Diagnostics and Sensing XI: Toward Point-of-Care Diagnostics; and Design and Performance Validation of Phantoms Used in Conjunction with Optical Measurement of Tissue III*, **7906** (2011) 79060T
- [22] **F. H. Mustafa, M. S. Jaafar.** *Indian J. Phys.*, **87**, N 3 (2002) 203—209
- [23] **J. E. Falk.** *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam (1964) 232
- [24] **F. Jaillon, W. Zheng, Z. Huang.** *Phys. Med. Biol.*, **53**, N 4 (2008) 937
- [25] **Q. Liu, N. Ramanujam.** *Opt. Lett.*, **29**, N 17 (2004) 2034—2036