

# Оперативное определение биофизических параметров слизистых оболочек организма человека

С.А.Лысенко, М.М.Кугейко

*Разработан метод оперативного определения биофизических параметров слизистых оболочек (СО) организма человека (транспортного коэффициента рассеяния, фактора анизотропии рассеяния, концентрации гемоглобина, степени оксигенации крови, среднего диаметра капилляров с кровью) по измерениям спектрально-пространственных характеристик их диффузного отражения. Метод основан на регрессионных зависимостях между линейно-независимыми компонентами измеряемых световых сигналов и искомыми параметрами СО, полученными путем моделирования процесса переноса излучения в СО при широкой вариации его параметров. Предложен и обоснован бескалибровочный оптоволоконный метод определения концентрации гемоглобина в СО путем измерения сигналов диффузно-отраженного тканью света в четырех спектральных участках на двух расстояниях от области освещения. Выбраны оптимальные для реализации метода длины волн оптического зондирования.*

**Ключевые слова:** эндоскопические исследования, слизистая оболочка, оптические параметры, биофизические параметры, диффузное отражение, оптоволоконные измерения, обратная задача, множественные регрессии.

## 1. Введение

Диагностика опухолевых заболеваний является одной из актуальнейших задач современной онкологии и хирургии. Правильный диагноз на ранних этапах патологического процесса в сочетании с эффективными методами лечения позволяют повысить вероятность благоприятного исхода заболевания, увеличить выживаемость и улучшить качество жизни онкологических больных.

Основным средством диагностики злокачественных заболеваний органов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта является эндоскопическое исследование, в ходе которого кусочки слизистой оболочки (СО) органов берут на биопсию. Результаты исследования предоставляют информацию о патологических изменениях СО и помогают определить строение опухоли, что является важным для принятия решения о дальнейшей тактике лечения. К недостаткам хирургической биопсии относятся инвазивность, высокая стоимость и невозможность многократного повторения процедуры, задержка в назначении терапии. Многим больным хирургическая биопсия не показана из-за тяжести их состояния.

Известно, что оптические параметры опухоли и окружающей ее нормальной ткани существенно различаются. Оптические методы исследования биотканей [1–3] способны уменьшить число случаев использования инвазивной биопсии и снизить затраты на ее проведение. Среди этих методов наиболее простыми и эффективными являются методы спектроскопии диффузного отражения (ДО) [3–6]. Измерения спектров ДО слизистых оболочек выполняются, как правило, при помощи оптоволоконных

мини-зондов, вводимых или встраиваемых в инструментальный канал эндоскопа. В простейшем случае оптоволоконный зонд может содержать два световода, расположенных на фиксированном расстоянии друг от друга. Один световод предназначен для посылки излучения на исследуемый участок ткани (канал возбуждения), другой – для приема рассеянного назад излучения (канал регистрации) [4–6]. Оценки биофизических параметров (БФП) ткани, характеризующих ее структуру и компонентный состав, получают путем сопоставления расчетного и экспериментального спектров ДО ткани. Главным недостатком таких измерений является принципиальная невозможность разделения вкладов рассеяния и поглощения в регистрируемые спектральные сигналы, что приводит к неоднозначности решения соответствующей обратной задачи.

Измерения рассеянного тканью света на нескольких расстояниях от области освещения [3, 7, 8] в принципе позволяют определять коэффициент поглощения и транспортный коэффициент рассеяния исследуемой ткани независимо друг от друга. Для этого с помощью одного из методов теории переноса излучения решается обратная задача по интерпретации измеренных пространственных профилей интенсивности рассеянного тканью излучения. Как правило, для этих целей используют либо метод Монте-Карло [9], либо диффузное приближение [10]. Первый метод требует больших вычислительных затрат и поэтому не подходит для оперативной количественной интерпретации экспериментальных данных в ходе эндоскопических исследований (особенно при большом количестве длин волн оптического зондирования). Второй накладывает ограничения на геометрию схемы регистрации рассеянного излучения (расстояние между освещающим и принимающим световодами должно превышать транспортную длину пробега фотона, которая, как правило, больше диаметра инструментального канала эндоскопа) и применим лишь в спектральной области малых поглощений хромофоров ткани ( $\lambda = 600\text{--}900$  нм). В связи с этим в онкологии и хирургии до сих пор отсутствует простой

С.А.Лысенко, М.М.Кугейко. Белорусский государственный университет, Белоруссия, 220050 Минск, просп. Независимости, 4; e-mail: lisenko@bsu.by, kugeiko@bsu.by

Поступила в редакцию 14 августа 2012 г., после доработки – 21 февраля 2013 г.

и надежный оптический метод, позволяющий оперативно и достоверно определять БФП подозрительного новообразования и окружающей его нормальной ткани в ходе проведения эндоскопических исследований.

Новый метод интерпретации данных оптического зондирования светорассеивающих сред был предложен в работах [11–13]. Суть его состоит в нахождении решения обратной задачи при помощи множественных регрессий между измеряемыми оптическими характеристиками и искомыми параметрами среды, предварительно полученных путем моделирования процесса переноса излучения в исследуемой среде при широкой вариации ее параметров. Данный метод позволяет определять параметры среды в реальном масштабе времени без решения уравнения переноса излучения и использования сложных математических алгоритмов решения обратных задач. В настоящей работе на основе данного метода решается задача оперативного определения БФП слизистых оболочек по спектрально-пространственным характеристикам их ДО, измеряемым в ходе эндоскопических исследований.

## 2. Измерения коэффициента диффузного отражения

На рис.1 приведена схема устройства для спектральных измерений коэффициентов ДО биологических тканей с пространственным разрешением, включающая блок источника света 1, монохроматор 2, оптоволоконный зонд 3, оснащенный освещающими и принимающими волокнами, блоки регистрации 5 и обработки 6 измерительной информации. Свет от источника излучения 1, прошедший через монохроматор 2, поступает в оптоволоконный зонд 3 и через него подводится к биоткани 4. В одном из вариантов, показанном на рис.1,б, оптоволоконный зонд 3 может содержать два освещающих волокна (каналы возбуждения) 7, между которыми вплотную размещаются принимающие волокна (каналы регистрации) 8. Расстояния между освещающими и принимающими волокнами не должны превышать диаметр инструментального канала эндоскопа, типичные значения которого состав-

ляют 2–3 мм. Диффузно отраженное тканью 4 излучение попадает в принимающие волокна 8 и через них поступает на фотоприемники или фокусируется микрообъективом 9 на ПЗС-матрицу 10. Таким образом, излучение регистрируется одновременно во всех пространственных каналах регистрации. Сравнение сигналов ДО от симметрично расположенных каналов возбуждения позволяет оценить степень неоднородности освещаемого объема и тем самым выбрать оптимальный для проведения измерений участок ткани. После измерения сигналов полученные данные поступают на блок обработки 6, где и анализируются с целью определения БФП ткани.

Регистрируемые сигналы  $U(L, \lambda)$  в рассматриваемой оптоволоконной схеме зависят от спектрально-пространственного профиля коэффициента ДО ткани  $R(L, \lambda)$ , а также от аппаратных констант и спектральной мощности источника света  $P_0(\lambda)$ :

$$U(L, \lambda) = P_0(\lambda) R(L, \lambda) \tau(\lambda) S(\lambda), \quad (1)$$

где  $L$  – расстояние между центрами освещающего и принимающего волокон;  $\lambda$  – длина волны света;  $S(\lambda)$  – спектральная чувствительность приемника;  $\tau(\lambda)$  – функция пропускания оптической системы. Профили  $R(L, \lambda)$  определяются путем сопоставления сигналов  $U(L, \lambda)$  с сигналами  $P_{\text{std}}(L, \lambda)$ , соответствующими калибровочному образцу:

$$R = R_{\text{std}} \frac{U - U_{\text{dark}}}{U_{\text{std}} - U_{\text{dark}}}, \quad (2)$$

где  $R_{\text{std}}$  – коэффициент ДО калибровочного образца;  $U_{\text{dark}}(L, \lambda)$  – мощность сигнала в отсутствие освещения, определяемая темновым током. Следует отметить, что коэффициент  $R_{\text{std}}$  зависит не только от оптических параметров образца, но и от собирающей способности волокон [4, 6], поэтому его расчет должен осуществляться с учетом числовой апертуры волокон и их геометрической конфигурации.

## 3. Интерпретация результатов измерений

Измеряемые профили  $R(L, \lambda)$  удобно представлять в виде вектора измерений  $\mathbf{r}$  из  $N_{\text{mes}} = N_\lambda N_L$  компонент, где  $N_\lambda$  и  $N_L$  – количество спектральных и пространственных каналов регистрации сигналов ДО. Для удобства работы с числами одного порядка будем использовать логарифмическое представление экспериментальных данных, т. е. компонентами  $\mathbf{r}$  будут  $r_n = -\ln R(L_i, \lambda_j)$ , где  $1 \leq i \leq N_L$ ,  $1 \leq j \leq N_\lambda$ ,  $n = (i-1)N_\lambda + j$ . С помощью метода главных компонент [14, 15] вектор  $\mathbf{r}$  можно разложить по системе ортогональных векторов, причем оптимальной аппроксимацией  $\mathbf{r}$  является его разложение по собственным векторам его ковариационной матрицы

$$S_{nm} = \frac{1}{\sigma_m \sigma_n} \sum_{k=1}^K (r_n^k - \bar{r}_n)(r_m^k - \bar{r}_m), \quad (3)$$

где  $\bar{\mathbf{r}} = (\bar{r}_i)$  и  $\boldsymbol{\sigma} = (\sigma_n)$  – среднее значение и дисперсия вектора  $\mathbf{r}$ , определяемые на основе ансамбля из  $K$  реализаций  $\mathbf{r}$ . В этом случае разложение любой реализации  $\mathbf{r}$  имеет следующий вид:

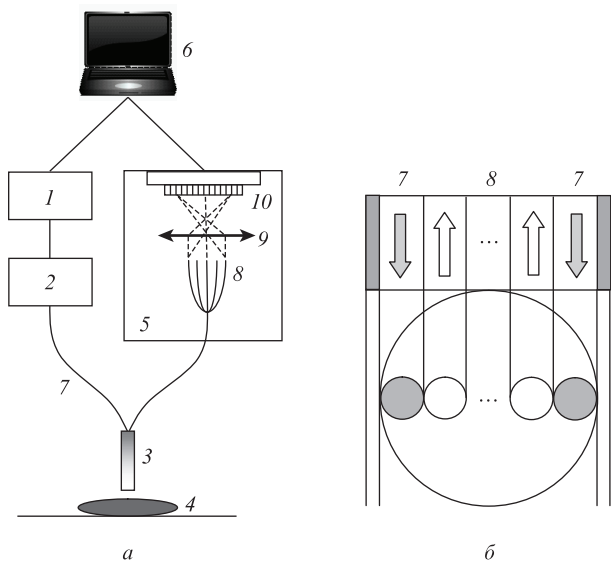


Рис.1. Блок-схема экспериментальной установки для спектральных измерений коэффициентов ДО биологических тканей с пространственным разрешением (а) и схема расположения каналов возбуждения и регистрации в оптоволоконном зонде (б).

$$r = \bar{r} + V\xi, \tag{4}$$

где  $V = (v_1, \dots, v_p)$  – матрица размером  $N_{\text{mes}} \times P$ , столбцами которой являются собственные векторы  $v_n$  матрицы (3);  $P$  – количество используемых собственных векторов ( $P \leq N_{\text{mes}}$ );  $\xi = (\xi_1, \dots, \xi_p)$  – линейно-независимые компоненты (ЛНК), которые находятся как проекции  $r$  на пространство из векторов  $v_p$ :

$$\xi = V^t(r - \bar{r}), \tag{5}$$

где индекс  $t$  означает операцию транспонирования.

В связи с быстрой сходимостью рассматриваемого разложения первые собственные векторы, соответствующие наибольшим собственным числам матрицы (3), вносят наибольший вклад в изменения вектора  $r$ . Таким образом, можно существенно уменьшить размерность исходных данных и выделить из них несколько ЛНК, содержащих в себе столько же информации, сколько ее и было в исходных данных. При этом восстанавливать искомые параметры ткани  $x = (x_k)$  можно непосредственно из найденных ЛНК, например с использованием полиномиальных регрессий:

$$\ln x_k = a_{00}^k + \sum_{p=1}^P \sum_{m=1}^M a_{pm}^k (\xi_p)^m, \tag{6}$$

где  $a_{pm}^k$  – коэффициенты регрессий, зависящие от конструктивных параметров используемого измерительного устройства (диаметры оптических волокон, их геометрические конфигурации, числовые апертуры) и длин волн зондирующего излучения;  $M$  – степень полинома, которая выбирается исходя из значения остаточной дисперсии (как правило, для аппроксимации статистической связи между  $\xi$  и  $x$  достаточно использовать  $M = 3$ ). Использование в (6) логарифма позволяет достичь примерно одинаковой погрешности аппроксимации во всем диапазоне  $x_k$  и устраняет возможность получения отрицательных значений  $x_k$ .

Таким образом, решение обратной задачи предлагается осуществлять с использованием аналитических выражений, связывающих искомые параметры ткани с ЛНК профиля  $R(L, \lambda)$ . Эти аналитические выражения можно получить путем регрессионного анализа результатов расчета  $R(L, \lambda)$  методом Монте-Карло при различных значениях параметров среды, моделирующей исследуемую биоткань. Рассмотрим более детально процесс получения векторов  $\bar{r}$ ,  $v_p$  и множественных регрессий (6) с использованием оптической модели СО.

#### 4. Оптическая модель слизистой оболочки

Известно, что основными параметрами, характеризующими распространение оптического излучения в рассеивающей среде, являются показатели поглощения  $k$ , коэффициент рассеяния  $\beta$  и индикатриса рассеяния или ее средний косинус  $g$ . Причем в оптике биологических тканей, как очень мутных сред, для описания световых полей достаточно знать не сами величины  $\beta$  и  $g$ , а их комбинацию – транспортный коэффициент рассеяния  $\beta' = \beta(1 - g)$ .

Спектр показателя поглощения СО  $k(\lambda)$  моделируется в виде линейной комбинации спектров поглощения обес-

кровленной (соединительной) ткани  $k_{\text{tis}}(\lambda)$  и капилляров с кровью  $k_{\text{bl}}(\lambda)$ :

$$k(\lambda) = k_{\text{tis}}(\lambda) + \alpha(\lambda)f_{\text{bl}}k_{\text{bl}}(\lambda), \tag{7}$$

где  $f_{\text{bl}}$  – объемное содержание капилляров;  $\alpha$  – поправочный коэффициент, учитывающий различие поглощательных способностей крови, равномерно распределенной по объему ткани, и крови, локализованной в капиллярах. В работе [16] эффект локализованного поглощения света исследован подробно и показано, что для хаотически распределенных капилляров диаметром  $D_v$  коэффициент  $\alpha$  с достаточной степенью точности можно определить на основе следующего выражения:

$$\alpha(\lambda) = 2\sqrt{3} \frac{1 - \exp[-\pi k_{\text{bl}}(\lambda)D_v(1 - 0.043k_{\text{bl}}D_v)/2\sqrt{3}]}{\pi k_{\text{bl}}(\lambda)D_v}. \tag{8}$$

В видимой области спектра основными поглощающими свет хромофорами крови являются окси- ( $\text{HbO}_2$ ) и деоксигемоглобин ( $\text{Hb}$ ). В связи с этим выражение для ее показателя поглощения таково:

$$k_{\text{bl}}(\lambda) = (C_{\text{тнб}} \ln(10)/\mu_{\text{тнб}})[S\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda) + (1 - S)\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda)], \tag{9}$$

где  $C_{\text{тнб}}$  – концентрация гемоглобина в крови;  $\mu_{\text{тнб}} = 64500$  г/моль – молярная масса гемоглобина;  $\varepsilon_{\text{HbO}_2}$  и  $\varepsilon_{\text{Hb}}$  – молярные показатели поглощения  $\text{HbO}_2$  и  $\text{Hb}$  [17];  $S$  – степень оксигенации крови.

Из (7) и (9) видно, что поглощение излучения кровью определяется произведением  $f_{\text{bl}}C_{\text{тнб}}$ , а не величинами  $f_{\text{bl}}$  и  $C_{\text{тнб}}$  по отдельности. Следовательно, из оптических экспериментов можно определить только указанное произведение. В связи с этим для параметра  $C_{\text{тнб}}$  ниже используется фиксированное значение, соответствующее нормальному уровню гемоглобина в крови – 150 г/л.

Зависимость показателя поглощения обескровленной ткани от длины волны  $\lambda$  в видимой области спектра хорошо аппроксимируется экспоненциальной функцией

$$k_{\text{tis}}(\lambda) = A \exp[-B(\lambda - \lambda_0)], \tag{10}$$

где  $\lambda_0 = 600$  нм,  $A$  ( $\text{мм}^{-1}$ ) и  $B$  ( $\text{нм}^{-1}$ ) – эмпирические параметры [4, 18–20].

Спектральную зависимость транспортного коэффициента рассеяния ткани можно с хорошей степенью точностью описать плавной степенной функцией [3, 4, 8, 20–24]

$$\beta'(\lambda) = C(\lambda_0/\lambda)^v, \tag{11}$$

где  $\lambda_0 = 600$  нм,  $C$  и  $v$  – структурные параметры ткани, характеризующие объемное содержание и размер ее «эффективных» рассеивателей. Для описания индикатрисы однократного рассеяния ткани используется однопараметрическая функция Хенни–Гринштейна [9] со средним косинусом индикатрисы рассеяния  $g$ .

Таким образом, оптическая модель СО определяется параметрами  $g, A, B, C, v, f_{\text{bl}}, C_{\text{тнб}}, D_v$  и  $S$ . Кроме того, для учета отражения падающего света от поверхности ткани, а также многократных переотражений вызванного им диффузного излучения между внутренними слоями и поверхностью ткани необходимо располагать информацией о ее показателе преломления  $n_{\text{tis}}$ . Ниже приведены диапазоны вариаций модельных параметров, выбранные путем

анализа результатов различных авторов [3–5, 18–27] для нормальных и пораженных опухолью СО полости рта, пищевода, органов желудочно-кишечного тракта и легких.

Диапазоны вариаций параметров оптической модели СО	
$n_{\text{tis}}$ . . . . .	1.35–1.45
$A$ (мм <sup>-1</sup> ) . . . . .	0.01–0.1
$B$ (нм <sup>-1</sup> ) . . . . .	$(1-28) \times 10^{-3}$
$C$ (мм <sup>-1</sup> ) . . . . .	0.5–3.0
$v$ . . . . .	1.0–2.5
$g$ . . . . .	0.5–0.95
$f_{\text{bl}}$ (%) . . . . .	0.5–20
$D_v$ (мкм) . . . . .	5–30
$S$ (%) . . . . .	40–98

Вариации модельных параметров будем осуществлять независимо друг от друга, но при этом будем следить, чтобы при каждой их комбинации значения оптических параметров ткани, получаемые по формулам (7)–(11), не выходили из диапазонов, наблюдаемых в эксперименте. Исходя их вышеуказанных литературных данных, выбраны следующие ограничения:  $\beta'(700 \text{ нм}) \geq 0.2 \text{ мм}^{-1}$ ,  $k(632 \text{ нм}) = 0.02-0.5 \text{ мм}^{-1}$ ,  $k_{\text{tis}}(450 \text{ нм}) \leq 0.35 \text{ мм}^{-1}$ ,  $\Lambda'(632 \text{ нм}) = 0.5-0.98$ , где  $\Lambda' = \beta'/(k + \beta')$  – транспортное альbedo однократного рассеяния ткани.

## 5. Схема моделируемого эксперимента

В настоящей работе рассматривается следующая схема оптоволоконных измерений коэффициентов ДО ткани. Излучение инжектируется в среду посредством освещающего световода. Рассеянное тканью в заднее полупространство излучение попадает в принимающие световоды, расположенные на расстояниях  $L = 0.23, 0.46, 0.69, 0.92$  и  $1.15$  мм от центра области освещения. Диаметр сердцевинки всех световодов равен  $0.2$  мм. Каналы регистрации с  $L > 1.15$  мм не рассматриваются из-за малости соответствующих им оптических сигналов, а также из-за большой вероятности горизонтальной неоднородности соответствующих им объемов взаимодействия света с тканью.

Ансамбль реализаций БФП ткани и спектрально-пространственных характеристик ее ДО, отвечающий вышеописанной схеме оптических измерений, формируется путем многократного решения прямой задачи методом Монте-Карло при различных комбинациях параметров оптической модели ткани. Численный расчет профилей  $R(L, \lambda)$  осуществляется по следующей схеме. Случайным образом выбираются значения модельных параметров из указанных выше диапазонов. Для каждой реализации параметров производится расчет  $k(\lambda)$  и  $\beta'(\lambda)$  по формулам (7)–(11) на 26 длинах волн, характеризующих основные особенности спектральных кривых поглощения хромофоров СО в диапазоне  $\lambda = 450-700$  нм. В соответствии с полученными значениями  $k(\lambda)$ ,  $\beta'(\lambda)$ ,  $g$  и  $n_{\text{tis}}$  методом Монте-Карло моделируется профиль  $R(L, \lambda)$ . Фантом ткани представляет собой цилиндр с радиусом  $10$  мм и высотой  $5$  мм. Размеры выбираются так, чтобы, с одной стороны, устранить эффект границ, а с другой – уменьшить время счета. В расчете принимается, что излучение вводится в среду в направлении нормали к ее поверхности и равномерно распределяется по площади сечения освещающего световода. Числовые апертуры всех волокон условно приняты равными  $1.0$  (разумеется, при решении задачи интерпретации реальных оптоволоконных измерений расчет профи-

лей  $R(L, \lambda)$  должен осуществляться в строгом соответствии со значениями апертур волокон и угловым распределением инжектируемого в среду излучения). Количество фотонов, используемых в методе Монте-Карло, выбиралось в зависимости от транспортного альbedo однократного рассеяния среды и варьировалось от  $6 \times 10^6$  при  $\Lambda' \leq 0.3$  до  $2 \times 10^5$  при  $\Lambda' \geq 0.9$ . Данная процедура повторялась для  $10^3$  реализаций  $R(L, \lambda)$ , что, как будет показано ниже, является достаточным для получения статистически значимых результатов.

## 6. Восстановление биофизических параметров слизистой оболочки

Спектрально-пространственный профиль  $-\ln R(L, \lambda)$ , получаемый на основе рассматриваемой схемы оптических измерений, представлен на рис.2. Совокупность точек в данном профиле образует вектор измерений  $r$ , отвечающий конкретным значениям БФП ткани. На основе ансамбля аналогичных реализаций  $r$ , соответствующего максимально широкой вариации БФП ткани, рассчитан средний вектор измерений  $\bar{r}$  и собственные векторы  $v_p$  ковариационной матрицы (3). Далее по формуле (5) найдены ЛНК ( $\xi$ ) всех реализаций  $r$  и с использованием метода наименьших квадратов получены уравнения множественных регрессий между  $\xi$  и модельными параметрами  $x$ . Полученные таким образом векторы  $\bar{r}$ ,  $v_p$  и регрессии между  $x$  и  $\xi$  могут применяться для оперативного определения БФП ткани по измеряемым характеристикам ее ДО.

Оптимальное количество ЛНК в формуле регрессии (6) для каждого из модельных параметров  $x_k$  определяется путем замкнутого численного эксперимента, заключающегося в следующем. Перебираются все реализации модельных параметров и для каждой из них осуществляется расчет  $x_k$  по формулам (5), (6) (с использованием  $P$  векторов  $v_p$ ) при наложении на  $R(L, \lambda)$  случайных отклонений в пределах  $\delta R$ , моделирующих погрешности оптических измерений. Полученные в результате значения  $x_k^*$  сравниваются со значениями  $x_k$ , соответствующими рассматриваемой реализации, и рассчитываются погрешности восстановления  $x_k$ . После перебора всех реализаций вычисляется средняя погрешность восстановления  $x_k$ . Опти-

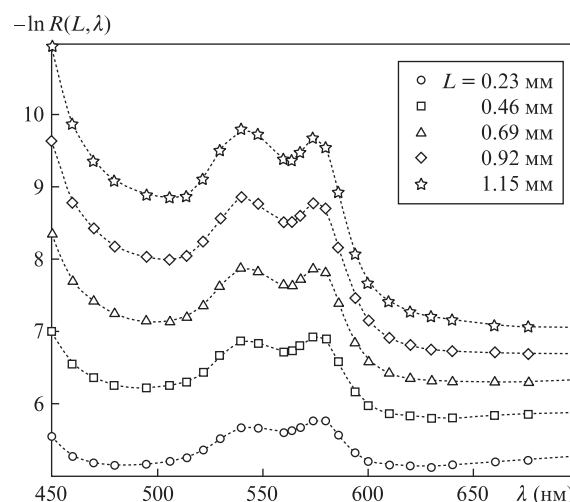


Рис.2. Профиль  $-\ln R(L, \lambda)$ , рассчитанный методом Монте-Карло при следующих значениях модельных параметров:  $n_{\text{tis}} = 1.4$ ,  $g = 0.73$ ,  $A = 0.02 \text{ мм}^{-1}$ ,  $B = 0.012 \text{ нм}^{-1}$ ,  $C = 1.64 \text{ мм}^{-1}$ ,  $v = 1.6$ ,  $f_{\text{bl}} = 3.2\%$ ,  $C_{\text{inh}} = 150 \text{ г/л}$ ,  $D_v = 25 \text{ мкм}$ ,  $S = 70\%$ .

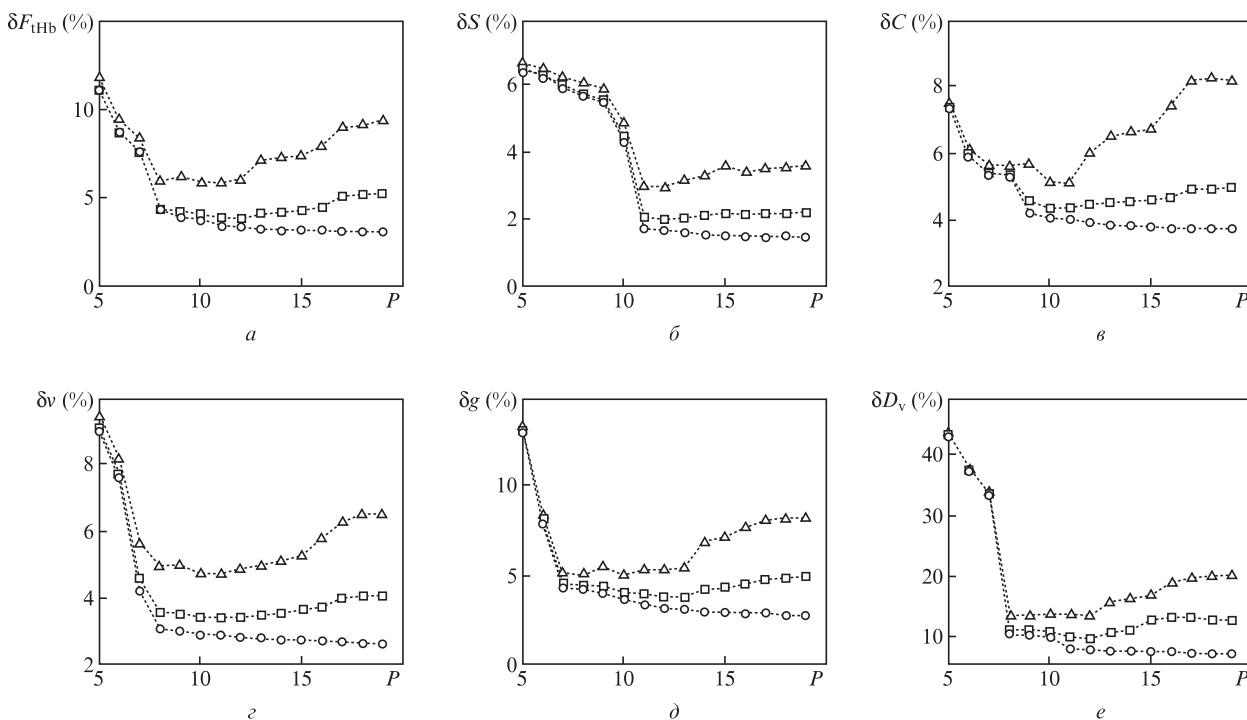


Рис.3. Зависимости средних погрешностей восстановления параметров  $F_{tHb}$ ,  $S$ ,  $C$ ,  $v$ ,  $g$  и  $D_v$  от количества используемых для этого векторов  $v_n$  при наложении на  $R(L, \lambda)$  случайных отклонений в пределах 1% (○), 5% (□) и 10% (△).

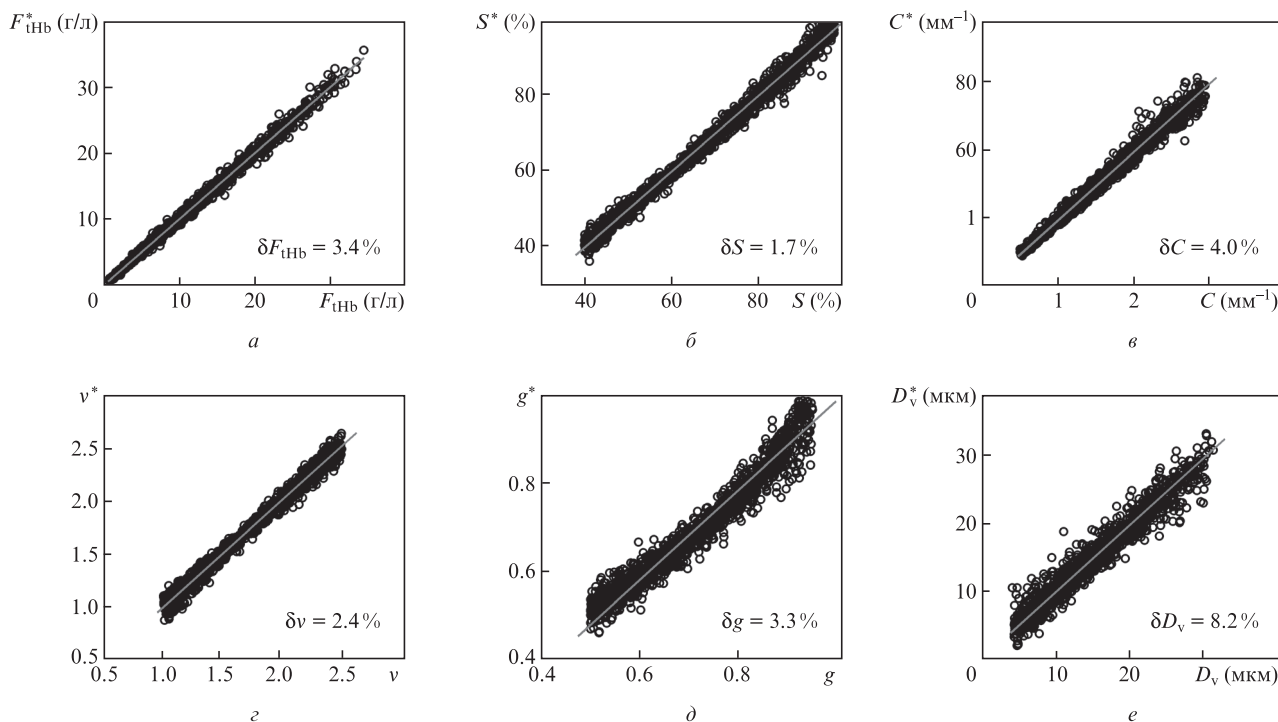


Рис.4. Результаты восстановления параметров  $F_{tHb}$ ,  $S$ ,  $C$ ,  $v$ ,  $g$  и  $D_v$  с использованием 11 ЛНК профиля  $R(L, \lambda)$ .

мальное значение  $P$  соответствует минимуму этой погрешности.

Вышеописанные численные эксперименты проводились для следующих БФП:  $F_{tHb} = f_{bl}C_{tHb}$  – концентрация гемоглобина в ткани (г/л);  $S$  – насыщение гемоглобина кислородом;  $C$  и  $v$  – параметры спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния ткани;  $g$  – средний косинус индикатрисы рассеяния;  $D_v$  – средний диаметр капилляров. Зависимости средних погрешностей ( $\delta x_k$ ) вос-

становления данных параметров из профилей  $R(L, \lambda)$  при наложении на  $R(L, \lambda)$  погрешностей в пределах 1%, 5% и 10% приведены на рис.3. Видно, что при малых погрешностях оптических измерений ( $\delta R = 1\%$ ) погрешности  $\delta x_k$  уменьшаются с увеличением  $P$ . При  $\delta R = 5\% - 10\%$  для восстановления рассматриваемых параметров оптимально использовать от 9 до 12 ЛНК профиля  $R(L, \lambda)$ .

Значения БФП ткани, при которых рассчитывались профили  $R(L, \lambda)$ , и значения этих же параметров, восста-

новленные из  $R(L, \lambda)$  при  $P = 11$  и  $\delta R = 0\%$ , сопоставлены на рис.4. Там же указаны средние погрешности восстановления параметров. Поскольку восстановление параметров осуществлялось без наложения погрешностей на профили  $R(L, \lambda)$ , то разброс точек на диаграммах относительно прямой  $x_k^* = x_k$  позволяет судить о чувствительности результатов восстановления параметра  $x_k$  к вариациям всех других параметров ткани, т. е. о влиянии априорной неопределенности.

## 7. Бескалибровочный метод определения концентрации гемоглобина в ткани

Известно, что пораженные раком ткани характеризуются повышенным кровенаполнением по сравнению с нормальными, поэтому данные о количестве гемоглобина могут помочь отличить доброкачественные новообразования от злокачественных. Однако увеличение капиллярного кровенаполнения ткани далеко не всегда может быть обнаружено визуально или посредством анализа ее цветного эндоскопического изображения, поскольку характеристики светорассеяния ткани также изменяются вследствие патологических преобразований ее структуры. В связи с этим разработка простого и надежного в применении метода неинвазивного определения концентрации гемоглобина в биологических тканях является чрезвычайно актуальной задачей.

Выше для определения БФП ткани использовалось достаточно большое количество спектральных и пространственных каналов регистрации отраженного тканью излучения. Это, с одной стороны, позволяет повысить устойчивость решения обратной задачи к погрешностям оптических измерений, с другой – увеличивает время измерения, требует использования дорогостоящего спектрометрического оборудования и сложной оптики блока регистрации излучения. Кроме того, для определения коэффициентов  $R(L, \lambda)$  необходимо проведение калибровочных измерений. С точки зрения экономичности, простоты реализации и удобства практического использования наибольший интерес представляет бескалибровочный метод определения концентрации гемоглобина в ткани ( $F_{\text{ГНБ}}$ ), основанный на регистрации отраженного тканью излучения в небольшом количестве спектральных участков.

Устранить необходимость калибровки измерительного устройства можно путем определения параметров ткани из разностных сигналов ее ДО:  $r(\lambda) = \ln[P(L_2, \lambda)/P(L_1, \lambda)]$ . Как следует из (1), сигналы  $r(\lambda)$  не зависят от аппаратных констант и мощности посылаемого на ткань излучения, а определяются только оптической толщиной эффективного пути, проходимого излучением между двумя принимающими световодами. В связи с этим рассмотрим возможность восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$  из спектральных измерений  $r(\lambda)$ .

Минимальное количество спектральных участков, необходимое для восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$ , можно определить на основе замкнутых численных экспериментов. Компонентами вектора  $r$  являются спектральные значения  $r(\lambda)$ , поэтому количество ЛНК  $r$  соответствует количеству независимых длин волн оптического зондирования  $N_\lambda$ . Анализ зависимости погрешности восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$  от  $N_\lambda$  проводился для разностных сигналов, соответствующих наибольшему оптическому пути между принимающими световодами в рассмотренной выше схеме оптических из-

мерений, т. е.  $L_1 = 0.23$  мм и  $L_2 = 1.15$  мм. Результаты такого анализа показывают, что при погрешности измерения  $r(\lambda)$ , равной 5%–10%, для определения  $F_{\text{ГНБ}}$  достаточно четырех длин волн оптического зондирования. Таким образом, задача планирования измерений  $F_{\text{ГНБ}}$  сводится к выбору четырех оптимальных спектральных участков. Такой выбор осуществлялся путем компьютерного перебора всех возможных комбинаций из исходного набора  $\lambda$  (26 значений) и оценки соответствующих им погрешностей восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$ .

Очевидно, что интерпретация измерений  $r(\lambda)$  в четырех спектральных участках невозможна с использованием строгих математических методов решения обратных задач, поскольку количество измерений меньше числа модельных параметров. Однако метод регрессий [11–13] позволяет решать обратную задачу и при малом количестве оптических измерений. В данном случае в качестве оператора решения обратной задачи (оператора преобразования  $r(\lambda)$  в  $F_{\text{ГНБ}}$ ) использовались полиномиальные регрессии следующего вида:

$$\ln F_{\text{ГНБ}} = a_{00} + \sum_{n=1}^{N_\lambda} \sum_{m=1}^6 a_{nm} [r(\lambda_n)]^m. \quad (12)$$

Оптимальный набор  $\lambda_n$  в уравнении (12) определяется точностью восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$  и устойчивостью данного уравнения к случайным отклонениям  $\delta r$  соответствующих спектральных значений  $r(\lambda_n)$ . Влияние  $\delta r$  на результат восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$  оценивается на модельном ансамбле реализаций  $F_{\text{ГНБ}}$  и  $r(\lambda_n)$  путем проведения замкнутого численного эксперимента, в котором для всех реализаций  $r(\lambda_n)$  осуществляется расчет  $F_{\text{ГНБ}}$  с использованием (12) при наложении на  $r(\lambda_n)$  случайных отклонений в пределах  $\delta r = 5\%$ . После перебора всех реализаций вычисляется средняя по ансамблю погрешность восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$ , которая и служит критерием выбора оптимальной комбинации  $\lambda_n$ . Для рассматриваемого набора из 26 длин волн такой комбинацией является  $\lambda_1 = 480$  нм,  $\lambda_2 = 574$  нм,  $\lambda_3 = 586$  нм и  $\lambda_4 = 630$  нм. Соответствующая ей погрешность восстановления  $F_{\text{ГНБ}}$  составляет 9.2% и 10.8% при  $\delta r = 1\%$  и 5% соответственно. Коэффициенты регрессии (12), отвечающие выбранному набору длин волн, приведены в табл.1.

Представленные результаты являются основой простого метода определения концентрации гемоглобина в тканях организма человека. Метод основан на измерениях сигналов отраженного тканью света с длинами волн 480, 574, 586 и 630 нм на двух расстояниях от области освещения и на использовании множественной регрессии (12) между спектральными значениями разностных сигналов и концентрацией гемоглобина.

Таким образом, полученные регрессионные зависимости между БФП ткани и спектрально-пространственными характеристиками ее ДО позволяют в режиме реального времени обрабатывать экспериментальные данные,

Табл.1. Коэффициенты  $a_{nm}$  регрессии между  $\ln F_{\text{ГНБ}}$  и  $r(\lambda_n)$  ( $a_{00} = -4.1742$ ).

$n$	$m$		
	1	2	3
1	2.1791	0.3204	0.0183
2	-7.5811	-1.2871	-0.0677
3	4.6361	1.1887	0.0706
4	-3.1531	-1.5916	-0.1688

а значит проводить экспресс-диагностику слизистых оболочек непосредственно в ходе их эндоскопического исследования. Знание БФП подозрительного новообразования и окружающей ее нормальной ткани может способствовать уточнению наличия опухолевого процесса, определению его распространенности и стадии заболевания, что в свою очередь позволит сократить использование инвазивной биопсии и снизить затраты на ее проведение.

1. Bigio I.J., Bown S.G. *Cancer Biol. Ther.*, **3**, 259 (2004).
2. Andersson-Engels S., Klinteberg C., Svanberg K., Svanberg S. *Phys. Med. Biol.*, **42**, 815 (1997).
3. Dam J.S., *PhD Thesis*, Lund Institute of Technology, 2000; [http://www.atomic.physics.lu.se/fileadmin/atomfysik/Biophotonics/PhD\\_Theses/PhD\\_Thesis\\_Jan\\_S\\_Dam.pdf](http://www.atomic.physics.lu.se/fileadmin/atomfysik/Biophotonics/PhD_Theses/PhD_Thesis_Jan_S_Dam.pdf).
4. Bargo P.R., Prael S.A., Goodell T.T., Slevin R.A., Koval G., Blair G., Jacques S.L. *J. Biomed. Opt.*, **10**, 034018-1 (2005).
5. Amelink A., Bard M.P., Burgers S.A., Sterenborg H.J. *Appl. Opt.*, **42**, 4095 (2003).
6. Palmer G.M., Ramanujam N. *Appl. Opt.*, **45**, 1062 (2006).
7. Kienle A., Lilge L., Patterson M.S., Hibst R., Steiner R., Wilson B.C. *Appl. Opt.*, **35**, 2304 (1996).
8. Tseng T.Y., Chen C.Y., Li Y.S., Sung K.B. *Biomed. Opt. Express.*, **2**, 901 (2011).
9. Wang L., Jacques S.L., Zheng L. *Comput. Methods Programs Biomed.*, **47**, 131 (1995).
10. Farrell T.J., Patterson M.S., Wilson B.C. *Med. Phys.*, **19**, 879 (1992).
11. Кугейко М.М., Лысенко С.А. *ЖПС*, **74**, 650 (2007).
12. Лысенко С.А., Кугейко М.М. *Оптика и спектроскопия*, **114**, 105 (2013).
13. Лысенко С.А., Кугейко М.М. *ЖПС*, **79**, 932 (2012).
14. Зуев В.Е., Комаров В.С. *Статистические модели температуры и газовых компонент земной атмосферы* (Л.: Гидрометеоздат, 1986, с. 264).
15. Veselovskii I., Kolgotin A., Müller D., Whiteman D.N. *Appl. Opt.*, **44**, 5292 (2005).
16. Барун В.В., Иванов А.П. *Оптика и спектроскопия*, **96**, 940 (2004).
17. Prael S.A. <http://omlc.ogi.edu/spectra/hemoglobin/index.html>.
18. Qu J., MacAulay C., Lam S., Palcic B. *Appl. Opt.*, **33**, 7397 (1994).
19. Saidi I. <http://scholarship.rice.edu/handle/1911/19082>.
20. Jacques S.L. *Adv. Opt. Imaging Photon Migrat.*, **2**, 364 (1996).
21. Mourant J.R., Bigio I.J., Boyer J., Conn R.L., Johnson T., Shimada T. *Lasers Surg. Med.*, **17**, 350 (1995).
22. Ghosh N., Mohanty S.K., Majumder S.K., Gupta P.K. *Appl. Opt.*, **40**, 176 (2001).
23. Bashkatov A.N., Genina E.A., Kochubey V.I., Gavrilova A.A., Kapralov S.V., Grishaev V.A., Tuchin V.V. *Med. Laser Appl.*, **22**, 95 (2007).
24. Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Лахина М.А. *ЖПС*, **78**, 104 (2011).
25. Wei H.J., Xing D., Lu J.J., Gu H.M., Wu G.Y., Jin Y. *World J. Gastroenterol.*, **11**, 2413 (2005).
26. Zonios G., Perelman L.T., Backman V., Manoharan R., Fitzmaurice M., Van Dam J., Feld M.S. *Appl. Opt.*, **38**, 6628 (1999).
27. Hidović-Rowea D., Claridge E. *Phys. Med. Biol.*, **50**, 1071 (2005).