

Куликов Кирилл Геннадьевич

**Аналитические модели взаимодействия
лазерного излучения со сложными
неоднородными биологическими тканями**

Специальность 03.01.02—биофизика

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора физико-математических наук

Санкт-Петербург — 2013

Работа выполнена Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет»

Научный консультант: доктор физико-математических наук,
доцент Головицкий Александр Петрович

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник Вакуленко Сергей Августович
ФГБУН «Институт проблем машиноведения РАН»

доктор биологических наук,
профессор Крылов Борис Владимирович
ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»

доктор физико-математических наук,
профессор Нарбут Михаил Александрович
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный университет»

Ведущая организация: ФГБУН «Институт аналитического приборостроения РАН»

Защита состоится «21» мая 2014 г. в 16⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.229.25 при ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет», 195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29, 10 учебный корпус, аудитория 305.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет»

Автореферат разослан

2014 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.ф.-м.н., доцент

Власова О.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность задачи. В последнее время лазерные технологии активно используются для решения широкого класса задач в различных областях науки и техники от физики и химии до биологии и медицины. Лазерные источники используются для диагностики, терапии или хирургических операций. Одной из важнейших областей применения лазерного излучения является биомедицинская оптика. Отметим, что для разработки новых методов лазерной биомедицинской диагностики необходимо подробное изучение особенностей процесса распространения света в биологических тканях, так как ввиду сложности процессов в изучаемых объектах теоретические исследования улучшают понимание результатов оптических измерений, усиливают возможности, надежность и полезность оптических биотехнологий.

Жизнедеятельность организма сопровождается процессами изменения комплекса параметров, характеризующих деятельность всего организма в целом или отдельных его органов, тканей. Современная медицинская практика оснащена большим числом измерительных систем, способных производить регистрацию параметров жизнедеятельности всего организма и его составляющих в динамике. Наличие измеренных параметров биосистем позволяет использовать математические методы их обработки, анализа и накапливать статистические данные для исследования различных форм заболеваний. Речь может идти как о моделировании простейших функциональных зависимостей между отдельными параметрами, так и о системах математического моделирования и сложного описания патологических процессов, явлений, изменений.

Определенного рода изменения, происходящие в биологических объектах после поглощения кванта света, могут быть, проанализированы путем применения комплекса физико-химических методов, но основными и наиболее удобными остаются оптические, позволяющие изучить способность молекул поглощать энергию света, что составляет сущность всякого фотобиологического процесса. Оптические методы применяются для изучения состояния биообъектов, а также характера и степени изменений этого состояния в биологических системах в условиях различного микроокружения и под влиянием физико-химических агентов, что в сочетании с высокой чувствительностью и точностью объясняет широкое распространение оптических методов в биологии, медицине, криминалистике и т.д.

При воздействии лазерного излучения на биологические ткани необходимо учитывать такие факторы, как движение крови по сосудам и процессы терморегуляции. Течение крови может оказывать большое влияние на результат воздействия, если он связан со степенью термического повреждения биоткани, поскольку кровоток может оказаться дополнительным и достаточно эффективным механизмом отведения тепла от места облучения. Кровоток может

повлиять как на эффективность, так и на безопасность процедуры, поскольку нарушается локальность нагрева. Выбор лазерного луча для исследования структуры биологических частиц обусловлен тем, что при отсутствии грубых патоморфологических изменений диагностика способна обеспечивать эффективное использование всех свойств лазерного излучения: когерентности, монохроматичности, направленности.

Точная теория поглощения и рассеяния света биологическими клетками и микроорганизмами произвольной формы и структур отсутствует, однако важную информацию об оптических свойствах можно получить на основе исследований взаимодействия излучения с модельными объектами. Для этих целей разрабатываются различные математические модели, обычно призванные решить какую-либо конкретную задачу.

Результаты ранних работ [1–3] по моделированию тонкой структуры клеток методами теории дифракции показали, что факторами, управляющими рассеянием, в порядке важности являются:

1. показатель преломления частицы и ее форма;
2. детали вне и внутри частицы, т. е. выросты, полости, мелкие неоднородности [4–6].

Следует отметить, что математическое моделирование позволяет теоретически исследовать не только количественную сторону явлений, но и многие их качественные, структурные и функциональные свойства. Известно, что с помощью математической модели (модельного эксперимента) возможно изучать такие объекты, прямой эксперимент над которыми затруднен, экономически невыгоден, либо вообще невозможен.

Для того чтобы корректно построить математическую модель, описывающую взаимодействие лазерного излучения с биотканью, необходимо в первую очередь хорошо представлять структуру биологических тканей, их оптические, теплофизические характеристики, а также основные эффекты, возникающие при распространении излучения в биоткани. Исходя из вышесказанного, приходим к **актуальной научной проблеме**: создания математического аппарата описывающего механизм взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями. Математические модели воздействия лазера на биоткань, построенные в диссертации, позволяют последовательно изменяя входные характеристики, произвести оптимизацию спектральных и энергетических величин лазерных излучателей для достижения необходимого в каждом конкретном случае эффекта.

Цель диссертационной работы. Целью диссертационной работы является разработка новых математических основ для исследования и прогнозирования оптических характеристик неоднородных биологических структур различной степени сложности и организации методами асимптотической теории

дифракции.

Научная новизна работы.

1. Построенные модели, в частности модель, взаимодействия лазерного излучения с клетками крови различной структурной организации при внутрирезонаторной лазерной спектроскопии, позволяет выявить оптимальный интервал для экспериментальных исследований поляризационных характеристик суспензий форменных элементов крови.

2. Модели достаточно чувствительны к изменению коэффициента преломления моделируемой биологической структуры, что дает возможность адекватно отразить и подробно анализировать биофизические процессы моделируемой биоткани, связанные с изменением электрофизических свойств крови.

3. На основе созданных моделей получены количественные оценки, которые свидетельствуют о корреляции между электрофизическими параметрами форменных элементов крови и ее клеточными компонентами различного строения; между моделируемой биотканью (с учетом ее фибриллярной структуры) и ее биофизическими свойствами. Также оказывается возможным теоретически рассчитывать скорость кровотока в капиллярном русле.

4. При помощи построенных математических моделей возможно измерение спектральных характеристик нормальной и патологической тканей для случая *in vivo* с учетом неоднородностей различного пространственного масштаба с целью разработки спектрального автографа патологических изменений в исследуемых биологических образцах, связанных с изменением электрофизических свойств эпидермиса, верхней дермы и крови.

5. Построенные модели позволяют не только исследовать оптические и геометрические характеристики частиц, в частности эритроцитов, находящихся в верхнем слое дермы и выбирать оптимальные длины волн для эффективного воздействия лазерного излучения на биологические структуры, но и дают возможность изучать эффективность поглощения не только кровью, но и другими биологическими тканями, например меланином эпидермиса, а также теоретически рассчитать нормированные спектры действия лазерного излучения на оксигемоглобин и дезоксигемоглобин.

Практическая ценность результатов работы.

1. Результаты моделирования тепловых полей лазерного излучения позволяют оценить термическое действие на биоткань и выбрать оптимальное время воздействия для равномерного и длительного нагревания ткани без негативных реакций, а также определить ожидаемые границы зон деструкции и некротизации тканей. Они могут быть использованы при лазерной термотерапии и биостимуляции, могут служить основой математического обеспечения экспериментов по определению оптических и теплофизических параметров.

2. Полученные в рамках диссертационной работы зависимости электрофи-

зических параметров от биофизических свойств биологических объектов могут рассчитаны для лазеров с различными выходными параметрами.

3. Все математические модели реализованы в виде оригинального программного комплекса и апробированы в численных экспериментах. Это позволило в автоматическом режиме на одной установке варьировать состав биологических субстанций, их электрофизические параметры, характерные толщины слоев, а также характерные размеры исследуемой биологической структуры различного строения с целью регистрации зависимостей между ними, что делает разработанный программный комплекс эффективным, удобным инструментом исследования для специалистов в области биомедицинской оптики.

4. Предложенный в диссертации физический механизм взаимодействия лазерного излучения с неоднородными многокомпонентными тканями со сложной структурой описан методами асимптотической теории дифракции, что позволяет разрабатывать эффективные алгоритмы для решения задач биомедицинской диагностики.

Достоверность результатов основывается:

1. на надежности и теоретической разработанности математических методов асимптотической теории дифракции;

2. на сравнении теоретических результатов построенных моделей с данными, полученными экспериментальным путем;

3. корректностью используемых приближений, воспроизводимостью расчетных данных, а также их соответствием результатам, полученным другими авторами;

4. на хорошем соответствии результатов численных расчетов проведенных в работе при использовании различных алгоритмов.

Характер результатов. Совокупность полученных в работе теоретических положений можно рассматривать как крупный вклад в оптику биологических сред. На основе результатов теоретического исследования электрофизических характеристик биологических объектов различного строения предложена новая теоретическая концепция, позволяющая исследовать оптические свойства биологических тканей и использовать полученные результаты в биомедицинских и биофизических исследованиях.

Положения, выносимые на защиту.

1. Спектральные параметры биологической среды и динамика их изменений, происходящих под действием различных факторов, связаны с изменением функционально-морфологического состояния биоткани, такими как трансформация формы, размера и положения ядра в моделируемом биологическом образце различного типа в условиях лазерного облучения.

2. Полученная количественная оценка отраженного сигнала от моделируемой биологической структуры позволяет определить не только изменение скорости

кровотока в капиллярном русле, но и электрофизические характеристики исследуемой биоткани, находящейся под воздействием лазерного облучения.

3. Разработанная в диссертации аналитическая теория рассеяния на диэлектрических телах произвольной формы, помещенных в слоистую среду позволяет выбирать оптимальные длины волн для эффективного зондирования лазерным излучением биологических структур и дает возможность изучать эффективность поглощения не только кровью, но и биологическими тканями, например меланином эпидермиса.

4. Проведенный учет влияния мелко- и крупномасштабных неоднородностей на электрофизические характеристики моделируемого биологического образца, позволяет установить корреляцию между электрофизическими параметрами моделируемой биологической субстанции различного строения и ее биологическими свойствами.

5. Основными механизмами взаимодействия лазерного излучения с многослойными биологическими тканями, вызывающими возникновение и протекание в них тепловых процессов, является не только термический эффект лазерного облучения, но биофизические ответные реакции.

Личный вклад автора. Все результаты работы получены автором лично или при его определяющем участии.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из девяти глав, введения, заключения, 4-х приложений. Содержит 253 страницы машинописного текста, включая 56 рисунков и список используемых источников, насчитывающий 208 наименований.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на семинаре кафедры теоретической физики Санкт-Петербургского государственного технического университета под руководством д.ф.-м.н., проф. И.Н.Топтыгина (февраль 2001 г, ноябрь 2004), на семинаре Institut fuer Werkstofftechnik Universität Bremen под руководством Dr.-Ing. Thomas Wriedt (ноябрь 2012), на международной конференции «Nano Design, Technology, Computer Simulations (NDTCS-2007)», Bayreuth, Germany, September 17-21, 2007, на международной конференции «Frontiers in Optics 2009/ Laser Science XXV, Cconferences», October 11-15, 2009, San Jose, California, USA, «European Conferences on Biomedical Optics», 22-26 June 2009 in Munich, Germany, «SPIE Photonics Europe 2010», 12 - 16 April 2010 Brussels, Belgium, «European Conferences on Biomedical Optics», 22-26 May 2011 in Munich, Germany, «SPIE Photonics Europe 2012», 16 - 19 April 2012, Brussels, Belgium.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работы, в числе которых 14 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, две монографии и одно учебное пособие.

Во **введении** сформулированы актуальность темы, обоснование выбора

объекта исследования, цели, основные результаты, научная новизна, практическая ценность, положения выносимые на защиту и структура диссертации.

Первая глава посвящена обзору различных теоретических подходов, анализу методов светорассеяния для изучения и определения оптических свойств биоткани. Основное внимание уделено анализу методов светорассеяния пригодных для количественного изучения оптических характеристик биотканей при многократном рассеянии, таких как кожа, стенка сосуда и т.д. Представлены результаты предшествующих теоретических и экспериментальных исследований транспорта фотонов в биотканях констатировано, что теоретическое рассмотрение базируется на стационарной и нестационарной теории переноса излучений для сильно рассеивающих сред, а также численном методе Монте-Карло, который используется для решения в многослойных биотканях со сложными граничными условиями. Отмечено, что большинство приведенных теорий имеют существенные ограничения на области исследуемых оптических параметров или геометрии исследуемой среды, что на практике не всегда позволяет проводить математическое моделирование светорассеяния в реальных тканях.

Во **второй главе** решается задача взаимодействия лазерного излучения с клетками крови различной структурной организации, методом внутрирезонаторной лазерной спектроскопии для случая *in vitro*, так как использование резонатора позволяет получить более точные оценки оптических характеристик среды, которые обычными методами не могут быть зарегистрированы. Сделано допущение, что частицы, моделирующие форменные компоненты крови, в частности эритроциты, имеют форму близкую к сферической. Это допущение можно рассматривать как первое приближение, ибо эритроциты легко деформируются и не сохраняют свою форму двояковогнутого диска, в частности, в гипотоническом растворе и в этом случае эритроцит может стать сферическим. Остальные элементы крови описаны сферой с неконцентрическим включением.

Так как расположение ядра в клетке не постоянное, в частности в молодых и эмбриональных клетках оно часто находится в центре, а по мере роста клетки и усиления в ней процессов обмена веществ положение ядра может измениться, но при этом ядро всегда погружено в цитоплазму, то особый практический интерес представляет решение задачи рассеяния на частице при смещении ядра относительно центра. В первой части решена задача рассеяния на частице со смещенным ядром, во второй части решается задача рассеяния на частицах с произвольным номером j в окружении рассеивающих частиц других номеров, имеющих произвольные радиусы и показатели преломления. В результате была получена система линейных алгебраических уравнений (СЛАУ), которая самосогласованно учитывает многократное рассеяние на диэлектрических те-

лах, моделирующих клетки крови

$$\begin{pmatrix} a^j \\ b^j \end{pmatrix} = T_{12}^j \left[\begin{pmatrix} p^{j,j} \\ q^{j,j} \end{pmatrix} + \sum_{l \neq j} \begin{pmatrix} A(l, j) & B(l, j) \\ B(l, j) & A(l, j) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a^j \\ b^j \end{pmatrix} \right], \quad (1)$$

$$T_{12}^j = T_1^j + T_2^j, \quad T_1^j = \begin{pmatrix} a_{n_{1p}}^j & 0 \\ 0 & b_{n_{1q}}^j \end{pmatrix}, \quad T_2^j = \begin{pmatrix} 0 & a_{n_{1q}}^j \\ b_{n_{1p}}^j & 0 \end{pmatrix},$$

$p^{j,j}, q^{j,j}$ - коэффициенты падающего поля, $a_{n_{1p}}^j, a_{n_{1q}}^j, b_{n_{1p}}^j$ и $b_{n_{1q}}^j$ - коэффициенты рассеянного поля на частице со смещенным ядром и a^j, b^j - коэффициенты рассеянного поля га группе тел, $A(l, j), B(l, j)$ определены в [7, 8]. Полученную систему обычно решают методом редукции, оставляя в алгебраической системе конечное число уравнений и конечное число неизвестных и используя алгоритм бисопряженных градиентов [9–12], так как полученная система плохо обусловлена. Однако, в диссертации показано, что применение итерационных методов в классической постановке не вполне обоснованно, так как в итерационные методы часто показывают неудовлетворительную сходимость. В связи с этим в данной работе итерационные методы использовались с предобусловливателем в форме LU -разложения, так как он обеспечивает сходимость к требуемому решению [12].

В третьей и четвертой части была решена задача на собственные колебания активного оптического резонатора, в полости которого расположена совокупность рассеивающих частиц, выполнена программная реализация поставленной задачи. При этом полагаем, что коэффициент квантового усиления достаточен для поддержания поля в резонаторе при внесении в него среза с образцом биоткани. Получены зависимости мнимой части показателя преломления частиц с неконцентрическим включением различного радиуса при различном расположении ядра от длины волны [см. рис. 1а, 1б]. Как следует из этих графиков, диапазоны изменения величины χ близки к экспериментальным значениям комплексного показателя преломления для ядра клетки, полученных без применения внутррезонаторной модели [13–15]. Также исследованы поляризационные характеристики излучения, рассеянного суспензиями форменных элементов крови, в зависимости от угла наблюдения. Из полученных графиков следует, что целесообразным для экспериментальных исследований является диапазон $60^\circ < \theta < 90^\circ$ (θ —угол рассеяния), в виду того, что в данном интервале осцилляции имеют наименее выраженный характер [см. рис. 2а, 2б].

Таким образом, во второй главе разработана новая модель для прогнозирования спектральных характеристик с клетками крови различной структурной организации, самосогласованно учитывающая многократное рассеяние в полости активного оптического резонатора.

Третья глава посвящена составлению концепции и непосредственно, построению математической модели взаимодействия лазерного излучения с мут-

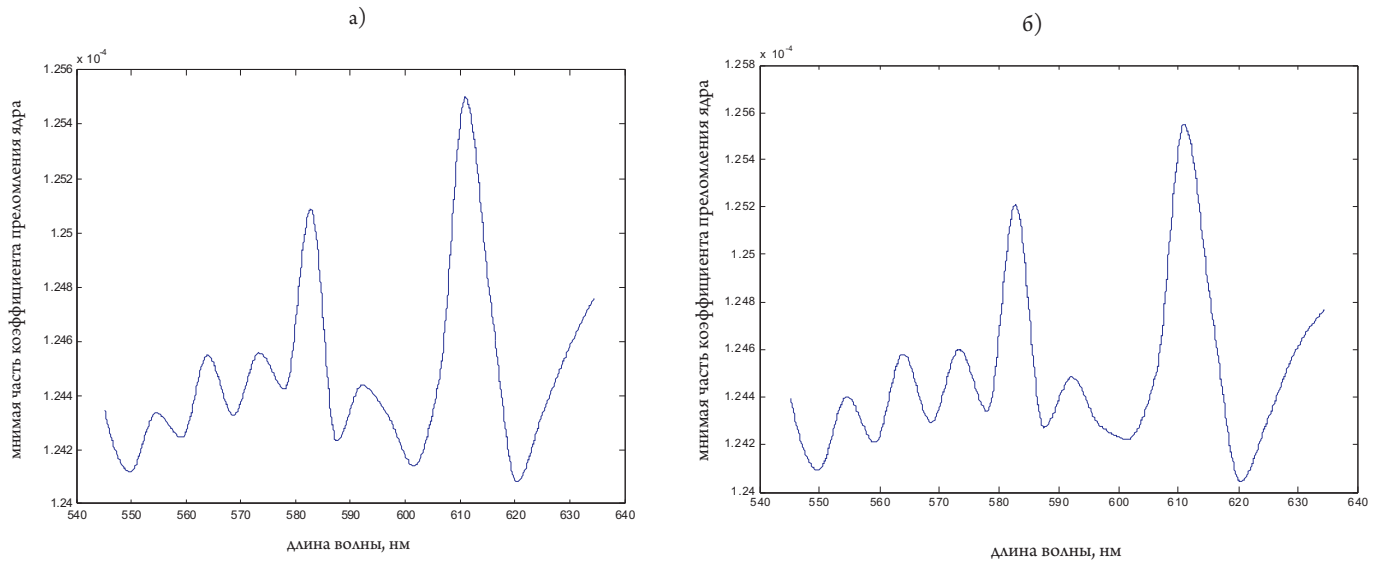


Рис. 1: Зависимость мнимой части показателя преломления ядра лейкоцитов от длины волны при $d = 1.6 \cdot 10^{-7}$ м а), $d = 1.8 \cdot 10^{-7}$ м б).

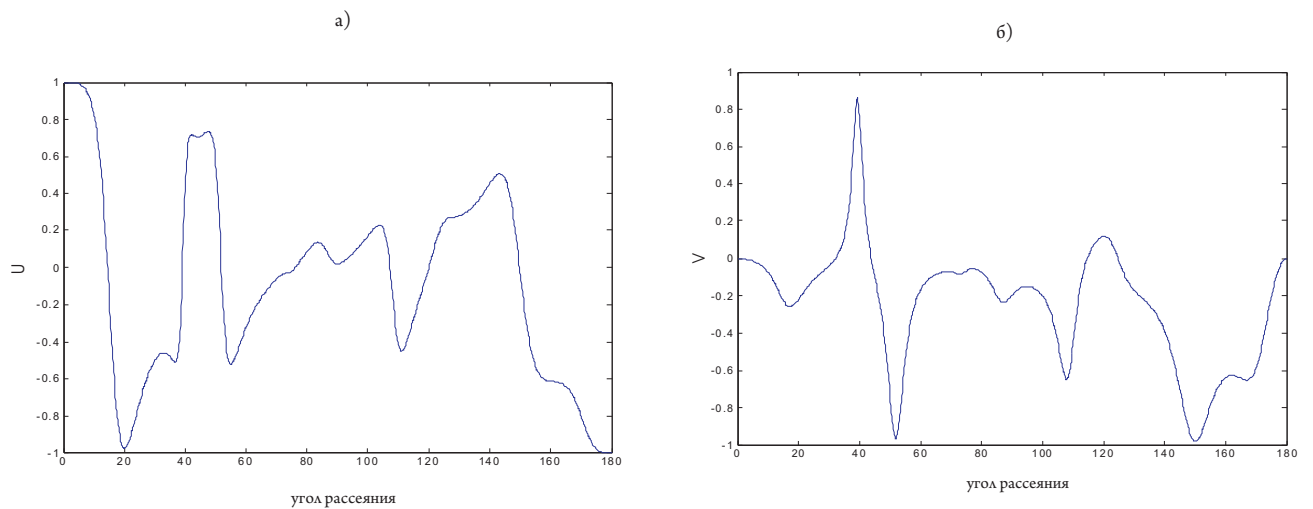


Рис. 2: Зависимость параметров Стокса (U и V) от угла рассеяния для моделей суспензий клеток крови при $d = 1.687 \cdot 10^{-7}$ м.

ными средами (кожа человека). Моделируемая биологическая ткань представлялась в виде слоев (эпидермис, верхний слой дермы, кровь, нижний слой дермы) с различными оптическими характеристиками, облучаемых лазерным пучком. В верхнем слое дермы помещается кровеносный сосуд. С целью достижения наибольшего соответствия структуре реального объекта исследования границы раздела слоев $H_i(x, y)$ представлены в виде волнистых поверхностей $z_i = H_i(x, y)$, где $H_i(x, y) = c_i \sin(a_i x + b_i y)$, c_i, a_i, b_i некоторые произвольно задаваемые константы, причем $a_i \ll 1, b_i \ll 1, c_i \ll 1$. При этом полагается, что толщины слоев H_1, H_2, H_3 являются медленно меняющимися функциями переменных x и y , т.е. отношение характерной толщины слоя к характерному продольному масштабу $\epsilon \ll 1$ и $H_i(x, y) = h_i(\xi_1, \xi_2)|_{\xi_1=\epsilon x, \xi_2=\epsilon y}$, где $(i = \overline{1, 3})$.

Глава состоит из нескольких частей. В первой части решена задача об отражении плоской волны от слоев с различными показателями преломления.

Пусть на слой падает под углом θ плоская s или p -поляризованная волна. Будем искать отраженное поле в виде волн с медленно меняющимися амплитудами и быстро осциллирующими фазами.

$$E_1 = \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{inc}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) + \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{1ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) A, \quad (2)$$

$$E_2 = \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{2elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) B^+ + \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{3ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) B^-, \quad (3)$$

$$E_3 = \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{3elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) C^+ + \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{4ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) C^-, \quad (4)$$

$$E_4 = \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{4elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) D^+ + \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{5ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) D^-, \quad (5)$$

$$E_5 = \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{5elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) E. \quad (6)$$

При этом амплитуды A, B^\pm, C^\pm, D ищем в виде рядов по степеням малого параметра ϵ . Учет непрерывности касательных компонент электрического и магнитного поля на границах раздела сред порождает рекуррентную систему уравнений для последовательного определения членов ряда A, B, C^\pm, D^\pm, E . Из этой системы получается коэффициент отражения поля в первом приближении.

Во второй части решалась задача об отражении гауссова пучка путем разложения полей встречных волн по плоским волнам в области среды 1 и их отражения слоем 2, обратного преобразования с последующим интегральным преобразованием Гюйгенса-Френеля для получения поля в исходном опорном сечении.

$$\begin{aligned} E_{ref} &= \frac{A_{oo}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})\Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\alpha} \quad (7) \\ &- \frac{\epsilon_x}{\alpha} \left[A_{10}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\ &- \frac{\epsilon_y}{\alpha} \left[A_{01}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\ &- \frac{\epsilon_x \epsilon_y}{\alpha} \left[A_{11}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) + \frac{k_{13}}{kn_1} \xi_1'' A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\ &\quad - \frac{\epsilon_x \epsilon_y}{\alpha} \left[\frac{k_{23}}{kn_1} \xi_2'' A_{0000}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x}) \right] \Phi(\xi_1'', \xi_2'') - \\ &- \left\{ \frac{\epsilon_x k_x^o}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{oo}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} + \frac{\partial A_{oo}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_1''} \right\} - \\ &- \left\{ \frac{\epsilon_y k_y^o}{ikn_1 \alpha} \left[\frac{\partial A_{oo}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1x}} + \frac{\partial A_{oo}(\xi_1'' \sim + \xi_2'' \sim, k_{1y}, k_{1x})}{\partial k_{1y}} \right] \frac{\partial \Phi(\xi_1'', \xi_2'')}{\partial \xi_2''} \right\} + \\ &\quad + O(\epsilon^2). \end{aligned}$$

Таким образом, в третьей главе были получены формулы для отраженного поля гауссова пучка, набегающего под произвольным углом падения на моделируемую поверхность тела с произвольным показателем преломления для случаев s - и p -поляризации. Результаты представлены в форме асимптотики по малому параметру, имеющему смысл отношения характерного масштаба изменения профиля границы тела к характерному расстоянию, на котором это изменение произошло. Вычисления проведены с погрешностью порядка квадратичных членов асимптотики. Полученные формулы конечны при любых значениях параметров системы, за исключением угла падения пучка. По углу падения формулы неравномерны. С ростом угла падения начинают расти поправочные члены асимптотики, что свидетельствует об увеличивающемся искажении пучка. Таким образом, отражательные формулы справедливы в диапазоне 0^0 - 89^0 .

В третьей части рассмотрена численная реализация, полученных зависимостей [см. рис. 3а, 3б и 4а, 4б].

Таким образом, результат третьей главы показывает, что возможно провести количественные оценки не только изменения скорости кровотока в капиллярном русле (что делает возможным диагностику заболеваний, проявление которых связано с уменьшением эффективного диаметра капилляров), но и электрофизических параметров, моделируемой биологической субстанции для случая *in vivo*.

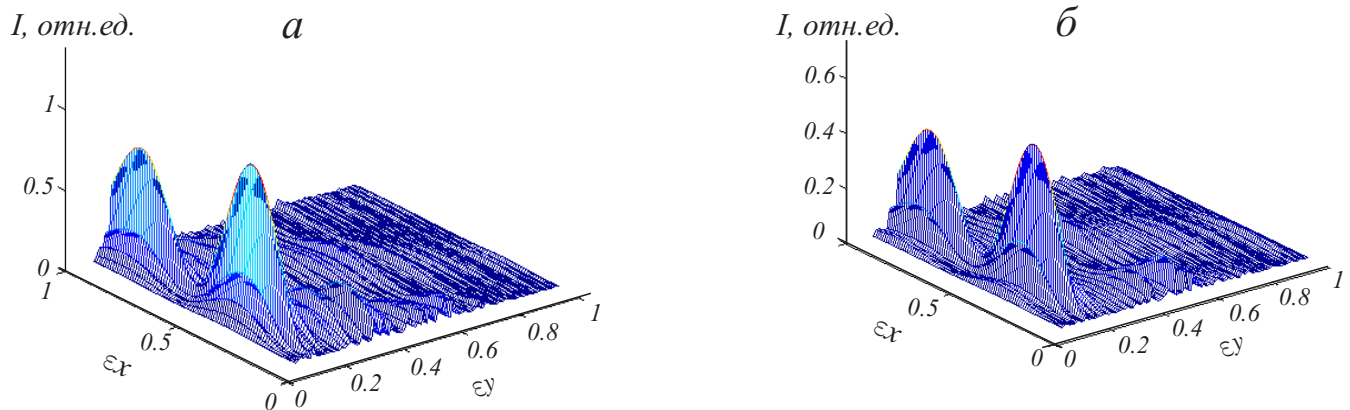


Рис. 3: Распределение интенсивности излучения для многослойной поглощающей и рассеивающей свет среды при различных коэффициентах преломления крови $n = 1.35 + 10^{-5} \cdot i$ (а), $n = 1.3503 + 10^{-4} \cdot i$ (б)

;

В **четвертой главе** решена задача определения оптических характеристик биологической структуры с учетом шероховатостей на ее поверхности при условии, что характерные размеры неровностей значительно превышают длину волны.

В первой части решается задача рассеяния на шероховатой границе условия, что размеры шероховатостей больше длины волны освещающего их излучения.

Строгих методов решения в случае шероховатой поверхности до сих пор не

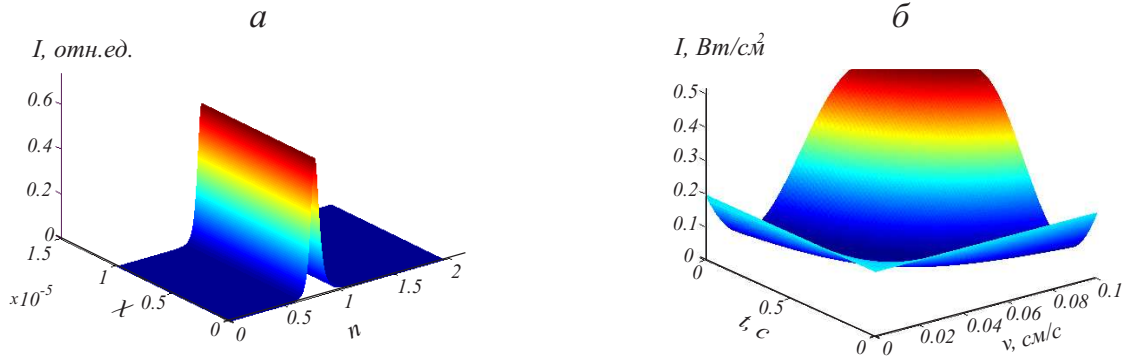


Рис. 4: Зависимость интенсивности излучения от коэффициентов преломления и поглощения крови (а); от скорости кровотока в капиллярном русле в момент времени t в окрестности точки в окрестности точки $x' = 0.0001$, $y' = 0.0001$ (б).

разработано. Задачу можно решить лишь приближенно при определенных ограничениях, налагаемых на размеры и форму неровностей. При этом применяют следующие методы расчета поля: метод малых возмущений и метод Кирхгофа (метод касательной плоскости). Так как в данной главе мы рассматриваем задачу рассеяния на крупных неровностях, то была использована формула Грина [16, 17]. Она позволяет находить поле, если значения поля E , $\partial E/\partial n$ определены на граничной поверхности. Значения E , $\partial E/\partial n$ задавались в предположении о плавности неровностей, что дало возможным корректно использовать метод Кирхгофа. Отметим, что при использовании метода Кирхгофа решается не краевая задача, каковой является задача дифракции, а более простая и принципиально отличная от нее - задача с заданными разрывом поля и его нормальной производной на поверхности.

Во второй части решалась задача об отражении гауссова пучка от моделируемого слоя, состоящего из 3-х областей с различными показателями преломления (эпидермис, верхний слой дермы, сосуд крови), освещаемых лазерным пучком. Пусть на слой падает под углом θ плоская s или p -поляризованная волна. Требуется найти выражение для отраженного поля при наличии неоднородностей в слое. Будем искать отраженное поле в виде волн с медленно меняющимися амплитудами и быстро осциллирующими фазами, тогда E_1, E_2, E_4 будут определяться аналогично выражениям (2), (3), (6), а поле E_3 будет иметь следующий вид.

$$E_3 = \exp\left(\frac{i}{\epsilon} \tau_{z_{elap}}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) C^+(\xi_1, \xi_2, \xi_3, \epsilon_x, \epsilon_y) + \exp\left(\frac{i}{\epsilon} \tau_{4ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) \times \\ \times C^-(\xi_1, \xi_2, \xi_3, \epsilon_x, \epsilon_y) + E_{scat}(\xi_1, \xi_2), \quad (8)$$

где $E_{scat}(\xi_1, \xi_2)$ - есть рассеянное поле на моделируемой поверхности и оно определено выражением (10).

Поверхность моделируемой биологической структуры, в частности верхний слой дермы, была описана функцией Вейерштрасса (по аналогии с [15]) следу-

ющего вида:

$$H_2(x, y) = \sigma \sqrt{\left[\frac{2(1 - q_2^{2(D_2-3)})}{M_2(1 - q_2^{2(D_2-3)N_2})} \right]} \times \quad (9)$$

$$\times \sum_{n=0}^{N_2-1} q_2^{(D_2-3)n} \sum_{m=1}^{M_2} c_2 \sin \left[K_2 q_2^n \left[a_2 x \cos \frac{2\pi m}{M_2} + b_2 y \sin \frac{2\pi m}{M_2} \right] + \varphi_{nm} \right],$$

где a_2 , b_2 , c_2 некоторые произвольно задаваемые константы, при условии, что $a_2 \ll 1$, $b_2 \ll 1$, $c_2 \ll 1$. В формуле (9) $q_2 > 1$ - параметр пространственно-частотного масштабирования, D_2 - фрактальная размерность, K_2 - основное пространственное волновое число N_2 и M_2 - число гармоник, φ_{nm} - произвольная фаза, которая распределена равномерно в интервале $[-\pi, \pi]$, σ - средне-квадратичное отклонение. Отметим, что функция $H_2(x, y)$ анизотропна в двух направлениях (если число гармоник N_2 и M_2 не слишком большое, порядка 10) и самоподобна. Подстановка (9) в формулу Грина дает выражение (по аналогии с [15]) рассеянного поля на фрактальной поверхности

$$E_{scat}(x, y) = -i \frac{e^{-ikr}}{\pi r} \frac{q^2}{q_z} \sum_{u_{M_2, N_2-1}=-\infty}^{\infty} \prod_{n=0}^{N_2-1} \prod_{m=1}^{M_2} J_{u_{nm}}(q_z c q_2^{(D_2-3)n}) \times$$

$$\times \exp \left[i \sum_{n=0}^{N_2-1} \sum_{m=1}^{M_2} u_{nm} \varphi_{nm} \right] \frac{\sin(L_x \vartheta_x)}{\vartheta_x} \frac{\sin(L_y \vartheta_y)}{\vartheta_y} + \Psi_k, \quad (10)$$

где Ψ_k дает краевой эффект,

$$\vartheta_x = i \left[q_x + c_2 K_2 \left[\sum_{n=0}^{N_2-1} q_2^n \sum_{m=1}^{M_2} u_{nm} a_2 \cos \left[\frac{2\pi m}{M_2} \right] \right] \right],$$

$$\vartheta_y = i \left[q_y + c_2 K_2 \left[\sum_{n=0}^{N_2-1} q_2^n \sum_{m=1}^{M_2} u_{nm} b_2 \sin \left[\frac{2\pi m}{M_2} \right] \right] \right].$$

Третья часть посвящена вопросу определения зависимости интенсивности отраженного излучения от коэффициента преломления для системы кровеносных сосудов, находящихся в верхнем слое дермы и исследованию влияния шероховатостей на измеряемые электрофизические характеристики моделируемого биологического образца.

Представлены результаты численных расчетов, выполненных при помощи разработанного программного комплекса [см. рис. 5а, 5б и 6в, 6г].

Таким образом, при помощи математической модели, разработанной в четвертой главе, возможно измерение спектральных различий нормальной и патологической ткани для случая *in vivo* с учетом крупномасштабных неоднородностей, с целью разработки спектрального автографа для определения физиологических процессов в исследуемых биологических образцах, связанных с изменением электрофизических свойств эпидермиса, верхней дермы и крови.

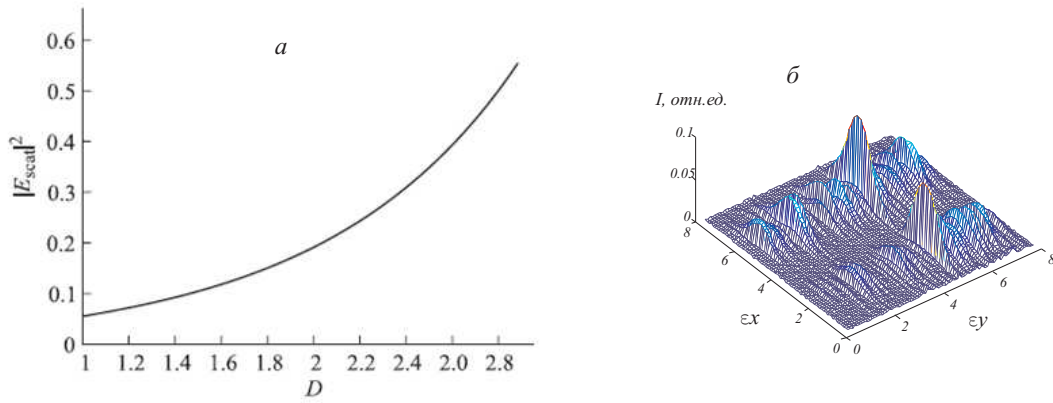


Рис. 5: а) - зависимость квадрата модуля рассеянного поля от фрактальной размерности D , б) - Распределение интенсивности излучения для многослойной поглощающей и рассеивающей свет среды

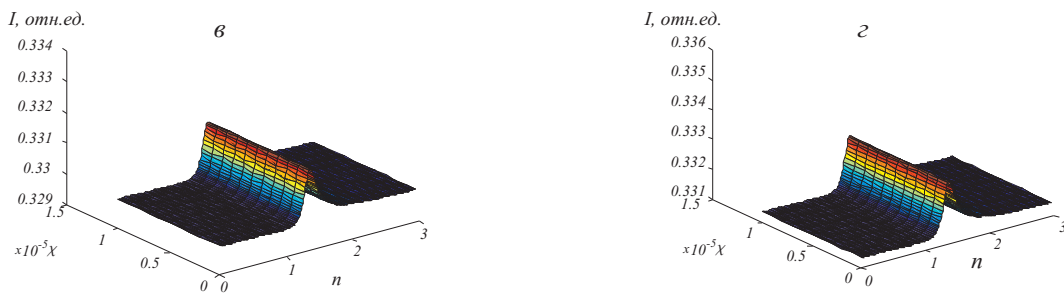


Рис. 6: в)- зависимость интенсивности лазерного излучения от коэффициентов преломления n и поглощения χ для системы кровеносных сосудов, находящихся в верхнем слое дермы при коэффициенте поглощения эпидермиса и дермы равном $\chi = 10^{-4}$ г) - то же, что и на рис. 6 (в), но при $\chi = 10^{-5}$.

В пятой главе рассматривалась задача светорассеяния на диэлектрических телах произвольной формы, которые помещены в слоистую среду, с приложением к задачам биомедицинской оптики.

Глава состояла из нескольких частей. В первой и во второй частях рассматривалась задача многократного рассеяния на произвольно ориентированных в свободном пространстве частицах нерегулярной формы, моделирующих форменные элементы крови. При этом получена система для нахождения коэффициентов рассеяния:

$$\begin{pmatrix} a^j \\ b^j \end{pmatrix} = T_2^j \left[\begin{pmatrix} p^{j,j} \\ q^{j,j} \end{pmatrix} + \sum_{l \neq j} \begin{pmatrix} A(l, j) & B(l, j) \\ B(l, j) & A(l, j) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a^j \\ b^j \end{pmatrix} \right], \quad (11)$$

где коэффициенты разложения рассеянного и падающего полей связаны линейным преобразованием T – матрицы, которая является инвариантом относительно направления распространения падающего излучения в фиксированной системе координат и зависит от физических и геометрических характеристик рассеивающего объекта (таких как показатель преломления, размер по отношению к длине волны света, морфология). Приведенное выше представление

метода Т– матриц имеет ряд преимуществ по сравнению с другими представлениями, которые основаны на использовании векторных сферических гармоник, инвариантных относительно вращения системы координат, а также в симметричной форме представления основных соотношений. Отметим, что Т-матричный метод является непосредственным обобщением стандартной теории Ми на случай несферических частиц. При этом Т– матрица сформирована из значений интегралов от векторных произведений векторных сферических функций для произвольного тела вращения. Полученную систему (11) необходимо решать методом редукции.

В третьей части решалась задача об отражении гауссова пучка от плавно нерегулярного слоя, моделирующего заданную биологическую структуру (эпидермис, верхний слой дермы, форменные элементы крови, нижний слой дермы). Пусть на слой падает под углом θ плоская s или p -поляризованная волна, Требуется найти отраженное поле при наличии неоднородностей в третьем слое. Если искать отраженное поле в виде волн с медленно меняющимися амплитудами и быстро осциллирующими фазами, то E_1, E_2, E_3, E_5 определяются аналогично выражениям вида (2)-(4),(6), а поле E_4 будет иметь следующее представление:

$$E_4 = \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{4elap}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) D^+ + \exp\left(\frac{i}{\epsilon}\tau_{5ref}(\xi_1, \xi_2, \xi_3)\right) D^- + E_{4s\theta}(\xi_1, \xi_2, \xi_3). \quad (12)$$

Отметим, что (12) отражает условие включения в поле E_4 рассеяния на неоднородностях (сферических частицах)

$$E_{4s\theta} \sim E_0 \frac{e^{ikr}}{-ikr} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \frac{(2n+1)}{n(n+1)} [a_{mn}^j \tau_n + b_{mn}^j \pi_n], \quad (13)$$

В четвертой части исследовался вопрос о моделировании эффективности поглощения света основными производными гемоглобина крови: оксигемоглобина (HbO_2) и деоксигемоглобина (Hb) в верхних слоях дермы человека. Представлены результаты численных расчетов, выполненных при помощи разработанного программного комплекса [см. рис. 7а, 7б и 7в, 7г, 8а, 8б].

Отметим, что аналогичные результаты исследования спектров действия лазерного излучения на окси- и деоксигемоглобин были получены в статье [18]. Незначительное различие между данными приведенными в работе [18] и на графиках 8а, 8б связаны, во-первых, с использованием разных исходных спектров поглощения окси- и деоксигемоглобина, во-вторых, для более адекватного описания распространения лазерного излучения в биологических средах необходимо знание спектральных зависимостей показателя поглощения эпидермиса, дермы и форменных элементов крови, которые неизвестны, поэтому в приведенных расчетах в диссертации использовался усредненный показатель погло-

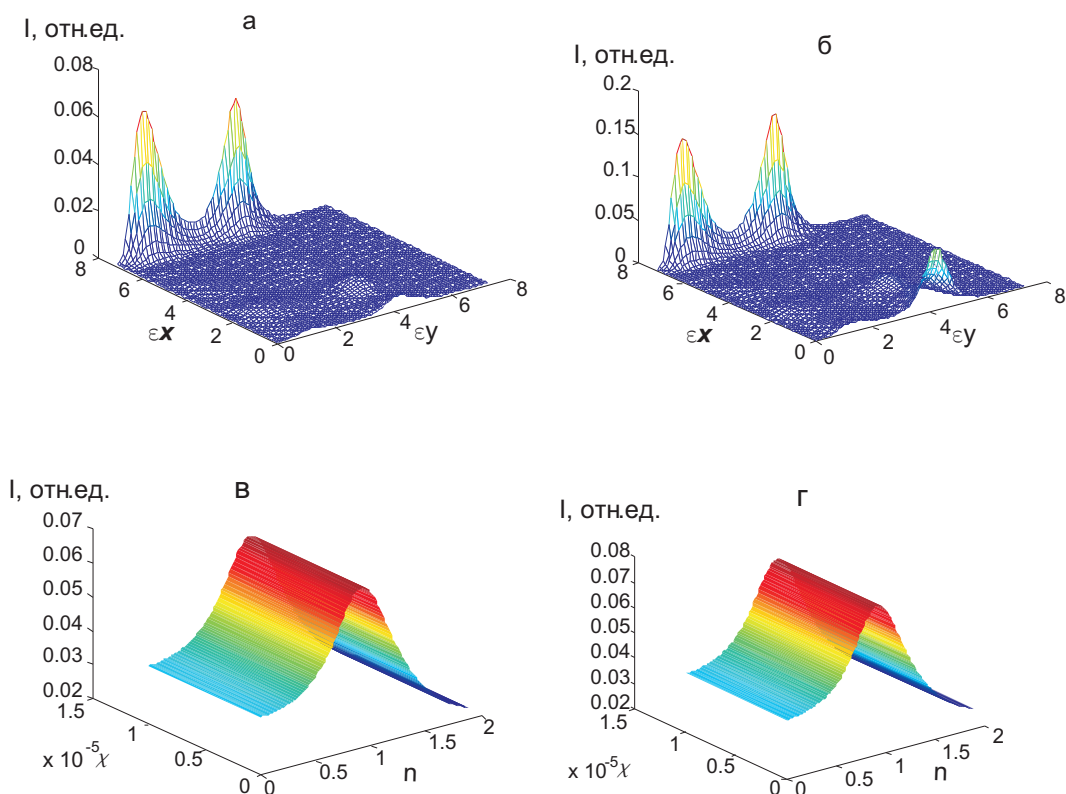


Рис. 7: Распределение интенсивности излучения для многослойной поглощающей и рассеивающей свет среды при а)- коэффициент преломления эпидермиса равен $1.303 + 10^{-3}i$, коэффициент преломления верхней дермы равен $1.301 + 10^{-3}i$, б) - коэффициент преломления эпидермиса равен $1.303 + 10^{-4}i$, коэффициент преломления верхней дермы равен $1.301 + 10^{-4}i$. Зависимость интенсивности лазерного излучения от коэффициентов преломления и поглощения эпидермиса в)- коэффициент преломления верхней дермы равен $1.6 + 0.001i$, г) - коэффициент преломления верхней дермы равен $1.36 + 0.0001i$.

щения эпидермиса, дермы и усредненный показатель преломления форменных элементов крови.

Таким образом, создана модель, позволяющая исследовать оптические и геометрические характеристики частиц, в частности эритроцитов, находящихся в верхнем слое дермы, а также выбирать оптимальные длины волн для эффективного зондирования лазерным излучением биологических структур, что дает возможность изучать эффективность поглощения не только кровью, но и биологическими тканями, например меланином эпидермиса и т. д.

Шестая глава посвящена проблеме распространения света в многократно рассеивающих средах с фибриллярной структурой, состоящих из частично ориентированных волокон. Глава состоит из нескольких частей. В первой части на примере дермы рассмотрена задача распространения поляризованного излучения в многократно рассеивающих средах. Так как в состав дермы входят коллагеновые волокна, состоящие из пучков параллельно расположенных фибрилл толщиной в среднем 50–100 нм, связанных между собой гликозаминогликанами и протеогликанами [19], то применительно к анализу влияния морфологических характеристик многократно рассеивающих случайно-неоднородных сред с

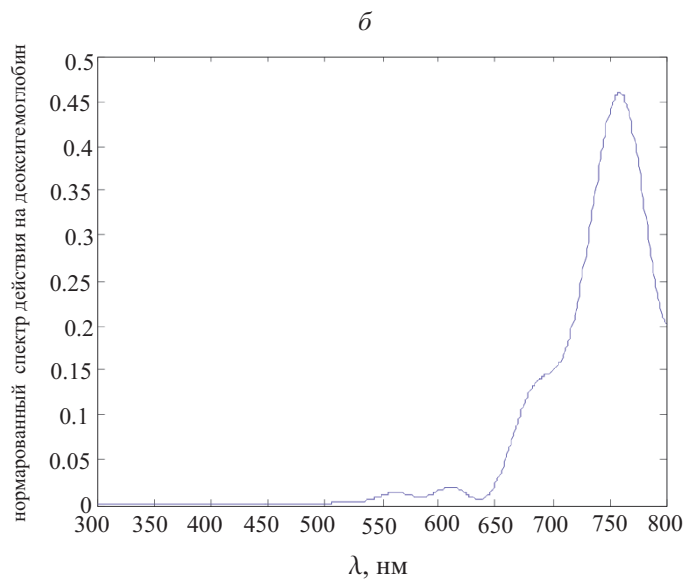
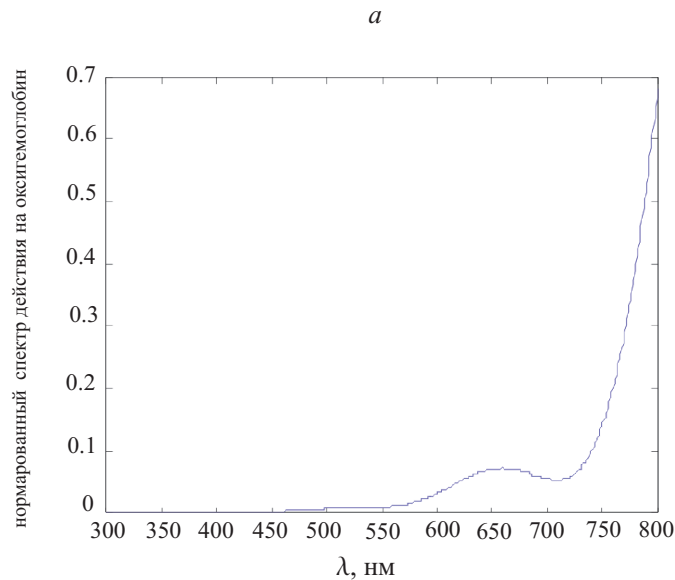


Рис. 8: *a*)- нормированные спектры действия лазерного излучения на оксигемоглобин, *б*)- нормированные спектры действия лазерного излучения на деоксигемоглобин

фибриллярной структурой в настоящей главе рассматривается модельная среда, которая состоит из параллельных диэлектрических цилиндров с одинаковыми комплексными показателями преломления n_{cyl} и радиусом a . При этом цилиндры распределены в изотропной диэлектрической среде с комплексным показателем преломления n_o . Расстояние между цилиндрами и длина волны падающего излучения сравнимы друг с другом. Для определенности считаем, что цилиндры ориентированы вдоль оси Z . В результате в первой части построено решение задачи многократного светорассеяния на параллельных диэлектрических цилиндрах. Во второй части рассмотрена задача об отражении гауссова пучка от плавно нерегулярного слоя моделирующего биологическую структуру с фибриллярным строением. Выражение для отраженного поля находится аналогично методам, которые рассмотрены в главах 3,4 и 5. Численно исследован

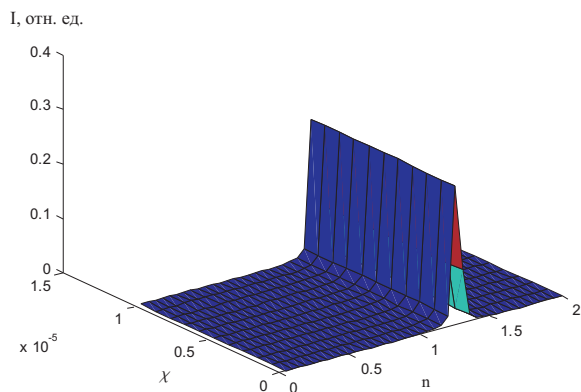


Рис. 9: Зависимость интенсивности лазерного излучения от коэффициента преломления и поглощения дермы при этом коэффициент поглощения остальных слоев принимался равным $\chi = 0.00001$.

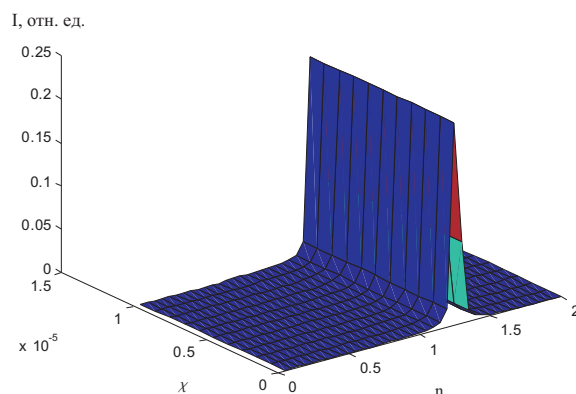


Рис. 10: Зависимость интенсивности лазерного излучения от коэффициента преломления и поглощения дермы при этом коэффициент поглощения остальных слоев принимался равным $\chi = 0.01$.

вопрос о моделировании электрофизических характеристик заданного биологического образца [см. рис. 8 ,9 и 10].

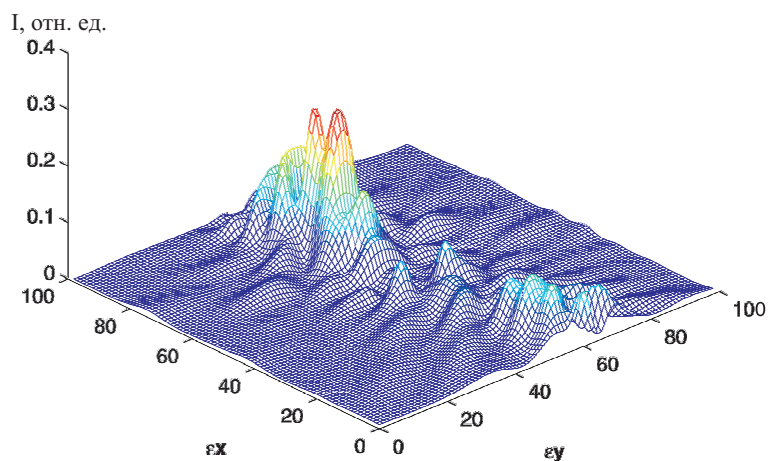


Рис. 11: Распределение интенсивности излучения для моделируемой биологической структуры.

Таким образом, в шестой главе получены формулы светорассеяния в диэлектрической среде, содержащей множество рассеивающих элементов, имеющих форму цилиндров, моделирующих коллагеновые волокна с заданными оптическими характеристиками. При помощи полученных формул возможно измерение спектральных различий нормальной и патологической ткани для случая *in vivo* с учетом фибриллярного строения с целью разработки спектрального автографа для определения патологических изменений в исследуемых биологических образцах, связанных с изменением электрофизических свойств эпидермиса, верхней дермы и крови.

В **седьмой главе** исследуется вопрос моделирования прогноза спектра поглощения и дисперсии среза биологической структуры, помещенной в полость

активного оптического резонатора. Биологическая структура представлялась в виде слоев с различными оптическими и геометрическими характеристиками (эпидермис, верхний слой дермы, кровь, нижний слой дермы).

Глава состояла из двух частей. В первой части рассматривается интегральное уравнение для собственных колебаний поля в резонаторе, содержащим образец среза биоткани

$$\Phi(\xi_1') = \gamma \int_{-\infty}^{\infty} K_1(\xi_1', \xi_1'') E_{ref}(\Phi(\xi_1'', \xi_2'')) d\xi_1'', \quad (14)$$

где $E_{ref}(\Phi(\xi_1'', \xi_2''))$ является линейной комбинацией $\Phi(\xi_1'', \xi_2'')$ и ее производных и определено выражением (7), $K_1(\xi_1', \xi_1'')$ - ядро интегрального преобразования поля,

$$K_1(\xi_1', \xi_1'') = \sqrt{\frac{k}{2\pi i B}} e^{\frac{ik}{2B}(A\xi_1'' + D\xi_1'^2 - 2\xi_1'\xi_1'') + ikL}.$$

Решение приведенного интегрального уравнения искалось в виде разложения по

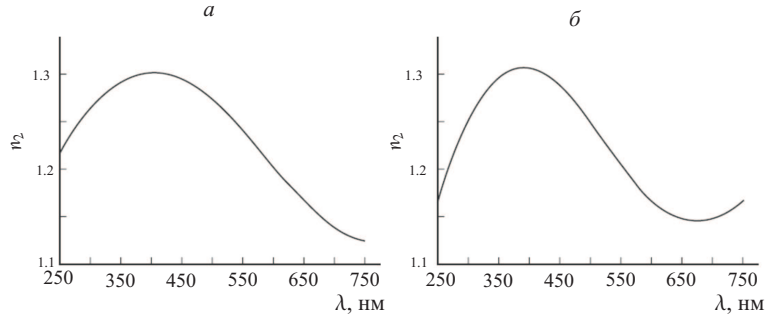


Рис. 12: *a*)- зависимость действительной части показателя преломления эпидермиса от длины волны при следующих параметрах модельной среды: мнимая часть показателя преломления эпидермиса 0.00001 , коэффициент преломления верхней дермы $1.3 + 0.00001i$, крови - $1.3509 + 0.00001i$, нижней дермы $1.3 + 0.00001i$, толщина эпидермиса, верхней, дермы крови, соответственно составляет 64 мкм, 600 мкм и 80 мкм, *б*)- зависимость действительной части показателя преломления эпидермиса от длины волны при следующих параметрах модельной среды: мнимая часть показателя преломления эпидермиса 0.00001 , коэффициент преломления верхней дермы $1.3 + 0.00001i$, крови - $1.35 + 0.00001i$, нижней дермы $1.45 + 0.00001i$, толщина эпидермиса, верхней, дермы крови, соответственно составляет 65 мкм, 600 мкм и 80 мкм.

степеням малого параметра ϵ , характеризующего плавность изменений свойств среды на длине волны. Во второй части рассмотрена численная реализация, полученных зависимостей [см. рис. 12а ,12б и 13в, 13г]. При этом полагаем, что коэффициент квантового усиления достаточен для поддержания поля в резонаторе при внесении в него среза с образцом биоткани. Следует отметить, что диапазоны изменения величин n_2 (действительная часть показателя преломления эпидермиса) и χ (мнимая часть показателя преломления эпидермиса) близки к экспериментальным значениям комплексного показателя преломления для моделируемой биологической структуры, полученных без применения внутррезонаторной модели [19].

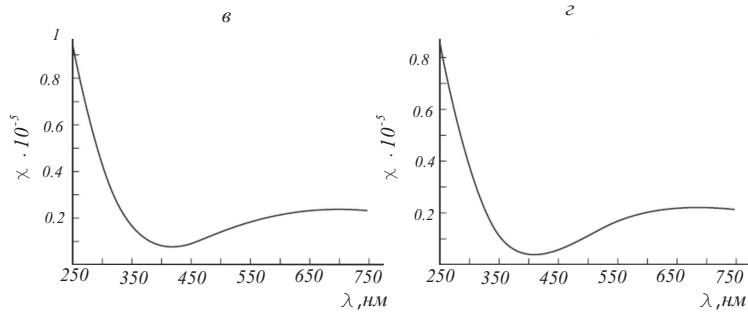


Рис. 13: а)- зависимость мнимой части показателя преломления эпидермиса от длины волны при следующих параметрах модельной среды: действительная часть показателя преломления эпидермиса 1.3, коэффициент преломления верхней дермы $1.33 + 0.00001i$, крови - $1.35 + 0.00001i$, нижней дермы $1.45 + 0.00001i$, толщина эпидермиса, верхней, дермы крови, соответственно составляет 65 мкм, 600 мкм и 80 мкм, б)- зависимость мнимой части показателя преломления эпидермиса от длины волны при следующих параметрах модельной среды: действительная часть показателя преломления эпидермиса 1.32, коэффициент преломления верхней дермы $1.33 + 0.00001i$, крови - $1.3501 + 0.00001i$, нижней дермы $1.45 + 0.00001i$ толщина эпидермиса, верхней, дермы крови, соответственно составляет 65 мкм, 600 мкм и 80 мкм.

Таким образом, получены формулы, связывающие частоты собственных колебаний оптического резонатора с электрофизическими параметрами моделируемой биоткани, которые позволяют определять спектры поглощения оптически тонких биологических образцов различного строения.

В **восьмой главе** Исследовано влияние мелкомасштабных неоднородностей на характеристики оптически тонкого слоя методом внутрирезонаторной лазерной спектроскопии.

В первой и во второй частях решается задача рассеяния на шероховатой границе и находится выражения для отражения гауссова пучка от плавно нерегулярного слоя, моделирующего биологическую среду, с учетом шероховатости его границы. В данной главе для расчета рассеянного поля применялся метод малых возмущений, так как мы предполагаем, что в рассматриваемых биологических поверхностях неровности в масштабе длины волны малы и пологи. Таким образом, используя метод возмущений, мы можем строго указать границы применимости полученных результатов для широкого класса частных случаев и вычислить следующие члены разложения по известным малым параметрам.

Приведем выражения, которые определяют поправки к амплитудным коэффициентам пропускания и отражения, полученными в третьей главе. Они имеют следующий вид:

$$B^- = B_{00}^- + H^2 B_{00}^- = \left(1 + \sum_{n=0}^N \sum_{m=0}^M H_{mn}^2 k_1 (-2k_2 + 2\alpha_{ref} - \alpha_{tr})\right) B_{00}^-, \quad (15)$$

$$B^+ = B^+ + H^2 B_{00}^- = \left(1 + 0.5k_1 k_2 \sum_{n=0}^N \sum_{m=0}^M H_{mn}^2 ((k_1 - k_2) + 2\alpha_{ref} - 2\alpha_{tr})\right) \times B_{00}^+, \quad (16)$$

где $k_1 = kn_1, k_2 = kn_2, \alpha_{ref} = k_{1x} + k_{1y} + k_{1z}, \alpha_{tr} = k_{2x} + k_{2y} - k'_{2z}$. Заменяем в выражении (15)–(16) H_{mn}^2 на σ^2 тогда получим

$$B^- = B_{00}^- + H^2 B_{00}^- = (1 + \sigma^2 k_1 (-2k_2 + 2\alpha_{ref} - \alpha_{tr})) B_{00}^-, \quad (17)$$

$$B^+ = B_{00}^+ + H^2 B_{00}^- = (1 + 0.5 k_1 k_2 \sigma^2 ((k_1 - k_2) + 2\alpha_{ref} - 2\alpha_{tr})) B_{00}^+, \quad (18)$$

где B^+ - амплитуда отраженной волны для шероховатой границы раздела двух сред, B^- - амплитуда прошедшей волны для шероховатой границы раздела двух сред. При этом σ определим как среднеквадратичное отклонение профиля шероховатой границы от невозмущенной границы. В третьей части рассмотрена

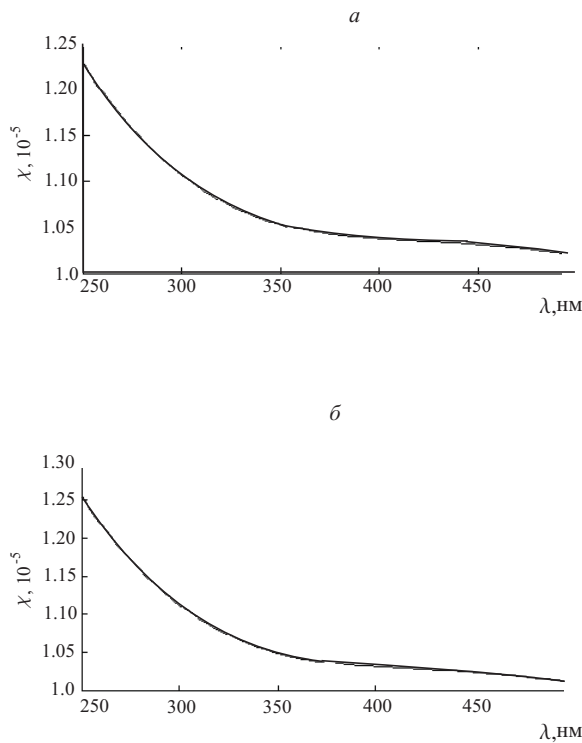


Рис. 14: Зависимость показателя поглощения моделируемого биологического образца от длины волны, при следующих параметрах модельной среды: действительная часть показателя преломления моделируемого образца составляет 1.3, $\sigma = 0$ (а), $\sigma = 0.3$ нм (б).

численная реализация влияние шероховатостей на спектральные характеристики моделируемого биологического образца [см. рис. 14а, 14б]. При этом полагаем, что коэффициент квантового усиления достаточен для поддержания поля в резонаторе при внесении в него среза с образцом биоткани. Таким образом, в восьмой главе получены формулы, связывающие частоты собственных колебаний активного оптического резонатора с электрофизическими параметрами моделируемой биоткани учетом мелкомасштабных неоднородностей, позволяющие теоретически определять спектральные характеристики биологических образцов различного строения.

В **девятой главе** создана математическая модель расчета гипертермии многослойной биологической структуры под действием лазерного излучения и оценки кинетики денатурации биологической ткани.

В первой части создана математическая модель нагрева биологических тканей под воздействием лазерного излучения. Биологическая ткань представлялась в виде четырех областей с различными показателями преломления (эпидермис, верхний слой дермы, кровь, состоящая из форменных элементов и её компонентов). В общем случае моделирование тепловых процессов в биоткани требует решения трехмерного уравнения вида

$$(c \cdot \rho)^{-1} \cdot \operatorname{div}(\lambda \cdot \operatorname{grad}T(\mathbf{r}, t)) + Q(\mathbf{r}, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j) = \frac{\partial T}{\partial t} \quad (19)$$

где c - удельная теплоемкость, ρ -плотность, λ - коэффициент теплопроводности, $m_{\tau}^j = N_{\tau}^j/n_o$, N_{τ}^j -комплексный показатель преломления j -частицы для τ концентрического слоя, n_o - показатель преломления окружающей среды, $x_{\tau}^j = ka_{\tau}^j, j = \overline{1 \dots N}, \tau = \overline{1, 3}$, где a_{τ}^j -радиус j -частицы с τ концентрическим слоем, $T(\mathbf{r}, t)$ - искомое распределение температуры, $Q(\mathbf{r}, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j)$ - распределение объемной плотности мощности тепловых нагрузок в биоткани, обусловленных поглощением в ней найденное как решение оптической задачи. При этом $Q(\mathbf{r}, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j)$ определяется следующим образом:

$$Q(\mathbf{r}, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j) = \frac{E_0}{\tau_p} \mu \phi(\mathbf{r}, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j),$$

$\phi(\mathbf{r}, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j)$ - есть нормированная интенсивность в точке $\mathbf{r}(x, y, z)$ (отнесенная к единичной плотности мощности излучения на поверхности моделируемой биологической структуры) она определяется следующим образом:

$$\int_{4\pi} I(\lambda, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j, \mathbf{r}, \theta, \varphi) d\Omega, I(\lambda, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j, \mathbf{r}, \theta, \varphi) = |E_{\perp ref}|^2 + |E_{\parallel ref}|^2, \\ E_{\perp ref} = \cos(\theta)E_{z ref} + \sin(\theta)E_{x ref}, E_{\parallel ref} = \sin(\theta)E_{z ref} - \cos(\theta)E_{x ref},$$

E_{ref} определено выражением (7), $d\Omega = \sin \theta d\theta d\varphi$ - элементарный телесный угол, μ - коэффициент поглощения среды, E_o - плотность энергии излучения, τ_p - длительность импульса. Так как модель кожи включает себя несколько слоев, то уравнение (19) решалось для каждого из них в отдельности. В тех областях, в которых анатомически присутствуют сосуды (в верхнем слое дермы), добавляются дополнительные источники тепла, которые обусловлены потоком крови. В этом случае уравнение теплопроводности будет иметь вид [20]:

$$(c \cdot \rho)^{-1} \cdot \operatorname{div}(\lambda \cdot \operatorname{grad}T(\mathbf{r}, t)) + Q(\mathbf{r}, m_{\tau}^j, x_{\tau}^j) + Q_{blood}(\mathbf{r}, t, T) = \frac{\partial T}{\partial t}, \quad (20)$$

где

$$Q_{blood}(\mathbf{r}, t, T) = c \cdot \rho(\rho_{blood}f(t, T) \cdot (T_{blood} - T(\mathbf{r}, t))),$$

где ρ_{blood} - плотность крови, T_{blood} - температура крови, $f(t, T)$ - плотность потока крови в ткани. Это величина, которая представляет собой объем крови,

переносимый в 1с в грамме соответствующей ткани. Взаимодействие наружной поверхности кожи с окружающей средой (конвекция) в линеаризованном виде может быть описано граничными условиями 3-го рода [21]

$$\left(\lambda \frac{\partial T}{\partial z} - A(T - T_o) \right) |_{z=0} = 0, \quad (21)$$

где A - приведенный коэффициент теплоотдачи, T_0 - начальная температура.

$$T|_{t=0,z=0} = 34^{\circ}, \quad T|_{t=0,z=h_1(x,y)} = 37^{\circ} \quad (22)$$

Выражение (22) означает, что температура меняется по глубине от 34° до 37° [21].

На границе $z = h_i(x, y)$ сопряжения i - го слоя с $(i + 1)$ -м слоем кожи выполняются условия непрерывности теплового потока и температуры

$$\left(\lambda_i \frac{\partial T_i}{\partial z} - \lambda_{(i+1)} \frac{\partial T_{(i+1)}}{\partial z} \right) |_{z=h_i(x,y)} = 0 \quad (23)$$

$$(T_i - T_{(i+1)}) |_{z=h_i(x,y)} = 0, \quad (24)$$

В результате решения системы уравнений (19) - (24) получены:

а) распределение температуры по слоям вдоль направления распространения лазерного излучения;

б) зависимость температуры от оптических характеристик биоткани, что позволит исследовать влияние температурного поля на электрофизические параметры моделируемой биологической структуры для случая *in vivo*.

В третьей части представлены результаты численной реализации, полученных зависимостей [см. рис. 15].

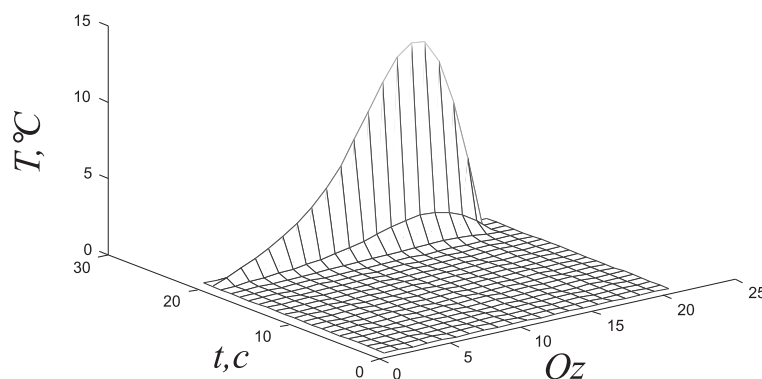


Рис. 15: Распределение температуры, зависящей от времени нагрева, в направлении падающего излучения (ось z) для многослойной поглощающей и рассеивающей свет среды, моделирующей кожу человека и ее компонентов.

В четвертой части проведена оценка кинетики денатурации биологической ткани на основе расчетов температурного поля в моделируемой биологической среде.

Корректное решение задачи по оценке кинетики тепловой деструкции биологических структур достаточно сложно ввиду сложности биохимического состава клеток. Однако достаточная для практических оценок точность сохраняется при введении ряда допущений [22]. Основой биохимических реакций, стимулированных нагревом, являются такие процессы, как разрыв химической связи, конформационный переход, а также термическая денатурация белков и липидов, ингибирование ферментов и. т. д. [22]. Для описания подобных реакций используют уравнение кинетики необратимой химической реакции первого порядка, причем температурная зависимость константы скорости реакции $K(T)$ подчиняется закону Аррениуса

$$\frac{df}{dt} = -K(T)f, \quad K(T) = \frac{kT}{h} \exp\left(\frac{-\Delta H - T\Delta S}{RT}\right), \quad (25)$$

где f - относительная концентрация молекул белка, не претерпевших изменений в результате нагрева, t - время, ΔH - разность энтальпий начального и активированного состояний (энтальпия активации), ΔS - соответствующее изменение энтропии (энтропия активации), R - универсальная газовая постоянная, h - постоянная Планка, k - постоянная Больцмана. Решая совместно уравнения (19)–(24) и (25) возможно определить величину облученности (или энергетическую экспозицию), которая вызывает первичные нарушения моделируемой биологической структуры [см. рис. 16].

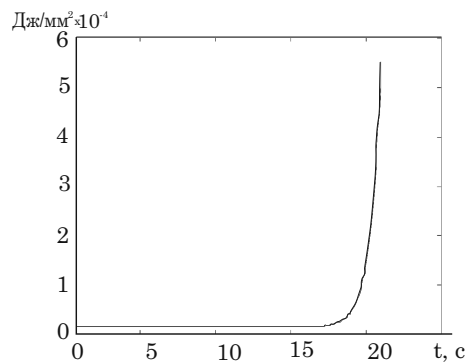


Рис. 16: Пороговая энергетическая экспозиция, как функция длительности лазерного импульса для поверхности моделируемой биологической структуры.

Таким образом, в девятой главе на основе разработанной математической модели возможно оценить термическое действие на биоткань и выбрать оптимальное время воздействия, чтобы происходило равномерное и длительное нагревание ткани без негативных реакций, а также провести оценки кинетики денатурации биологической ткани.

В приложении 1 даны выражения для коэффициентов рассеяния, в приложении 2 приводятся выражения для поверхностных интегралов, которые возникают при рассмотрении задачи рассеяния на неоднородной частице произвольной геометрии, приложение 3 посвящено выводу явных выражений

поверхностных интегралов для произвольного тела вращения и в приложении 4 рассмотрена структура, оптические и теплофизические свойства биологических тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлены оригинальные результаты теоретических исследований распространения электромагнитных волн в средах, моделирующих биологические структуры методами асимптотической теории дифракции.

Основные результаты диссертации сводятся к следующим:

1. Построена новая модель для прогнозирования спектральных характеристик совокупности сферических частиц со сложной структурой, самосогласованно учитывающая многократное рассеяние в полости оптического резонатора для случая *in vitro*. Модель позволяет определять не только спектральные распределения оптических параметров биологической среды, но и динамику их изменения, происходящие под действием различных факторов, приводящих к изменению функционально-морфологического состояния биоткани. Модель достаточно чувствительна к изменению положения ядра относительно центра, что позволяет более детально чем существующие модели исследовать физиологические процессы, протекающие в организме, так как смещение ядра может быть связано с повреждением клетки или ее физиологическими функциями.

2. Разработана новая математическая модель исследования оптических характеристик моделируемой биологической структуры и определения скорости кровотока в капиллярном русле для случая *in vivo*. Приведенные количественные оценки позволяют определять изменение скорости кровотока в капиллярном русле в зависимости от оптических свойств крови, что делает возможным изучение физиологических процессов, происходящих в коже. Приведенные зависимости могут быть использованы для прогнозирования изменений электрофизических характеристик крови и скорости кровотока в капиллярном русле, обусловленных в ней различными биофизическими, биохимическими и физиологическими процессами.

3. Построена новая математическая модель отражения плоской волны от слоя, моделируемой биологической структуры с медленно меняющейся толщиной с учетом шероховатостей, при условии, что характерные размеры неровностей на поверхности значительно превышают длину волны для случая *in vivo*. Данная модель позволяет варьировать величину неровностей шероховатой поверхности, оптические параметры исследуемого биологического образца, геометрические характеристики и устанавливать зависимости между ними и биологическими свойствами моделируемой биоткани. Теоретически описан эффект связанный с тем, что интенсивность рассеяния увеличивается при усложнении рельефа поверхности или фрактальной размерности. Данное явление возможно

объяснить увеличивающимся вкладом вторичного рассеяния на мелких неровностях по сравнению с менее шероховатой поверхностью.

4. Разработана новая модель светорассеяния на диэлектрических телах произвольной формы, помещенных в слоистую среду. При помощи данной модели возможно измерение спектральных характеристик в случае *in vivo* для определения патологических изменений в исследуемых биологических образцах, связанных с изменением электрофизических свойств эпидермиса и форменных элементов крови, находящихся в верхнем слое верхней дермы. В рамках данной модели также исследовался вопрос о моделировании эффективности поглощения света основными производными гемоглобина крови: оксигемоглобина и деоксигемоглобина крови в верхних слоях дермы человека для случая *in vivo*.

5. Построена оригинальная модель прогноза спектра поглощения и дисперсии биологической ткани фибриллярного строения. Модель позволяет варьировать электрофизические параметры исследуемого биологического образца (эпидермис, верхний слой дермы с учетом фибриллярной структуры, форменных элементов крови), геометрические характеристики и устанавливать зависимости между ними и биологическими свойствами моделируемой биоткани при воздействии лазерного излучения для случая *in vivo*.

6. Разработана новая модель прогноза спектра поглощения и дисперсии среза биологической структуры, помещенной в полость оптического резонатора. Теоретически рассчитаны спектры поглощения и дисперсии моделируемой биологической структуры, в частности, эпидермиса. Построенная модель позволяет определять не только спектральные распределения оптических параметров биологической среды, связанные с поглощением света в верхних слоях моделируемой биологической структуры, но и их изменения, происходящие под действием различных факторов, приводящих к изменению функционально-морфологического состояния биоткани. Модель также дает возможность одновременного получения на одной установке совокупности результатов электрофизических параметров и характерных размеров исследуемой биологической структуры различного строения. Таким образом, при помощи построенной модели возможно измерение спектральных различий нормальной и патологической ткани для случая *in vitro*, с целью построения спектрального автографа для определения патологических изменений в исследуемых биологических образцах.

7. Разработана оригинальная модель исследования влияния мелкомасштабных неоднородностей на оптические характеристики оптически тонкого слоя методом внутрирезонаторной лазерной спектроскопии для случая *in vitro*. Построенная модель позволяет анализировать биофизические и физиологические процессы, связанные с поглощением света в оптически тонких слоях по сравнению с длиной волны, с учетом мелкомасштабных неоднородностей. Она также

дает возможность варьирования на одной установке биологических субстанций их электрофизических параметров, характерных толщин слоев, характерных размеров шероховатостей биологической структуры с целью регистрации зависимости между ними.

В результате систематического использования данного подхода возможно обнаружить корреляции между электрофизическими параметрами моделируемой биологической структуры и ее биологическими свойствами. Построенная модель также позволяет теоретически рассчитывать спектры поглощения оптически тонких биологических образцов.

8. Разработана оригинальная математическая модель расчета гипертермии многослойной биологической структуры под действием лазерного излучения. В процессе численного эксперимента проведенного на математической модели выявлена зависимость между распределением температурного поля падающего излучения от коэффициентов преломления для моделируемой биоткани, что позволяет использовать построенную модель для прогнозирования изменений электрофизических и теплофизических свойств моделируемой биоструктуры при воздействии на нее лазерного излучения для случая *in vivo*. Модель позволяет варьировать на одной установке состав биологических объектов, их электрофизические параметры, теплофизические характеристики, характерную толщину слоев, а также характерные размеры исследуемой биологической структуры различного строения с целью анализа биофизических процессов, связанных с термическим воздействием лазера на верхние слои кожи. Моделирование такого рода позволяет не только находить предварительные параметры поля лазерного излучения, но и выявлять и изучать эффекты ответных реакций на лазерное воздействие при различных уровнях организации живой материи. В результате модельного эксперимента был сделан вывод, что при увеличении длительности экспозиции происходит резкое увеличение затрат энергии, необходимой для создания пороговых условий коагуляции. Это явление объясняется потерей селективности воздействия, расплыванием температурного поля, и как, следствие, увеличение нагреваемого объема. Таким образом, построенная математическая модель, может быть применена при разработке оптимальных режимов работы и технических характеристик лазеров, используемых в биомедицинских исследованиях.

9. Исследование находится в русле приоритетного направления развития науки, технологии и техники РФ - живые системы, и вносит вклад в развитие критических биомедицинских технологий жизнеобеспечения человека, биоинженерии.

Цитируемая литература

1. Лопатин В.В., Сидько Ф.Я. Поляризационные характеристики взвесей био-

логических частиц. Новосибирск: Наука, 1991.

2. Brunsting A., Mullaney P. F. Differential light scattering from spherical mammalian cells // *Biophys. J.* 1974. Vol.14, N 6. P.439-453.

3. Mullaney P. F., Fiel R. J. Cellular structure as revealed by visible light scattering: Studies on suspensions of red blood cell ghost // *Appl. Opt.* 1976. V.15, N 2. P.301-311.

4. Latimer P. Light scattering by homogeneous sphere with radial projections // *Appl. Opt.*, 1984. Vol.23, N 3. P.442-447.

5. Latimer P. Light scattering by structured particle: The homogeneous sphere with holes // *Appl. Opt.* 1984. Vol.23, N 11. P.1844-1847.

6. Latimer P. Light scattering, data inversion, and information theory // *J. Coll. Interf. Sci.* 1972. Vol.39, N 3. P.497-503.

7. Cruzan O.R. Translational Addition Theorems for Spherical Vector Wave Functions // *Quart.Appl. Math.* 1962. Vol.20. P.33-40.

8. Stein S. Addition theorems for spherical wave functions // *Quart.Appl. Math.* 1961. Vol.19. P.15-24.

9. Баландин М.Ю., Шурина Э.П. Методы решения СЛАУ большой размерности. Новосибирск: Издво НГТУ. 2000.

10. Saad Y. Iterative methods for sparse linear systems. SIAM, 2003.

11. Vorst van der H. Iterative Krylov methods for large linear systems. Cambridge, 2003.

12. Saad Y. Iterative methods for sparse linear systems. SIAM, 2003.

13. Лопатин В.Н., Приезжев А.В., Апонасенко А.Д. и др. Методы светорассеяния в анализе дисперсных биологических сред. М.: Физматлит, 2004.

14. Г.В. Симоненко Г.В., Тучин В.В. Оптические свойства биологических тканей. Учебно—методическое пособие. Саратовский Государственный университет, 2007.

15. Тучин В.В. Оптическая биомедицинская диагностика. Т.1-Т.2. М.: Физматлит, 2007.

13. Басс Ф. Г., Фукс И. М. Рассеяние волн на статистически неровной поверхности. М.: Наука, 1972.

14. Рытов С. М., Кравцов Ю. А., Татарский В. И. Введение в статистическую радиофизику. Ч.II. М.: Наука, 1978. 463с.

16. Потапов А. А. Фракталы в радиофизике и в радиолокации. М.: Логос, 2002.

17. Барун В. В., Иванов А. П. Поглощение света кровью при низкоинтен-

сивным лазерном облучении кожи // Квантовая электроника. 2010, Т 40, №4. С.371-378.

18. Кантор Ч., Шимел П. Биофизическая химия. т.1. М.: Мир, 1984.

19 Тучин В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1998.

20. Смирнов М.З., Пушкарева А.Е. Влияние кровотока на лазерный нагрев кожи // Оптика и спектроскопия. 2005. Т.99, №5. С.875-878.

21. Щербаков Ю. Н., Якунин А. Н., Ярославский И. В., Тучин В. В. Моделирование тепловых процессов при взаимодействии некоагулирующего лазерного излучения с многослойной биотканью . Ч.1// Оптика и спектроскопия. 1994. Т.76, №5. С.845-850.

22. Подольцев А. С., Желтов Г. И. Воздействие ИК излучения на роговицу глаза // Квантовая электроника. 1989. Т. 16. С. 2136.

Список основных публикаций по теме диссертации

1. Kulikov K.G. Laser Interaction with Biological Material. /K.G. Kulikov //Springer, Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London, 2014, pp.150.

2. Куликов К.Г. Математическое моделирование взаимодействия лазерного излучения с многослойными биологическими структурами / К.Г. Куликов//СПб.: Наука, 2013, с.180.

3. Куликов К.Г. Исследование дисперсии и спектра поглощения совокупности сферических частиц в полости оптического резонатора и новые возможности прогноза оптических характеристик биологических сред методом внутррезонаторной лазерной спектроскопии /К.Г.Куликов, А.М. Радин//Оптика и спектроскопия, 2002, т.92 №2, стр.228-236.

4. Куликов К.Г. Электродинамическая модель исследования оптических характеристик крови и скорости кровотока в капиллярном русле /К.Г. Куликов, А.М. Радин//Оптика и спектроскопия, 2004, т.96 , №3, стр.522-534.

5. Куликов К.Г. Моделирование тепловых процессов, вызываемых воздействием лазерного излучения на органические среды /К.Г. Куликов//Журнал технической физики, 2009, т. 79, №2, стр.96-103.

6. Куликов К.Г.Моделирование электрофизических свойств биоткани методом внутррезонаторной лазерной спектроскопии/К.Г. Куликов //Журнал технической физики, 2009 , т. 79, №3, стр. 110-114.

7. Kulikov K.G. The modeling of the temperature field, formed inside multilayer biological tissue under the affect of the laser emission /K.G. Kulikov//Proceedings of SPIE, v. 7373, 73731R, 2009.

8. Куликов К.Г. //Исследование влияния мелкомасштабных неоднородностей на электрофизические характеристики тонкого слоя методом внутриврезонаторной лазерной спектроскопии /К.Г. Куликов// Журнал технической физики, 2011, т. 81, №9, стр. 82-88.

9. Куликов К.Г. Задача рассеяния света на телах, моделирующих клетки крови для случая *in vivo* /К.Г. Куликов// Научно-технические ведомости СПбГПУ. Серия «Информатика. Телекоммуникации. Управление», №6, т.1, 2011, стр. 121-128.

10. Куликов К.Г. Моделирование электрофизических характеристик биоткани с учетом крупномасштабных неоднородностей /К.Г. Куликов//Журнал технической физики, 2012, т. 82, №7, стр.14-22.

11. Куликов К.Г. Светорассеяние на диэлектрических телах произвольной формы, помещенных в слоистую среду, с приложением к задачам биомедицинской оптики. Ч.1. Теория и модель расчета /К.Г. Куликов//Журнал технической физики, 2012, т. 82, №12, стр.16-24.

12. Куликов К.Г. Светорассеяние на диэлектрических телах произвольной формы, помещенных в слоистую среду, с приложением к задачам биомедицинской оптики. Ч.2. Численный анализ. /К.Г. Куликов//Журнал технической физики, 2012, т. 82, №12, стр.24-29.

13. Куликов К.Г. Математическое моделирование электрофизических характеристик многократно рассеивающих сред с фибриллярной структурой. Ч.1. Теория и модель расчета /К.Г. Куликов //Журнал технической физики, 2013, т. 83, №11, стр.24-30.

14. Куликов К.Г. Математическое моделирование электрофизических характеристик многократно рассеивающих сред с фибриллярной структурой. Ч.2. Численный анализ /К.Г. Куликов // Журнал технической физики, 2013, т. 83, №11, стр.156-158.

15. Куликов К.Г. Исследование электрофизических характеристик форменных элементов крови методом внутриврезонаторной лазерной спектроскопии. Ч.1. Моделирование светорассеяния на ансамбле биологических клеток со сложной структурой /К.Г. Куликов// Журнал технической физики, 2014, т. 84, №4, стр.109-119.

16. Куликов К.Г. Исследование электрофизических характеристик форменных элементов крови методом внутриврезонаторной лазерной спектроскопии. Ч.2. Численный расчет /К.Г. Куликов //Журнал технической физики, 2014, т. 84, №5, стр.154-158.

17. Kulikov K.G. Mathematical modeling of electromagnetic wave propagation in

a biological medium with complicate geometry objects/K.G.Kulikov// Nano Design, Technology, Computer Simulations (NDTCS-2007). Bayreuth, Germany, September 17-21, 2007.

18. Kulikov K.G. The Multilayered Biological Structure Optical Characteristic Mathematical Modeling by Intracavity Laser Spectroscopy Method /K.G.Kulikov// Frontiers in Optics 2009/Laser Science XXV, Cconferences, October 11-15, 2009, San Jose, California, USA.

19. Kulikov K.G. The modeling optical characteristic biological structure laser spectroscopy method //K.G.Kulikov, T.V.Koshlan// SPIE Photonics Europe 2010, 12 - 16 April, 2010, Brussels, Belgium.

20. Kulikov K.G. Control of the optical characteristics of an optically thin layer with a rough surface by intracavity laser spectroscopy/K.G.Kulikov//European Conferences on Biomedical Optics , 22-26 May, 2011, Munich, Germany.

21. Kulikov K.G. Simulation of Electrophysical Properties of Biological Tissues by the Intracavity Laser Spectroscopy Method /K.G.Kulikov// SPIE Photonics Europe 2012, 16 - 19 April, 2012, Brussels, Belgium.

22. Kulikov K.G. Accounting for small-scale inhomogeneities in the simulation of electrophysical characteristics of an optically thin layer method intracavity laser spectroscopy /K.G.Kulikov//SPIE Photonics Europe 2012, 16 - 19 April, 2012, Brussels, Belgium.

23. Kulikov K.G. Mathematical modeling of optical properties of biological structures, taking into account large-scale inhomogeneities/K.G.Kulikov//SPIE Photonics Europe 2012, 16 - 19 April, 2012, Brussels, Belgium.

24. Kulikov K.G. Light scattering by dielectric bodies of arbitrary shape with the application to biophysical problem/K.G.Kulikov //SPIE Photonics Europe 2012, 16 - 19 April, 2012, Brussels, Belgium.

25. Куликов К.Г. Математическое моделирование медико-биологических процессов. Учебное пособие /К.Г.Куликов//СПб. Издательство Политехнического университета, 2011, с.245.