

10. Akima H. A New Method of Interpolation and Smooth Curve Fitting Based on Local Procedures // J. ACM. 1970. Vol. 17. № 4. PP. 589-602.
  11. Давыдов А.В. Цифровая обработка сигналов / Электронный курс лекций: proday.exponenta.ru/dsp/.
  12. Mihajlovic Z., Goluban A., Zagar M. Frequency Domain Analysis of B-Spline Interpolation // Industrial Electronics. 1999. Vol. 1. PP. 193-198.
  13. Богомолов А.В., Майстров А.И. Моделирование ритмокардиограмм в частотной области данных // Динамика сложных систем. 2009. № 1. С. 49-58.
  14. Витязев В.В. Анализ неравномерных временных рядов. – С.-Петербург. гос. ун-т, 2001.
  15. Lomb N.R. Least-squares frequency analysis of unequally spaced data // Astrophysical and Space Science. 1976. Vol. 39. PP. 447-462.
  16. Berger R.D., Akeselrod S., Gordon D., Cohen R.J. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1986. Vol. 33. PP. 900-904.
  17. DeBoer R.W., Karemaker J.M., Strackee J. Spectrum of a series of point event, generated by the integral pulse frequency modulation model // Med. Biol. Eng. Comput. 1985. Vol. 23. PP. 138-142.
  18. Unser M. B-Spline Signal Processing: Part I – Theory // IEEE Trans. on Sig. Proc. 1993. Vol. 41 (2). PP. 821-832.
  19. Роджерс Д., Адамс Дж. Математические основы машинной графики. – М.: Мир, 2001.
  20. Shannon C.E. Communication in the presence of noise // Proc. Institute of Radio Engineers. 1949. Vol. 37 (1). PP. 10-21.
  21. Welch P.D. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short modified periodograms // IEEE Trans. on Audio and Electroacoustics. 1967. Vol. 15. № 2. PP. 70-73.
  22. Schoenberg, I.J., Whitney A. A theorem on polygons in n dimensions with applications to variation-diminishing and cyclic variation-diminishing linear transformations // Compositio Mathematica. 1951. Vol. 9. PP. 141-160.
  23. Yen J.L. On nonuniform sampling of bandwidth-limited signals // IRE Trans. Circuit Theory. 1956. Vol. CT-3. PP. 251-257.
  24. Berrut J.P., Trefethen L.N. Barycentric Lagrange Interpolation // SIAM. 2004. Vol. 46-3. PP. 501-517.
  25. Atkinson K.E. An Introduction to Numerical Analysis (2nd edition). – NY: John Wiley & Sons, 1988.
  26. Warren J., Weimer H. Variational subdivision for natural cubic splines // Approximation Theory. 1998. Vol. IX. № 2. PP. 345-352.
- Юрий Александрович Кукушкин,  
д-р техн. наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник,  
Государственный научно-исследовательский  
испытательный институт военной медицины,  
Алексей Игоревич Майстров,  
студент,  
кафедра «Медико-технические  
информационные технологии»,  
Московский государственный технический  
университет им. Н.Э. Баумана,  
Алексей Валерьевич Богомолов,  
д-р техн. наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник,  
Государственный научно-исследовательский  
испытательный институт военной медицины,  
г. Москва,  
e-mail: yakukushkin@gmail.com*

А.А. Данилов, С.А. Долгушин, А.С. Лукин, С.А. Терещенко

## ОДНОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ ПОГЛОЩЕНИЯ И РАССЕЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СИЛЬНОРАСSEИВАЮЩЕЙ СРЕДЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕПРЕРЫВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

### Аннотация

Описан метод одновременного определения коэффициентов поглощения и рассеяния в однородном слое биологической сильнорассеивающей среды, основанный на использовании уточненной диффузионной модели переноса излучения и регистрации интенсивности прошедшего через образец непрерывного лазерного излучения для двух значений толщины слоя. Приведены результаты экспериментов для модельной биологической сильнорассеивающей среды. По экспериментальным данным определены коэффициент поглощения и коэффициент рассеяния модельной среды. Доказана применимость предложенного метода путем сопоставления с дополнительными экспериментальными данными.

### Введение

Использование лазерного излучения ближнего ИК-диапазона в настоящее время является одним из наиболее перспективных направлений развития методов медицинских диагностических исследований [1]-[3]. При этом актуальным является как совершенствование методов лабораторных фотометрических исследований, так и развитие новых ди-

агностических методик – оптической топографии и оптической трансмиссионной томографии.

Одним из основных преимуществ лазерного излучения является возможность одновременного получения информации о клеточном строении и биохимическом составе исследуемого объекта. Это связано с особенностями взаимодействия оптического излучения с биологическими средами. При прохождении тонкого лазерного пучка через биологичес-

кую ткань наблюдаются два вида взаимодействия излучения со средой: рассеяние и поглощение. При этом рассеяние определяется в первую очередь клеточным строением биологической среды (например, гематокритом крови), а поглощение – наличием различных хромофоров (например, гемоглобина в крови). Таким образом, одновременное определение коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния биологической сильно рассеивающей среды (СРС) является актуальной задачей.

Следует отметить, что традиционная схема измерений, применяемая в фотометрии, с регистрацией интенсивности непрерывного лазерного излучения для фиксированной длины оптического пути дает принципиально недостаточно информации для решения задачи одновременного получения двух оптических характеристик исследуемой среды: коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния. В связи с этим требуется разработка новых, более информативных схем измерений. В настоящее время активно развиваются методы определения оптических характеристик СРС, основанные на измерении временных распределений ультракоротких лазерных импульсов, прошедших через рассеивающий слой [4]. Регистрация временных распределений позволяет существенно увеличить объем информации об исследуемом объекте, однако высокая стоимость используемой в этих методах техники ограничивает возможность их практического применения.

В работе описан метод одновременного определения коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния биологической СРС. В качестве исходной информации в описанном методе используются результаты измерения интенсивности непрерывного лазерного излучения, прошедшего через слой исследуемой СРС, для двух значений толщины слоя, а для описания процесса прохождения лазерного излучения через биологическую СРС используется уточненная диффузионная модель (УДМ) переноса излучения. Приведены результаты экспериментального исследования прохождения лазерного излучения через рассеивающие слои различной толщины. По экспериментальным данным определены коэффициенты поглощения и рассеяния модельной рассеивающей среды. Проведено сравнение экспериментальной и рассчитанной по определенным характеристикам СРС зависимостей интенсивности прошедшего через СРС излучения от толщины рассеивающего слоя. Показано, что экспериментальная и расчетная зависимости близки. Таким образом, экспериментально доказана применимость метода одновременного определения коэффициентов поглощения и рассеяния биологической сильно рассеивающей среды. Предложенный метод может использоваться как для лабораторных фотометрических исследований биологических жидкостей (крови, мочи и т. п.) и образцов биологических тканей, так и в качестве базиса для развития перспективных диагностических методик – оптической топографии и трансмиссионной оптической томографии.

## Теория

В существующих фотометрах, применяемых для исследования биологических сред, для описания взаимодействия излучения со средой используется закон Бугера-Ламберта-Бэра для непрерывного излучения

$$U(d) = U_0 e^{-\mu_a d}, \quad (1)$$

где  $\mu_a$  – коэффициент поглощения излучения;  $U_0$  – интенсивность света, падающего на образец;  $U(d)$  – интенсивность света, прошедшего через образец толщиной  $d$ .

Поскольку закон Бугера-Ламберта-Бэра справедлив для чисто поглощающей среды, характеризующейся одной физической величиной (коэффициентом поглощения излучения), а биологические среды обычно являются сильно рассеивающими и описываются как минимум двумя величинами (коэффициентом поглощения и коэффициентом рассеяния), информативность традиционной фотометрии является в принципе недостаточной.

Следует отметить, что в настоящее время образцы исследуемых биологических сред подвергаются дополнительной физической и химической обработке с тем, чтобы получить чисто поглощающую среду и тем самым обеспечить возможность их исследования с помощью традиционной фотометрии. Однако это снижает точность получаемых результатов, увеличивает затраты времени, повышает стоимость и не решает проблемы недостаточной информативности фотометрических исследований.

В качестве альтернативы выражению (1) иногда используется модифицированный закон Бугера-Ламберта-Бэра, в котором коэффициент поглощения  $\mu_a$  заменяется на коэффициент экстинкции  $\mu = \mu_a + \mu_s$ , где  $\mu_s$  – коэффициент рассеяния. Получаемое таким образом выражение описывает баллистические фотоны, прошедшие через сильно рассеивающую среду. Однако поскольку детектор регистрирует как баллистические, так и рассеянные фотоны, область применения методов, использующих модифицированный закон Бугера-Ламберта-Бэра, ограничена. Количественную оценку степени влияния процесса рассеяния на результаты измерений можно дать, оценив долю баллистических фотонов в общей интенсивности зарегистрированного сигнала [5]:

$$\frac{U_b}{U_s + U_b} = e^{-\mu d \left( 1 - \sqrt{\frac{\mu_a}{\mu} \left( 2 - \frac{\mu_a}{\mu} \right)} \right)}, \quad (2)$$

где  $U_b$  – интенсивность баллистических фотонов;  $U_s$  – интенсивность рассеянных фотонов. Для неразбавленной крови [1]  $\mu \sim 50 \text{ мм}^{-1}$ ,  $\mu_a \sim 10 \text{ мм}^{-1}$ . Используя (2), можно определить, что уже при толщине образца  $d = 0,04 \text{ мм}$  количество рассеянных фотонов в общем излучении, прошедшем через рассеивающую среду, будет составлять более половины всех фотонов. Таким образом, для исследования СРС с помощью оптического излучения необходимо использование моделей, описывающих поведение рассеянных фотонов.

Основным способом описания взаимодействия оптического излучения с биологической СРС является уравнение переноса излучения (УПИ) с учетом рассеяния, которое в стационарном виде для однородной среды может быть записано следующим образом [5]:

$$\vec{\Omega} \text{grad} (\Phi(\vec{r}, \vec{\Omega})) + \mu \Phi(\vec{r}, \vec{\Omega}) - \int_{4\pi} \Phi(\vec{r}, \vec{\Omega}') \mu_s(\vec{\Omega}, \vec{\Omega}') d\Omega' = S(\vec{r}, \vec{\Omega}), \quad (3)$$

где  $\Phi(\vec{r}, \vec{\Omega})$  – плотность потока фотонов в точке  $\vec{r}$ , движущихся в направлении  $\vec{\Omega}$ ;  $\mu_s(\vec{\Omega}, \vec{\Omega}')$  – дифференциальный по углам коэффициент рассеяния излучения (индикатриса рассеяния);  $S(\vec{r}, \vec{\Omega})$  – плотность источников фотонов в точке  $\vec{r}$ , движущихся в направлении  $\vec{\Omega}$ .

УПИ (3) в общем виде не имеет аналитического решения. Поэтому необходимы дополнительные допущения (о виде самого УПИ, свойствах решения, свойствах среды и т. п.) для получения приближенного решения. В качестве такого решения УПИ можно использовать уточненную диффузионную модель [6]. В отличие от классической диффузионной модели [4], уточненная диффузионная модель, за счет учета исходной мононаправленности лазерного излучения, более точно описывает его взаимодействие с рассеивающими средами, в частности, при прохождении излучения через тонкие слои СРС толщиной порядка длины свободного пробега.

Из УДМ в стационарном случае можно получить следующее выражение для интенсивности излучения в заданной точке  $(x, y, z)$  СРС:

$$U(x, y, z) = \frac{3}{4\pi} U_0 e^{-kr} \times \left[ Dz^2 \left( \frac{3k}{r^4} + \frac{3}{r^5} + \frac{k^2}{r^3} \right) + \left( \frac{z}{2} - D \right) \left( \frac{k}{r^2} + \frac{1}{r^3} \right) \right], \quad (4)$$

где

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2};$$

$$k = \sqrt{\frac{\mu_a}{D}}$$

– эффективный коэффициент ослабления излучения;

$$D = \frac{1}{3(\mu_s' + \mu_a)}$$

– коэффициент диффузии;

$\mu_s' = \mu_s(1 - g)$  – редуцированный коэффициент рассеяния;  $g$  – средний косинус угла рассеяния (фактор анизотропии).

Для интенсивности излучения, прошедшего через рассеивающий слой толщиной  $z$  и зарегистрированного круглым детектором радиусом  $R$ , интегрируя выражение (4) по площади детектора

$$U_s(z, R) = \int_0^{2\pi} \int_0^R U(\rho, z) \rho d\rho d\varphi = 2\pi \int_0^R U(\rho, z) \rho d\rho,$$

где  $\rho^2 = x^2 + y^2$ , можно получить

$$U_s(z, R) = \frac{3}{2} U_0 \left[ e^{-k|z|} \left( Dk + \frac{1}{2} \right) - e^{-k\sqrt{R^2+z^2}} \right] \times \left( Dz^2 \left[ \frac{k}{R^2+z^2} + \frac{1}{\sqrt{R^2+z^2}^3} \right] + \left( \frac{z}{2} - D \right) \frac{1}{\sqrt{R^2+z^2}} \right). \quad (5)$$

Традиционная схема фотометрии с регистрацией интенсивности непрерывного лазерного излучения для одного значения толщины образца дает принципиально недостаточно информации для определения двух оптических характеристик исследуемой среды. В качестве более информативной может быть предложена схема измерений с регистрацией интенсивности непрерывного лазерного излучения для двух значений толщины образца (рис. 1). При этом для определения коэффициентов поглощения и рассеяния исследуемой среды по результатам измерения ослабления излучения для двух значений толщины образца с использованием уравнения (5) необходимо решить следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} U_s(z_1, R) = U_1; \\ U_s(z_2, R) = U_2; \\ k = \sqrt{\frac{\mu_a}{D}}; \\ D = \frac{1}{3(\mu_a + \mu_s')}, \end{cases} \quad (6)$$

где  $U_1, U_2$  – значения интенсивности излучения, зарегистрированные круглым детектором радиуса  $R$  при значениях толщины образца  $z_1$  и  $z_2$  соответственно.

Следует отметить, что система (6) не имеет аналитического решения и для получения решения необходимо использовать численные методы.



Рис. 1. Схема измерений интенсивности излучения для метода определения коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния биологической СРС:  $U_0$  – интенсивность излучения источника;  $U_1, U_2$  – интенсивность излучения, зарегистрированная детектором для значений толщины рассеивающего слоя  $z_1$  и  $z_2$  соответственно

### Эксперимент

Для экспериментальной проверки метода определения оптических характеристик биологической СРС была разработана установка, схема которой представлена на рис. 2.

В качестве источника излучения использовался полупроводниковый лазер ВНLP-700 производства фирмы «Becker & Hickl GmbH», Германия (длина волны 782 нм). Приемный канал экспериментальной установки реализован на базе ФЭУ НАМ-Н5783-02 фирмы «Hamamatsu».

В качестве модельной СРС использовался раствор рассеивателя (молока) в воде при объемной концентрации 5,5%. Раствор наливали в прямоугольную стеклянную емкость, при этом источник излучения был размещен над поверхностью раствора, а детектор – под дном емкости, что позволяло регистрировать интенсивность излучения для различных значений толщины слоя СРС, постепенно заполняя емкость. Поскольку дно емкости являлось прозрачным (стеклянным), оно не влияло на результаты эксперимента.

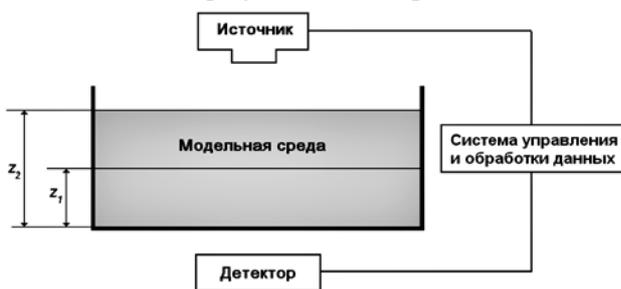


Рис. 2. Блок-схема экспериментальной установки

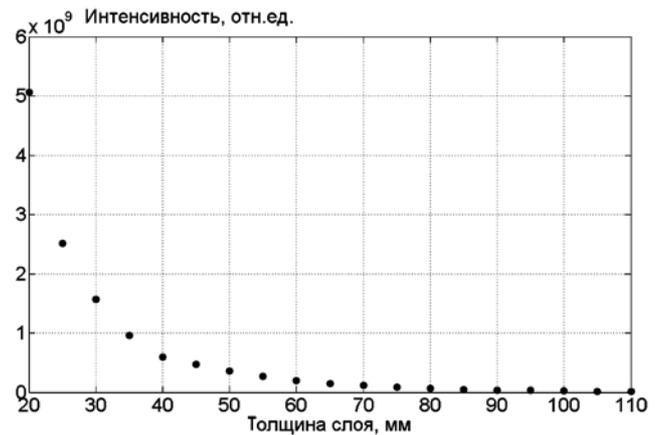
Результаты измерений интенсивности излучения в зависимости от толщины рассеивающего слоя (менялась от 20 до 110 мм) приведены на рис. 3а, б. Интенсивность зарегистрированного излучения нормировалась на энергию одного фотона.

Следует отметить, что полученная зависимость не является экспоненциальной, т. е. модифицированный закон Бугера-Ламберта-Бэра не может быть использован при описании прохождения оптического излучения через биологическую СРС при толщине образца, существенно большей длины свободного пробега фотона.

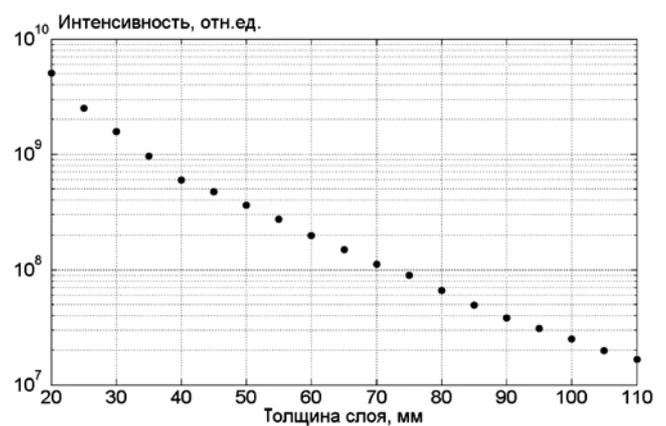
По результатам измерений интенсивности было проведено определение оптических характеристик модельной СРС для различных пар значений толщины рассеивающего слоя. На рис. 4а, б приведены результаты измерений в зависимости от значения  $\Delta z = |z_2 - z_1|$  при  $z_1 = 25$  мм.

По результатам обработки экспериментальных данных значения коэффициента поглощения составили  $0,0013 \pm 0,0002$  мм<sup>-1</sup>, значения коэффициента рассеяния составили  $0,31 \pm 0,02$  мм<sup>-1</sup>.

Для оценки точности разработанного метода фотометрии использовалась следующая процедура. По результатам определения коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния с использованием измерений интенсивности для двух значений толщины рассеивающего слоя строилась теоретическая зависимость интенсивности прошедшего через СРС излучения от толщины слоя с использованием выражения (3). Полученная таким образом расчетная зависимость сравнивалась с экспериментальной. На рис. 5 приведен пример теоретической зависимости, полученной по результа-



а)



б)

Рис. 3. Экспериментально полученная зависимость интенсивности излучения, прошедшего через рассеивающий слой, от толщины рассеивающего слоя в линейном (а) и логарифмическом (б) масштабах

там измерений интенсивности прошедшего излучения для значений  $z_1 = 25$  мм и  $z_2 = 55$  мм. Расчетная зависимость хорошо согласуется с экспериментальной, отклонение от всех экспериментальных точек не превышает статистической погрешности эксперимента. Таким образом, показана достаточно высокая точность разработанного метода.

## Выводы

Предложен метод определения оптических характеристик (коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния) биологической сильно рассеивающей среды, базирующийся на уточненной диффузионной модели переноса излучения и регистрации интенсивности непрерывного лазерного излучения для двух значений толщины рассеивающего слоя. Предложенный метод позволяет использовать существенно более дешевые устройства (источники и детекторы оптического излучения) по сравнению с методами, основанными на измерении временных распределений ультракоротких лазерных импульсов, прошедших через рассеивающий слой.

Проведено экспериментальное исследование процесса прохождения лазерного излучения через

модельную биологическую СРС. Показано, что зависимость интенсивности зарегистрированного излучения от толщины рассеивающего слоя не является экспоненциальной. Таким образом, модифи-

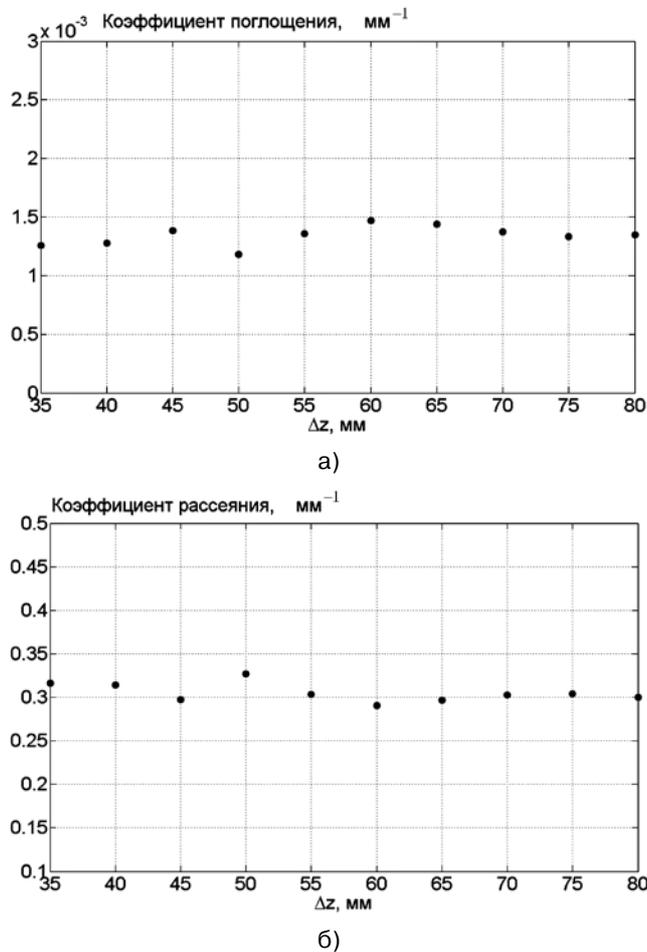


Рис. 4. Результаты определения коэффициента поглощения (а) и коэффициента рассеяния (б) модельной СРС в зависимости от значения  $\Delta z = |z_2 - z_1|$  при  $z_1 = 25$  мм

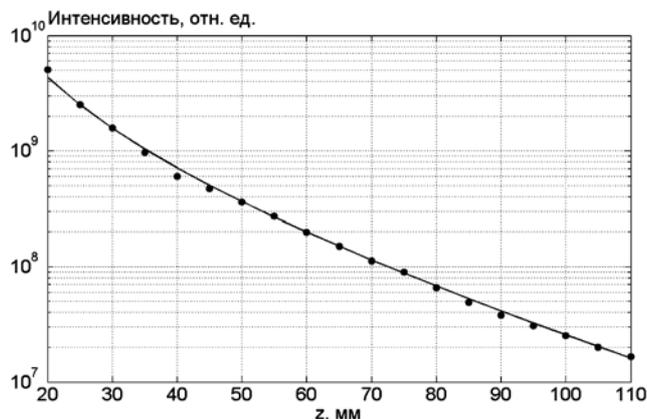


Рис. 5. Экспериментальная (точки) и рассчитанная по полученным значениям коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния (сплошная линия) зависимости интенсивности зарегистрированного детектором излучения от толщины рассеивающего слоя

цированный закон Бугера-Ламберта-Бэра не может быть использован для описания взаимодействия лазерного излучения с СРС при толщине слоя больше длины свободного пробега фотона.

По результатам эксперимента с помощью предложенного метода определены оптические характеристики (коэффициент поглощения и коэффициент рассеяния) модельной СРС. Показано, что полученные значения коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния определяют расчетную зависимость интенсивности зарегистрированного излучения от толщины рассеивающего слоя, практически совпадающую с экспериментальной, что доказывает применимость предложенного метода.

Следует отметить, что предложенный метод определения оптических характеристик биологических сред можно использовать не только при создании новых типов медицинских фотометров, но и в качестве базиса для развития новых диагностических методик – оптической топографии и трансмиссионной оптической томографии.

**Работа выполнена при частичной поддержке Федерального агентства по образованию (проект РНП.2.1.1/493).**

*Список литературы:*

1. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2 т. Т. 1. / Пер. с англ. Под. ред. В.В. Тучина. – М.: Физматлит, 2007. 560 с.
2. Александров М.Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика). – М.: Техносфера, 2008. 584 с.
3. Biomedical Photonics Handbook. Ed. T. Vo-Dhin. – Boca Raton, New York, London, Washington D.C.: CRC Press, 2003.
4. Patterson M.S., Chance B., Wilson B.C. Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties // Applied Optics. 1989. Vol. 28. № 12. PP. 2331-2336.
5. Терещенко С.А. Методы вычислительной томографии. – М.: Физматлит, 2004. 320 с.
6. Терещенко С.А., Подгаецкий В.М., Данилов А.А. Уточненная диффузионная модель для описания взаимодействия лазерного излучения с биологической средой // Оптика и спектроскопия. 2007. Т. 102. № 5. С. 840-845.

*Арсений Анатольевич Данилов,  
канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,  
Сергей Анатолиевич Долгушин,  
канд. физ.-мат. наук,  
ст. научный сотрудник,  
Антон Сергеевич Лукин,  
инженер,*

*Сергей Андреевич Терещенко  
д-р физ.-мат. наук, профессор,  
кафедра биомедицинских систем,  
Московский государственный институт  
электронной техники (технический университет),  
г. Зеленоград, e-mail: realswat@rambler.ru*