

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«САМАРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени
академика С.П. КОРОЛЕВА»**

БИОФОТОНИКА

методические указания к лабораторным работам

Самара 2017

УДК 535

Составители: В.П. Захаров, Д.Н. Артемьев

Биофотоника: Метод. указания к лабораторным работам / – Самар. нац. исследов. ун-т.; сост. В.П. Захаров, Д.Н. Артемьев; Самара, 2016. 49 с.

Методические указания к лабораторным работам подготовлены на кафедре лазерных и биотехнических систем Самарского университета и предназначены для студентов дневного отделения, обучающихся по специальности 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» по дисциплине «Биофотоника».

Табл. 2 Ил. 19. Библиогр. 48 назв.

Рецензент: Кренц А.А., к.ф.-м.н., доцент кафедры физики

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №1

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОКТ ИЗОБРАЖЕНИЙ ТКАНЕЙ КОЖИ

Цель работы: моделирование работы оптического когерентного томографа и изучение оптических свойств биотканей, влияющих на характеристики ОКТ изображений. Работа выполняется в облачном сервисе моделирования Монте Карло распространения фотонов (<http://91.222.128.61/cloudmc>).

1 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАБОТЫ

Принципы стохастического метода Монте–Карло (МК) для численного расчета интенсивности оптического излучения в случайно-неоднородной мутной среде широко описаны в современной научной литературе [1-3]. Метод МК основывается на последовательном расчете случайных траекторий фотонов внутри среды от точки, в которой фотон проникает в среду, до точки, в которой он покидает среду. Математическое моделирование включает в себя несколько ключевых этапов при симуляции прохождения фотона в среде: задание начальных характеристик фотона, включая направление, в котором фотон проникает в среду, задание длины свободного пробега и вероятности актов рассеяния, определение рассеивающих и преломляющих свойств на границе среды, а также задание акта поглощения средой фотона, либо регистрации фотона приемным устройством. Длина свободного пробега фотона s между двумя последовательными актами рассеяния задается функцией плотности вероятности Пуассона [4]:

$$f(s) = \mu_s \exp(-\mu_s s), \quad (1)$$

где μ_s – оптический коэффициент рассеяния. Заметим, что параметр $\bar{s} = 1/\mu_s$ является средней длиной рассеяния и

зависит от размера рассеивающих частиц в среде, их концентрации и коэффициента оптического преломления среды.

Вероятность того, что фотон пройдет расстояние, превышающее длину свободного пробега определяется как:

$$\varepsilon = \int_s^\infty f(s') ds' \quad (2)$$

Учитывая, что функция плотности вероятности выражается в виде (1), можно легко представить s в зависимости от вероятности ε :

$$s = \frac{\ln \varepsilon}{\mu_s} \quad (3)$$

Также ключевым моментом в применении метода МК для определения длины свободного пробега фотона является задание случайного числа ε , равномерно распределенного в интервале $[0, 1]$.

Направление движения фотона после акта рассеяния определяется как:

$$p(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = \frac{G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s)}{\int_{4\pi} G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) d\Omega_s} \quad (4)$$

где

$$G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = \frac{1}{4\pi} \int dr \langle \Delta\varepsilon(0) \Delta\varepsilon(\mathbf{r}) \rangle \exp(-ik_0(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s)\mathbf{r}), \quad (5)$$

Является преобразованием Фурье от функции диэлектрической проницаемости взаимной корреляции, $\Delta\varepsilon(\mathbf{r})$ – случайное отклонение диэлектрической проницаемости в точке \mathbf{r} от заданного значения, $k_0 = 2\pi n/\lambda$ – волновое число, определяемой центральной длиной волны λ и средним показателем преломления среды n , \mathbf{n}_i и \mathbf{n}_s – вектора, определяющие направления движения фотона до и после акта рассеяния, соответственно, выражение $(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = 2\sin\frac{\theta}{2}$

определяет изменение в направлении движения фотона, а θ – угол отклонения от направления изначального распространения фотона \mathbf{n}_i . Фазовая функция рассеяния выбирается в виде функции Хени-Гринштейна, которая широко используется для описания процессов взаимодействия оптического излучения с биотканями в зависимости от анизотропии рассеяния ткани $g = \overline{\cos\theta}$ [5].

Описанные выше шаги повторяются до тех пор, пока фотон не попадет на детектор заданной геометрии, либо покинет рассеивающую среду, либо же проделает путь длиннее заданного наперед максимального пути. Общее число фотонов, используемых для вышеописанной симуляции методом МК обычно составляет 10^7 . Детали отражения и рассеяния фотонов на границе слоев биоткани можно найти в работе [6].

Теперь конкретизируем симуляцию ОКТ изображений тканей кожи с использованием метода МК. ОКТ сигнал с глубины z может быть представлен как интерференция оптических сигналов от образца и опорного плеча [7]:

$$I(z) = (\langle I_r \rangle \langle I_s \rangle)^{1/2} \text{Re}\{C(z, l_c)\}. \quad (6)$$

Здесь $\langle I_r \rangle$ и $\langle I_s \rangle$ – средние интенсивности сигналов, отраженных образцом и опорным плечом, $C(z, l_c)$ – нормализованная функция когерентности, а l_c – длина когерентности используемого источника излучения:

$$l_c = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda^2}{\Delta \lambda}, \quad (7)$$

где $\Delta \lambda$ – полуширина (FWHM) спектра источника излучения.

При проведении МК симуляций описанных выше, ОКТ сигнал регистрируется в заданном поперечном положении зондирующего пучка излучения (регистрируется А-скан), а вычисления производятся для случайно-поляризованного излучения [8]:

$$I(z) = I_0 \sum_{i=1}^{N_{ph}} \sqrt{W_i} \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda}(2z - L_i)\right) \exp\left(-\left(\frac{2z-L_i}{l_c}\right)^2\right), \quad (8)$$

где N_{ph} - число фотонов в симуляции, I_0 - константа, определяемая настройками используемой ОКТ системы, W_i - вес i -го зарегистрированного фотона прошедшего путь L_i , а $2z$ - оптический путь в опорном плече. Если пренебречь спекл структурой ОКТ сигнала, описываемой косинусом в выражении (8), то результат моделирования может быть представлен в виде:

$$I(z) = I_0 \sum_{i=1}^{N_{ph}} \sqrt{W_i} \exp\left(-\left(\frac{2z-L_i}{l_c}\right)^2\right), \quad (9)$$

Для построения 2D ОКТ изображений используется набор последовательно промоделированных А-сканов с заданным поперечным шагом. Общее число модельных А-сканов и расстояние между ними задается на основании данных о диаметре пучка зондирующего излучения.

Учет поляризационных свойств излучения производится в рамках формализма Стокса-Мюллера или Джонса [9]. Формализм Стокса-Мюллера используется для описания поляризационных эффектов и получения оптических изображений двоякопреломляющих мутных сред [10]. Экспериментальные и модельные исследования, позволившие наблюдать эффекты поляризации в рассеянном излучении, описывали поляризационные свойства сред с использованием матриц Мюллера [11, 12]. Например, в работе [13] была изучена остаточная степень поляризации обратного рассеянного излучения, а также была исследована его связь с оптическими свойствами рассеивающей среды. Чтобы исследовать свойства двулучепреломления слоистых сред при зондировании поляризационно-чувствительной ОКТ был использован формализм Джонса, чтобы сократить громоздкое время вычислений, обычно требуемое при использовании подхода Стокса-Мюллера [14].

Рассмотрим плоскую электромагнитную волну, поляризованную в направлении x , падающую на среду вдоль

позитивного направления оси z нормально к поверхности среды. При этом под соосно-поляризованной волной понимается линейно поляризованная рассеянная волна, имеющая одинаковую ориентацию поляризации с волной, распространяющейся до акта рассеяния, а кросс-поляризованная волна – та, ориентация поляризации которой перпендикулярна ориентации поляризации исходной волны [9]. Таким образом, волны, рассеянные в xz и yz плоскостях, определяются как одинаково-поляризованные и кросс-поляризованные соответственно.

Чтобы оценить деполяризацию моделируемых PS-ОКТ изображений, было предложено модернизировать подход к описанию вектора поляризации \vec{P} , при котором отслеживалось изменение направления вектора поляризации при каждом акте рассеяния [9]. Траектории поляризованных фотонов обобщаются в соответствии с поляризацией каждого фотона. С использованием приближения дальнего или приближения Фраунгофера, вектор поляризации рассеиваемой волны \vec{P}_{i-1} преобразуется в i -том акте рассеяния в вектор \vec{P}_i [5]:

$$\vec{P}_i = -\vec{e}_i \times [\vec{e}_i \times \vec{P}_{i-1}] = [\hat{I} - \vec{e}_i \otimes \vec{e}_i] \vec{P}_{i-1}, \quad (10)$$

где \vec{e}_i – единичный вектор вдоль оси распространения фотона между i -ым и $(i-1)$ -ым актами рассеяния. Заметим, что несмотря на то, что равенство (10) полностью справедливо в случае Рэлеевского рассеяния, оно также может быть применимо и для первого порядка приближения Рэля-Ганса-Дэбая, описывающего взаимодействие излучения со средами, размеры рассеивателей в которой сравнимы или в несколько раз меньше длины волны излучения [9]. Таким образом, размер рассеивающих частиц в среде должен удовлетворять соотношению $(\varepsilon_r - 1)D/\lambda \ll 1$, где $(\varepsilon_r - 1)$ – относительная флуктуация диэлектрической проницаемости между рассеивателем (например, органеллами клеток, такими как ядро или митохондрии) и окружающей средой (например, цитоплазмой в клетках). Обычно значение $(\varepsilon_r - 1)$ для

биологических тканей не превышает 0.1. Также было показано, что равенство (10) может с успехом применяться с использованием функции Хени-Гринштйна [15]. В то же время, использование равенства (10) для расчетов с сильно рассеивающими большими включениями в модельных средах может приводить к некорректным результатам. Однако, данное равенство может с успехом использоваться для учета эффекта деполяризации при моделировании ОКТ изображений. Тогда тензор $\mathbf{S}_i = [\hat{I} - \vec{e}_i \otimes \vec{e}_i]$ может быть представлен как:

$$\mathbf{S}_i = \begin{pmatrix} 1 - e_{iX}^2 & -e_{iX}e_{iY} & -e_{iX}e_{iZ} \\ -e_{iX}e_{iY} & 1 - e_{iY}^2 & -e_{iY}e_{iZ} \\ -e_{iX}e_{iZ} & -e_{iX}e_{iY} & 1 - e_{iZ}^2 \end{pmatrix}. \quad (11)$$

Данное уравнение обеспечивает сохранение трансверсальности электромагнитного поля при каждом i -том акте рассеяния. Последовательность $\mathbf{T}(n) = \mathbf{S}_n \mathbf{S}_{n-1} \dots \mathbf{S}_1$ применения операторов \mathbf{S}_i изменяет начальную поляризацию \vec{P}_0 в следствие n актов рассеяния до конечной поляризации \vec{P}_n :

$$\vec{P}_n = \mathbf{S}_n \mathbf{S}_{n-1} \dots \mathbf{S}_1 \vec{P}_0. \quad (12)$$

Таким образом, распространение соосно-поляризованных и кросс-поляризованных компонент электромагнитного поля в среде описывается при помощи совместных траекторий, рассчитанных для скалярного поля. Также можно принять во внимание векторный характер электромагнитного поля при умножении статистических весов каждой траектории на квадрат элемента тензора $\mathbf{T}(n)$: $T_{xx}(n)$ для соосно-поляризованной компоненты и $T_{yx}(n)$ для кросс-поляризованной компоненты.

Для того, чтобы соединить векторные и скалярные подходы, описанные выше, для одновременной МК симуляции PS-ОКТ изображений, придется использовать оптическую теорему [16] и представить скалярный подход как:

$$k_0^4 \int G(k_i - k_s) d\Omega_s = 1/s, \quad (13)$$

Причем для электромагнитного поля справедливо:

$$k_0^4 \int G(k_i - k_s) d\Omega_s = \frac{2}{1+\cos^2\theta} \frac{1}{s}. \quad (14)$$

Таким образом, для каждого акта рассеяния должен быть учтен мультипликативный фактор:

$$\Gamma = \frac{2}{1+\cos^2\theta}. \quad (15)$$

В конечном итоге, для линейно поляризованного зондирующего излучения уравнение (9) может быть представлено отдельно для соосно-поляризованной и кросс-поляризованной компонент как:

$$I_{co}(z) = I_0 \sum_{i=1}^{N_{ph}} \sqrt{W_i \Gamma^{n_i} T_{xx}(n_i)^2} \exp\left(-\left(\frac{2z-L_i}{l_c}\right)^2\right), \quad (16)$$

$$I_{cross}(z) = I_0 \sum_{i=1}^{N_{ph}} \sqrt{W_i \Gamma^{n_i} T_{yx}(n_i)^2} \exp\left(-\left(\frac{2z-L_i}{l_c}\right)^2\right), \quad (17)$$

где n_i – это количество актов рассеяния, которые претерпел i -ый фотон.

Оригинальное описание представленного выше математического аппарата для МК моделирования ОКТ изображений может быть найдено в работе [17].

2 ПОРЯДОК ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ

Для выполнения лабораторной работы надо выбрать конкретные типы исследуемой ткани. В случае использования для МК расчетов облачного сервиса, моделирование будет производиться для тканей кожи человека. Типичные примеры

заданий для выполнения лабораторной работы представлены в нижеследующем разделе.

Вначале вычислим оптические свойства конкретных слоев кожи. Для этого следует воспользоваться зависимостями оптических коэффициентов биотканей от содержания основных компонент кожи, приведенных в работах [18, 19]. Например, если мы хотим вычислить оптический коэффициент рассеяния для каждого из слоев кожи можно воспользоваться следующим соотношением:

$$\mu_s^{\lambda} = a \left(\frac{\lambda}{500nm} \right)^{-b}. \quad (18)$$

Значения коэффициентов a и b можно найти в обзоре [18], а λ – это значение длины волны, распространяющейся в биоткани. Таким образом, можно вычислить значения приведенного коэффициента рассеяния. Для проведения МК моделирования нам потребуются значения оптических коэффициентов рассеяния, которые связаны с приведенным коэффициентом рассеяния следующим соотношением:

$$\mu_s^{\lambda} = \mu_s(1 - g). \quad (19)$$

Из формулы (19) можно найти значения оптических коэффициентов рассеяния, вычисляя величины приведенного коэффициента рассеяния по формуле (18) и задавая значения анизотропии рассеяния для каждого слоя кожи. Значения анизотропии рассеяния можно взять непосредственно и облачного сервиса моделирования МК, также в данном сервисе можно найти информация о толщине слоев кожи и показателях преломления каждого из слоев.

Для начала расчетов нам потребуется также определить и значения оптических коэффициентов поглощения. Их значения могут быть найдены на основании формулы, приведенной в [18]:

$$\mu_a = BS\mu_{a.oxy} + B(1 - S)\mu_{a.deoxy} + W\mu_{a.water} + F\mu_{a.fat} + M\mu_{a.melan} + 2.3C_{bili}\varepsilon_{bili} + 2.3C_{\beta c}\varepsilon_{\beta c}. \quad (20)$$

Здесь коэффициент B отвечает за содержание крови в ткани, S – за насыщение кислородом гемоглобина, W – за содержание воды, F – за содержание жира, M – за содержание меланина, C_{bili} – за концентрацию билирубина, $C_{\beta c}$ – за концентрацию β -каротина, $\mu_{a.i}$ – коэффициенты оптического поглощения для каждого из веществ, присутствующих в тканях кожи.

Выбирая соответствующее содержание каждого из компонент в конкретном слое биоткани можно высчитать общее значение коэффициента поглощения конкретной ткани. При этом важно выбрать определенную длину волну зондирующего излучения, так как в зависимости от конкретной длины волны будут отличаться значения коэффициентов поглощения $\mu_{a.i}$ для каждого компонента биоткани. Найти типичные значения коэффициентов поглощения в зависимости от длины волны излучения можно, например, в обзоре [18], а также других литературных источниках.

Зная оптические параметры тканей кожи, можно приступить к моделированию в облачном сервисе. Для этого надо перейти на сайт облачного сервиса вычислений (<http://91.222.128.61/cloudmc> или <http://www.biophotonics.fi/cloudmc#>), и далее выбрать моделирование ОКТ изображений. Важно отметить, что для того, чтобы приступить к работе, вам требуется пометить галочкой окошко в левой нижней части экрана (чтобы обойти защиту от спама). Пример выбора ОКТ моделирования приведен на рисунке 1.

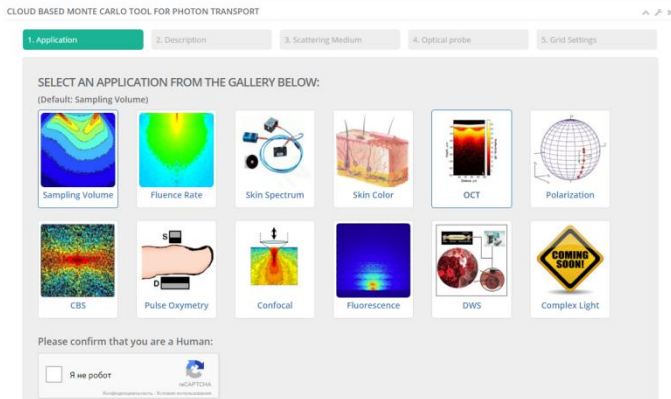


Рисунок 1 – Начало работы

После начала работы в конкретном приложении вас ждет панель с кратким описанием методов, используемых при моделировании, а также ссылки на работы, в которых подробно описан процесс моделирования. Пример данной панели для ОКТ моделирования представлен на рисунке 2.

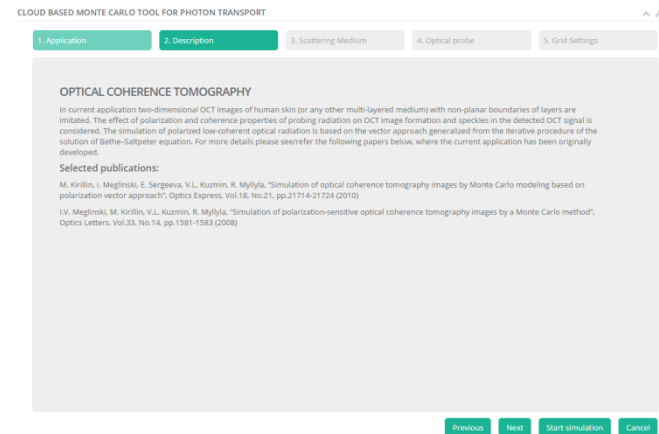


Рисунок 2 – Описание работы МК симуляции

Чтобы перейти к заданию параметров модели нужно нажать на клавишу “NEXT”. Вы увидите панель задания

оптических и геометрических характеристик слоев кожи. В данной вкладке вам требуется назначить каждому из слоев кожи свою толщину, показатель преломления и анизотропию рассеяния, а также указать оптические коэффициенты поглощения и рассеяния, которые рассчитываются по формулам, приведенным в данной работе. Для упрощения работы толщины слоев кожи, анизотропии рассеяния и показатели преломления можно брать непосредственно из облачного сервиса МК моделирования, т.е. эти значения уже указаны в модели кожи.

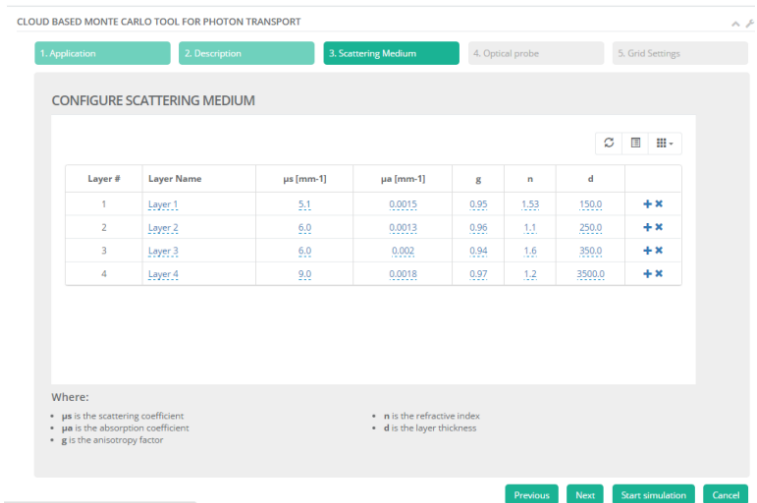


Рисунок 3 – Задание параметров биоткани в модели

После описания оптических параметров каждого из слоев кожи можно переходить к заданию геометрии и настроек зондирования биоткани. Требуется перейти на следующую вкладку и указать параметры источника зондирующего излучения. К данным параметрам относятся числовая апертура источника и приемника излучения (в градусах), длина волны зондирующего излучения (указывается в нанометрах), а также длина когерентности источника излучения (которая указывается в микрометрах и может быть

рассчитана с использованием формулы (7)). Переходя на следующую вкладку потребуется задать значения объема пространства, в котором будут происходить вычисления. Фактически потребуется задать ширину, длину и толщину образца кожи, для которого будет производиться МК моделирование. Пример задания геометрии исследуемого образца представлен на рисунке 5. После задания геометрии математического эксперимента по исследованию кожи оптическими методами можно переходить непосредственно к вычислениям.

CLOUD BASED MONTE CARLO TOOL FOR PHOTON TRANSPORT

1. Application 2. Description 3. Scattering Medium 4. Optical probe 5. Grid Settings

CONFIGURE SOURCE-DETECTOR GEOMETRY, POSITION AND ORIENTATION

Wavelength, nm * 1325

Detector Numerical Aperture Ψ , deg * 5

Coherence length, μm * 15

Previous Next Start simulation Cancel

Рисунок 4 – Задание параметров зондирования биоткани

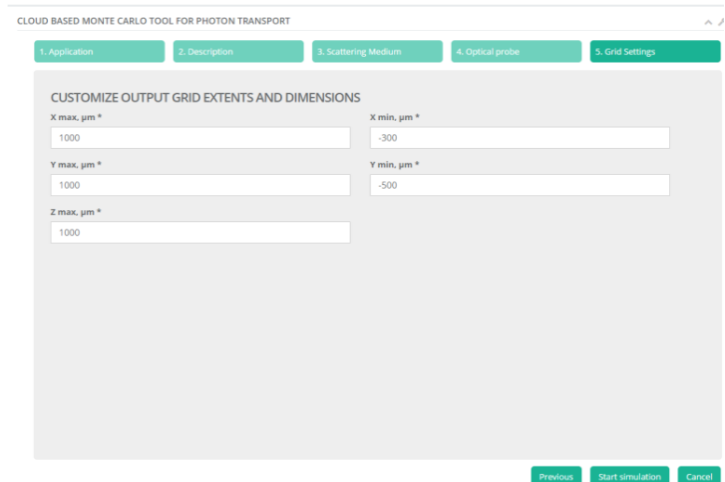


Рисунок 5 – Задание параметров расчетной сетки

Чтобы начать вычисления для модели с заданными характеристиками требуется нажать клавишу “Start simulation”. После небольшого времени расчета облачный сервис представит результаты МК моделирования для модели, указанной пользователем. Пример симуляции для моделирования ОКТ изображения представлен на рисунке 6. После проведения моделирования можно как оценить вид среднего А-скана ОКТ изображения, так и загрузить данные о В-сканах, включая информацию, полученную при анализе соосно-поляризованного и кросс-поляризованного излучения. Получить вид А-скана или В-сканов можно переходя по вкладкам в верхней части вкладки с результатами моделирования. Также все данные моделирования можно выгрузить из системы для дальнейшего анализа, используя клавиши “Download data” и “Download image”.

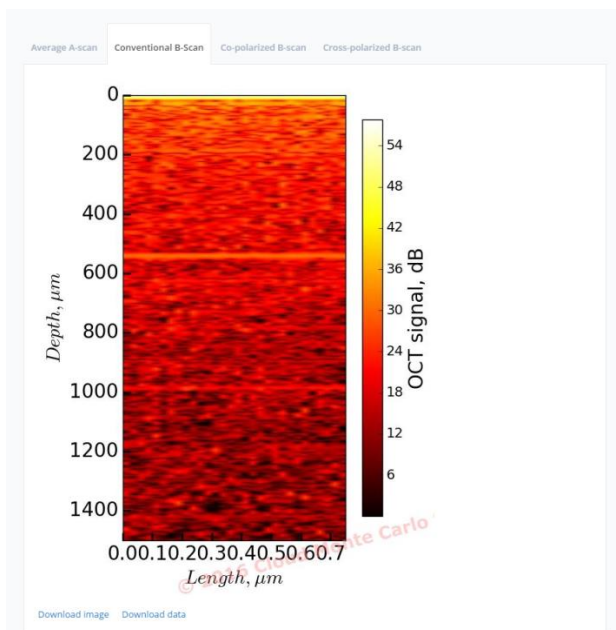


Рисунок 6 – Пример симуляции ОКТ изображения

Рисунок 6 показывает вид В-скана при МК симуляции ОКТ изображений тканей кожи. Используя облачный сервис можно оценить затухание А-скана (или фактически затухание зондирующего излучения) при распространении в глубину кожи. Данная глубина проникновения будет зависеть от выбранных оптических параметров каждого слоя кожи в модели. Также можно оценить степень деполяризации излучения, которое оказывает кожа. В итоге можно сделать выводы о том, насколько оптическая когерентная томография может быть полезна при зондировании кожи с тем или иным фенотипом, разным содержанием крови, меланина и других веществ.

3 ВАРИАНТЫ ЗАДАНИЙ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ

1. Исследовать разницу в возможности ОКТ визуализации кожи различных фенотипов I и III.
2. Оценить влияние кровенаполненности дермы с поверхностным сплетением сосудов на глубину проникновения ОКТ сигнала.
3. Оценить влияние толщины эпидермиса на степень деполяризации ОКТ сигнала.
4. Исследовать зависимость концентрации меланина в эпидермисе на затухание А-скана ОКТ сигнала.
5. Исследовать зависимость интенсивности ОКТ сигнала от содержания воды в тканях кожи.
6. Оценить влияние толщины рогового слоя кожи (учитывая различную концентрацию воды) на степень деполяризации ОКТ сигнала.
7. Исследовать зависимость интенсивности ОКТ сигнала от степени оксигенации крови в тканях кожи.
8. Оценить влияние концентрации пигментов кожи на интенсивности соосно-поляризованной и кросс-поляризованной компонент ОКТ сигнала.
9. Оценить влияние кровенаполненности кожи на интенсивности соосно-поляризованной и кросс-поляризованной компонент ОКТ сигнала.
10. Оценить влияние толщин слоев кожи на интенсивности соосно-поляризованной и кросс-поляризованной компонент ОКТ сигнала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показан полный цикл проведения работ с облачной системой МК моделирования, начиная от расчета оптических параметров и заканчивая заданием геометрии модели и анализом полученных данных. Использование облачного сервиса может быть полезно в оценке фенотипов кожи, а также в вопросах изучения влияния компонентного состава биотканей на их оптические свойства. Также

необязательно данная облачная система может использоваться только для анализа тканей кожи. Зная оптические свойства и толщины слоев других биотканей можно проводить моделирование взаимодействия оптического излучения с тканями других органов человека, а также с тканями других биологических объектов, включая ткани млекопитающих, растений и многие другие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meglinski, I. V. Modeling the reflectance spectra of the optical radiation for random inhomogeneous multilayered highly scattering and absorbing media by the Monte Carlo technique / I.V. Meglinski // *Quantum Electron.* - 2001. – Vol. 12, N. 31.- P.1101–1107.
2. Kirillin, M. Yu. Role of multiple scattering in formation of OCT skin images / M. Yu. Kirillin, A. V. Priezzhev, R. Myllylä // *Quantum Electron.* - 2008. – Vol. 38, N. 6, - P. 486–490.
3. Meier, R. R. Atmospheric scattering of middle uv radiation from an internal source / R. R. Meier, J.-S. Lee, and D. E. Anderson // *Appl. Opt.* – 1978. – Vol. 20, N. 17 - P. 3216–3225.
4. Sobol, I.M. The Monte Carlo Method [Text] / I.M. Sobol. - Chicago. - The University of Chicago Press, 1974. - 72 p.- ISBN 10: 0226767493.
5. Ishimaru, A. Wave Propagation and Scattering in Random Media [Text] / A. Ishimaru. - New York. - Academic, 1978.- 272 p.- ISBN 9780323158329
6. Churmakov, D. Y. Influence of refractive index matching on the photon diffuse reflectance / D. Y. Churmakov, I. V. Meglinski, and D. A. Greenhalgh // *Phys. Med. Biol.* – 2002. - Vol. 23, N. 47– P. 4271–4285.
7. Bouma, B. E. Handbook of Optical Coherence Tomography [Text] / B. E. Bouma, G. J. Tearney.- New York.- Marcel Dekker, 2002.- 756 p.- ISBN 978-0824705589
8. Kirillin, M. Y. Effect of photons of different scattering orders on the formation of a signal in optical low-coherence tomography of highly scattering media / M. Y. Kirillin, A. V.

- Priezzhev, I. V. Meglinski // *Quantum Electron.* – 2006.- Vol. 3, N. 36– P. 247-252.
9. Brosseau, C. *Fundamentals of Polarized Light: a Statistical Optics Approach [Text]* / C. Brosseau.- New York.- John Wiley & Sons, 1998.- 424 p.- ISBN 978-0471143024
 10. Wang, X. Propagation of polarized light in birefringent turbid media: a Monte Carlo study / X. Wang, L. V. Wang // *J. Biomed. Opt.*- 2002.- Vol. 3, N. 7- P. 279–290.
 11. Bartel, S. Monte Carlo simulations of the diffuse backscattering mueller matrix for highly scattering media / S. Bartel, A. H. Hielscher // *Appl. Opt.* – 2000.- Vol. 10, N. 39- P. 1580–1588.
 12. Raković, M. J. Light backscattering polarization patterns from turbid media: theory and experiment / M. J. Raković, G. W. Kattawar, M. B. Mehrubeoğlu, B. D. Cameron, L. V. Wang, S. Rastegar, G. L. Coté // *Appl. Opt.*- 1999.- Vol.15, N. 38.- P. 3399– 3408.
 13. Zimnyakov, D.A. Residual polarization of noncoherently backscattered linearly polarized light: the influence of the anisotropy parameter of the scattering medium / D. A. Zimnyakov, Y. P. Sinichkin, P. V. Zakharov, D. N. Agafonov // *Waves Random Media.*- 2001.- Vol. 4, N.11.- P. 395–412.
 14. Gangnus, S.V. Monte Carlo modeling of polarized light propagation in biological tissues / S. V. Gangnus, S. J. Matcher, and I. V. Meglinski // *Laser Phys.*- 2004.- N. 14. – P. 886–891.
 15. Kuzmin, V.L. Helicity flip of backscattered circularly polarized light / V. L. Kuzmin, I. V. Meglinski // *Proc. SPIE.*- 2010.- Vol. 7573. – P. 75730Z-1- 75730Z-7.
 16. Carney, P.S. Statistical generalizations of the optical cross-section theorem with application to inverse scattering / P. S. Carney, E. Wolf, G. S. Agarwal // *J. Opt. Soc.* – 1997.- Vol. 12, N. 14. – P. 3366–3371.
 17. Kirillin, M. Simulation of optical coherence tomography images by Monte Carlo modeling based on polarization vector approach / M. Kirillin, I. Meglinski, V. Kuzmin, E. Sergeeva, and R. Myllylä // *Opt. Express.*- 2010.- Vol. 21, N. 18.- P. 21714.

18. Jaques, S.L. Optical properties of biological tissues: a review / S. L. Jaques // *Phys. Med. Biol.* – 2013.- Vol. 58.- P. 37–61.
19. Meglinski, I. *Computational Biophysics of the Skin*, ed. by B. Querleux, Chapter 2 Dermal Component–Based Optical Modeling of Skin Translucency: Impact on Skin Color [Text] / I. Meglinski, A. Doronin, A. N. Bashkatov, E. A. Genina, and V. V. Tuchin.- Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2014.- 428 p. - ISBN 978-981-4463-84-3

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №2

МОДЕЛИРОВАНИЕ СПЕКТРОВ ОТРАЖЕНИЯ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ОТ ТКАНЕЙ КОЖИ

Цель работы: моделирование спектров отражения кожи и изучению оптических свойств биотканей, влияющих на спектральные характеристики. Работа выполняется в облачном сервисе моделирования Монте Карло распространения фотонов (<http://91.222.128.61/cloudmc>).

1 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАБОТЫ

Разработка и внедрение бесконтактных методов оптической диагностики для исследований в биологии и медицине являются одним из актуальных направлений современной оптики [1, 2]. Особый интерес в рамках данной проблемы уделяется применению бесконтактных оптических методов для диагностики и контроля параметров кровотока и пигментации кожи. Несмотря на, казалось бы, неглубокое приповерхностное залегание пигмента меланина (20-100 мкм) и капиллярных петель (100-200 мкм), решение данной задачи является далеко не тривиальным. Это объясняется сильным рассеянием и поглощением оптического излучения верхними слоями кожи, что во многом обусловлено неоднородным распределением по глубине кровеносных сосудов, меланина и различных хромофоров. В результате количественное определение содержания последних в тканях кожи является крайне затруднительным и связано со сложностью разделения спектров отражения на составляющие спектры поглощения хромофоров, присутствующих в области измерения.

На сегодняшний день наиболее распространенным методом оптической диагностики кожи является метод отражательной спектроскопии. Данный метод основан на сравнительном анализе спектров отражения, покраснения кожи (эритемы) и процент содержания в ней основных

хромофоров, таких как оксигемоглобин (HbO_2), восстановленный гемоглобин (Hb), меланин, вода и др.

В настоящей работе моделируются спектры отражения кожи человека методом Монте-Карло. Принципы стохастического метода Монте-Карло (МК) для численного расчета интенсивности оптического излучения в случайно-неоднородной мутной среде широко описаны в современной научной литературе [3-5]. Метод МК основывается на последовательном расчете случайных траекторий фотонов внутри среды от точки, в которой фотон проникает в среду, до точки, в которой он покидает среду. Математическое моделирование включает в себя несколько ключевых этапов при симуляции прохождения фотона в среде: задание начальных характеристик фотона, включая направление, в котором фотон проникает в среду, задание длины свободного пробега и вероятности актов рассеяния, определение рассеивающих и преломляющих свойств на границе среды, а также задание акта поглощения средой фотона, либо регистрации фотона приемным устройством. Длина свободного пробега фотона s между двумя последовательными актами рассеяния задается функцией плотности вероятности Пуассона [6]:

$$f(s) = \mu_s \exp(-\mu_s s), \quad (1)$$

где μ_s – оптический коэффициент рассеяния. Заметим, что параметр $\bar{s} = 1/\mu_s$ является средней длиной рассеяния и зависит от размера рассеивающих частиц в среде, их концентрации и коэффициента оптического преломления среды.

Вероятность того, что фотон пройдет расстояние, превышающее длину свободного пробега определяется как:

$$\varepsilon = \int_s^\infty f(s') ds'. \quad (2)$$

Учитывая, что функция плотности вероятности выражается в виде (1), можно легко представить s в зависимости от вероятности ε :

$$s = \frac{\ln \varepsilon}{\mu_s}. \quad (3)$$

Также ключевым моментом в применении метода МК для определения длины свободного пробега фотона является задание случайного числа ε , равномерно распределенного в интервале $[0, 1]$.

Направление движения фотона после акта рассеяния определяется как:

$$p(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = \frac{G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s)}{\int_{4\pi} G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) d\Omega_s}, \quad (4)$$

где

$$G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = \frac{1}{4\pi} \int d\mathbf{r} \langle \Delta\varepsilon(0) \Delta\varepsilon(\mathbf{r}) \rangle \exp(-ik_0(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s)\mathbf{r}), \quad (5)$$

Является преобразованием Фурье от функции диэлектрической проницаемости взаимной корреляции, $\Delta\varepsilon(\mathbf{r})$ – случайное отклонение диэлектрической проницаемости в точке \mathbf{r} от заданного значения, $k_0 = 2\pi n/\lambda$ – волновое число, определяемой центральной длиной волны λ и средним показателем преломления среды n , \mathbf{n}_i и \mathbf{n}_s – вектора, определяющие направления движения фотона до и после акта рассеяния, соответственно, выражение $(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = 2\sin\frac{\theta}{2}$ определяет изменение в направлении движения фотона, а θ – угол отклонения от направления изначального распространения фотона \mathbf{n}_i . Фазовая функция рассеяния выбирается в виде функции Хени-Гринштейна, которая широко используется для описания процессов взаимодействия оптического излучения с биотканями в зависимости от анизотропии рассеяния ткани $g = \overline{\cos\theta}$ [7].

Описанные выше шаги повторяются до тех пор, пока фотон не попадет на детектор заданной геометрии, либо покинет рассеивающую среду, либо же проделает путь длиннее заданного наперед максимального пути. Общее число фотонов, используемых для вышеописанной симуляции методом МК обычно составляет 10^7 . Детали отражения и рассеяния фотонов на границе слоев биоткани можно найти в работе [8].

Таким образом, поэтапное моделирование рассеяния и поглощения позволяет по уже рассчитанным траекториям фотонов оперативно пересчитывать интенсивность детектируемого сигнала для различных наборов коэффициентов поглощения слоев среды. Другими словами, можно сравнительно легко рассчитать фрагменты спектра отражения в пределах заданного диапазона длин волн, в границах которого рассеивающие свойства среды (μ_s и g) остаются неизменными. Принимая во внимание тот факт, что в видимом диапазоне спектра (450 - 780 нм) рассеивающие свойства биотканей кожи меняются незначительно, можно рассчитать спектр отражения кожи в данной спектральной области.

Для этого предварительно определим спектральную зависимость коэффициентов поглощения каждого слоя, исходя из содержания в нем того или иного поглощающего элемента:

$$\mu_a(\lambda) = \sum_{i=1}^m \left[\mu_a^{(i)}(\lambda) C_i \prod_{j=1}^{i-1} (1 - C_j) \right] + \mu_a^{(0)}(\lambda) \prod_{i=1}^m (1 - C_i), \quad (6)$$

где C_i - объемная концентрация i -го поглощающего элемента в данном слое кожи; m - общее число поглощающих элементов, присутствующих в слое; $\mu_a^{(i)}(\lambda)$ - коэффициент поглощения i -го поглощающего элемента; $\mu_a^{(0)}$ - коэффициент фонового поглощения, обусловленного собственным

поглощением среды в отсутствие в ней любых поглощающих элементов.

В качестве поглощающих элементов мы рассматриваем оксигемоглобин (HbO_2), восстановленный гемоглобин (Hb), воду и меланин (рис. 1). Известно, что поглощение кожи в видимой и ближней ИК областях спектра определяется именно этим набором поглощающих элементов.

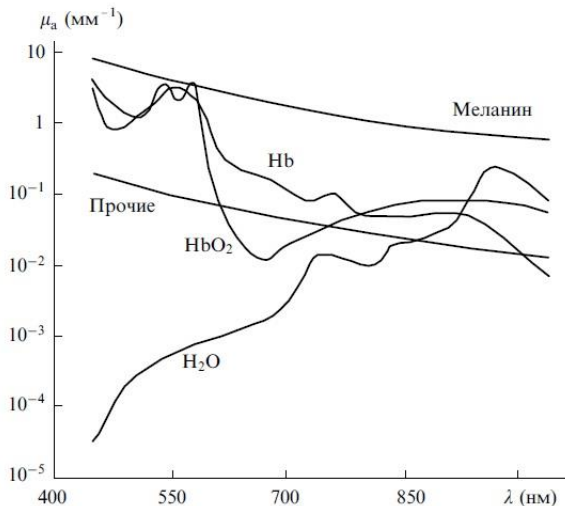


Рисунок 1 - Коэффициенты поглощения основных поглощающих элементов кожи.

Найдя, таким образом, основные элементы поглощения биотканей кожи, мы можем рассчитать согласно (6) коэффициенты поглощения каждого из слоев. Объемная концентрация поглощающих элементов в каждом из слоев приведена в табл.1. Следует отметить, что выбор параметров, представленных в табл.1, осуществлен в соответствии с пространственным распределением основных поглощающих элементов кожи, т. е. крови (кровеносных сосудов), воды и меланина. Концентрацию Hb и HbO_2 в том или ином кровесодержащем слое кожи находим, исходя из объемного содержания в слое эритроцитов. С учетом степени

оксигенации S (см. табл.1), определяющей степень доминирования Нб над НбО₂ или, соответственно, НбО₂ над Нб, уравнение (6) для кровесодержащих слоев может быть представлено в виде:

$$\mu_a(\lambda) = \gamma C_{blood}(1 - S)\mu_a^{Hb} + \gamma C_{blood}S\mu_a^{HbO_2} + C_{H_2O}\mu_a^{H_2O} + (1 - \gamma C_{blood})(1 - C_{H_2O})\mu_a^{other}, \quad (7)$$

где μ_a^{Hb} , $\mu_a^{HbO_2}$ и $\mu_a^{H_2O}$ - коэффициенты поглощения гемоглобина, восстановленного гемоглобина и воды соответственно;

$$\gamma = F_{rbc}F_{Hb}Ht, \quad (8)$$

γ - параметр, определяющий суммарную концентрацию гемоглобина и оксигемоглобина в заданном объеме крови; F_{rbc} - объемная концентрация эритроцитов (красных кровяных телец) в общем объеме клеток крови Ht (гематокрите); F_{Hb} - суммарная концентрация гемоглобина и оксигемоглобина в объеме единичного эритроцита. Параметры S , F_{rbc} и Ht не являются постоянными и могут изменяться от слоя к слою [9-11], в том числе и в результате влияния различных физиологических факторов [10, 11].

Таблица 1. Содержание крови, воды и меланина в коже человека.

Слой	C_{mel}	C_{H_2O}	C_{blood}	S	Ht
Роговой слой	0	0.05	0	-	-
Эпидермис	0.1	0.2	0	-	-
Папиллярная дерма	0	0.5	0.04	0.6	0.4
Дерма с поверхностным сплетением сосудов	0	0.6	0.08	0.6	0.45
Дерма	0	0.7	0.05	0.6	0.45
Дерма с глубинным сплетением сосудов	0	0.7	0.14	0.6	0.5
Подкожный жир	0	0.65	0.06	0.6	0.45

2 ПОРЯДОК ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ

Для выполнения лабораторной работы надо выбрать конкретные типы исследуемой ткани. В случае использования для МК расчетов облачного сервиса, моделирование будет производиться для тканей кожи человека. Типичные примеры заданий для выполнения лабораторной работы представлены в нижеследующем разделе.

Используя значения параметров слоев кожи по умолчанию, необходимо подобрать наиболее эффективные параметры оптоволоконного датчика: диаметры источника и приемника излучения, расстояние между ними, числовая апертура приемного волокна. Стоит отметить, что от расстояния между источником и детектором напрямую зависит локализация сигнала, подробно эта зависимость описана в работе [14].

Затем для конкретного задания на лабораторную работу необходимо подобрать или рассчитать оптические параметры тканей кожи. Затем можно приступить к моделированию в облачном сервисе. Для этого надо перейти на сайт облачного сервиса вычислений (<http://91.222.128.61/cloudmc> или <http://www.biophotonics.fi/cloudmc#>), и далее выбрать моделирование спектров отражения. Пример выбора моделирования спектров отражения приведен на рисунке 2.

HOME CLOUD MONTE CARLO 0 COMMENTS RESEARCH CONTACT

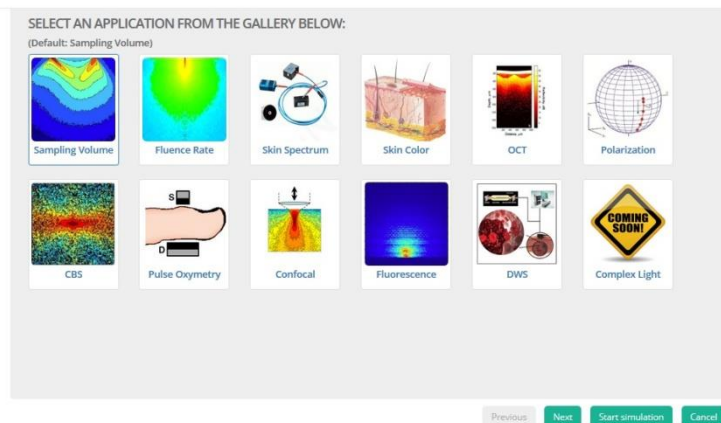


Рисунок 2 – Начало работы

После начала работы в конкретном приложении вас ждет панель с кратким описанием методов, используемых при моделировании, а также ссылки на работы, в которых подробно описан процесс моделирования. Пример данной панели для моделирования спектров отражения представлен на рисунке 3.

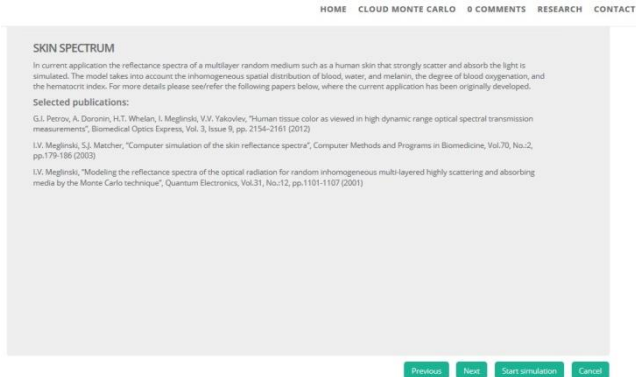


Рисунок 3 – Описание работы МК симуляции

Чтобы перейти к заданию параметров модели нужно нажать на клавишу “Next”. Вы увидите панель задания оптических и геометрических характеристик слоев кожи. В данной вкладке вам требуется назначить каждому из слоев кожи свою кровенаполненность, уровень гематокрита, насыщение крови кислородом, объемную долю воды и толщину, также отдельно задается уровень меланина в коже.

CONFIGURE SCATTERING MEDIUM

Melanin concentration [%]:

2

Layer #	Layer Name	C blood [%]	Ht [%]	S blood [%]	C water [%]	d
1	Stratum corneum	0	0	0	5	20.0
2	Living epidermis	0	0	0	20	100.0
3	Papillary dermis	4	45	70	50	250.0
4	Upper blood net dermis	30	45	70	60	330.0
5	Reticular dermis	4	45	70	70	1830.0
6	Deep blood net dermis	10	45	70	70	1910.0

Where:

- C blood is the volume fraction of blood
- Ht is the hematocrit
- S blood is the oxygen saturation of blood
- C water is the volume fraction of water
- d is the layer thickness

Previous Next Start simulation Cancel

Рисунок 4 – Задание параметров биоткани в модели

После описания оптических параметров каждого из слоев кожи можно переходить к заданию геометрии и настроек зондирования биоткани. Требуется перейти на следующую вкладку и указать параметры источника зондирующего излучения. К данным параметрам относятся числовая апертура приемника излучения (рисунок 5). На следующей вкладке потребуется задать характеристики вывода графика на экран. После задания геометрии математического эксперимента по исследованию кожи оптическими методами можно переходить непосредственно к вычислениям.

CONFIGURE SOURCE-DETECTOR GEOMETRY, POSITION AND ORIENTATION

Source diameter, μm *	Separation (center-to-center), μm *
<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="0"/>
Detector diameter, μm *	Detector Numerical Aperture \mathcal{N} , deg *
<input type="text" value="3000"/>	<input type="text" value="90"/>

Рисунок 5 – Задание параметров зондирования биоткани

Чтобы начать вычисления для модели с заданными характеристиками требуется нажать клавишу “Start simulation”. После небольшого времени расчета облачный сервис представит результаты МК моделирования для модели, указанной пользователем. Пример симуляции для моделирования спектров отражения представлен на рисунке 6. После проведения моделирования можно как оценить вид спектра кожи. Также все данные моделирования можно выгрузить из системы для дальнейшего анализа, используя клавиши “Download data” и “Download image”.

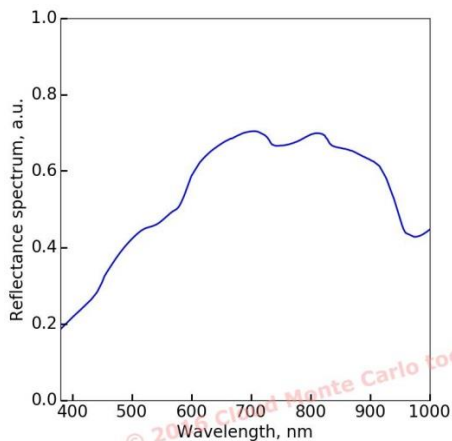


Рисунок 6 – Пример симуляции спектров отражения кожи

Рисунок 6 показывает вид спектра отражения тканей кожи при МК симуляции. Используя облачный сервис можно оценить влияние того или иного оптического параметра для каждого слоя на результирующий спектр кожи. Что в свою очередь показывает возможность создания прибора для контроля и мониторинга оптических параметров для задач биомедицины.

3 ВАРИАНТЫ ЗАДАНИЙ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ

1. Исследовать разницу в спектрах отражения кожи фенотипов I и III.
2. Оценить влияние кровенаполненности дермы с поверхностным сплетением сосудов на спектр отражения кожи.
3. Оценить влияние толщины эпидермиса на спектр отражения кожи.
4. Исследовать зависимость концентрации меланина в эпидермисе на спектр отражения кожи.
5. Исследовать зависимость спектра отражения от содержания воды в тканях кожи.

6. Исследовать разницу в спектрах отражения кожи фенотипов II и IV.
7. Оценить влияние кровенаполненности дермы с глубинным сплетением сосудов на спектр отражения кожи.
8. Оценить влияние толщины рогового слоя кожи (учитывая различную концентрацию воды) на спектр отражения кожи.
9. Исследовать зависимость спектр отражения кожи от степени оксигенации крови в тканях кожи.
10. Оценить влияние толщин слоев кожи на спектр отражения кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показан полный цикл проведения работ с облачной системой МК моделирования, начиная от расчета оптических параметров и заканчивая заданием геометрии модели и анализом полученных данных. Использование облачного сервиса может быть полезно в оценке фенотипов кожи, а также в вопросах изучения влияния компонентного состава биотканей на их оптические свойства. Также необязательно данная облачная система может использоваться только для анализа тканей кожи. Зная оптические свойства и толщины слоев других биотканей можно проводить моделирование взаимодействия оптического излучения с тканями других органов человека, а также с тканями других биологических объектов, включая ткани млекопитающих, растений и многие другие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приезжев, А. В. Лазерная диагностика в биологии и медицине [Текст] / А.В. Приезжев, В.В. Тучин, Л.П. Шубочкин. - М.: Наука, 1989.- 240 с.
2. Tuchin, V.V. Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis [Text] / V.V. Tuchin.- SPIE, 2015.- ISBN 9781628415179.

3. Meglinski, I. V. Modeling the reflectance spectra of the optical radiation for random inhomogeneous multilayered highly scattering and absorbing media by the Monte Carlo technique / I.V. Meglinski // *Quantum Electron.* - 2001. – Vol. 12, N. 31.- P.1101–1107.
4. Kirillin, M. Yu. Role of multiple scattering in formation of OCT skin images / M. Yu. Kirillin, A. V. Priezhev, R. Myllylä // *Quantum Electron.* - 2008. – Vol. 38, N. 6. - P. 486–490.
5. Meier, R. R. Atmospheric scattering of middle uv radiation from an internal source / R. R. Meier, J.-S. Lee, D. E. Anderson // *Appl. Opt.*- 1978.- Vol. 20, N. 17.- P. 3216–3225.
6. Sobol, I.M. The Monte Carlo Method [Text] / I.M. Sobol. - Chicago. - The University of Chicago Press, 1974. - 72 p.- ISBN 10: 0226767493.
7. Ishimaru, A. Wave Propagation and Scattering in Random Media [Text] / A. Ishimaru. - New York. - Academic, 1978.- 272 p.- ISBN 9780323158329
8. Churmakov, D. Y. Influence of refractive index matching on the photon diffuse reflectance / D. Y. Churmakov, I. V. Meglinski, and D. A. Greenhalgh // *Phys. Med. Biol.* – 2002. - Vol. 23, N. 47– P. 4271–4285.
9. Левтов, В. А. Реология крови [Текст] / В. А. Левтов, С. А. Ригирер, Н. Х. Шадрина.- М.: Медицина, 1982.- 272 с.
10. Мchedлашвили, Г.И. Микроциркуляция крови: Общ. закономерности регулирования и нарушений [Текст] / Г. И. Мchedлишвили; АН СССР, АН ГССР, Ин-т физиологии им. И. С. Бериташвили. - Л. : Наука : Ленингр. отд-ние, 1989. - 295 с. - ISBN 5-02-025699-4
11. Чижевский, А.Л. Структурный анализ движущейся крови [Текст] / А. Л. Чижевский.- М.: Издательство АН СССР, 1969.- 476 с.
12. S. L. Jaques, Optical properties of biological tissues: a review / S. L. Jaques // *Phys. Med. Biol.* -2013.- Vol. 58, N.11.- P. 37–61.
13. Meglinski, I. Computational Biophysics of the Skin, ed. by B. Querleux, Chapter 2 Dermal Component–Based Optical Modeling of Skin Translucency: Impact on Skin Color [Text] /

I. Meglinski, A. Doronin, A. N. Bashkatov, E. A. Genina, and V. V. Tuchin.- Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2014.- 428 p. - ISBN 978-981-4463-84-3

14. Meglinskiĭ, I. V. Analysis of the Spatial Distribution of Detector Sensitivity in a Multilayer Randomly Inhomogeneous Medium with Strong Light Scattering and Absorption by the Monte Carlo Method / I. V. Meglinskiĭ, S. D. Matcher.// Opt. Spectrosc. –2001.- Vol. 91, N. 4.- P. 654–659.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА №3

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЦВЕТА КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Цель работы: моделирование цвета кожи и изучение оптических свойств биотканей, влияющих на спектральные характеристики. Работа выполняется в облачном сервисе моделирования Монте Карло распространения фотонов (<http://91.222.128.61/cloudmc>).

1 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАБОТЫ

Разработка и внедрение бесконтактных методов оптической диагностики для исследований в биологии и медицине являются одним из актуальных направлений современной оптики [1, 2]. Особый интерес в рамках данной проблемы уделяется применению бесконтактных оптических методов для диагностики и контроля параметров кровотока и пигментации кожи. Несмотря на, казалось бы, неглубокое приповерхностное залегание пигмента меланина (20-100 мкм) и капиллярных петель (100-200 мкм), решение данной задачи является далеко не тривиальным. Это объясняется сильным рассеянием и поглощением оптического излучения верхними слоями кожи, что во многом обусловлено неоднородным распределением по глубине кровеносных сосудов, меланина и различных хромофоров. В результате количественное определение содержания последних в тканях кожи является крайне затруднительным и связано со сложностью разделения

спектров отражения на составляющие спектры поглощения хромофоров, присутствующих в области измерения.

На сегодняшний день наиболее распространенным методом оптической диагностики кожи является метод отражательной спектроскопии. Данный метод основан на сравнительном анализе спектров отражения, покраснения кожи (эритемы) и процент содержания в ней основных хромофоров, таких как оксигемоглобин (HbO_2), восстановленный гемоглобин (Hb), меланин, вода и др.

В настоящей работе моделируются спектры отражения кожи человека методом Монте-Карло. Принципы стохастического метода Монте-Карло (МК) для численного расчета интенсивности оптического излучения в случайно-неоднородной мутной среде широко описаны в современной научной литературе [3-5]. Метод МК основывается на последовательном расчете случайных траекторий фотонов внутри среды от точки, в которой фотон проникает в среду, до точки, в которой он покидает среду. Математическое моделирование включает в себя несколько ключевых этапов при симуляции прохождения фотона в среде: задание начальных характеристик фотона, включая направление, в котором фотон проникает в среду, задание длины свободного пробега и вероятности актов рассеяния, определение рассеивающих и преломляющих свойств на границе среды, а также задание акта поглощения средой фотона, либо регистрации фотона приемным устройством. Длина свободного пробега фотона s между двумя последовательными актами рассеяния задается функцией плотности вероятности Пуассона [6]:

$$f(s) = \mu_s \exp(-\mu_s s), \quad (1)$$

где μ_s – оптический коэффициент рассеяния. Заметим, что параметр $\bar{s} = 1/\mu_s$ является средней длиной рассеяния и зависит от размера рассеивающих частиц в среде, их концентрации и коэффициента оптического преломления среды.

Вероятность того, что фотон пройдет расстояние, превышающее длину свободного пробега определяется как:

$$\varepsilon = \int_s^\infty f(s') ds' \quad (2)$$

Учитывая, что функция плотности вероятности выражается в виде (1), можно легко представить s в зависимости от вероятности ε :

$$s = \frac{\ln \varepsilon}{\mu_s} \quad (3)$$

Также ключевым моментом в применении метода МК для определения длины свободного пробега фотона является задание случайного числа ε , равномерно распределенного в интервале $[0, 1]$.

Направление движения фотона после акта рассеяния определяется как:

$$p(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = \frac{G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s)}{\int_{4\pi} G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) d\Omega_s} \quad (4)$$

где

$$G(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = \frac{1}{4\pi} \int d\mathbf{r} \langle \Delta\varepsilon(0) \Delta\varepsilon(\mathbf{r}) \rangle \exp(-ik_0(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s)\mathbf{r}), \quad (5)$$

Является преобразованием Фурье от функции диэлектрической проницаемости взаимной корреляции, $\Delta\varepsilon(\mathbf{r})$ – случайное отклонение диэлектрической проницаемости в точке \mathbf{r} от заданного значения, $k_0 = 2\pi n/\lambda$ – волновое число, определяемой центральной длиной волны λ и средним показателем преломления среды n , \mathbf{n}_i и \mathbf{n}_s – вектора, определяющие направления движения фотона до и после акта рассеяния, соответственно, выражение $(\mathbf{n}_i - \mathbf{n}_s) = 2\sin\frac{\theta}{2}$ определяет изменение в направлении движения фотона, а θ – угол отклонения от направления изначального

распространения фотона \mathbf{n}_i . Фазовая функция рассеяния выбирается в виде функции Хени-Гринштейна, которая широко используется для описания процессов взаимодействия оптического излучения с биотканями в зависимости от анизотропии рассеяния ткани $g = \overline{\cos\theta}$ [7].

Описанные выше шаги повторяются до тех пор, пока фотон не попадет на детектор заданной геометрии, либо покинет рассеивающую среду, либо же проделает путь длиннее заданного наперед максимального пути. Общее число фотонов, используемых для вышеописанной симуляции методом МК обычно составляет 10^7 . Детали отражения и рассеяния фотонов на границе слоев биоткани можно найти в работе [8].

Таким образом, поэтапное моделирование рассеяния и поглощения позволяет по уже рассчитанным траекториям фотонов оперативно пересчитывать интенсивность детектируемого сигнала для различных наборов коэффициентов поглощения слоев среды. Другими словами, можно сравнительно легко рассчитать фрагменты спектра отражения в пределах заданного диапазона длин волн, в границах которого рассеивающие свойства среды (μ_s и g) остаются неизменными. Принимая во внимание тот факт, что в видимом диапазоне спектра (450 - 780 нм) рассеивающие свойства биотканей кожи меняются незначительно, можно рассчитать спектр отражения кожи в данной спектральной области.

Для этого предварительно определим спектральную зависимость коэффициентов поглощения каждого слоя, исходя из содержания в нем того или иного поглощающего элемента:

$$\mu_a(\lambda) = \sum_{i=1}^m \left[\mu_a^{(i)}(\lambda) C_i \prod_{j=1}^{i-1} (1 - C_j) \right] + \mu_a^{(0)}(\lambda) \prod_{i=1}^m (1 - C_i), \quad (6)$$

где C_i - объемная концентрация i -го поглощающего элемента в данном слое кожи; m - общее число поглощающих

элементов, присутствующих в слое; $\mu_a^{(i)}(\lambda)$ - коэффициент поглощения i -го поглощающего элемента; $\mu_a^{(0)}$ - коэффициент фонового поглощения, обусловленного собственным поглощением среды в отсутствие в ней любых поглощающих элементов.

В качестве поглощающих элементов мы рассматриваем оксигемоглобин (HbO_2), восстановленный гемоглобин (Hb), воду и меланин (рис. 1). Известно, что поглощение кожи в видимой и ближней ИК областях спектра определяется именно этим набором поглощающих элементов.

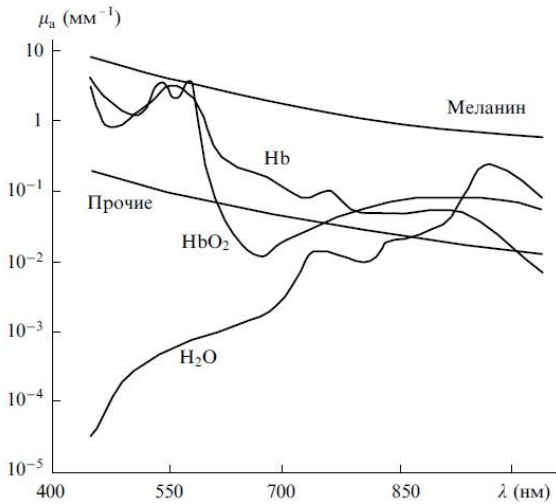


Рисунок 1 - Коэффициенты поглощения основных поглощающих элементов кожи.

Найдя, таким образом, основные элементы поглощения биотканей кожи, мы можем рассчитать согласно (6) коэффициенты поглощения каждого из слоев. Объемная концентрация поглощающих элементов в каждом из слоев приведена в табл.1. Следует отметить, что выбор параметров, представленных в табл.1, осуществлен в соответствии с пространственным распределением основных поглощающих элементов кожи, т. е. крови (кровеносных сосудов), воды и

меланина. Концентрацию Нб и НбО₂ в том или ином кровесодержащем слое кожи находим, исходя из объемного содержания в слое эритроцитов. С учетом степени оксигенации S (см. табл.1), определяющей степень доминирования Нб над НбО₂ или, соответственно, НбО₂ над Нб, уравнение (6) для кровесодержащих слоев может быть представлено в виде:

$$\mu_a(\lambda) = \gamma C_{blood}(1 - S)\mu_a^{Hb} + \gamma C_{blood}S\mu_a^{HbO_2} + C_{H_2O}\mu_a^{H_2O} + (1 - \gamma C_{blood})(1 - C_{H_2O})\mu_a^{other}, \quad (7)$$

где μ_a^{Hb} , $\mu_a^{HbO_2}$ и $\mu_a^{H_2O}$ - коэффициенты поглощения гемоглобина, восстановленного гемоглобина и воды соответственно;

$$\gamma = F_{rbc}F_{Hb}Ht, \quad (8)$$

γ - это параметр, определяющий суммарную концентрацию гемоглобина и оксигемоглобина в заданном объеме крови; F_{rbc} - объемная концентрация эритроцитов (красных кровяных телец) в общем объеме клеток крови Ht (гематокрите); F_{Hb} - суммарная концентрация гемоглобина и оксигемоглобина в объеме единичного эритроцита. Параметры S , F_{rbc} и Ht не являются постоянными и могут изменяться от слоя к слою [9-11], в том числе и в результате влияния различных физиологических факторов [10, 11].

Таблица 1. Содержание крови, воды и меланина в коже человека.

Слой	C_{mel}	C_{H_2O}	C_{blood}	S	Ht
Роговой слой	0	0.05	0	-	-
Эпидермис	0.1	0.2	0	-	-
Папиллярная дерма	0	0.5	0.04	0.6	0.4
Дерма с поверхностным сплетением сосудов	0	0.6	0.08	0.6	0.45
Дерма	0	0.7	0.05	0.6	0.45
Дерма с глубинным сплетением сосудов	0	0.7	0.14	0.6	0.5

Подкожный жир	0	0.65	0.06	0.6	0.45
---------------	---	------	------	-----	------

2 ПОРЯДОК ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ

Для выполнения лабораторной работы надо выбрать конкретные типы исследуемой ткани. В случае использования для МК расчетов облачного сервиса, моделирование будет производиться для тканей кожи человека. Типичные примеры заданий для выполнения лабораторной работы представлены в нижеследующем разделе.

Используя значения параметров слоев кожи по умолчанию, необходимо подобрать наиболее эффективные параметры оптоволоконного датчика: диаметры источника и приемника излучения, расстояние между ними, числовая апертура приемного волокна. Стоит отметить, что от расстояния между источником и детектором напрямую зависит локализация сигнала, подробно эта зависимость описана в работе [14].

Затем для конкретного задания на лабораторную работу необходимо подобрать или рассчитать оптические параметры тканей кожи. Затем можно приступить к моделированию в облачном сервисе. Для этого надо перейти на сайт облачного сервиса вычислений (<http://91.222.128.61/cloudmc> или <http://www.biophotonics.fi/cloudmc#>), и далее выбрать моделирование цвета кожи. Пример выбора моделирования цвета кожи приведен на рисунке 2.

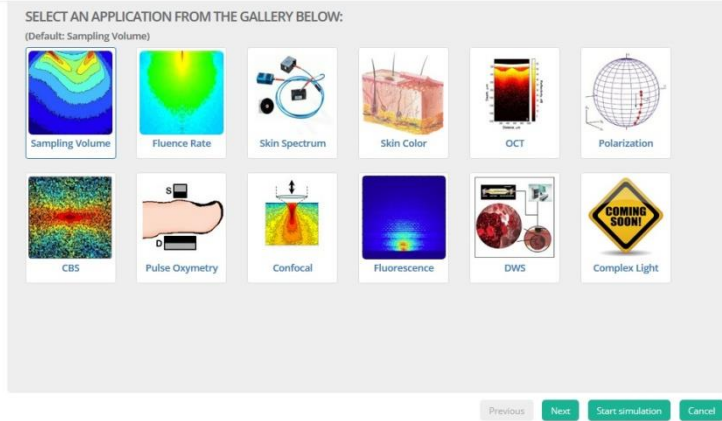


Рисунок 2 – Начало работы

После начала работы в конкретном приложении вас ждет панель с кратким описанием методов, используемых при моделировании, а также ссылки на работы, в которых подробно описан процесс моделирования. Пример данной панели для моделирования спектров отражения представлен на рисунке 3.

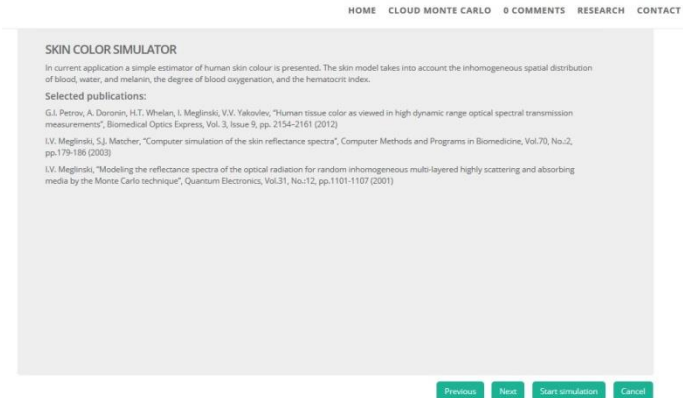


Рисунок 3 – Описание работы МК симуляции

Чтобы перейти к заданию параметров модели нужно нажать на клавишу “Next”. Вы увидите панель задания оптических и геометрических характеристик слоев кожи. В данной вкладке вам требуется назначить каждому из слоев кожи свою кровенаполненность, уровень гематокрита, насыщение крови кислородом, объемную долю воды и толщину, также отдельно задается уровень меланина в коже.

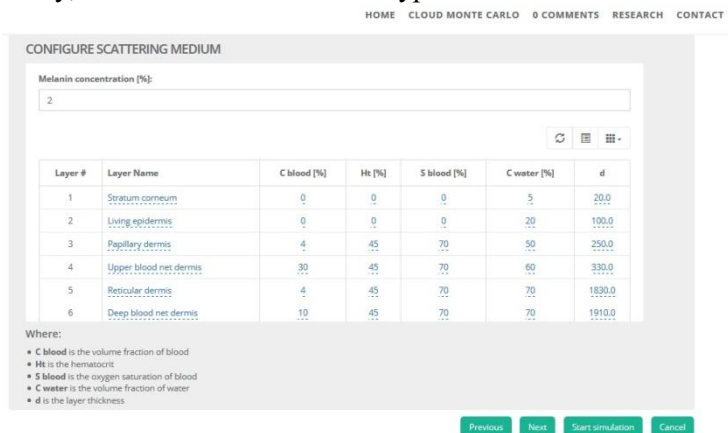


Рисунок 4 – Задание параметров биоткани в модели

После описания оптических параметров каждого из слоев кожи можно переходить к заданию геометрии и настроек зондирования биоткани. Требуется перейти на следующую вкладку и указать параметры источника зондирующего излучения. К данным параметрам относятся: диаметры источника и приемника излучения, расстояние между ними, числовая апертура приемника излучения (рисунок 5). На следующей вкладке потребуется задать характеристики вывода графика на экран. После задания геометрии математического эксперимента по исследованию кожи оптическими методами можно переходить непосредственно к вычислениям.

HOME CLOUD MONTE CARLO 0 COMMENTS RESEARCH CONTACT

CONFIGURE SOURCE-DETECTOR GEOMETRY, POSITION AND ORIENTATION

Source diameter, μm *	Separation (center-to-center), μm *
<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="0"/>
Detector diameter, μm *	Detector Numerical Aperture Ψ , deg *
<input type="text" value="3000"/>	<input type="text" value="90"/>

Рисунок 5 – Задание параметров зондирования биоткани

Чтобы начать вычисления для модели с заданными характеристиками требуется нажать клавишу “Start simulation”. После небольшого времени расчета облачный сервис представит результаты МК моделирования для модели, указанной пользователем. Пример моделирования цвета кожи представлен на рисунке 6. После проведения моделирования можно как оценить вид спектра кожи. Также все данные моделирования можно выгрузить из системы для дальнейшего анализа, используя клавиши “Download data” и “Download image”.



Рисунок 6 – Пример моделирования цвета кожи

Рисунок 6 показывает цвет тканей кожи при МК симуляции. Используя облачный сервис можно оценить влияние того или иного оптического параметра для каждого слоя на результирующий цвет кожи. Для каждого примера цвета кожи необходимо зарегистрировать спектр отражения с теми же оптическими параметрами. Пример полученной зависимости приведен на рисунке 7. На данном рисунке представлены коррелированные зависимости спектров отражения и цветов кожи с различным уровнем меланина в крови [15]. Результаты моделирования показывает возможность создания прибора для контроля и мониторинга оптических параметров для задач биомедицины.

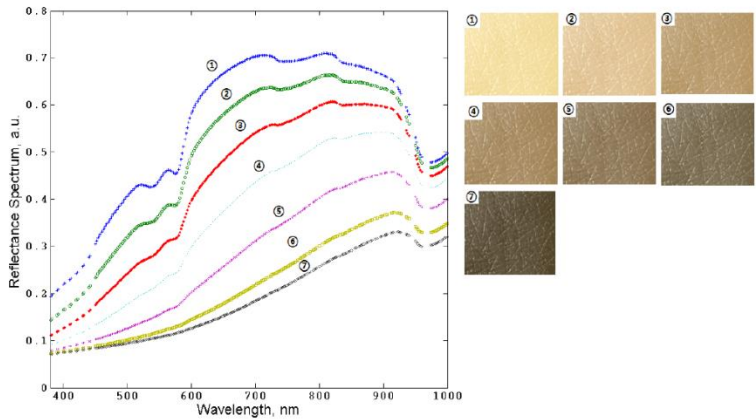


Рисунок 7 – Пример моделирования зависимости кожи различного цвета с соответствующими спектрами отражения с различным уровнем меланина

3 ВАРИАНТЫ ЗАДАНИЙ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ

1. Исследовать зависимость концентрации меланина в эпидермисе на цвет кожи.
2. Оценить влияние толщин слоев кожи на ее цвет.
3. Исследовать разницу цветов кожи фенотипов I и III.
4. Исследовать разницу цветов кожи фенотипов II и IV.
5. Оценить влияние кровенаполненности дермы с поверхностным сплетением сосудов на цвет кожи.
6. Оценить влияние толщины эпидермиса на цвет кожи.
7. Исследовать зависимость цвета от содержания гематокрита в тканях.
8. Оценить влияние кровенаполненности дермы с глубинным сплетением сосудов на цвет кожи.
9. Оценить влияние толщины рогового слоя на цвет кожи.
10. Исследовать зависимость цвета кожи от степени оксигенации крови в тканях кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показан полный цикл проведения работ с облачной системой МК моделирования, начиная от расчета оптических параметров и заканчивая заданием геометрии модели и анализом полученных данных. Использование облачного сервиса может быть полезно в оценке фенотипов кожи, а также в вопросах изучения влияния компонентного состава биотканей на их оптические свойства. Также необязательно данная облачная система может использоваться только для анализа тканей кожи. Зная оптические свойства и толщины слоев других биотканей можно проводить моделирование взаимодействия оптического излучения с тканями других органов человека, а также с тканями других биологических объектов, включая ткани млекопитающих, растений и многие другие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приезжев, А. В. Лазерная диагностика в биологии и медицине [Текст] / А.В. Приезжев, В.В. Тучин, Л.П. Шубочкин. - М.: Наука, 1989.- 240 с.
2. Tuchin, V.V. Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis [Text] / V.V. Tuchin.- SPIE, 2015.- ISBN 9781628415179.
3. Meglinski, I. V. Modeling the reflectance spectra of the optical radiation for random inhomogeneous multilayered highly scattering and absorbing media by the Monte Carlo technique / I.V. Meglinski // Quantum Electron. - 2001. – Vol. 12, N. 31.- P.1101–1107.
4. Kirillin, M. Yu. Role of multiple scattering in formation of OCT skin images / M. Yu. Kirillin, A. V. Priezzhev, R. Myllylä // Quantum Electron. - 2008. – Vol. 38, N. 6. - P. 486–490.
5. Meier, R. R. Atmospheric scattering of middle uv radiation from an internal source / R. R. Meier, J.-S. Lee, D. E. Anderson // Appl. Opt.- 1978.- Vol. 20, N. 17.- P. 3216–3225.

6. Sobol, I.M. The Monte Carlo Method [Text] / I.M. Sobol. - Chicago. - The University of Chicago Press, 1974. - 72 p.- ISBN 10: 0226767493.
7. Ishimaru, A. Wave Propagation and Scattering in Random Media [Text] / A. Ishimaru. - New York. - Academic, 1978.- 272 p.- ISBN 9780323158329
8. Churmakov, D. Y. Influence of refractive index matching on the photon diffuse reflectance / D. Y. Churmakov, I. V. Meglinski, and D. A. Greenhalgh // Phys. Med. Biol. – 2002. - Vol. 23, N. 47– P. 4271–4285.
9. Левтов, В. А. Реология крови [Текст] / В. А. Левтов, С. А. Ригирер, Н. Х. Шадрина.- М.: Медицина, 1982.- 272 с.
10. Мchedлашвили, Г.И. Микроциркуляция крови: Общ. закономерности регулирования и нарушений [Текст] / Г. И. Мchedлишвили; АН СССР, АН ГССР, Ин-т физиологии им. И. С. Бериташвили. - Л. : Наука : Ленингр. отд-ние, 1989. - 295 с. - ISBN 5-02-025699-4
11. Чижевский, А.Л. Структурный анализ движущейся крови [Текст] / А. Л. Чижевский.- М.: Издательство АН СССР, 1969.- 476 с.
12. S. L. Jaques, Optical properties of biological tissues: a review / S. L. Jaques // Phys. Med. Biol. -2013.- Vol. 58, N.11.- P. 37–61.
13. Meglinski, I. Computational Biophysics of the Skin, ed. by B. Querleux, Chapter 2 Dermal Component–Based Optical Modeling of Skin Translucency: Impact on Skin Color [Text] / I. Meglinski, A. Doronin, A. N. Bashkatov, E. A. Genina, and V. V. Tuchin.- Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2014.- 428 p. - ISBN 978-981-4463-84-3
14. Meglinskiĭ, I. V. Analysis of the Spatial Distribution of Detector Sensitivity in a Multilayer Randomly Inhomogeneous Medium with Strong Light Scattering and Absorption by the Monte Carlo Method / I. V. Meglinskiĭ, S. D. Matcher.// Opt. Spectrosc. –2001.- Vol. 91, N. 4.- P. 654–659.
15. Petrov, G. I. Human tissue color as viewed in high dynamic range optical spectral transmission measurements / G.I. Petrov, A. Doronin, H.T. Whelan, I. Meglinski, V.V. Yakovlev //

Biomedical Optics Express.- 2012.- Vol. 3, N. 9.- P. 2154–
2161.

Учебное издание

БИОФОТОНИКА

Методические указания к лабораторным работам

Составители: Захаров Валерий Павлович
Артемьев Дмитрий Николаевич

Самарский государственный национальный университет
имени академика С.П. Королева» (Самарский университет)
443086 Самара, Московское шоссе, 34