

Мониторинг локализации фотосенсибилизаторов хлоринового ряда с помощью двухволнового флуоресцентного имиджинга: численное моделирование

А.В.Хилов, Д.А.Куракина, И.В.Турчин, М.Ю.Кириллин

В рамках численного моделирования развит подход к оценке локализации фотосенсибилизатора хлоринового ряда посредством двухволнового флуоресцентного имиджинга при его локальном поверхностном нанесении и в случае системного введения. Флуоресцентный имиджинг, традиционно применяющийся для мониторинга распределения фотосенсибилизатора в биоткани, не позволяет визуализировать его распределение по глубине. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда обладают двумя пиками в спектре поглощения, соответствующими длинам волн 402 и 662 нм, что позволяет осуществлять возбуждение флуоресценции излучением на двух длинах волн, глубины проникновения которых в биоткани существенно различны. На основе численного моделирования методом Монте-Карло показано, что отношение сигналов флуоресценции, возбужденных на приведенных двух длинах волн, несет в себе информацию о локализации фотосенсибилизатора. Рассмотрены случаи экспоненциального спада концентрации фотосенсибилизатора с глубиной, что соответствует его поверхностному нанесению, и равномерного распределения в слое на определенной глубине, что моделирует случай внутривенного введения и последующего накопления в опухоли.

Ключевые слова: моделирование методом Монте-Карло, флуоресцентный имиджинг, фотосенсибилизаторы хлоринового ряда, фотодинамическая терапия.

1. Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является современным терапевтическим методом, применяющимся при лечении широкого круга опухолевых и неопухолевых патологий, основными механизмами которых являются цитотоксическое действие, повреждение сосудов опухоли и иммунные реакции [1, 2]. Процедура ФДТ заключается во введении фотосенсибилизатора (ФС), селективно накапливающегося в тканях с повышенной микроциркуляторной активностью, в частности в опухолях, и в последующей его активации излучением видимого диапазона, что приводит к запуску фотохимических реакций с образованием цитотоксических продуктов.

Эффективность процедуры ФДТ зависит от множества факторов, в том числе от распределения ФС в биоткани, характера распространения излучения оптического диапазона в биотканях различной локализации и от поглощенной световой дозы. Возможность контроля данных параметров позволяет повысить эффективность процедуры посредством индивидуализации режимов воздействия, корректировки дозы ФС и дозы светового облучения. В настоящее время дозы ФС и светового облучения определяются эмпирическим путем, причем в подавляющем большинстве случаев контроль накопления и выведения ФС не проводится.

Поскольку ФС являются флуоресцентными маркерами, традиционно для мониторинга их накопления в био-

тканях применяется флуоресцентный имиджинг. В частности, селективное накопление ФС в опухолевых тканях позволяет применять флуоресцентный имиджинг для *in vivo* визуализации опухоли с целью обнаружения и идентификации границы между злокачественными и здоровыми тканями [3]. Применение ФС хлоринового ряда открывает дополнительные возможности флуоресцентного имиджинга благодаря наличию двух пиков в спектре поглощения, соответствующих 402 и 662 нм. Поскольку оптические свойства биотканей, в частности кожи и слизистых, для этих длин существенно различаются, различными являются и глубины проникновения излучения с этими длинами волн в биоткани. Таким образом, флуоресцентные отклики, получаемые при двухволновом флуоресцентном имиджинге, соответствуют различным глубинам зондирования и, следовательно, их соотношение позволяет судить о распределении ФС по глубине [4].

В работах [4, 5] нами предложен подход к определению глубины проникновения ФС хлоринового ряда на основе наблюдений флуоресцентного имиджинга с двухволновым возбуждением. Информацию о глубине проникновения можно получить на основании измерения отношения сигналов флуоресценции, возбуждаемой на длинах волн 402 и 662 нм, соответствующих пикам поглощения ФС хлоринового ряда. Однако в этих работах, как в рамках численного моделирования, так и в модельном эксперименте на фантомах биоткани, рассматривалась модель поверхностного слоя с равномерным распределением ФС по глубине, что недостаточно точно описывает реальную ситуацию. При поверхностном нанесении на кожу или слизистые ФС диффундирует в глубь ткани, что приводит к его неравномерному распределению по глубине [6]. При системном (внутривенном) введении, предполагающем последующую таргетную доставку препарата посредством кровотока, в большинстве моделей распределение ФС в таргетной биоткани представляется одно-

А.В.Хилов, Д.А.Куракина, И.В.Турчин, М.Ю.Кириллин. Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46; e-mail: mkirillin@yandex.ru

Поступила в редакцию 5 октября 2018 г., после доработки – 9 ноября 2018 г.

родным [7], однако в этом случае целевая область находится на некоторой глубине, что приводит к наличию поверхностного слоя, практически не содержащего ФС. Таким образом, разработанный ранее подход требует развития для случаев неравномерного распределения ФС при поверхностном нанесении и однородного распределения в целевой ткани при системном введении. Наиболее полно исследовать особенности формирования флуоресцентных сигналов в зависимости от распределения ФС с возможностью управления всеми параметрами позволяет численное моделирование.

Метод статистического моделирования Монте-Карло широко применяется для исследования характера распространения света в биотканях. В основе этого моделирования лежит многократный расчет случайных траекторий фотонов в среде с заданными оптическими свойствами с последующей статистической обработкой полученных данных [8]. Этот метод может быть применен для моделирования такого важного для ФДТ параметра, как распределение излучения в биоткани определенной локализации [4]. Получаемые при этом карты распределения поглощенной световой дозы могут использоваться, в том числе, при планировании процедуры ФДТ для оценки области воздействия при заданных режимах облучения и локальных оптических свойствах среды. Различные модификации метода Монте-Карло применяются для моделирования и оптимизации систем оптического имиджинга [9], в том числе флуоресцентного [10]. Численное моделирование флуоресцентного имиджинга позволяет определять зависимость флуоресцентного отклика от параметров моделирования. В работе [11] моделирование методом Монте-Карло применялось для исследования влияния геометрии образца на регистрируемый флуоресцентный сигнал. В работе [12] посредством такого моделирования исследовалась зависимость флуоресцентного отклика от конфигурации облучения и оптических свойств среды. Численное моделирование флуоресцентного двухволнового имиджинга для различных моделей введения ФС (поверхностного и системного) позволит выявить зависимость отношения сигналов флуоресценции, возбуждаемой на двух длинах волн, от локализации ФС.

Целью настоящей работы является развитие подхода к оценке локализации ФС хлоринового ряда по измерениям отношения флуоресцентных откликов, регистрируемых при двухволновом флуоресцентном имиджинге с возбуждением на длинах волн красного и синего диапазонов, соответствующих полосам поглощения хлорина ϵ_6 . В основе исследования лежит численное моделирование методом Монте-Карло флуоресцентных откликов, регистрируемых при флуоресцентном имиджинге.

2. Материалы и методы

2.1. Моделирование флуоресцентного отклика методом Монте-Карло

Численное моделирование формирования флуоресцентного отклика ФС осуществлялось при помощи ранее разработанного программного комплекса для моделирования методом Монте-Карло распространения света в плоскостной среде, реализованного в среде MATLAB [4, 13, 14]. Моделирование состоит из двух этапов: на первом рассчитывается объемное распределение поглощен-

ной световой дозы зондирующего излучения на длине волны возбуждения флуоресценции, на втором – распространение излучения флуоресценции от распределенного источника, определяемого пространственным распределением ФС.

На первом этапе моделирования задаются геометрия среды (биоткань) и распределение в ней ФС, а также оптические свойства (показатели поглощения и рассеяния) среды и ФС, соответствующие длинам волн зондирующего излучения. В слоях среды, содержащих ФС, показатель поглощения вычисляется как сумма парциальных показателей поглощения среды и ФС. Далее для заданной конфигурации источника излучения и длины волны возбуждения λ_{ex} вычисляется карта распределения поглощенной световой дозы, содержащая информацию о доле излучения, поглощенной в единичном объеме среды, а также карта распределения парциальной поглощенной световой дозы $A(x, y, z, \lambda_{ex})$, равной числу фотонов, поглощенных непосредственно ФС в единице объема. На втором этапе полученная карта парциального поглощения ФС возбуждающего излучения используется в качестве распределенного источника флуоресценции, при этом оптические свойства среды и ФС соответствуют длине волны эмиссии. Эмиссия фотонов флуоресценции считается при этом изотропной по направлению.

Таким образом, в результате моделирования методом Монте-Карло вычисляется объемное распределение интенсивности флуоресценции $I_{fl}(x, y, z, \lambda_{ex}, \lambda_{em})$ на длине волны эмиссии λ_{em} фотосенсибилизатора, распределенного в среде:

$$I_{fl}(x, y, z, \lambda_{ex}, \lambda_{em}) = \sum_{x', y', z'} A(x', y', z', \lambda_{ex}) I_{em}(x', y', z', x, y, z, \lambda_{em}), \quad (1)$$

где $I_{em}(x', y', z', x, y, z, \lambda_{em})$ – трехмерное распределение интенсивности флуоресценции вокселя единичного веса с центром в точке (x', y', z') . Распределение интенсивности флуоресценции на поверхности среды является флуоресцентным изображением, регистрируемым камерой при флуоресцентном имиджинге.

2.2. Параметры моделирования

Длины волн зондирования λ_{ex} при моделировании выбраны равными 405 и 660 нм, а длина волны эмиссии $\lambda_{em} = 760$ нм, что обусловлено спектрами поглощения и флуоресценции ФС хлоринового ряда (рис.1). Однако выбранные значения немного отличаются от длин волн пиков поглощения ФС и соответствуют длинам волн источников, используемых для флуоресцентного имиджинга ФС хлоринового ряда, а также полосе пропускания фильтра, позволяющего отсеять вклад возбуждающего излучения [15]. Моделирование было проведено для двух случаев: системного введения, когда считалось, что ФС равномерно распределен внутри слоя, расположенного на определенной глубине, и поверхностного нанесения, когда концентрация ФС убывает с глубиной по экспоненциальному закону.

При моделировании случая системного введения ФС вычислялась карта парциального поглощения в слое с однородным распределением ФС. Толщина слоя d и глу-

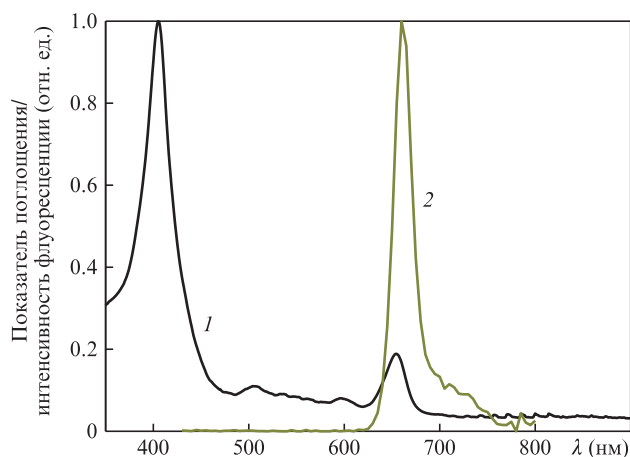


Рис.1. Спектры поглощения (1) и флуоресценции (2) ФС хлоринового ряда.

бина залегания z_0 варьировались от 0.25 до 3 мм (рис.2,а). Объемная концентрация $C_{ps}(z)$ ФС внутри слоя считалась постоянной:

$$C_{ps}(z) = \text{const} = C_0. \quad (2)$$

Концентрация C_0 была выбрана равной 0.5%, что соответствует оценкам типичной концентрации ФС в биоткани [4].

При моделировании случая поверхностного нанесения ФС рассчитывалась карта его парциального поглощения в поверхностном слое, который был дополнительно разбит на слои с постоянной объемной концентрацией с шагом $\Delta z = 250$ мкм. Объемная концентрация ФС $C_{ps}(z)$ уменьшалась с глубиной по закону

$$C_{ps}(z) = C_0 \exp(-\alpha z), \quad (3)$$

где z_i – координата верхней границы i -го слоя; $z \in [z_i, z_i + \Delta z]$; $C_0 = 0.5\%$; $\alpha = 0.6 \text{ мм}^{-1}$ [16]. Величина шага дискретизации Δz выбрана такой, что она, с одной стороны, превышает длину свободного пробега фотонов в среде, поскольку метод Монте-Карло подразумевает локальную однородность оптических свойств на длине свободного пробега, а с другой стороны, обеспечивает достаточное изменение концентрации во всем флуоресцентном слое. Толщина слоя, содержащего ФС, варьировалась от 0.5 до 3 мм (рис.2,б), концентрация – от $0.1C_0$ до C_0 . Во всех случаях

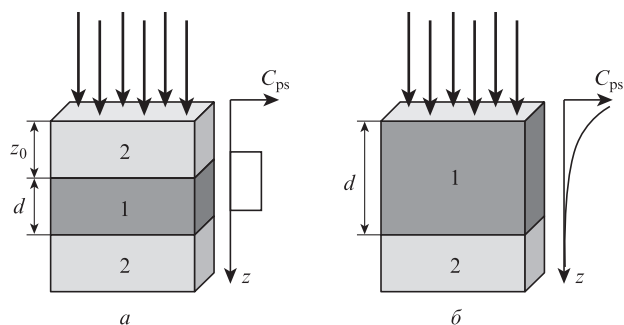


Рис.2. Геометрия численного эксперимента и профиль концентрации ФС для флуоресцентного слоя 1 внутри среды 2 (а) и поверхностного флуоресцентного слоя с экспоненциальным распределением ФС (б).

Табл.1. Оптические свойства среды и ФС, использованные для моделирования методом Монте-Карло.

Длина волны (нм)	μ_a (мм ⁻¹)		μ_s (мм ⁻¹)	g	n
	Среда	ФС ($C_0 = 0.5\%$)			
405	0.47	0.12	4.99	0.84	1.33
660	0.04	0.04	4.77	0.87	1.33
760	0.03	0.005	4.62	0.88	1.33

Примечание: μ_a – показатель поглощения; μ_s – показатель рассеяния; g – фактор анизотропии; n – показатель преломления.

размеры среды составляли $10 \times 10 \times 6$ мм, число фотонов зондирующего излучения было равно 10^7 , а его интенсивность считалась равномерно распределенной по поверхности среды (случай плоской волны), что соответствует случаю равномерной засветки, реализованной в эксперименте [15]. Для каждой длины волны зондирования λ_{ex} флуоресцентный отклик вычислялся путем усреднения интенсивности флуоресценции $I_{fl}(x, y, z=0, \lambda_{ex}, \lambda_{em})$ по поверхности среды, а затем по аналогии с предыдущими работами по применению двухволнового флуоресцентного имиджинга [4, 13] вычислялось их отношение

$$R_\lambda = \frac{\sum_{x,y} I_{fl}(x, y, z=0, \lambda_{ex} = 660 \text{ нм}, \lambda_{em})}{\sum_{x,y} I_{fl}(x, y, z=0, \lambda_{ex} = 405 \text{ нм}, \lambda_{em})}. \quad (4)$$

В качестве оптических параметров основной среды выбраны параметры ранее использованного фантома биоткани [5, 17]. Соответствующие значения для длин волн возбуждения и флуоресценции приведены в табл.1. Следует отметить, что оптические свойства фантома несколько отличаются от оптических свойств кожи [18], однако, как нами было показано в работе [5], вариации оптических свойств биоткани приводят к количественным, а не к качественным изменениям динамики R_λ . Показатель преломления выбран равным 1.33, поскольку считалось, что при проникновении ФС в виде раствора в биоткань ее гидратация повышается, и показатель преломления близок к показателю преломления воды.

3. Результаты и их обсуждение

3.1. Моделирование карт парциального поглощения фотосенсибилизатора

Моделирование методом Монте-Карло флуоресцентного отклика ФС было проведено для флуоресцентного слоя, находящегося внутри биоткани, что соответствует накоплению ФС в опухоли при системном введении, и для флуоресцентного слоя с экспоненциальным распределением, что соответствует накоплению ФС в опухоли при поверхностном нанесении.

Карты распределений парциального поглощения для ФС в случае его системного введения для различных глубин залегания слоя с накопленным ФС, различных длин волн зондирования и различных толщин слоя представлены на рис.3 и 4.

Как и следовало ожидать, поглощаемая ФС световая доза уменьшается при увеличении глубины залегания флуоресцентного слоя, причем уменьшение происходит гораздо быстрее для длины волны 405 нм, что связано со

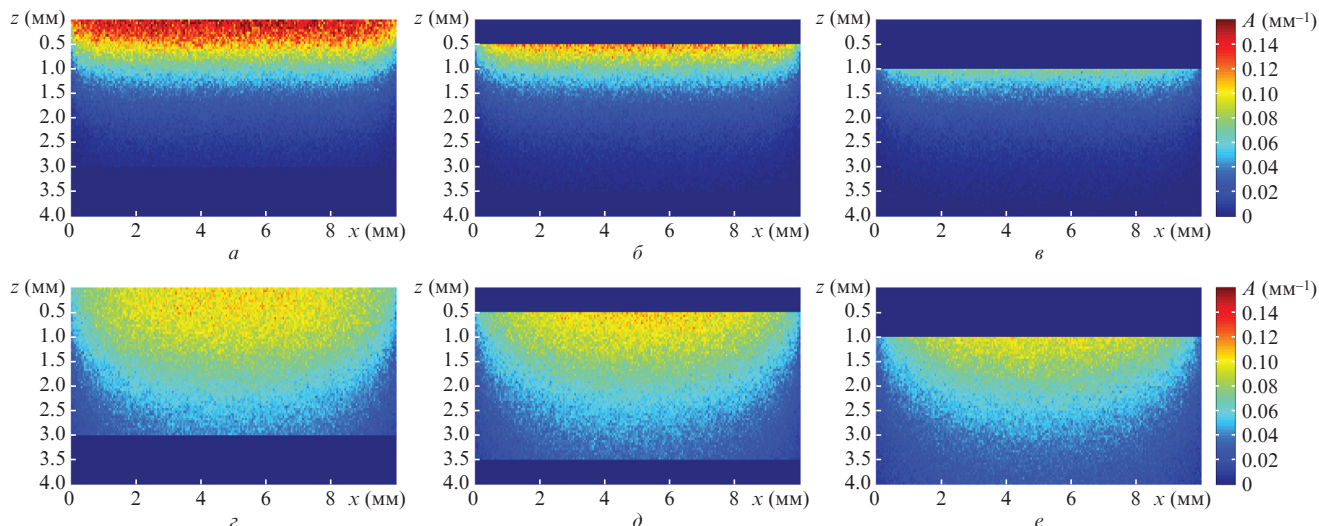


Рис.3. Карты распределений парциальной поглощенной световой дозы $A(x, z, \lambda_{ex})$ ФС при системном введении в случае флуоресцентных слоев толщиной 3 мм, находящихся на поверхности среды (а, z) и на глубинах 0.5 мм (б, d) и 1 мм (е, e) при возбуждении флуоресценции на длинах волн 405 нм (а–в) и 660 нм (z–e). Величины A нормированы на число зондирующих среду фотонов, приходящихся на единицу площади.

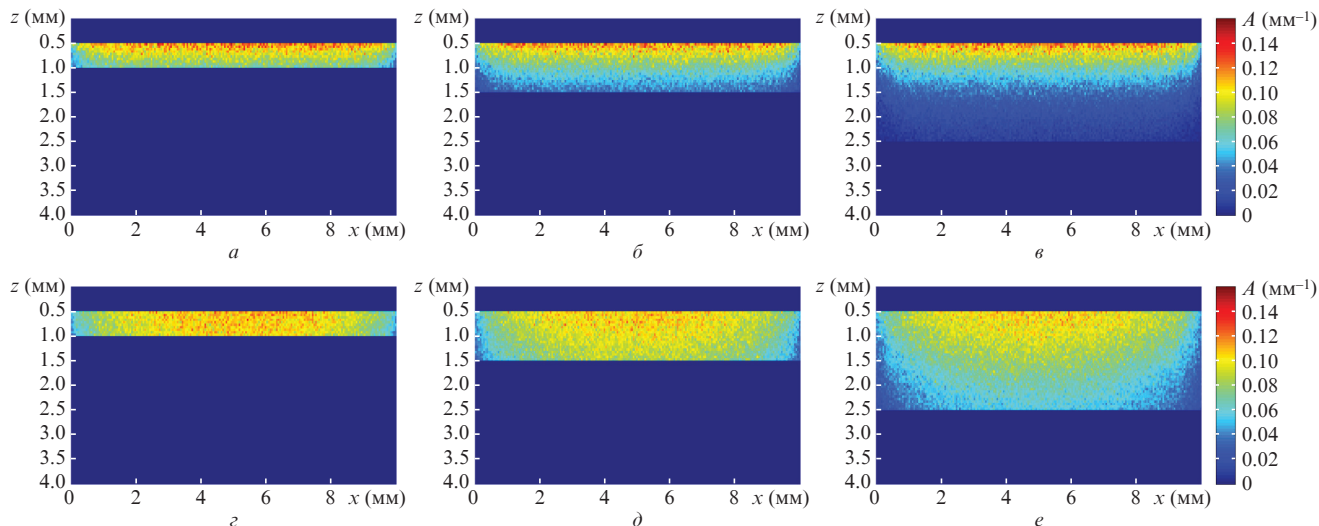


Рис.4. Карты распределений парциальной поглощенной световой дозы $A(x, z, \lambda_{ex})$ ФС при системном введении в случае флуоресцентных слоев толщиной 0.5 мм (а, z), 1 мм (б, d) и 2 мм (е, e), находящихся на глубине 0.5 мм внутри биоткани, при возбуждении флуоресценции на длинах волн 405 нм (а–в) и 660 нм (z–e). Величины A нормированы на число зондирующих среду фотонов, приходящихся на единицу площади.

значительно большим ослаблением зондирующего излучения на этой длине волны при распространении в глубь среды. Следует отметить, что поглощаемая ФС в верхних слоях световая доза для длины волны 405 нм значительно превышает соответствующую величину для длины волны 660 нм, что связано с большим собственным поглощением ФС в синей области спектра.

Карты парциального поглощения ФС для случая поверхностного нанесения представлены на рис.5. Для сравнения на этом же рисунке представлены карты для случая равномерного распределения ФС с концентрацией C_0 в среде. Видно, что экспоненциальное уменьшение концентрации ФС приводит к перераспределению поглощенной световой дозы в пользу поверхностных слоев биоткани, и этот эффект более ярко выражен для длины волны 660 нм, что связано с достаточно малой глубиной проникновения синего света в биоткань.

Для количественного сравнения наблюдаемых эффектов на рис.6 представлены центральные сечения карт парциального поглощения ФС, однородно распределенного в слое толщиной 3 мм внутри среды (рис.6,а), а также однородно и экспоненциально распределенного в приповерхностном слое (рис.6,б).

При возбуждении на длине волны 405 нм наибольшая световая доза поглощается в верхнем слое биоткани, при этом для глубин залегания слоя, превышающих 2 мм, поглощаемая световая доза, а следовательно, и флуоресцентный отклик для длины волны возбуждения 405 нм относительно невелики. Однако, как будет показано в п.3.2., анализ отношения флуоресцентных сигналов позволяет оценить как толщину флуоресцентного слоя, так и глубину его локализации. Для каждой из длин волн возбуждения флуоресценции спадание кривых, соответствующих различным глубинам локализации флуоресцентного слоя, в

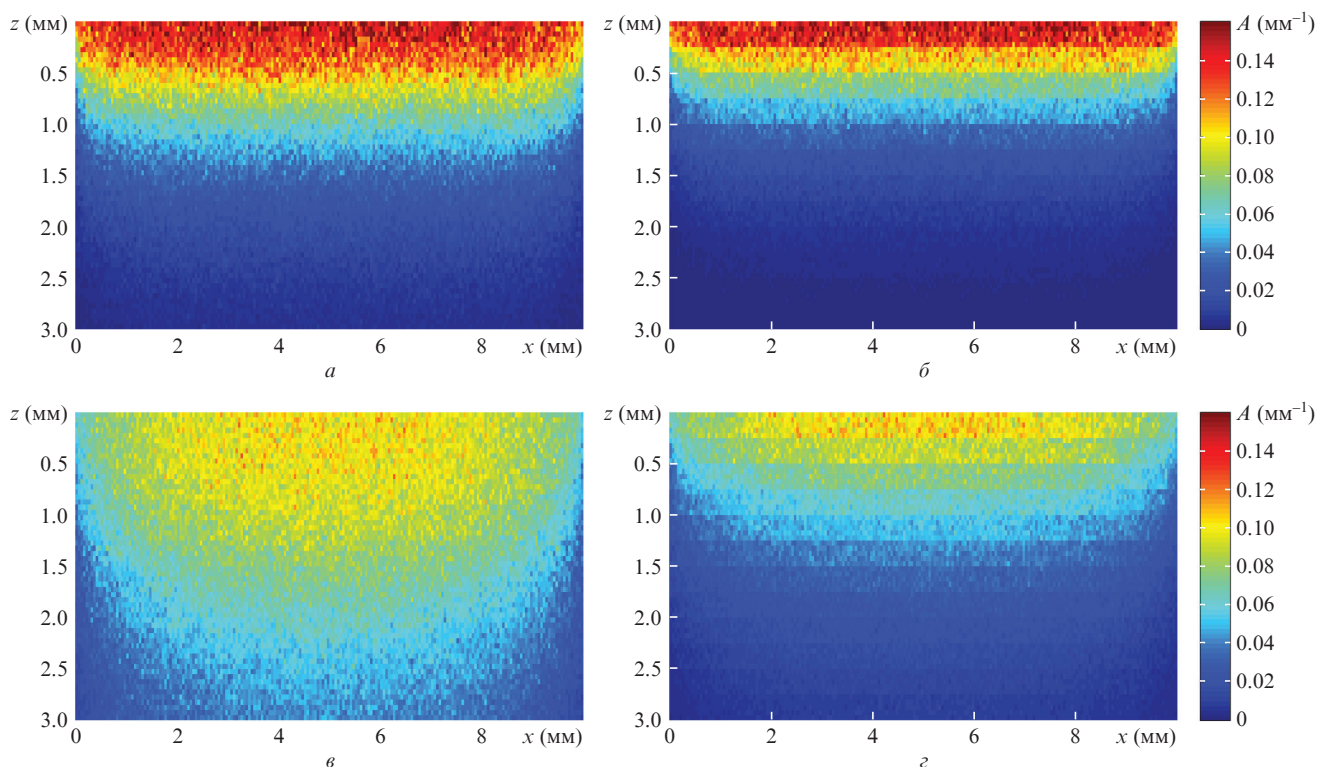


Рис.5. Карты распределений парциальной поглощенной световой дозы $A(x, z, \lambda_{ex})$ ФС в случае его поверхностного нанесения и однородного (а, в) и экспоненциального (б, г) распределений ФС при возбуждении флуоресценции на длинах волн 405 нм (а, б) и 660 нм (в, г). Величины A нормированы на число зондирующих среду фотонов, приходящихся на единицу площади.

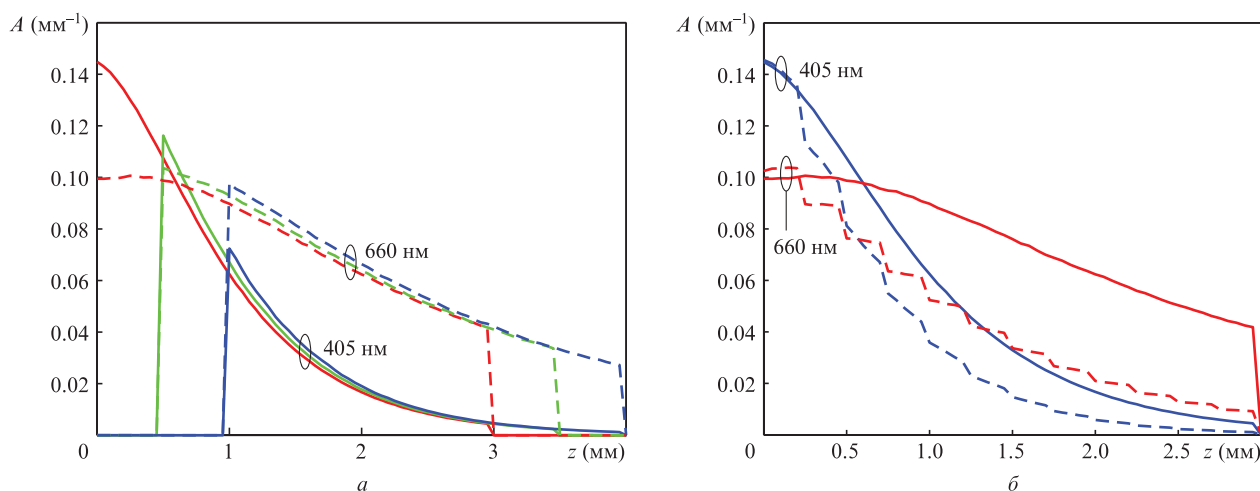


Рис.6. Центральные сечения карт распределений парциального поглощения ФС при возбуждении флуоресценции на длинах волн 405 и 660 нм в флуоресцентном слое толщиной 3 мм на различной глубине залегания с однородным распределением ФС (а) и в приповерхностном флуоресцентном слое толщиной 3 мм (б) с однородным (сплошные кривые) и экспоненциальным (штриховые линии) распределениями ФС.

зависимости от z происходит примерно одинаково, однако поглощенная ФС световая доза несколько увеличивается с ростом глубины локализации флуоресцентного слоя, что связано с отсутствием дополнительного ослабления света в верхнем слое, не содержащем ФС. Волнообразность линий на рис.6,б связана с дискретностью изменения концентрации ФС в слое. На рис.5 и 6,б наглядно демонстрируется необходимость учета неоднородности распределения ФС в поверхностном слое при его поверхностном нанесении.

3.2. Анализ отношения флуоресцентных сигналов

Для исследования возможности использования отношения флуоресцентных сигналов R_λ на длинах волн возбуждения 660 и 405 нм для оценки глубины проникновения фотосенсибилизатора были рассчитаны зависимости этого отношения от глубины залегания слоя в случае системного введения и от толщины приповерхностного слоя, содержащего ФС, в случае поверхностного нанесения. На рис.7,а в логарифмической шкале представлены зависи-

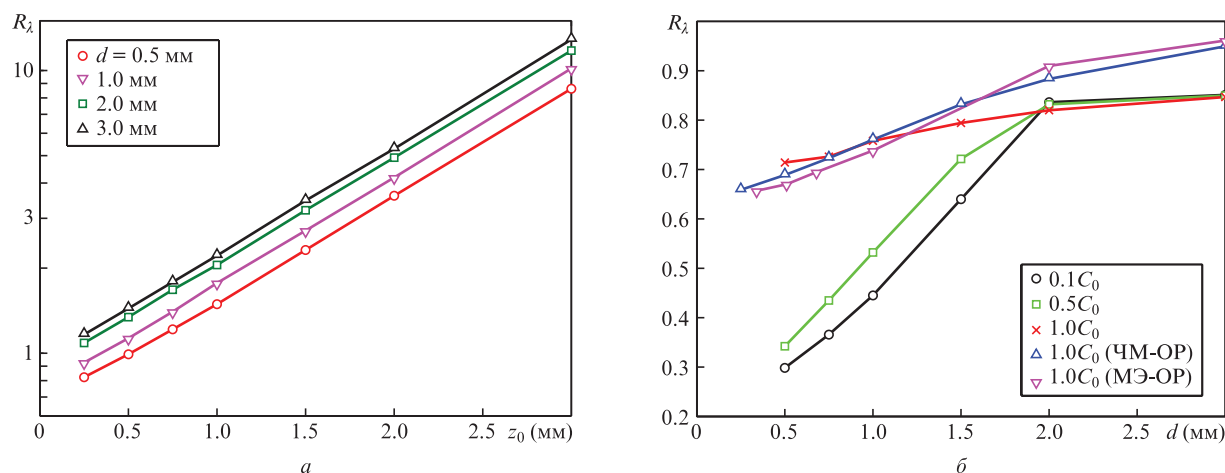


Рис.7. Зависимости отношения флуоресцентных сигналов R_λ от глубины залегания слоя толщиной d для случая системного введения ФС (а) и от толщины слоя, содержащего ФС, для случая поверхностного нанесения ФС при различных его концентрациях (б). На рис.7,б приведены также результаты численного моделирования (ЧМ-ОР) и модельного эксперимента (МЭ-ОР) для однородного распределения ФС в приповерхностном слое.

мости R_λ от глубины залегания флуоресцентного слоя z_0 для случая системного введения. Отношение флуоресцентных сигналов для слоя постоянной толщины d увеличивается с ростом глубины его локализации, что объясняется как быстрым уменьшением парциально поглощенной ФС световой дозы зондирующего излучения, так и большим ослаблением зондирующего излучения на длине волны 405 нм, тогда как соответствующий эффект для длины волны 660 нм проявляется менее существенно. Как видно из рис.7,а, отношение R_λ флуоресцентных сигналов, соответствующих двум пикам в спектре поглощения ФС хлоринового ряда, демонстрирует экспоненциальную зависимость от глубины залегания слоя z_0 , причем показатель этой зависимости не зависит от толщины слоя.

Таким образом, можно утверждать, что величина R_λ является критерием оценки глубины залегания z_0 флуоресцентного слоя известной толщины d . Монотонное возрастание R_λ с увеличением толщины слоя d говорит также о том, что величина R_λ может быть использована для оценки толщины d флуоресцентного слоя с известной глубиной локализации z_0 внутри среды, в том числе и для $z_0 = 0$, т. е. для поверхностных локализаций, что соответствует ранее полученным результатам [5]. Зависимости R_λ от толщины слоя для случая поверхностного нанесения, в которых учитывается экспоненциальное уменьшение концентрации ФС с глубиной для различных концентраций ФС, представлены на рис.7,б. Для сравнения на том же рисунке представлены результаты численного моделирования в случае равномерного распределения ФС и эксперимента на фантоме биоткани, полученные в рамках предыдущего исследования [5]. Зависимости имеют монотонно возрастающий характер, причем с увеличением толщины слоя наклон кривых уменьшается, что связано с уменьшающимся вкладом в интегральное отношение R_λ сигналов с больших глубин. Увеличение отношения R_λ с ростом концентрации в рассматриваемом случае определяется тем, что показатели поглощения ФС в базовой концентрации C_0 и среды на $\lambda = 660$ нм сравнимы (см. табл.1), тогда как для $\lambda = 405$ нм показатель поглощения среды существенно больше показателя поглощения ФС. Таким образом, при возбуждении на $\lambda = 660$ нм увеличение концентрации дает существенный вклад

в поглощение зондирующего излучения, и флуоресцентный отклик растет сильнее, чем для $\lambda = 405$ нм, где при высокой концентрации существенное увеличение поглощения не наблюдается. Однако вследствие этого эффекта глубина проникновения излучения на $\lambda = 660$ нм с ростом концентрации ФС уменьшается, формирование флуоресцентного отклика происходит в приповерхностных слоях и наклон кривой в интервале $d = 0.5$ –2 мм становится меньше.

Сравнительный анализ отношения флуоресцентных сигналов в приповерхностном слое при использовании моделей однородного и экспоненциального распределения ФС показывает необходимость учета неоднородности распределения ФС по глубине. Незначительные отличия результатов для достаточно тонких слоев связаны с дискретностью изменения концентрации ФС с глубиной в рассмотренной численной модели.

4. Заключение

В рамках настоящей работы с помощью численного моделирования продемонстрирована чувствительность флуоресцентных откликов к глубине локализации ФС в биоткани при двухволновом флуоресцентном имиджинге. Показано, что предложенный подход позволяет оценивать толщину флуоресцентного слоя с известной глубиной локализации, а также глубину локализации слоя известной толщины, что актуально при накоплении ФС в биоткани при внутривенном введении в организм, а также оценивать толщину приповерхностного слоя с неоднородным распределением в нем ФС, что соответствует проникновению ФС в глубь биоткани при поверхностном нанесении.

Величина отношения флуоресцентных откликов R_λ на длинах волн 660 и 405 нм позволяет оценить локализацию ФС при системном введении, причем зависимость этого параметра от глубины залегания слоя имеет экспоненциальный вид, и показатель этой зависимости практически не зависит от толщины слоя. При поверхностном нанесении чувствительность параметра R_λ к глубине проникновения ФС уменьшается с увеличением глубины, поскольку преимущественный вклад в регистрируемый

сигнал в этом случае дают приповерхностные слои с наибольшими концентрациями ФС.

Оценка локализации ФС при его накоплении в тканях перед проведением процедуры ФДТ может иметь решающее значение для выбора длины волны воздействия, а также световой дозы, доставляемой к биоткани во время процедуры, что позволит персонализировать подход для конкретного пациента и существенно повысить эффективность ФДТ.

Работа поддержана РНФ (проект № 17-15-01264).

1. Celli J.P., Spring B.Q., Rizvi I., Evans C.L., Samkoe K.S., Verma S. *Chem. Rev.*, **110** (5), 2795 (2010).
2. Allison R.R., Moghissi K. *Clin. Endosc.*, **46** (1), 24 (2013).
3. He J., Yang L., Yi W., Fan W., Wen Y., Miao X., Xiong L. *Molecular Imaging*, **16**, 1 (2017).
4. Хиллов А.В., Логинова Д.А., Сергеева Е.А., Шахова М.А., Меллер А.Е., Турчин И.В., Кириллин М.Ю. *Современные технологии в медицине*, **9** (4), 96 (2017).
5. Khilov A.V., Loginova D.A., Kirillin M.Yu., Turchin I.V. *Laser Phys. Lett.*, **15**, 126202 (2018).
6. Svaasand L.O., Wyss P., Wyss M., Tadir Y., Tromberg B.J., Bern M.W. *Lasers Surg. Med.*, **18**, 139 (1996).
7. Salas-García I., Fanjul-Vélez F., Arce-Diego J.L. *Intern. J. Photoenergy*, **2012**, 759205 (2012).
8. Wang L.V., Jacques S.L., Zheng L. *Comput. Meth. Progr. Biomed.*, **47**, 131 (1995).
9. Генина Е.А., Башкатов А.Н., Тучин В.В., Альтшулер Г.Б., Ярославский И.В. *Квантовая электроника*, **38** (6), 580 (2008) [*Quantum Electron.*, **38** (6), 580 (2008)].
10. Periyasamy V., Pramanik M. *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, **10**, 122 (2017).
11. Welch A.J., Gardner C.M., Richards-Kortum R., Chan E., Criswell G., Pfefer J., Warren S. *Lasers Surg. Med.*, **21**, 166 (1997).
12. Ong Y.H., Finlay J.C., Zhu T.C. *Proc. SPIE*, **10492**, 104920T (2018).
13. Shakhova M., Loginova D., Meller A., Sapunov D., Orlinskaya N., Shakhov A., Khilov A., Kirillin M. *J. Biomed. Opt.*, **23** (9), 091412 (2018).
14. Kirillin M., Perekatova V., Turchin I., Subochev P. *Photoacoustics*, **8**, 59 (2017).
15. Kleshnin M.S., Fiks I.I., Plekhanov V.I., Gamayunov S.V., Turchin I.V. *Laser Phys. Lett.*, **12**, 115602 (2015).
16. Lopez N., Mulet R., Rodríguez R. *J. Photochem. Photobiol. B*, **160**, 383 (2016).
17. Логинова Д.А., Сергеева Е.А., Крайнов А.Д., Агрба П.Д., Кириллин М.Ю. *Квантовая электроника*, **46** (6), 528 (2016) [*Quantum Electron.*, **46** (6), 528 (2016)].
18. Bashkatov A.N., Genina E.A., Kochubey V.I., Turchin V.V. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **38**, 2543 (2005).