Агаровые фантомы биоткани для задач флуоресцентного мониторинга фотодинамической терапии

А.В.Хилов, В.А.Шишкова, Е.А.Сергеева, Д.А.Куракина, М.Ю.Кириллин

Предложен подход к созданию агаровых фантомов, которые имитируют спектральные оптические свойства биотканей, содержащих флуоресцирующие слои, что позволяет смоделировать задачу оптической визуализации поверхностных биотканей при введении фотосенсибилизатора хлоринового ряда. Различное расположение флуоресцирующего слоя в фантоме позволяет имитировать биоткань как при поверхностном нанесении, так и при внутривенном введении фотосенсибилизатора. Показано хорошее согласие спектров поглощения и рассеяния фантомов со спектрами реальных биотканей в диапазоне длин волн 500–800 нм. Продемонстрированы изменения в спектрах коэффициентов поглощения и рассеяния фантомов, а также их флуоресцентных свойств, обусловленные добавлением флуоресцентного маркера (фотосенсибилизатора хлоринового ряда).

Ключевые слова: *оптические свойства биотканей, спектроскопия, флуоресцентный имиджинг, фантомы биотканей, метод инверсного Монте-Карло, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы хлоринового ряда.*

1. Введение

Флуоресцентные методы диагностики являются перспективным направлением современных методов имиджинга благодаря высокому контрасту изображений, обеспечиваемому спектральной селекцией сигналов флуоресцентных маркеров, пики эмиссии которых лежат за пределами области автофлуоресценции биотканей. Среди основных применений методов флуоресцентной диагностики в современной клинической практике необходимо отметить картирование кровоснабжения биотканей [1], детектирование сигнальных лимфоузлов [2], мониторинг локальной концентрации фотосенсибилизатора (ФС) при осуществлении фотодинамической терапии (ФДТ) [3]. Совершенствование современных методов флуоресцентной визуализации и переход от качественного имиджинга к количественному требуют разработки недорогих и легко воспроизводимых стандартов для калибровки и валидации разрабатываемых методик. В связи с этим необходимым этапом является создание фантомов, которые имитируют оптические свойства базовой исследуемой биоткани в широком спектральном диапазоне и её свойства при введении флуоресцентного маркера, а также сохраняют заданные оптические и структурные свойства на протяжении определенного времени.

В качестве стандарта для создания фантомов биоткани в видимом и ближнем ИК диапазонах традиционно используются жировые эмульсии, такие как интралипид [4–6] или его близкий аналог липофундин [7, 8]. Интралипид и липофундин имеют различные размеры капель соевого масла, входящего в их состав, однако различие в их коэффициентах рассеяния не превышает 9% [9]. Оптические свойства жировых эмульсий остаются стабильными в течение долгого времени, в отличие, например, от молока, которое ранее широко использовалось в качестве калибровочной среды [10].

Коэффициент поглощения жировых эмульсий мал [11], поскольку обусловлен в основном поглощением воды, которое является несущественным в большей части видимого диапазона. В связи с этим для создания фантомов, моделирующих поглощающие свойства реальных биотканей, необходимо использовать дополнительные хромофоры. Наиболее доступными и спектрально стабильными поглотителями являются тушь [12, 13] и чернила различных цветов. Например, красные чернила хорошо имитируют спектральные характеристики гемоглобина [14]. В работе [15] определены удельные (отнесённые к объёмной концентрации) коэффициенты рассеяния и поглощения интралипида и туши на длинах волн 633, 750 и 830 нм. Эти значения могут быть выбраны в качестве опорных при разработке фантомов на основе интралипида и туши. Следует отметить, что традиционно фантомы на основе жировых эмульсий являются жидкими, что накладывает ряд ограничений на изготовление фантомов заданной формы, содержащих включения.

Для создания полутвёрдых фантомов заданной формы используется вода с добавлением агара [16, 17], что позволяет формировать стабильные матрицы с возможностью добавления рассеивающих и поглощающих компонентов. Использование агарового порошка позволяет также контролировать оптические свойства изготавливаемых фантомов биоткани [18]. В работе [19] предложен подход к изготовлению эластичных флуоресцирующих фантомов биоткани кожи человека на основе полиакриламида и делается акцент на строгом соблюдении условий протокола изготовления для сохранения флуоресцентных свойств внедряемого флуорофора. Следует от-

А.В.Хилов, Е.А.Сергеева, Д.А.Куракина, М.Ю.Кириллин. Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46;
e-mail: mkirillin@yandex.ru
В.А.Шишкова. Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского, Россия, 603950 Н.Новгород, просп. Гагарина, 23

Поступила в редакцию 26 ноября 2021 г.

метить, что характерные значения коэффициента поглощения разработанных в [19] фантомов существенно ниже типичных значений для биотканей в видимом спектральном диапазоне.

В настоящей работе предложен подход к изготовлению агаровых фантомов, имитирующих реальные биоткани, а также биоткани с введёнными в них ФС хлоринового ряда, широко используемых при проведении ФДТ [20–23]. В качестве опорных параметров при изготовлении фантома по данным литературы выбраны измеренные *in vivo* спектральные характеристики кожи человека различных локализаций [24]. Соответствие спектров рассеяния и поглощения обеспечивалось добавлением суспензии липофундина в качестве рассеивателя и красной туши в качестве хромофора. Изготовление содержащих ФС элементов основано на его добавлении во время жидкой фазы смеси компонентов. Продемонстрировано, что спектры поглощения и рассеяния фантомов в диапазоне 500–800 нм хорошо согласуются с литературными данными для биотканей, в частности для кожи человека [24], однако не определяются суперпозицией парциальных вкладов спектров входящих в фантом компонентов. Показано также, что флуоресцентные свойства полученных фантомов обусловлены добавлением флуоресцирующего маркера, а не собственной автофлуоресценцией. Продемонстрирована стабильность (в пределах 10%-ного отклонения) оптических характеристик фантомов в указанном диапазоне длин волн при длительном хранении (1 месяц). Предложенный подход позволяет, в частности, осуществлять модельные эксперименты для решения задач планирования и мониторинга ФДТ.

2. Материалы и методы

2.1. Изготовление агаровых фантомов биоткани

В качестве основной матрицы использовался водный раствор агарового порошка с массовой долей 1.25%. Раствор нагревался в СВЧ печи до визуально наблюдаемого процесса кипения (до температуры ~85 °C). После этого раствор охлаждался в комнатных условиях с периодическим перемешиванием для растворения всех гранул агарового порошка. Липофундин (20%-ный МСТ/ЛСТ) (Braun, Германия) смешивался с красными чернилами (Koh-i-Noor, Чехия), предварительно подвергнутыми ультразвуковому перемешиванию. Использование красных чернил в качестве основного хромофора фантома помогает имитировать особенности спектра поглощения биотканей, обусловленные в рассматриваемом диапазоне преимущественно гемоглобином [14]. Полученная смесь добавлялась в охлаждённый до температуры ниже 42 °C (температура денатурации белков) раствор агара. Предварительные эксперименты показали, что следование выбранному температурному режиму критично для получения однородного фантома. Поскольку в рамках экспериментов было определено, что из-за происходящих в процессе изготовления фантома процессов оптические свойства последнего не могут быть рассчитаны как суперпозиция оптических свойств его компонентов, соотношение компонентов в фантоме определялось эмпирически. Объёмные концентрации липофундина и красных чернил в полученном растворе составили 23% и 0.19% соответственно. Затем полученный раствор до застывания раздедялся на два равных объёма; в один из них добавлялся гель-фотосенсибилизатор на основе хлорина е6 Revixan-Derma (Revixan, Россия), объёмная концентрация которого в полученном флуоресцирующем фантоме составляла 0.1%. Спектры поглощения и эмиссии ФС [25] представлены на рис.1.

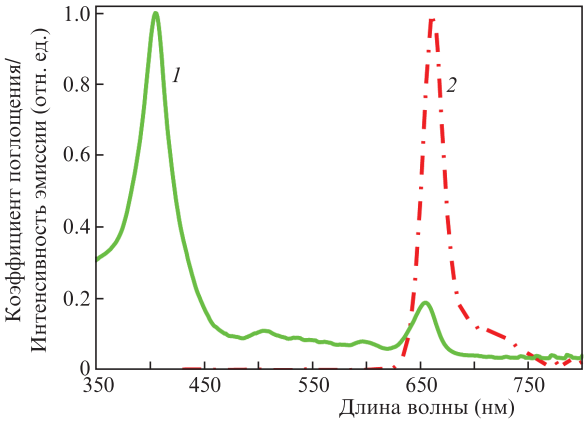

Рис.1. Нормированные спектры поглощения (*1*) и эмиссии (*2*) ФС хлоринового ряда [25].

Указанным способом создавались растворы для фантомов базовой биоткани и биоткани с введённым флуоресцентным агентом, причём различия в оптических свойствах фантомов были обусловлены только наличием или отсутствием ФС, являющегося, согласно рис.1, дополнительным хромофором. До застывания растворов они разливались в цилиндрические ячейки диаметром 45 мм с контролируемой глубиной, а также в кварцевые прямоугольные кюветы толщиной 2 мм для проведения спектрофотометрических измерений.

Изготовленные фантомы имели цилиндрическую форму. Их толщины соответствовали набору глубин ячеек и составляли 0.51, 0.68, 1.00 и 2.00 мм. Выбор толщины обусловлен характерными толщинами слоёв кожи и оценками глубины локализации ФС хлоринового ряда при введении его в организм перед процедурой ФДТ [25]. Кроме того изготавливались фантомы толщиной 30 мм, имитирующие образцы толстой биоткани и также имеющие цилиндрическую форму. Все полученные фантомы упаковывались в воздухонепроницаемую плёнку, помещались в холодильную камеру и охлаждались до температуры 4 °C, чтобы обеспечить их бóльшую стабильность при проведении измерений.

Изготовленный набор фантомов позволил имитировать не только однослойные, но и многослойные биоткани, отдельные слои которых могут содержать флуорофор. Расположение флуоресцирующего слоя над слоем базового фантома имитирует поверхностное нанесение флуорофора на кожу (рис.2,*а*), тогда как расположение слоя с флуорофором под базовым слоем моделирует подповерхностное накопление ФС (за счёт микроциркуляции крови) при внутривенном введении (рис.2,*б*).

В работе были исследованы флуоресцентные свойства двухслойных фантомов, соответствующих конфигурациям на рис.2,*а* и *б*, причём в качестве нижнего слоя выбирался фантом толщиной 30 мм, а в качестве верхнего – один из фантомов с толщинами 0.51–2.00 мм. В качестве предельных случаев нулевой толщины верхнего слоя были рассмотрены соответствующие однослойные фантомы толщиной 30 мм. Таким образом, полная толщина двухслойных фантомов варьировалась в пределах 30–32 мм.

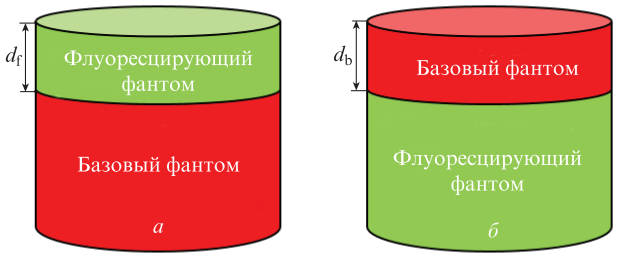

Рис.2. Схема двухслойных агаровых фантомов биоткани, имитирующих поверхностное (*а*) и внутривенное (*б*) введения ФС в организм.

2.2. Спектрофотометрические измерения

Для определения оптических свойств изготовленных агаровых фантомов с помощью спектрофотометра Specord 250 Plus (Analytik Jena, Германия), оснащённого интегрирующей сферой, проводились измерения спектров коллимированного и диффузного пропускания, а также диффузного отражения в диапазоне длин волн 370–1000 нм. Для измерений использовались образцы фантомов и их компонентов в кварцевых кюветах толщиной 2 мм. По результатам спектрофотометрических измерений спектров диффузного пропускания и отражения восстанавливались спектры коэффициента поглощения μ_a и транспортного коэффициента рассеяния μ_s' инверсным методом Монте-Карло [26]. По спектрам коллимированного пропускания определялись спектры поглощения туши и воды.

2.3. Флуоресцентный имиджинг

Флуоресцентные изображения изготовленных агаровых фантомов биоткани регистрировались с использованием устройства для контроля накопления ФС (ИПФ РАН, Россия) [8, 22, 27], оснащённого двумя светодиодными источниками излучения на длинах волн 405 ± 10 и 660 ± 10 нм, синхронизованными с CCD-камерой. Интенсивности возбуждающего излучения на длинах волн 660 и 405 нм составляли на поверхности исследуемого объекта $I_{660}^{(0)} = 0.83$ Вт/см^2 и $I_{405}^{(0)} = 0.61$ Вт/см^2 соответственно. При возбуждении флуоресценции синим светодиодом не используются оптические фильтры, поскольку спектр этого источника далеко отстоит от спектра флуоресценции ФС. Возбуждающее излучение красного светодиода проходит через фильтр 641/75 (Semrock, США). Для исключения влияния красного возбуждающего излучения на регистрируемый сигнал флуоресценции в регистрирующей системе применяется фильтр 772/140 (Semrock, США).

3. Результаты и их обсуждение

Внешний вид изготовленных агаровых фантомов биоткани представлен на рис.3. Флуоресцирующие фантомы биоткани обладают слегка зеленоватым оттенком, обусловленным наличием в их составе ФС. Следует отметить, что визуально фантомы имеют более насыщенный цвет по сравнению с кожей человека; это связано с тем, что цвет кожи обусловлен оптическими свойствами поверхностного рогового слоя, который не содержит кровеносных сосудов, тогда как макроскопические оптические свойства кожи определяются нижележащими слоями, в которых присутствуют кровеносные сосуды.

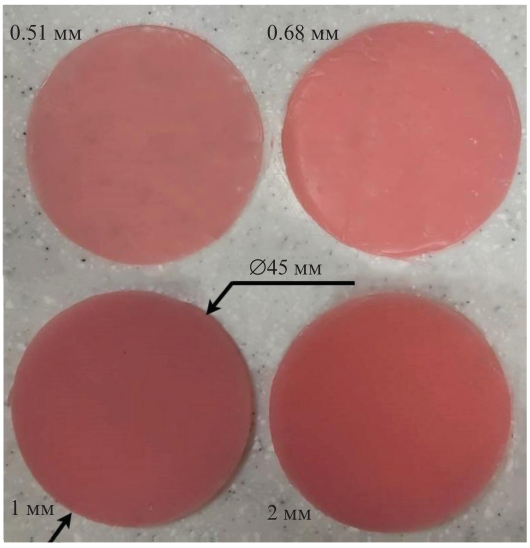

Рис.3. Агаровые фантомы базовой биоткани различной толщины (вид сверху; толщина фантомов указана на рисунке).

Спектры поглощения и рассеяния всех компонентов фантома (агарового геля, красной туши, липофундина и воды), восстановленные из спектрофотометрических измерений, представлены на рис.4,*а*. Концентрации веществ в субстанциях, использованных для измерения отдельных спектров компонентов, соответствуют таковым в итоговом фантоме. Раствор туши и вода не обладают значимым рассеянием, в то время как коэффициент поглощения липофундина определяется только водой. Восстановленный транспортный коэффициент рассеяния агара оказался незначительным и на рисунке не представлен. Следует отметить, что в соответствии с полученными спектрами можно ожидать, что рассеяние в изготавливаемом фантоме будет обусловлено присутствием липофундина, тогда как поглощение в диапазоне длин волн 400–900 нм – преимущественно красной тушью, а агар обеспечит небольшой вклад в поглощение в синей области спектра. Предварительно перед изготовлением проводилось прогнозирование оптических свойств «ожидаемого фантома» путем суммирования спектров рассеяния липофундина и агара и отдельно – индивидуальных спектров поглощения растворов красной туши и агара при концентрациях, соответствующих их содержанию в фантоме. На рис.4,*б* представлены спектральные зависимости оптических характеристик трех композиций: 1) ожидаемого фантома, 2) жидкого фантома, состоящего из липофундина, красной туши и воды – основных компонентов, ответственных за имитацию оптических характеристик биотканей в фантоме, и 3) самого агарового фантома. Спектры жидкого фантома и ожидаемого фантома различаются как по амплитуде, так и по характерной форме (это касается более резкого спада коэффициента поглощения в районе 600 нм для жидкого фантома по сравнению с ожидаемым), что обусловлено взаимодействием туши и липофундина. Предположительно наночастицы туши облепляют капли соевого масла характерного микронного размера при добавлении туши в липофундин, что приводит к уменьшению содержания частиц туши в воде и, соответственно, к уменьшенному относительно ожидаемого коэффициенту поглощения. Одновременно капли соевого масла в оболочке из наночастиц туши также изменяют свои свойства, что ведёт к измене-

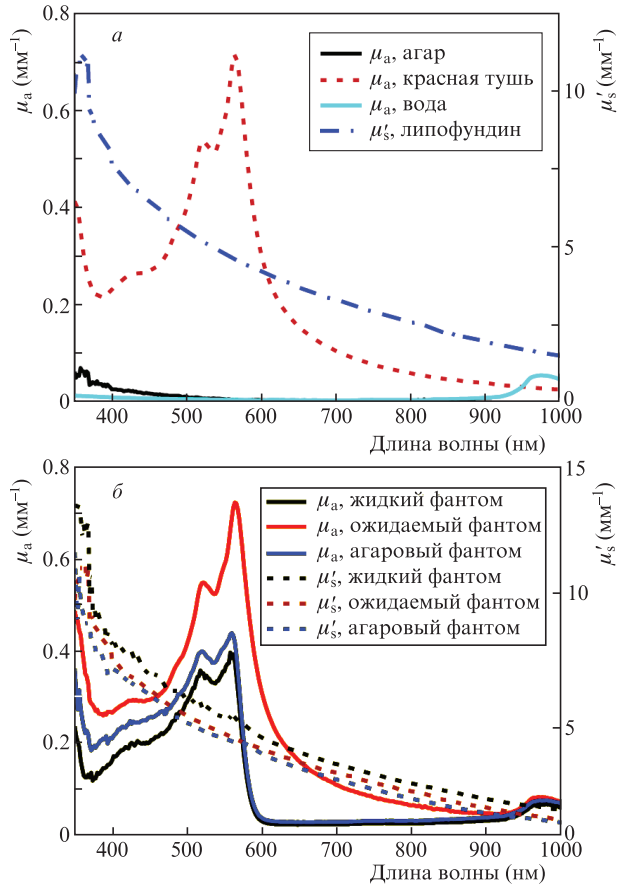

Рис.4. Спектральные зависимости коэффициента поглощения и транспортного коэффициента рассеяния для компонентов фантома (*а*), а также коэффициента поглощения и транспортного коэффициента рассеяния для агарового фантома, жидкого фантома, состоящего из липофундина, красной туши и воды, и ожидаемые значения, рассчитанные как сумма свойств индивидуальных компонентов (ожидаемый фантом) (*б*).

нию их сечения рассеяния. Поглощение в агаровом фантоме также ниже ожидаемого, однако превышает таковое для жидкого фантома, тогда как коэффициент рассеяния близок к ожидаемым значениям; это позволяет предположить, что в агаровом фантоме влияние взаимодействия липофундина и туши меньше, чем в жидком.

На рис.5 представлены восстановленные по результатам спектрофотометрических измерений оптические характеристики фантомов базовой биоткани и биоткани с добавленным ФС в сравнении с усредненными по различным локализациям *in vivo* спектрами кожи человека [24]. Поскольку в работе [24] приведены спектры коэффициента рассеяния, для расчёта транспортного коэффициента рассеяния использовался фактор анизотропии $g = 0.67$, соответствующий фазовой функции, использованной в этой работе. Представленные данные показывают, что изготовленные фантомы хорошо имитируют оптические свойства кожи человека в спектральном диапазоне 500–800 нм, однако в диапазоне 350–500 нм коэффициент поглощения полученного фантома существенно ниже значений, характерных для реальных биотканей, обусловленных поглощением меланина и бета-каротина [28, 29]. Несмотря на это следует отметить, что поглощение в этом диапазоне существенно превышает поглощение в красном и ближнем ИК диапазонах. Это качественно повторяет наблюдаемые тренды в биотканях, и такие фан-

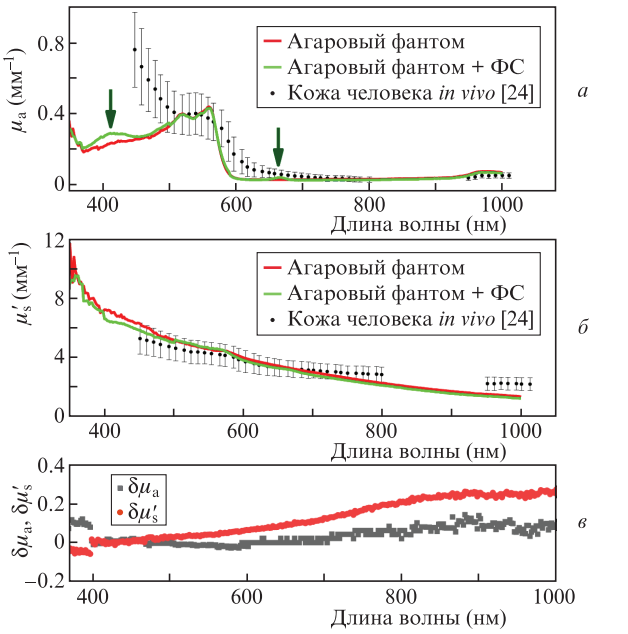

Рис.5. Восстановленные спектры коэффициента поглощения (*а*) и транспортного коэффициента рассеяния (*б*) агаровых фантомов базовой биоткани (агаровый фантом) и биоткани с введением фотосенсибилизатора хлоринового ряда (агаровый фантом + ФС), а также спектры кожи человека из работы [24], зелеными стрелкам показаны пики поглощения ФС; *в* – относительные изменения транспортного коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения после хранения фантома в течение 1 месяца.

томы могут быть использованы для апробации методик двухволнового флуоресцентного имиджинга, в основе которых лежит существенное различие оптических характеристик биотканей в разных спектральных диапазонах [8, 22, 25, 30–32]. Разброс значений оптических характеристик при повторном изготовлении фантома не превышает 15%.

Как видно из рис.5,*а*, добавление ФС практически не изменяет спектр транспортного коэффициента рассеяния, тогда как в спектре коэффициентов поглощения для фантома, содержащего ФС, отчётливо видны пики вблизи длин волн 405 и 660 нм, соответствующие пикам в спектре поглощения ФС хлоринового ряда (см. рис.1). В остальной части спектра коэффициенты поглощения базового и флуоресцирующего фантомов совпадают.

Одним из важных параметров фантома является его стабильность, т.е. постоянство оптических свойств с течением времени. Для проверки стабильности изготовленного фантома он хранился в течение месяца в сухом темном месте при температуре 4 °C обёрнутым в воздухонепроницаемую плёнку. Результаты вычисления относительного изменения оптических характеристик фантома через месяц после изготовления,

$$\delta\mu_a = \frac{\mu_{a2} - \mu_{a1}}{(\mu_{a2} + \mu_{a1})/2}, \quad \delta\mu'_s = \frac{\mu'_{s2} - \mu'_{s1}}{(\mu'_{s2} - \mu'_{s1})/2},$$

где индекс «1» соответствует фантому сразу после изготовления, а «2» – через 1 месяц, представлены на рис.5,*б*. Они демонстрируют незначительное (в пределах 25%) увеличение транспортного коэффициента рассеяния и коэффициента поглощения (в диапазоне длин волн 500–700 нм отклонение составляет не более 10%), что связано с небольшим испарением воды из фантома во время хранения.

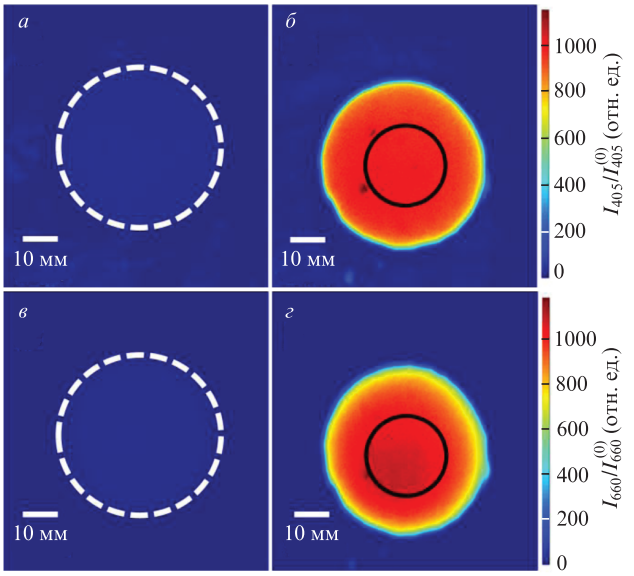

Рис.6. Флуоресцентные изображения фантомов базовой биоткани (границы фантома обозначены штриховой линией) (*а*, *в*) и биоткани с введённым ФС хлоринового ряда (*б*, *г*), полученные при возбуждении флуоресценции на длинах волн 405 нм (*а*, *б*) и 660 нм (*в*, *г*). Сплошной линией показана область усреднения при расчёте сигналов флуоресценции фантомов.

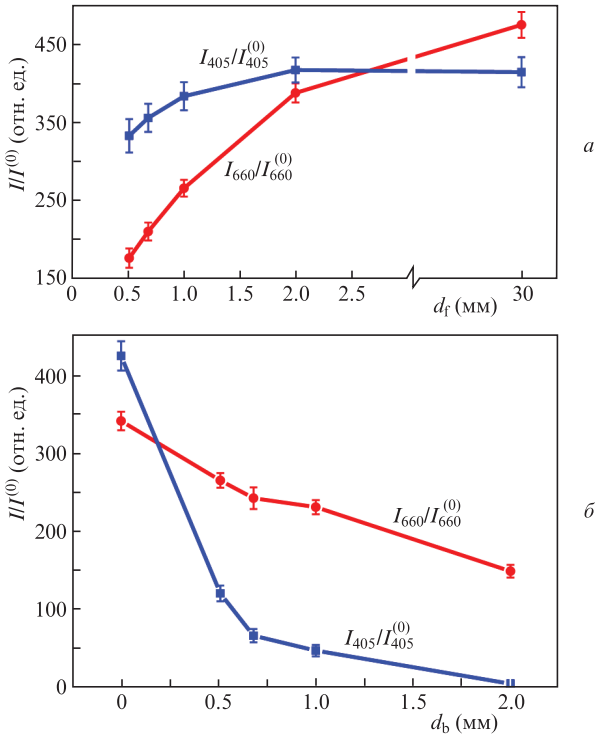

Рис.7. Экспериментальные зависимости сигналов флуоресценции $I_{660}/I_{660}^{(0)}$ и $I_{405}/I_{405}^{(0)}$, нормированных на соответствующие интенсивности возбуждающего излучения, которые получены для двухслойных агаровых фантомов биоткани, имитирующих поверхностное нанесение (*а*) и внутривенное введение (*б*) ФС в организм, от толщины верхнего слоя.

На рис.6 представлены флуоресцентные изображения изготовленных однослойных фантомов биоткани толщиной 30 мм при возбуждении флуоресценции на длинах волн 405 и 660 нм, соответствующих пикам поглощения ФС хлоринового ряда, и регистрации флуоресценции в окрестности длины волны 760 нм. Изображения представлены в виде регистрируемых камерой карт интенсивностей флуоресценции I_{405} и I_{660} (нижний индекс соответствует длине волны возбуждения), нормированных на соответствующие значения интенсивностей возбуждающего излучения $I_{405}^{(0)}$ и $I_{660}^{(0)}$.

Флуоресцентные изображения фантомов базовой биоткани и биоткани с введённым ФС приведены в одной цветовой шкале для каждой длины волны возбуждения флуоресценции. Таким образом, из рис.6 видно, что флуоресценция фантомов обусловлена добавлением ФС, а не автофлуоресценцией остальных компонентов, входящих в состав как базового, так и флуоресцирующего фантома.

На рис.7 представлены зависимости усреднённых сигналов флуоресценции двухслойных фантомов, имитирующих случаи поверхностного нанесения и внутривенного введения ФС (см. рис.2), от толщины верхнего флуоресцирующего слоя d_f или верхнего слоя базовой биоткани d_b. Область усреднения сигнала флуоресценции показана на рис.6 сплошной линией. Монотонный рост сигнала в случае, имитирующем поверхностное нанесение (рис.7,*а*), обусловлен увеличением толщины слоя, содержащего ФС, и, следовательно, общего количества ФС в фантоме. Асимптотическое стремление зависимости к постоянному уровню обусловлено тем фактом, что при увеличении толщины флуоресцирующего слоя до глубины проникновения возбуждающего излучения дальнейшее увеличение его толщины не будет оказывать влияния на величину регистрируемого сигнала флуоресценции. Монотонное уменьшение сигнала флуоресценции в случае, имитирующем внутривенное введение (рис.7,*б*), обусловлено усилением затухания возбуждающего излучения в верхнем слое, не содержащем ФС, при увеличении его толщины.

Количественные различия в динамике нормированных сигналов флуоресценции $I_{405}/I_{405}^{(0)}$ и $I_{660}/I_{660}^{(0)}$ определяются различием в оптических свойствах базового фантома биоткани: более сильные поглощение и рассеяние света в синем диапазоне длин волн приводят к большему ослаблению возбуждающего излучения на длине волны 405 нм по сравнению с длиной волны 660 нм, вследствие чего для больших толщин d_f приповерхностного флуоресцирующего слоя сигнал флуоресценции, соответствующий возбуждению в красном диапазоне длин волн, превышает таковой для длины волны возбуждения 405 нм. При этом для малых значений d_f ослабление на длине волны 405 нм компенсируется большим собственным поглощением ФС по сравнению с поглощением на длине волны 660 нм (см. рис.1). В результате сигнал флуоресценции при возбуждении на длине волны 405 нм больше, чем при возбуждении на длине волны 660 нм. Подробно влияние оптических свойств биоткани на регистрируемое поведение сигналов флуоресценции обсуждается в [25, 32].

Ранее в работе [25] нами была предложена аналитическая модель формирования сигналов в двухволновом флуоресцентном имиджинге и было показано, что отношение нормированных сигналов флуоресценции на двух длинах волн возбуждения,

$$R_\lambda = \frac{I_{660}/I_{660}^{(0)}}{I_{405}/I_{405}^{(0)}},$$

позволяет оценить глубину локализации флуорофора. На рис.8 представлены измеренные отношения нормированных сигналов флуоресценции R_λ для изготовленных двухслойных фантомов, а также соответствующие аналитические зависимости, полученные с помощью разработан-

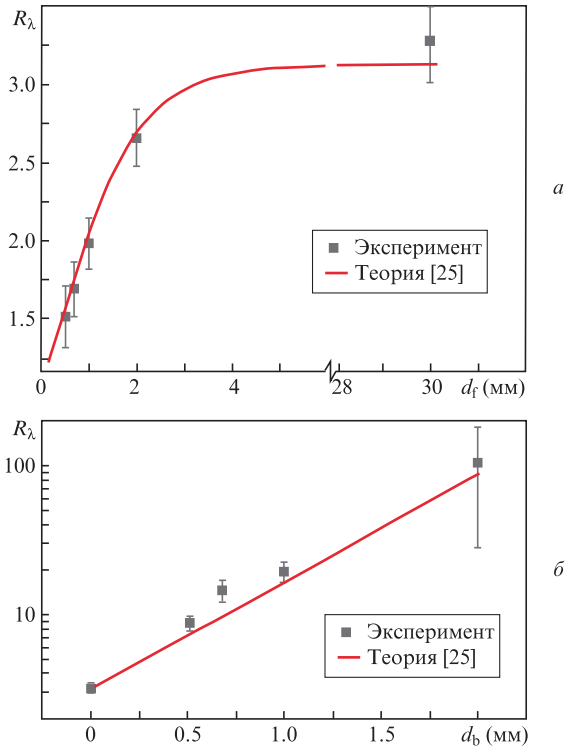

Рис.8. Экспериментальные зависимости отношения нормированных сигналов флуоресценции R_λ, соответствующих длинам волн возбуждения 660 и 405 нм, полученные для двухслойных агаровых фантомов биоткани, имитирующих накопление ФС в организме при поверхностном нанесении (*а*) и внутривенном введении (*б*), от толщины верхнего слоя, и соответствующие аналитические зависимости, полученные с помощью модели, представленной в работе [25].

ных в работе [25] аналитических моделей, для случаев содержания флуорофора в верхнем или нижнем слое имитирующей биоткань среды и оптических характеристик биотканей, приведенных на рис.5. Получаемое из экспериментальных данных отношение R_λ было дополнительно откалибровано на соотношение пиков поглощения флуорофора, полученное с помощью регистрации флуоресцентных изображений тест-объекта, который представлял собой тонкий слой высохшего ФС, нанесённого на чёрную подложку. Асимптотическое насыщение рассматриваемой величины R_λ для случая, имитирующего поверхностное нанесение ФС (рис.8,*а*), аналогичное зависимостям для самих сигналов (см. рис.7,*а*), объясняется ограниченной глубиной зондирования метода флуоресцентного имиджинга, когда изменение содержания флуорофора на бóльших глубинах не оказывает влияния на измеряемую величину сигнала флуоресценции. Экспоненциальное возрастание величины R_λ для случая, имитирующего внутривенное введение ФС (рис.8,*б*), объясняется экспоненциальным затуханием возбуждающего излучения на обеих длинах волн, причём для длины волны 405 нм коэффициент ослабления существенно больше. Все наблюдаемые зависимости качественно повторяют зависимости, полученные в работе [25] для других значений оптических характеристик фантома.

4. Заключение

В настоящей работе предложен простой и экономически эффективный подход к изготовлению агаровых фантомов, имитирующих оптические свойства биоткани до и после введения ФС хлоринового ряда. Флуоресцентные свойства фантомов и различия в спектрах поглощения определяются исключительно наличием ФС, а не автофлуоресценцией отдельных компонентов фантома. Влияние ФС на спектр транспортного коэффициента рассеяния является несущественным. Для поддержания стабильности фантомов следует хранить их в условиях, препятствующих высыханию (например, в холодильной камере и в пищевой плёнке).

Предложенный подход позволяет создавать многослойные фантомы биоткани, имитирующие различные способы введения ФС в организм, что является важным при проведении модельных экспериментов по флуоресцентному имиджингу для задач планирования и контроля ФДТ с использованием ФС хлоринового ряда.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 17-15-01264). Авторы благодарны В.В.Перекатовой за помощь в изготовлении фантомов и компании «Ревиксан» за предоставление фотосенсибилизатора для эксперимента.

1. Diao S., Blackburn J.L., et al. *Angew. Chem.*, **127** (49), 14971 (2015).
2. Kim C., Song K.H., Gao F., Wang L.V. *Radiology*, **255** (2), 442 (2010).
3. Canpolat M., Mourant J.R. *Appl. Opt.*, **39** (34), 6508 (2000).
4. Kim C., Garcia-Uribe A., et al. *Proc. SPIE*, **6870**, 68700M (2008).
5. Lepore M., Delfino I. *Open Biotechnol. J.*, **13** (1), 163 (2019).
6. Di Ninni P., Martelli F., Zaccanti G. *Phys. Med. Biol.*, **56** (2), 21 (2010).
7. Krainov A., Mokeeva A., et al. *Opt. Spectrosc.*, **115** (2), 193 (2013).
8. Khilov A., Kirillin M., Loginova D., Turchin I. *Laser Phys. Lett.*, **15** (12), 126202 (2018).
9. Di Ninni P., Bérubé-Lauzière Y., Mercatelli L., Sani E., Martelli F. *Appl. Opt.*, **51** (30), 7176 (2012).
10. Waterworth M., Tarte B., Joblin A., van Doorn T., Niesler H. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, **18** (1), 39 (1995).
11. Royston D.D., Poston R.S., Prahl S.A. *J. Biomed. Opt.*, **1** (1), 110 (1996).
12. Madsen S.J., Patterson M.S., Wilson B.C. *Phys. Med. Biol.*, **37** (4), 985 (1992).
13. Di Ninni P., Martelli F., Zaccanti G. *Opt. Express*, **18** (26), 26854 (2010).
14. Логинова Д.А., Сергеева Е.А., Крайнов А.Д. и др. *Квантовая электроника*, **46** (6), 528 (2016) [*Quantum Electron.*, **46** (6), 528 (2016)].
15. Spinelli L., Botwicz M., Zolek N., Kacprzak M., Milej D., Sawosz P., Liebert A., Weigel U., Durduran T., Foschum F. *Biomed. Opt. Express*, **5** (7), 2037 (2014).
16. Mustari A., Izumi Nishidate M., Wares A., Maeda T., Kawauchi S., Sato S., Sato M., Aizu Y. *J. Vis. Exp.*, **138**, 57578 (2018).
17. Ntombela L., Adeleye B., Chetty N. *Heliyon*, **6** (3), e03602 (2020).
18. Lamouche G., Kennedy B.F., Kennedy K.M., Bisaillon C.-E., Curatolo A., Campbell G., et al. *Biomed. Opt. Express*, **3** (6), 1381 (2012).
19. Шуплецов В.В., Жеребцов Е.А., Дрёмин В.В. и др. *Квантовая электроника*, **51** (2), 118 (2021) [*Quantum Electron.*, **51** (2), 118 (2021)].
20. Spikes J.D. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **6** (3), 259 (1990).
21. Ol'shevskaya V.A., Nikitina R.G., Savchenko A.N., Malshakova M.V., Vinogradov A.M., Golovina G.V., Belykh D.V., Kutchin A.V., Kaplan M.A., Kalinin V.N. *Bioorg. Med. Chem.*, **17** (3), 1297 (2009).
22. Kirillin M., Kurakina D., Khilov A., Orlova A., Shakhova M., Orlinskaya N., Sergeeva E. *Biomed. Opt. Express*, **12** (2), 872 (2021).
23. Kurakina D., Khilov A., Shakhova M., Orlinskaya N., Sergeeva E., Meller A., Turchin I., Kirillin M. *J. Biomed. Opt.*, **25** (6), 063804 (2019).
24. Kono T., Yamada J. *Int. J. Thermophys.*, **40**, 51 (2019).
25. Kirillin M., Khilov A., Kurakina D., Orlova A., Perekatova V., Shishkova V., Malygina A., et al. *Cancers*, **13** (22), 5807 (2021).
26. Zabotnov S.V., Skobelkina A.V., et al. *Sensors*, **20** (17), 4874 (2020).
27. Kleshnin M., Fiks I., et al. *Laser Phys. Lett.*, **12** (11), 115602 (2015).
28. Zonios G., Dimou A., et al. *J. Biomed. Opt.*, **13** (1), 014017 (2008).
29. Meredith P., Sarna T. *Pigment Cell Res.*, **19** (6), 572 (2006).
30. Shakhova M., Loginova D., Meller A., Sapunov D., Orlinskaya N., Shakhov A., et al. *J. Biomed. Opt.*, **23** (9), 091412 (2018).
31. Хилов А.В., Куракина Д.А., Турчин И.В. и др.. *Квантовая электроника*, **49** (1), 63 (2019) [*Quantum Electron.*, **49** (1), 63 (2019)].
32. Хилов А.В., Сергеева Е.А., Куракина Д.А. и др. *Квантовая электроника*, **51** (2), 95 (2021) [*Quantum Electron.*, **51** (2), 95 (2021)].