

Визуализация и количественная оценка пространственного распределения параметров микроциркуляции в ходе фотодинамической терапии кожи

© А.В. Гурылева¹, Т.Г. Гришачева², А.С. Мачихин¹, Д.А. Зиганурова^{1,3}, А.С. Беляева¹, А.А. Золотухина¹, С.Г. Чефу², П.В. Лужнов³, Н.Н. Петрищев²

¹ НТЦ УП РАН,
117342 Москва, Россия

² ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,
197046 Санкт-Петербург, Россия

³ МГТУ им. Н.Э. Баумана,
105005 Москва, Россия

e-mail: guryleva.av@ntcup.ru

Поступила в редакцию 01.02.2025 г.

В окончательной редакции 10.02.2025 г.

Принята к публикации 07.04.2025 г.

Перспективным и малоинвазивным методом лечения широкого круга кожных заболеваний является фотодинамическая терапия. Для определения оптимальных протоколов фотодинамической терапии и контроля ее эффективности рассмотрена возможность визуализации и количественной оценки параметров микроциркуляции крови одновременно в опухоли и в окружающих ее тканях в ходе фотодинамической терапии методом фотоплетизмографии. Разработаны и описаны экспериментальный стенд, протокол проведения исследования и алгоритмы цифровой обработки данных. На модельном животном продемонстрирована возможность получения пространственного распределения изменений интенсивности рассеяния электромагнитного излучения и параметров пульсовой волны, связанных с кровенаполнением и оксигенацией тканей. Продемонстрированы временные зависимости отдельных параметров микроциркуляции крови в здоровых и опухолевых тканях в ходе фотодинамического воздействия и в период восстановления. Описаны ограничения предложенного подхода и пути их преодоления, направленные на повышение качества измерений.

Ключевые слова: биофотоника, неинвазивная диагностика, фотодинамическая терапия, фотоплетизмография, цифровая обработка изображений.

DOI: 10.61011/OS.2025.05.60792.29-25

1. Введение

Кожные заболевания встречаются почти у трети населения Земли и остаются четвертой по распространенности причиной инвалидности пациентов в мире [1,2]. Клинически востребованным и наиболее перспективным методом лечения таких заболеваний считается фотодинамическая терапия (ФДТ), отличающаяся значительным лечебным и косметическим эффектом в сочетании с малой инвазивностью, высокой селективностью к патологическим тканям и практически полным отсутствием побочных эффектов [3,4]. Процедура ФДТ включает введение пациенту фотосенсибилизатора (ФС) — светопоглощающего соединения, накапливающегося преимущественно в атипичных клетках-мишенях, и его последующую фотоактивацию (ФА), заключающуюся в облучении патологической области и окружающих ее здоровых тканей излучением определенного спектрального состава [5].

Для определения оптимальных протоколов проведения ФДТ и контроля эффективности лечения в клинической практике требуется проведение комплексной количественной оценки реакции тканей на фотодинамиче-

ское воздействие [6–8]. В большинстве протоколов ФДТ наибольший вклад в лечебный эффект дает воздействие на сосудистую сеть [9,10], поэтому изучение реакции микроциркуляторного русла на фотодинамическое воздействие на всех его этапах процедуры является наиболее надежным и информативным подходом к оценке результата ФДТ.

Широко применяемые контактные приборы на основе методов лазерной [11] и ультразвуковой [12] доплеровской флоуметрии отличаются простотой проведения исследования, однако требуют контроля усилия и расположения датчика. К наиболее информативным методам визуализации характеристик микроциркуляторного русла при ФДТ можно отнести оптическую когерентную томографию/ангиографию [13], магнитно-резонансную томографию [14], конфокальную микроскопию [15], фотоакустическую микроскопию [16], двухфотонную микроскопию [17]. Для реализации этих методов, как правило, необходимо дорогостоящее оборудование и значительные вычислительные мощности, что затрудняет их широкое внедрение в клиническую практику. Кроме того, с их помощью не проводится

мониторинг микроциркуляции крови непосредственно во время фотодинамического воздействия. При этом ранние изменения в работе микроциркуляторного русла оказывают прямое влияние на результат ФДТ [18]. Поэтому анализ микроциркуляции крови в процессе ФДТ может служить источником ценных данных для оценки эффективности протоколов и клинического мониторинга.

Неинвазивный контроль микроциркуляции крови с высоким пространственным и временным разрешением, в том числе в ходе ФДТ, может быть осуществлен с помощью фотоплетизмографии. Этот метод позволяет количественно оценивать перфузию тканей на основе анализа временного периодического сигнала, пропорционального интенсивности отраженного от кожи излучения — фотоплетизмограммы (ФПГ) [19], и используется для получения формы и количественных характеристик пульсовой волны микроциркуляции крови при решении многих биомедицинских задач [20,21]. С помощью фотоплетизмографии осуществляют мониторинг насыщения кислородом, частоты сердечных сокращений и дыхания, артериального давления, сердечного выброса и пр. [20,22,23].

Одним из наиболее информативных способов реализации исследования ткани с помощью фотоплетизмографии является получение и анализ пространственного распределения сигналов ФПГ и ее параметров [24]. В этом случае требуется регистрация набора изображений исследуемой области за некоторый период времени. В зависимости от типа формирующей изображение оптической системы может производиться анализ в различных масштабах. Распространенным подходом является применение фотографического объектива в изображающем канале, что позволяет получать данные об изменениях перфузии в широком поле зрения с пространственным разрешением в пространстве предметов порядка нескольких миллиметров [25,26]. При использовании микроскопа возможен анализ малых участков кожи с большей детализацией, в том числе с визуализацией капиллярной сети исследуемой ткани — видеокапилляроскопия [27–29].

Ранее авторами был разработан стенд для неинвазивного картирования капиллярной сети малых участков кожи в ходе ФДТ с помощью фотоплетизмографии [30]. Целью настоящей работы является исследование применимости метода фотоплетизмографии для визуализации и количественной оценки отдельных параметров микроциркуляции крови одновременно в опухоли и в окружающих условно здоровых участках кожи при ФДТ. Для достижения этой цели оптимизированы экспериментальный стенд и алгоритм обработки получаемых с его помощью данных, апробированы в экспериментальном исследовании на модельном животном и определены их ограничения и перспективы применения.

Материалы и методы

Используемый подход

Предложенный подход основан на фотоплетизмографии — широко используемом методе анализа биологических тканей, который был впервые представлен в [31,32]. Несмотря на совершенствование за последние десятилетия аппаратного обеспечения и алгоритмов цифровой обработки регистрируемой ФПГ, ключевые принципы анализа данных остаются прежними. Зарегистрированный приемником излучения сигнал состоит из нескольких основных компонент, определяемых параметрами тканей, а также пространственных и временных низкочастотных шумов [33,34].

Постоянная или мало изменяющаяся во времени компонента сигнала, часто называемая в литературе DC-компонентой, связана с характеристикой поглощательной способности тканей, таких как кости, жир, мышцы, и общим объемом крови [35]. Изменения интенсивности поглощения излучения, вызванные дыханием и соответствующим изменением оксигенации, часто также относят к этой компоненте [36]. Компоненту, которая характеризует изменения поглощательной способности или характеристик обратного рассеяния излучения внутренними структурами, вызванными сердечной деятельностью, называют AC-компонентой и относят к полезному сигналу — ФПГ [37]. Величина указанных изменений соответствует сложным изменениям ударного объема, эластичности сосудов, трансмурального давления и т.д. [38]. Типичными шумовыми составляющими являются аддитивные темновой шум приемника излучения, пространственная неравномерность чувствительности приемника излучения, абберационные искажения и виньетирование, пространственная и временная неравномерность освещенности и пр. [39].

Конечный вклад различных типов тканей и параметров периферической сосудистой системы в AC- и DC-компоненты определяется спектральным диапазоном используемого излучения, режимом регистрации („на пропускание“ или „на отражение“), локализацией измерения, диагностическим объемом и т.д. [36,40]. Традиционным вариантом реализации можно назвать применение излучения ближнего инфракрасного спектрального диапазона, однако в последние десятилетия развиваются также методы ФПГ с применением подсветки в видимой области спектра, как правило, в зеленой (510–560 nm). Это объясняется тем, что поглощательная способность крови в сине-зеленой области выше, чем в красной и ближней инфракрасной. При этом излучение зеленой области имеет большую глубину проникновения, чем синей [41,42]. Такие особенности приводят к увеличению глубины модуляции рассеянного внутренними структурами кожи излучения в зеленой области [43,44]. Показано, что для такой области характерна меньшая чувствительность к артефактам локальных и глобальных смещений исследуемой области в кадре [45].

Основным недостатком применения излучения данной области спектра является меньшая глубина проникновения в ткани (0.4–0.9 mm [42,46]), соответствующая залеганию капиллярной сети, отличающейся малой или отсутствующей периодичностью колебаний ее наполнения кровью в течение сердечного цикла [47]. Однако в ряде исследований отмечается схожесть результатов, полученных в ближней инфракрасной и зеленой областях [48]. В работах [47,49] в качестве объяснения возможности проведения фотоплетизмографии и получения пульсовой волны в зеленой области спектра приводится деформация тканей и изменение плотности капилляров при изменении трансмурального артериального давления в более глубоких слоях кожи. Другие работы демонстрируют успешное применения дистанционной регистрации пространственного распределения параметров ФПГ при работе с излучением зеленой области спектра [24,25,50].

При описании микроциркуляции крови с помощью фотоплетизмографии чаще всего используют АС-компоненту и проводят анализ и при необходимости картирование ее параметров: амплитуды и ширины пульсовой волны, извлекаемой из АС-компоненты, интервалов между систолическими и диастолическими пиками соседних импульсов и т.д. [19,20,50]. Одним из подходов к количественному описанию амплитуды ФПГ за определенный период является расчет среднеквадратического отклонения (СО) сигнала ФПГ, пропорционального его амплитуде [26]. Так как выбросы в сигнале ФПГ не являются полезным сигналом и почти отсутствуют ввиду малых смещений области исследования в поле зрения при практически неподвижном объекте, среднее отклонение может быть заменено стандартным отклонением [51]. В настоящем исследовании предлагается осуществить картирование СО ФПГ (PPGSTD) в области опухоли и окружающих здоровых тканей.

Меланин в эпидермисе и гемоглобин в дерме вносят основной вклад в поглощение света верхними слоями кожи [52]. Несмотря на малые различия спектров поглощения окси- и дезоксигемоглобина в зеленой области спектра [40], показана возможность регистрация низкочастотных колебаний интенсивности рассеянного внутренними структурами кожи излучения, вызванных дыханием, а, значит, изменением оксигенации крови [36, 50,53]. Мы предполагаем, что в ходе ФДТ изменения концентрации различных форм гемоглобина могут так же, как и дыхание, привести к колебаниям DC-компоненты при неизменных прочих свойствах тканей, вносящих вклад в ее значение, а также при фиксированном освещении. Преобразования различных форм кислорода в ходе ФДТ является одним из основных механизмов ее действия [54]. Поэтому для оценки оксигенации в работе предусмотрено картирование изменения DC-компоненты.

Экспериментальное животное

Исследования проводились на базе лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей (протокол № 100_ПФ1_112024/27_270).

В качестве объекта исследования использовали крысу линии Wistar (самец, массой 322 g). Для моделирования опухолевого процесса использовали штамм перевиваемой опухоли — холангиома PC-1. Взвесь опухолевой ткани имплантировали подкожно в области наружной поверхности правого бедра. Через 21 сутки после перевивки объем опухоли составлял 8.71 cm³ (рис. 1, а).

Для фотодинамического воздействия использовали радахлорин (ООО „Рада-фарма“, РФ) в качестве фотосенсибилизатора в дозе 5 mg/kg, который вводили внутривенно за 3 h до фотоактивации в хвостовую вену животного.

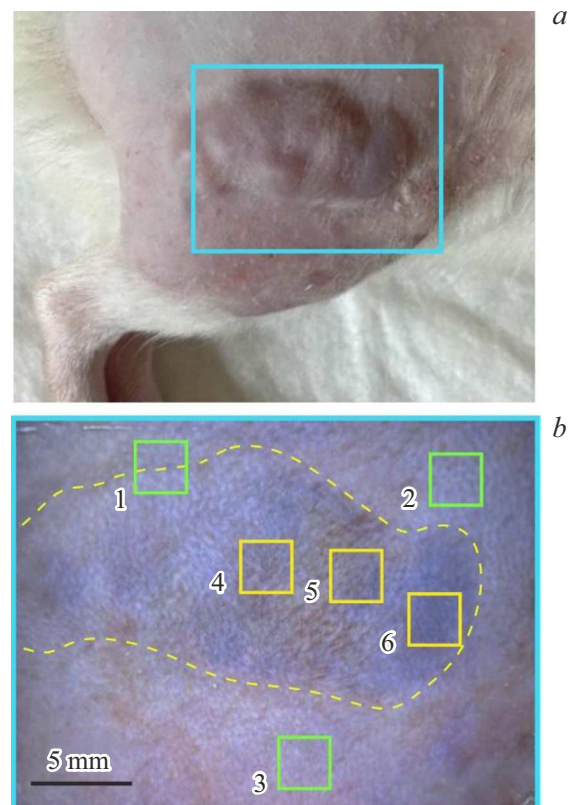


Рис. 1. Холангиома и окружающие ткани: фото (а) и первый кадр последовательности изображений (b) до ФДТ. Голубой квадрат указывает область анализа предложенным методом. Штриховой линией обозначены границы опухоли. Цветные квадраты ограничивают области опухоли (4–6) и окружающих тканей (1–3), использованные для количественной оценки микроциркуляции крови в них.

Перед фотоактивацией животному выполняли наркоз — внутрибрюшинное введение смеси растворов „Золетил 100“ (Virbac, Франция) 87.9 mg/kg+„Ксила“ (Interchemie, Нидерланды) 17.6 mg/kg. Кожу над опухолевым узлом с захватом не менее 1 см вне зоны опухолевого роста механически очищали от шерсти. Крысу размещали на левом боку (опухолевым узлом вверх) на термостатируемом столике ТСАТ-2LV (Physitemp, США) с ректальным датчиком температуры для контроля поддержания постоянной температуры тела в период проведения эксперимента.

Экспериментальная установка

Экспериментальная установка, предназначенная для визуализации и количественной оценки параметров микроциркуляции крови кожных опухолей и окружающих здоровых тканей в ходе ФДТ, имеет осветительный и изображающий канал (рис. 2). Осветительный канал состоял из двух светодиодных источников излучения (LED) (центральная длина волны — 520 nm, ширина функции спектральной яркости на полувысоте — 30 nm), оснащенных коллимирующими линзами С1 для обеспечения равномерной подсветки исследуемой области.

Изображающий канал состоит из объектива (Lens) (фокусное расстояние 18 mm, относительное отверстие 1:4), цифровой цветной камеры (С) (The Imaging Source DFK33UX252, разрешение 2048 × 1535 pix, размер пикселя 3.45 × 3.45 μm, частота кадров до 120 Hz, интерфейс USB 3.0, АЦП 12 bit) и светофильтра (F) (блокировка излучения в спектральном диапазоне выше 570 nm), отсекающего излучение ФА (фотоактивация). Объектив размещался на расстоянии 200 mm от животного и обеспечивал на чувствительной площадке

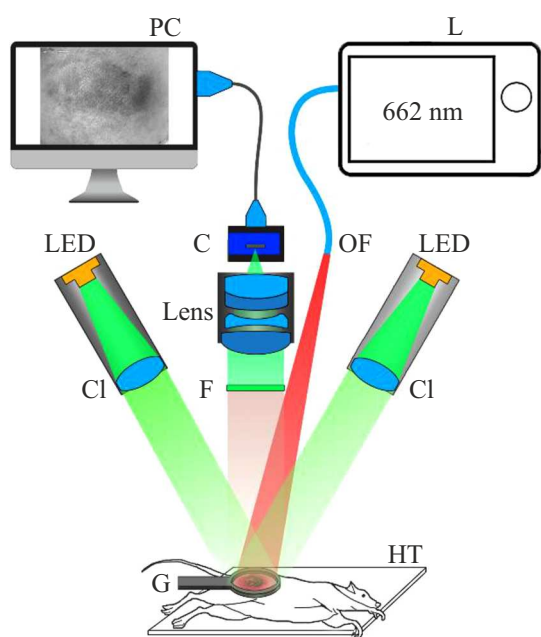


Рис. 2. Схема экспериментальной установки.

видеокамеры с формирование изображение как опухоли, так и окружающих здоровых тканей при фокусировке на бесконечность. Для обеспечения одинаково резкого изображения по всему полю зрения и повышения глубины модуляции сигнала исследуемую область накрывали тонкой стеклянной пластиной (G).

Лазерное излучение ФА передавалось от лазерного аппарата (L) АЛЮД („Алком Медика“, Россия, длина волны 662 nm) на кожу крысы с помощью оптического волокна с микролинзой (OF), закрепленного на изображающем канале и обеспечивающего диаметр пятна излучения ФА на исследуемой ткани 30 mm.

Протокол эксперимента

Предложенные подход и экспериментальная установка апробированы в ходе проведения ФДТ холангиомы. Исследуемая область кожи покрывалась вазелиновым маслом, обеспечивающим просветление и значительное снижение вклада зеркальной составляющей отражательной способности в формирование изображения, и накрывалась стеклянной выравнивающей пластиной. Далее включалась подсветка, проводилась юстировка системы для получения резкого изображения опухоли и окружающих тканей и запись последовательности изображений размером 2048 × 1535 pix с частотой 50 Hz в течение 20 s (рис. 1, b). Данные, полученные в ходе обработки зарегистрированной последовательности, считались физиологической нормой для животного и принимались за опорные.

На следующем этапе осуществлялась ФА в непрерывном режиме в течение 90 s с плотностью мощности 15 mW/cm². Одновременно с началом ФА запускалась запись последовательностей изображений при тех же параметрах. Серии по 20 s записывались в течение 25 min после начала эксперимента.

Обработка данных

Алгоритм обработки представлен на рис. 3. В качестве входных данных использовалась последовательность монохромных изображений опухоли и окружающих здоровых тканей. В ходе обработки были получены два типа карт: изменение DC-компоненты регистрируемого сигнала, пропорциональное изменению интенсивности обратного рассеянного внутренними структурами излучения тканей относительно их исходного состояния (I/I_0), а также пространственное распределение параметра PPGSTD, пропорционального амплитуде пульсовой волны.

На первом этапе обработки осуществлялось усреднение значений интенсивности в блоках 3 × 3 pix для каждого кадра. Несмотря на снижение пространственного разрешения, такой прием является традиционным для изображающей фотоплетизмографии и позволяет устранить высокочастотные пространственные помехи, вызванные аддитивными шумами приемника излучения, и

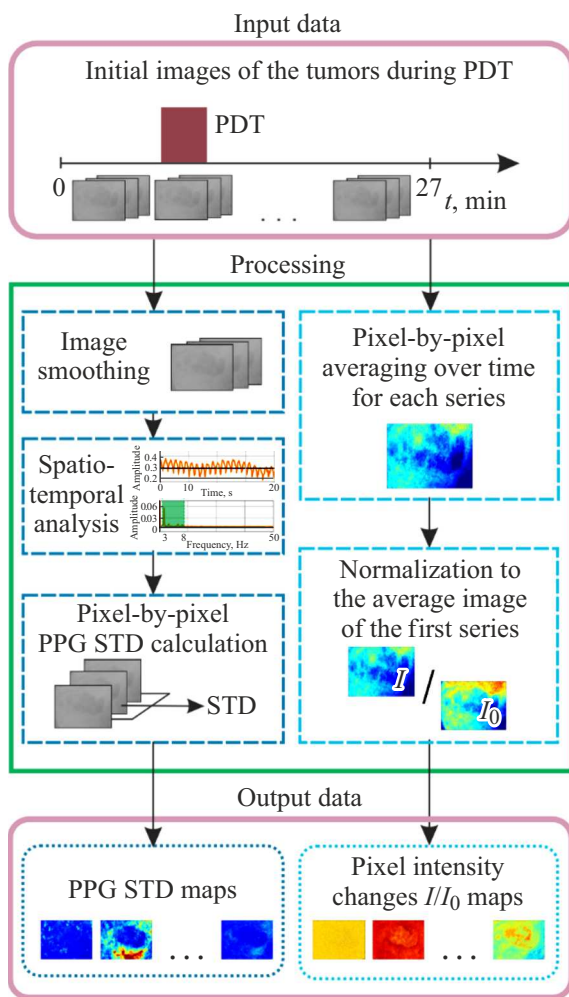


Рис. 3. Основные этапы алгоритма обработки изображений.

повысить отношение сигнал-шум по различным оценкам от единиц до десятков раз, а также снизить требования к вычислительным мощностям [44,55]. Каждому блоку из 9 пикселей, соответствовал сигнал, включающий AC- и DC-компоненты колебаний интенсивности отраженного и рассеянного внутренними структурами кожи излучения, зависящие, как указывалось ранее, в числе прочего от кровенаполнения, вазомоторной активности сосудов, оксигенации тканей и т.д.

Для получения отношения I/I_0 сначала проводилось усреднение сигнала в каждом блоке из 9 пикселей по времени за весь период регистрации кадров отдельной серии. Полученное пространственное распределение интенсивности отраженного и рассеянного излучения для первой серии I_0 отражает исходные, т.е. до проведения ФДТ, оптические свойства тканей в выбранном спектральном диапазоне, а также пространственную неравномерность освещенности. Далее полученные указанным способом усредненные по времени изображения для каждой серии I были попиксельно разделены на I_0 . Предполагалась, что отражательная способность, а также параметры подсветки оставались неизменными

во всех сериях. Поэтому деление на I_0 обеспечило выявление различия в интенсивности рассеяния излучения в относительной мере. При этом устранялось влияние неравномерности освещенности на постоянную составляющую сигнала [50,56].

Синтез карты PPGSTD осуществлялся в ходе пространственно-частотного анализа полученного на первом этапе массива временных сигналов в блоках из 9 пикселей. Для выделения той части сигнала, которая модулируется сердечной деятельностью, проводилась традиционная для цифровой обработки сигналов в фотоплетизмографии частотная фильтрация фурье-спектра временного сигнала отдельного блока аналогично [24,26,57]. Частотный диапазон, соответствующий полезному сигналу, зависит от физиологической нормы частоты сердцебиения животного, и для крыс лежит в диапазоне от 3 до 8 Hz в анестезированном состоянии. Полученный сигнал в каждом блоке представляет собой ФПГ и описывает в относительной мере периодические колебания интенсивности рассеяния излучения внутренними структурами кожи вследствие изменения кровенаполнения исследуемого участка кожи. На следующем этапе обработки для временного сигнала в каждом блоке проводился расчет параметра PPGSTD и далее строилось пространственное распределение PPGSTD для всего изображения. Для устранения влияния неравномерности освещенности рассчитанная карта была разделена на сглаженное фильтром Гаусса изображение равномерной белой пластины аналогично [27,39]. Такие карты PPGSTD были получены для каждой записанной серии изображений.

Результаты и обсуждение

В ходе экспериментального исследования реакции микроциркуляции крови опухоли кожи и прилежащих здоровых тканей на фотодинамическое воздействие были получены карты изменения интенсивности рассеянного исследуемыми тканями излучения I/I_0 и СО ФПГ PPGSTD. Они приведены на рис. 4 для 5 моментов процедуры: до ФА (I), в начале ФА (II), в конце ФА (III), через 6 min (IV) и через 25 min (V) после окончания ФА. В таблице собраны значения I/I_0 и PPGSTD для трех областей внутри опухоли, а также в трех областях окружающих здоровых тканей (рис. 2). Размер области составлял 100×100 pix, что соответствовало порядку 6 mm^2 . Значения в таблице представлены в следующем формате: (среднее значение \pm СО по выбранной области). Значения, соответствующие границам доверительного интервала по уровню 95%, приведены в Приложении (табл. П1).

Большей интенсивности рассеянного исследуемыми тканями излучения соответствуют меньшие кровенаполнение тканей и оксигенация крови [19,20]. В начале ФА интенсивность рассеяния (рис. 4, верхний ряд) увеличивалось (+7%, $p < 0.05$), что могло быть следствием

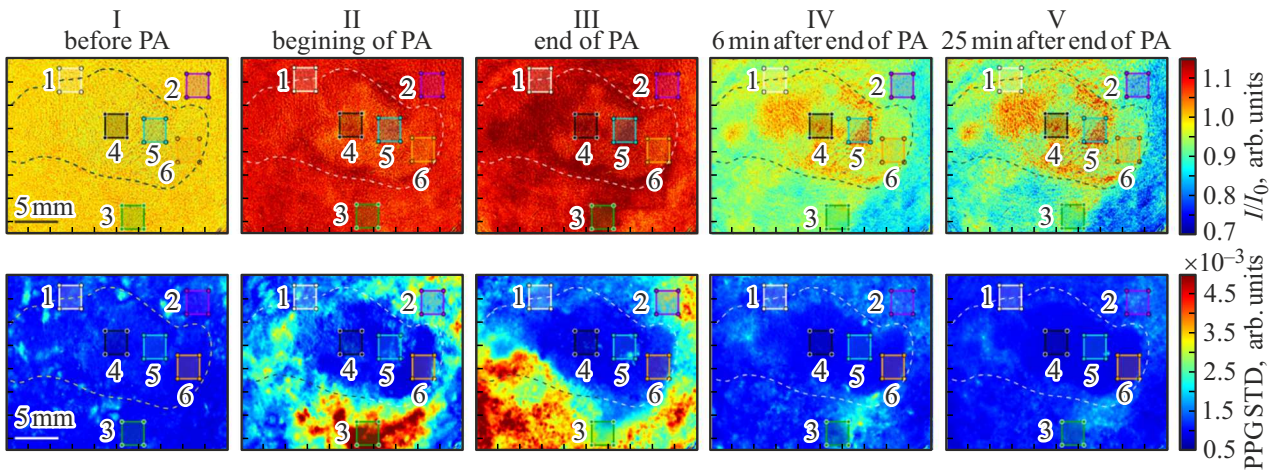


Рис. 4. Карты изменения интенсивности излучения, рассеянного внутренними структурами исследуемых тканей, относительно исходного состояния I/I_0 (верхний ряд) и СО ФПГ PPGSTD (нижний ряд).

Значения изменения интенсивности излучения, рассеянного внутренними структурами исследуемых тканей, относительно исходного состояния тканей I/I_0 и СО ФПГ PPGSTD для нескольких областей в центре и на периферии опухоли и в окружающих тканях

Область		Период				
		I до ФДТ	II в начале ФДТ	III в конце ФДТ	IV 6 минут после окончания ФДТ	V 25 минут после окончания ФДТ
Изменение интенсивности рассеяния I/I_0						
Вне опухоли	1	0.995 ± 0.116	1.063 ± 0.123	1.053 ± 0.131	0.970 ± 0.108	0.941 ± 0.130
	2	0.997 ± 0.115	1.059 ± 0.125	1.055 ± 0.127	0.964 ± 0.105	0.913 ± 0.123
	3	1.001 ± 0.115	1.064 ± 0.125	1.062 ± 0.129	0.948 ± 0.111	0.877 ± 0.136
Внутри опухоли	4	0.994 ± 0.115	1.035 ± 0.126	1.052 ± 0.129	0.987 ± 0.115	1.016 ± 0.138
	5	0.994 ± 0.115	1.044 ± 0.127	1.045 ± 0.131	0.978 ± 0.117	0.979 ± 0.140
	6	0.995 ± 0.115	1.051 ± 0.127	1.046 ± 0.127	0.965 ± 0.110	0.996 ± 0.131
Стандартное отклонение фотоплетизмограммы PPGSTD · 10 ⁻⁴						
Вне опухоли	1	8.20 ± 0.71	12.57 ± 5.81	11.39 ± 2.87	9.60 ± 1.27	8.09 ± 1.18
	2	7.67 ± 0.90	20.33 ± 2.41	23.81 ± 2.78	12.29 ± 1.43	6.29 ± 0.89
	3	6.14 ± 0.96	48.55 ± 1.52	24.38 ± 1.33	11.05 ± 1.13	8.37 ± 1.20
Внутри опухоли	4	7.06 ± 0.82	7.76 ± 0.91	5.73 ± 0.68	5.73 ± 0.67	7.48 ± 1.08
	5	6.50 ± 0.76	7.53 ± 0.93	6.96 ± 0.90	6.96 ± 0.70	7.07 ± 1.05
	6	5.65 ± 0.66	6.55 ± 0.87	7.38 ± 0.90	6.05 ± 0.71	4.57 ± 0.66

снижения оксигенации крови из-за образования высоко-реактивного синглетного кислорода в ходе фотодинамических реакций [58]. Наибольший рост наблюдался при окончании ФДТ на границе опухоли и здоровых тканей и в некоторых участках внутри нее (+8%, $p < 0.05$). В течение 6 min после окончания ФДТ здоровые ткани демонстрировали снижение интенсивности рассеяния. При этом достигнутые значения интенсивности рассеяния оказались ниже таковых для исходных состояния (-5%, $p < 0.05$), что может быть связано с компенсационными восстановительными процессами, зарегистрированными ранее стандартным для анализа ФДТ методом лазерной доплеровской флоуметрии [30]. Их относительно высокая скорость появления обусловлена в том числе низкой плотностью мощностью излучения ФА, и, как следствие, сравнительно малыми и частично обратимыми изменениями тканей [30]. К 25-й минуте тенденция сохранялась (-10%, $p < 0.05$). В области опухоли в первые 6 min минут также обнаружено снижение интенсивности рассеяния относительно значений в момент окончания ФДТ (-2%, $p < 0.05$). При этом после локального минимума через 6 min обнаружено

стрированными ранее стандартным для анализа ФДТ методом лазерной доплеровской флоуметрии [30]. Их относительно высокая скорость появления обусловлена в том числе низкой плотностью мощностью излучения ФА, и, как следствие, сравнительно малыми и частично обратимыми изменениями тканей [30]. К 25-й минуте тенденция сохранялась (-10%, $p < 0.05$). В области опухоли в первые 6 min минут также обнаружено снижение интенсивности рассеяния относительно значений в момент окончания ФДТ (-2%, $p < 0.05$). При этом после локального минимума через 6 min обнаружено

небольшое повышение интенсивности отражения до $\sim +2\%$. Недостижение исходных значений может быть связано с разрушением части сосудистых структур и невозможностью достаточной оксигенации тканей.

Параметр PPGSTD пропорционален амплитуде пульсовой волны и отражает изменение кровенаполнения тканей (рис. 4, нижний ряд). До ФА значения PPGSTD близки для участков кожи внутри и вне опухоли. В опухоли в ходе ФДТ указанный параметр возрастал незначительно ($+2\%$, $p < 0.05$), при этом в окружающих опухоль тканях изменение составило от $+10$ до $+800\%$ в тот же период при $p < 0.05$. Такие тенденции гемодинамики могут объясняться резким увеличением потребности в снабжении кислородом исследуемых тканей и соответствующим увеличением кровенаполнения вследствие повышения плотности сосудов из-за увеличения трансмурального давления в артериолах [47]. Ранее было показано, что при низких значениях плотности мощности излучения ФА (1.35 J/cm^2) для достижения полного стоаза поверхностных капилляров в здоровых тканях требуется около минуты после начала облучения [30]. На основании указанного можно считать, что основной вклад в выявленные изменения PPGSTD здоровых тканей вносят не поверхностные капилляры, а активные капилляры в более глубоких слоях кожи, залегающие при этом не глубже 0.5 mm , т.е. на глубине проникновения диагностического излучения в ткани кожи, а также более глубоко расположенные артериолы, контроль пульсаций которых в зеленом свете возможен в соответствии с моделью формирования сигнала ФПГ [47,49], т.е. за счет наличия упруго-механического взаимодействия глубоких сосудов с дермой. Малые изменения в области опухоли могут объясняться быстрым стоазом сосудов в ней на большую глубину, что препятствовало увеличению ее кровенаполнения.

Представленные результаты демонстрируют потенциальную применимость и полезность использования изображающей фотоплетизмографии для мониторинга ФДТ, однако для их однозначной интерпретации с точки зрения механизмов действия ФДТ и широкого применения требуется преодоление ряда ограничений предложенного метода.

Использование стеклянной пластины приводит к повышению давления на исследуемую область, что может влиять на амплитуды регистрируемой пульсовой волны [59,60]. В работах приводится теоретическое обоснование повышения в несколько раз амплитуды ФПГ при приложении к исследуемому участку малых по величине сил (порядка десятых долей N/cm^2) [47,49]. Такой эффект рассматривается как способ повышения отношения сигнал/шум в задачах дистанционного получения пространственного распределения параметров ФПГ и успешно используется в ряде биомедицинских приложений [29,61–63]. Однако сдавливание тканей может привести к нарушениям их кровоснабжения и возможному искажению результатов измерения. Преодоление указанного ограничения может быть осуществлено

за счет использования кросс-поляризационной схемы подсветки и регистрации, описанной в ряде работ и обеспечивающей повышения качества сигнала за счет снижения вклада в регистрируемый сигнал отраженной от верхних слоев составляющей излучения [64–66].

Определение оптимальной частоты кадров камеры, обеспечивающей надежную регистрацию сигнала при минимальных требованиях к вычислительной мощности и объему памяти компьютера, также может стать одним из направлений будущих исследований. Частота кадров видеокамеры, используемая в настоящем исследовании, позволила получить данные (Приложение, рис. П1), сопоставимые по качеству с сигналами и их фурье-спектрами, представленными в других работах [52,67].

Выбранный диапазон спектра излучения подсветки повышает отношение сигнал/шум регистрируемого сигнала относительно результатов, полученных в красной и синей областях, как было упомянуто выше [43–45], и широко используется в схемах дистанционной регистрации ФПГ [24,25,50]. Однако глубина проникновения, а значит, и диагностический объем при таком подходе меньше, чем при использовании инфракрасной области спектра [40,42]. Кроме того, в зеленой области спектра находятся пики поглощения радахлорина — распространённого фотосенсибилизатора, использованного в настоящем исследовании. Для преодоления указанного ограничения может применяться объединение ближнего инфракрасного и зеленого диапазонов, уже показавшее значимое повышение отношения сигнал/шум регистрируемого сигнала и точности определения параметров тканей на его основе [67–69].

В ходе оптимизации отдельных составляющих стенда необходимо оценить точность и повторяемость обеспечиваемых ими измерений, при этом интерес представляет совместный анализ регистрируемых данных и результатов гистологического исследования тканей аналогично [70], и увеличение количества исследуемых животных.

Предложенный подход позволил оценить отдельные параметры микроциркуляции крови в ходе ФДТ впервые одновременно в опухоли и в окружающих здоровых тканях и имеет значительные перспективы развития при учете указанных выше ограничений. Предложенные типы карт могут применяться для визуализации и описания относительного изменения оксигенации и кровенаполнения тканей, важных для оценки эффективности ФДТ [54]. Их одновременное получение и совместный анализ даст дополнительные возможности для исследования механизмов фотодинамического воздействия на микроциркуляцию. Выбор предпочтительного типа карт предлагается осуществлять в соответствии с конкретной биомедицинской задачей. В дальнейшем представляется полезным их использование для анализа режимов ФА с точки зрения взаимовлияния тканей опухоли и ее окружения при различной динамике истощения активных форм кислорода в импульсном и непрерывном режимах ФА. Планируется оценить реакцию поверхностных

сосудов в опухоли и сравнить с таковой в здоровых тканях при разных режимах ФА. Также представляет интерес мультимодальное исследование параметров микроциркуляции крови в ходе ФДТ с помощью предложенного метода и лазерной доплеровской флоуметрии, флуоресцентной и спекл-контрастной визуализации и т.д. [30,62]. Конечной целью таких исследований является создание устройства, а также определение диагностических параметров и количественных критериев для оценки эффективности ФДТ. Такое устройство необходимо при мониторинге эффективности терапии не только онкологических заболеваний, но и некоторых болезней в урологии [71], офтальмологии [72], стоматологии [73], дерматологии [74] и пр.

Заключение

В настоящем исследовании описаны экспериментальный стенд, протокол измерений и алгоритм обработки данных для визуализации и количественной оценки пространственного распределения параметров ФПП, связанных с отдельными параметрами микроциркуляции крови в ходе ФДТ. Предложенный подход позволил одновременно в опухоли и в окружающих здоровых тканях картировать и проводить анализ изменений отдельных параметров микроциркуляции крови во время фотодинамического воздействия и в период восстановления тканей. Показана возможность определения пространственного распределения СО ФПП и изменений интенсивности рассеяния, обеспечивающих относительную оценку изменения кровенаполнения и оксигенации тканей. Разработанный стенд отличается простотой технической реализации, неинвазивностью и устойчивостью к изменению условий проведения съемки, что делает его подходящим диагностическим инструментом для многих клинических операций. Возможность проведения исследования непосредственно в ходе ФДТ будет способствовать получению новых данных о влиянии фотодинамических реакций на гемодинамику, а также разработке новых протоколов интраоперационного контроля эффективности ФДТ. Описаны ограничения предложенного подхода и пути их преодоления, потенциально способные обеспечивать повышение точности измерений.

Соблюдение этических стандартов

Экспериментальные исследования одобрены комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО „Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова“ Минздрава России и выполнялись в соответствии с директивой ЕС (The European Council Directive (86/609/EEC)) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными.

Благодарности

Результаты работы получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования НТЦ УП РАН [<http://ckp.ntcup.ru>].

Финансирование работы

Исследование выполнено в рамках Государственного задания НТЦ УП РАН (FFNS-2025-0008).

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] D. Seth, K. Cheldize, D. Brown, E. E. Freeman. *Curr. Dermatol. Rep.*, **6** (3), 204–210 (2017). DOI: 10.1007/S13671-017-0192-7/FIGURES/1
- [2] R.J. Hay, N.E. Johns, H.C. Williams, I.W. Bolliger, R.P. Dellavalle, D.J. Margolis, R. Marks, L. Naldi, M.A. Weinstock, S.K. Wulf, C. Michaud, C.J.I. Murray, M. Naghavi. *J. Invest. Dermatol.*, **134** (6), 1527–1534 (2014). DOI: 10.1038/JID.2013.446
- [3] J. Sun, H. Zhao, L. Fu, J. Cui, Y. Yang. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, **16**, 479–498 (2023). DOI: 10.2147/CCID.S401206
- [4] M. Kolarikova, B. Hosikova, H. Dilenko, K. Barton-Tomankova, L. Valkova, R. Bajgar, L. Malina, H. Kolarova. *Med. Res. Rev.*, **43** (4), 717–774 (2023). DOI: 10.1002/MED.21935
- [5] A.G. Niculescu, A.M. Grumezescu. *Appl. Sci.*, **11** (8), 3626 (2021). DOI: 10.3322/CAAC.20114
- [6] J.H. Correia, J.A. Rodrigues, S. Pimenta, T. Dong, Z. Yang. *Pharmaceutics*, **13** (9), 1332 (2021). DOI: 10.3390/PHARMACEUTICS13091332
- [7] I. Makovik, A. Vinokurov, A. Dunaev, E. Rafailov, V. Dremin. *Analyst*, **148** (15), 3559–3564 (2023). DOI: 10.1039/D3AN00587A
- [8] L.G. Astafyeva, G.A. Zaleskaya, V.Y. Plavskii. *Opt. Spectr.*, **112** (4), 642–647 (2012). DOI: 10.1134/S0030400X12040030/METRICS
- [9] P. Agostinis, K. Berg, K.A. Cengel, T.H. Foster, A.W. Girotti, S.O. Gollnick, S.M. Hahn, M.R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B.C. Wilson, J. Golab. *CA Cancer J. Clin.*, **61** (4), 250–281 (2011). DOI: 10.3322/CAAC.20114
- [10] A.L. Maas, S.L. Carter, E.P. Wiley, J. Miller, M. Yuan, G. Yu, A.C. Durham, T.M. Busch. *Cancer Res.*, **72** (8), 2079–2088 (2012). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3744/650274/AM/TUMOR-VASCULAR-MICROENVIRONMENT-DETERMINES
- [11] I. Wang, S. Andersson-Engels, G.E. Nilsson, K. Wardell, K. Svanberg. *British J. Dermatol.*, **136** (2), 184–189 (1997). DOI: 10.1046/J.1365-2133.1997.D01-1166.X
- [12] S. Ohlerth, D. Laluehová, J. Buchholz, M. Roos, H. Walt, B. Kaser-Hotz. *Lasers Surg. Med.*, **38** (3), 229–234 (2006). DOI: 10.1002/LSM.20282

- [13] M.A. Sirotkina, A.A. Moiseev, L.A. Matveev, V.Y. Zaitsev, V.V. Elagin, S.S. Kuznetsov, G.V. Gelikonov, S.Y. Ksenofontov, E.V. Zagaynova, F.I. Feldchtein, N.D. Gladkova, A. Vitkin. *Sci. Rep.*, **9** (1), 1–9 (2019). DOI: 10.1038/s41598-019-43084-y
- [14] J. Zhu, T. Xiao, J. Zhang, H. Che, Y. Shi, X. Shi, J.C.M. Van Hest. *ACS Nano*, **14** (9), 11225–11237 (2020). DOI: 10.1021/ACS.NANO.0C03080/ASSET/IMAGES/LARGE/NN0C03080_0005.JPEG
- [15] M. Khurana, E.H. Moriyama, A. Mariampillai, B.C. Wilson. *J. Biomed. Opt.*, **13** (4), 1 (2008). DOI: 10.1111/PHP.13217
- [16] S.C. Hester, M. Kuriakose, C.D. Nguyen, S. Mallidi. *Photochem. Photobiol.*, **96** (2), 260–279 (2020). DOI: 10.3390/PHARMACEUTICS14020399
- [17] H. Zuhayri, V.V. Nikolaev, T.B. Lepekhina, E.A. Sandykova, N.A. Krivova, Y.V. Kistenev. *Pharmaceutics*, **14** (2), 399 (2022). DOI: 10.3390/PHARMACEUTICS14020399
- [18] T.M. Busch, X. Xing, G. Yu, A. Yodh, E.P. Wileyto, H.W. Wang, T. Durduran, T.C. Zhu, K.K.H. Wang. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **8** (12), 1683–1693 (2009). DOI: 10.1039/B9PP00004F/METRICS
- [19] J. Allen. *Physiol. Meas.*, **28** (3), R1 (2007). DOI: 10.1088/0967-3334/28/3/R01
- [20] J. Park, H.S. Seok, S.S. Kim, H. Shin. *Front. Physiol.*, **12**, 2511 (2022). DOI: 10.3389/FPHYS.2021.808451/BIBTEX
- [21] V.A. Kashchenko, A.A. Kamshilin, V.V. Zaitsev, R.V. Pavlov, A.A. Bogatkov, A.V. Lodigin, O.B. Guschina, N.A. Boyko. *Khirurgiia (Sofia)*, **9**, 33–42 (2023). DOI: 10.17116/HIRURGIA202309233
- [22] A.A. Garanin, V.S. Rogova, P.S. Ivanchina, E.O. Tolkacheva. *Reg. blood circ. microcirc.*, **22** (4), 11–16 (2023). DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-11-16
- [23] M. Elgendi, Y. Liang, R. Ward. *Diseases*, **6** (1), 20 (2018). DOI: 10.3390/DISEASES6010020
- [24] M. Kumar, J.W. Suliburk, A. Veeraraghavan, A. Sabharwal. *Sci. Rep.*, **10** (1), 1–17 (2020). DOI: 10.1038/s41598-020-61576-0
- [25] O.V. Mamontov, A.V. Shcherbinin, R.V. Romashko, A.A. Kamshilin. *Appl. Sci.*, **10** (18), 6192 (2020). DOI: 10.3390/APP10186192
- [26] A.A. Kamshilin, V.V. Zaytsev, A.V. Lodygin, V.A. Kashchenko. *Sci. Rep.*, **12** (1), 1–9 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-05080-7
- [27] A.S. Machikhin, M.V. Volkov, D.D. Khokhlov, E.D. Lovchikova, A.V. Potemkin, I.V. Danilycheva, I.V. Dorofeeva, A.E. Shulzhenko. *Biomed. Opt. Express*, **12** (8), 4627–4636 (2021). DOI: 10.1364/BOE.420786
- [28] A.V. Guryleva, A.S. Machikhin, D.D. Khokhlov, M.V. Volkov, V.I. Bukova, M.O. Sharipova, E.V. Orlova, L.M. Smirnova. *Proc. SPIE*, **12147**, 262 (2022). DOI: 10.1117/12.2621479
- [29] A. Guryleva, A. Machikhin, E. Orlova, E. Kulikova, M. Volkov, G. Gabrielian, L. Smirnova, M. Sekacheva, O. Olisova, E. Rudenko, O. Lobanova, V. Smolyannikova, T. Demura. *J. Biophoton.*, e202400242 (2024). DOI: 10.1002/JBIO.202400242
- [30] A.V. Guryleva, A.S. Machikhin, T.G. Grishacheva, N.N. Petrishchev. *Biomed. Photonics*, **12** (2), 16–23 (2023). DOI: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-16-23
- [31] K. Matthes, W. Hauss. *Klin. Wochenschr.*, **17** (35), 1211–1213 (1938). DOI: 10.1007/BF01778576/METRICS
- [32] A.B. Hertzman. *Am. J. Physiol.*, **124** (2), 328–340 (1938). DOI: 10.1152/AJPLEGACY.1938.124.2.328
- [33] T. Tamura, Y. Maeda, M. Sekine, M. Yoshida. *Electronics*, **3** (2), 282–302 (2014). DOI: 10.3390/ELECTRONICS3020282
- [34] Y. Maeda, M. Sekine, T. Tamura. *J. Med. Syst.*, **35** (5), 969–976 (2011). DOI: 10.1007/S10916-010-9505-0/TABLES/3
- [35] A.A. Alian, K.H. Shelley. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, **28** (4), 395–406 (2014). DOI: 10.1016/J.BPA.2014.08.006
- [36] J. Fine, K.L. Branan, A.J. Rodriguez, T. Boonya-Ananta, A. Ajmal, J.C. Ramella-Roman, M.J. McShane, G.L. Coté. *Biosensors*, **11** (4), 126 (2021). DOI: 10.3390/BIOS11040126
- [37] H.W. Loh, S. Xu, O. Faust, C.P. Ooi, P.D. Barua, S. Chakraborty, R.S. Tan, F. Molinari, U.R. Acharya. *Comput. Meth. Progr. Biomed.*, **216**, 106677 (2022). DOI: 10.1016/J.CMPB.2022.106677
- [38] J. Spigulis. *Appl. Opt.*, **44** (10), 1850–1857 (2005). DOI: 10.1364/AO.44.001850
- [39] A. Guryleva, D. Fomina, M. Volkov, S. Serdoteckova, I. Danilycheva. *WECONF–Conf. Proc.*, (2023). DOI: 10.1109/WECONF57201.2023.10147961
- [40] V. Dremin, E. Zherebtsov, A. Bykov, A. Popov, A. Doronin, I. Meglinski. *Appl. Opt.*, **58** (34), 9398–9405 (2019). DOI: 10.1364/AO.58.009398
- [41] W.G. Zijlstra, A. Buursma, W.P. Meeuwssen-Van Der Roest. *Clin. Chem.*, **37** (9), 1633–1638 (1991). DOI: 10.1093/CLINCHEM/37.9.1633
- [42] A.N. Bashkatov, E.A. Genina, V.I. Kochubey, V.V. Tuchin. *J. Phys. D*, **38** (15), 2543 (2005). DOI: 10.1088/0022-3727/38/15/004
- [43] M.V. Volkov, N.B. Margaryants, A.V. Potemkin, M.A. Volynsky, I.P. Gurov, O.V. Mamontov, A.A. Kamshilin. *Sci. Rep.*, **7** (1), 1–8 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-13552-4
- [44] W. Verkruysse, L.O. Svaasand, J. Stuart Nelson, F.P. Wieringa, F. Mastik, A.F.W. van der Steen. *Opt. Expr.*, **16** (26), 21434–21445 (2008). DOI: 10.1364/OE.16.021434
- [45] J. Lee, K. Matsumura, K.I. Yamakoshi, P. Rolfe, S. Tanaka, T. Yamakoshi. *Proc. IEEE EMBS*, 1724–1727 (2013). DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609852
- [46] R.R. Anderson, J.A. Parrish. *Sci. Photomed.*, **6**, 147–194 (1982). DOI: 10.1007/978-1-4684-8312-3_6
- [47] A.A. Kamshilin, E. Nippolainen, I.S. Sidorov, P.V. Vasilev, N.P. Erofeev, N.P. Podolian, R.V. Romashko. *Sci. Rep.*, **5** (1), 1–9 (2015). DOI: 10.1038/srep10494
- [48] N. Sviridova, T. Zhao, K. Aihara, K. Nakamura, A. Nakano. *Chaos Sol. Fract.*, **116**, 157–165 (2018). DOI: 10.1016/J.CHAOS.2018.09.016
- [49] A.A. Kamshilin, N.B. Margaryants. *Phys. Procedia*, **86**, 72–80 (2017). DOI: 10.1016/J.PHPRO.2017.01.024
- [50] I.S. Sidorov, L. Babayan, M.A. Volynsky, R. Giniatullin, O.V. Mamontov, A.A. Kamshilin. *Biomed. Opt. Expr.*, **7** (12), 5138–5147 (2016). DOI: 10.1364/BOE.7.005138
- [51] S. Gorard. *British J. Ed. Stud.*, **53** (4), 417–430 (2005). DOI: 10.1111/j.1467-8527.2005.00304.x
- [52] S. Xu, L. Sun, G.K. Rohde. *Biomed. Opt. Expr.*, **5** (4), 1124–1135 (2014). DOI: 10.1364/BOE.5.001124
- [53] L.L. Sánchez-Ramos, B. Morales-Cruzado, F.G. Pérez-Gutiérrez. *J. Biomed. Opt.*, **28** (9), 095002 (2023). DOI: 10.1117/1.JBO.28.9.095002
- [54] G. Yu, T. Durduran, C. Zhou, H.W. Wang, M.E. Putt, H.M. Saunders, C.M. Sehgal, E. Glatstein, A.G. Yodh, T.M. Busch. *Clin. Cancer Res.*, **11** (9), 3543–3552 (2005). DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2582

- [55] V.A. Kashchenko, V.V. Zaytsev, V.A. Ratnikov, A.A. Kamshilin. *Biomed. Opt. Expr.*, **13** (7), 3954–3966 (2022). DOI: 10.1364/BOE.462694
- [56] A.S. Machikhin, A.V. Guryleva, V.I. Bukova, D.S. Fomina, G.V. Andrenova. *WE-CONF Conf. Proc.*, (2024). DOI: 10.1109/WECONF61770.2024.10564616
- [57] M. Lai, S.D. van der Stel, H.C. Groen, M. van Gastel, K.F.D. Kuhlmann, T.J.M. Ruers, B.H.W. Hendriks. *J. Imag.*, **8** (4), 94 (2022). DOI: 10.3390/JIMAGING8040094
- [58] T.M. Busch. *Lasers Surg. Med.*, **38** (5), 494–499 (2006). DOI: 10.1002/LSM.20355
- [59] X.F. Teng, Y.T. Zhang. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **54** (8), 1490–1498 (2007). DOI: 10.1109/TBME.2007.900815
- [60] A. Grabovskis, Z. Marcinkevics, O. Rubenis, U. Rubins, V. Lusa. *Photon. Eur.*, **8427**, 104–112 (2012). DOI: 10.1117/12.922649
- [61] M.V. Volkov, A.S. Machikhin, E.D. Lovchikova, D.D. Khokhlov, I.A. Balandin, A.V. Potemkin, V.S. Galanova, I.V. Danilycheva, I.V. Dorofeeva. *Sci. Visual.*, **13** (3), 58–65 (2021). DOI: 10.26583/SV.13.3.06
- [62] V. Dremin, I. Kozlov, M. Volkov, N. Margaryants, A. Potemkin, E. Zherebtsov, A. Dunaev, I. Gurov. *J. Biophoton.*, **12** (6), e201800317 (2019). DOI: 10.1002/JBIO.201800317
- [63] I. Makovik, M. Volkov, L. Eratova, V. Dremin. *Opt. Lett.*, **49** (5), 1137–1140 (2024). DOI: 10.1364/OL.513960
- [64] S. Zaunseder, A. Trumpp, D. Wedekind, H. Malberg. *Biomed. Technik*, **63** (5), 529–535 (2018). DOI: 10.1515/BMT-2017-0119/ASSET/GRAPHIC/J_BMT-2017-0119_FIG_001.JPG
- [65] I.S. Sidorov, M.A. Volynsky, A.A. Kamshilin, J. Henricson, C. Anderson, M.J. Leahy, G.E. Nilsson, F. Sjöberg, T. Wu, V. Blazek, H.J. Schmitt. *Biomed. Opt. Expr.*, **7** (7), 2469–2474 (2016). DOI: 10.1364/BOE.7.002469
- [66] S. Guler, O. Ozturk, A. Golparvar, H. Dogan, M.K. Yapici. *Phys. Eng. Sci. Med.*, **45** (4), 1317–1323 (2022). DOI: 10.1007/S13246-022-01175-7/TABLES/1
- [67] A. Trumpp, J. Lohr, D. Wedekind, M. Schmidt, M. Burghardt, A.R. Heller, H. Malberg, S. Zaunseder. *Biomed. Eng. Online*, **17** (1), 1–19 (2018). DOI: 10.1186/S12938-018-0467-7/FIGURES/9
- [68] A. Moço, W. Verkruysse. *J. Clin. Monit. Comput.*, **35** (1), 123–133 (2021). DOI: 10.1007/S10877-019-00449-Y
- [69] J.P. Sirkkiä, T. Panula, M. Kaisti. *Advanced Science*, **11** (24), 2310022 (2024). DOI: 10.1002/ADVS.202310022
- [70] V.D. Genin, A.B. Bucharskaya, M.Y. Kirillin, D.A. Kurakina, N.A. Navolokin, G.S. Terentyuk, B.N. Khlebtsov, N.G. Khlebtsov, G.N. Maslyakova, V.V. Tuchin, E.A. Genina. *J. Biophoton.*, **17** (4), e202300322 (2024). DOI: 10.1002/JBIO.202300322
- [71] L. Nogueira, A.T. Tracey, R. Alvim, P. Reisz, A. Scherz, J.A. Coleman, K. Kim. *Molecules*, **25** (22), 5417 (2020). DOI: 10.3390/MOLECULES25225417
- [72] M. Mazloumi, L.A. Dalvin, S.H. Abtahi, N. Yavari, A. Yaghy, A. Mashayekhi, J.A. Shields, C.L. Shields. *J. Ophthalmic. Vis. Res.*, **15** (4), 547 (2020). DOI: 10.18502/JOVR.V15I4.7793
- [73] S.A. Mosaddad, P. Mahootchi, Z. Rastegar, B. Abbasi, M. Alam, K. Abbasi, S. Fani-Hanifeh, S. Amookhteh, S. Sadeghi, R.S. Soufdoost, M. Yazdanparast, A. Heboyan, H. Tebyaniyan, G.V.O. Fernandes. *Photobiomod. Photomed. Laser Surg.*, **41** (6), 248–264 (2023). DOI: 10.1089/PHOTOB.2023.0030
- [74] C.A. Morton, R.M. Szeimies, N. Basset-Séguin, P.G. Calzavara-Pinton, Y. Gilaberte, M. Hædersdal, G.F.L. Hofbauer, R.E. Hunger, S. Karrer, S. Piaserico, C. Ulrich, A.M. Wennberg, L.R. Braathen. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **34** (1), 17–29 (2020). DOI: 10.1111/JDV.16044

Приложение

Таблица П1. Значения изменения интенсивности излучения, рассеянного внутренними структурами исследуемых тканей, относительно исходного состояния тканей I/I_0 и СО ФПГ PPGSTD для нескольких областей в центре и на периферии опухоли и в окружающих тканях; приведены среднее значение и верхняя и нижняя граница доверительного интервала (95%) в пределах области

Область	Период										
	I до ФДТ		II в начале ФДТ		III в конце ФДТ		IV 6 минут после окончания ФДТ		V 25 минут после окончания ФДТ		
Изменение интенсивности рассеяния I/I_0											
Вне опухоли	1	0.995	0.995 10	1.062	1.062 70	1.052	1.052 30	0.989	0.989 40	0.95849	0.9581 80
		12	0.995 14		83		1.062 96		53		1.052 77
	2	0.996	0.996 63	1.058	1.058 52	1.054	1.054 64	0.964	0.964 15	0.91327	0.9129 25
		66	0.996 68		62		1.058 73		83		1.054 93
	3	1.000	1.000 48	1.064	1.064 22	1.062	1.061 73	0.947	0.947 18	0.87655	0.8761 22
		52	1.000 56		33		1.064 44		05		1.062 97
Внутри опухоли	4	0.994	0.994 05	1.035	1.034 90	1.052	1.052 09	0.987	0.986 90	1.01649	1.0160 47
		07	0.994 09		13		1.035 36		38		1.052 67
	5	0.993	0.993 82	1.043	1.043 35	1.044	1.044 13	0.977	0.977 23	0.97945	0.9787 46
		85	0.993 88		55		1.043 74		54		1.044 84
	6	0.994	0.994 73	1.051	1.050 90	1.046	1.045 98	0.965	0.964 92	0.99599	0.9957 22
		76	0.994 79		09		1.051 29		24		1.046 50
Стандартное отклонение фотоплетизмограммы PPGSTD · 10 ⁻⁴											
Вне опухоли	1	8.20	8.18	12.57	12.51	11.39	11.35	9.60	9.56	8.09	8.08
			8.22				12.63				11.42
	2	7.67	7.65	20.33	20.26	23.81	23.75	12.29	12.26	6.29	6.26
			7.69				20.39				23.88
	3	6.14	6.13	48.55	48.49	24.38	24.34	11.05	11.03	8.37	8.37
			6.15				48.62				24.42
Внутри опухоли	4	7.06	7.04	7.76	7.74	5.73	5.70	5.73	5.70	7.48	7.47
			7.08				7.79				5.75
	5	6.50	6.49	7.53	7.47	6.96	6.89	6.96	6.89	7.07	7.06
			6.52				7.58				7.03
	6	5.65	5.64	6.55	6.49	7.38	7.34	6.05	6.03	4.57	4.57
			5.66				6.62				7.42

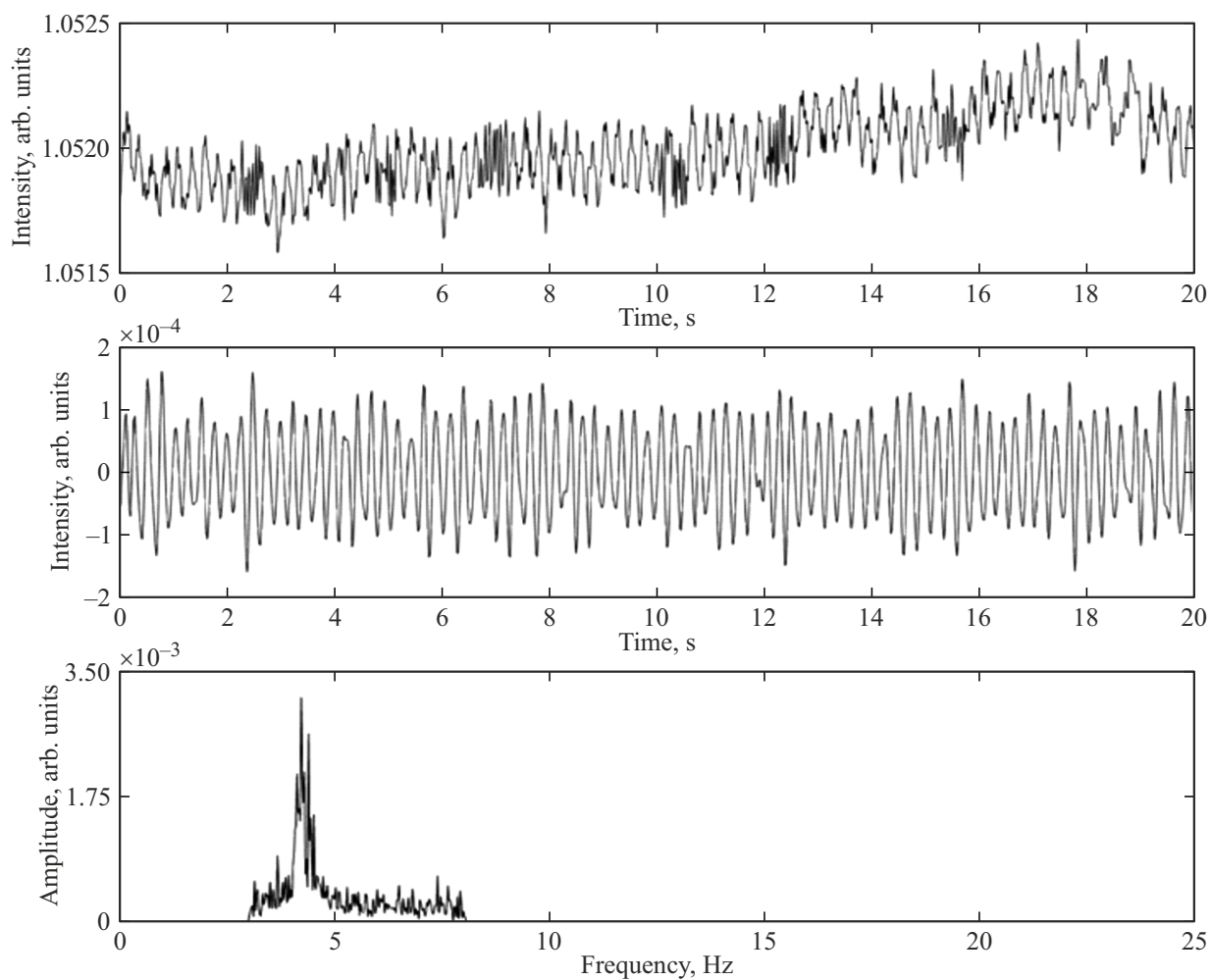


Рис. П1. Примеры зарегистрированного сигнала (верхняя панель), ФПГ (средняя панель) и фурье-спектра ФПГ (нижняя панель), полученных для области 4 в период III (в конце ФА).