

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук»
(ИПФ РАН)

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД
ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПОДГОТОВЛЕННОЙ
НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ (ДИССЕРТАЦИИ)**

**«Распространение света в биотканях применительно к задачам проведения и мониторинга
процедуры фотодинамической терапии»**

Аспирант: Куракина Дария Андреевна

(подпись аспиранта)

Научный руководитель: Кириллин Михаил
Юрьевич, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник

(подпись научного руководителя)

Направление подготовки:
03.06.01 Физика и астрономия

Направленность (профиль) подготовки:
Радиофизика

Форма обучения: очная

Актуальность темы исследования.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это современный неинвазивный терапевтический метод, применяющийся при лечении широкого круга опухолевых и неопухолевых патологий, в основе которого лежат стимулируемые извне цитотоксическое действие, повреждение сосудов опухоли и иммунные реакции. Клинические исследования показали высокую эффективность ФДТ на ранних стадиях онкологических заболеваний, также ФДТ обладает большим потенциалом и в антимикробной терапии при лечении воспалительной патологии различной локализации, являясь альтернативным подходом к инактивации антибиотико-резистентных патогенов. ФДТ широко применяется как в клинической, так и эстетической медицине.

Основными компонентами ФДТ являются свет видимого диапазона, фотосенсибилизатор (ФС) и кислород. Перед процедурой ФС вводится в организм или наносится локально. Ввиду своих особенностей ФС селективно накапливается в тканях с повышенной циркуляторной активностью, в частности, в опухолевых тканях. После нанесения область опухоли облучается светом заданной длины волны видимого диапазона, эффективно поглощаемым молекулами ФС, что на тканевом уровне запускает ряд фотохимических реакций, в результате которых образуется синглетный кислород – основной цитотоксический агент, ответственный за гибель клеток. Синглетный кислород имеет короткое время жизни в биологической среде и, как следствие, малый радиус действия, поэтому описанные разрушения происходят непосредственно в месте расположения молекулы ФС, т.е. в опухолевых тканях. Ввиду высокой селективности накопления ФС в биотканях с патологией, ФДТ отличается минимальной токсичностью для здоровых тканей. Преимуществами ФДТ также являются незначительные системные эффекты, возможность многократного повторения процедуры, отсутствие механизмов первичной и приобретенной резистентности. Активация молекул ФС также может приводить к переизлучению флуоресцентных фотонов, что делает ФС не только терапевтическими агентами, но и флуоресцентными маркерами. Данный аспект открывает возможности осуществления принципов, так называемой, тераностики, сочетающей в себе диагностику (например, флуоресцентный мониторинг накопления ФС), терапию (фотохимические реакции при ФДТ) и мониторинг эффекта (флуоресцентный мониторинг степени выгорания ФС в течение процедуры ФДТ).

Эффективность фотодинамической реакции зависит от концентрации цитотоксического агента, что в свою очередь зависит от концентрации ФС, доставленной световой энергией, и, в частности, от поглощенной световой дозы. По современным протоколам проведения ФДТ при назначении процедуры определяются только доза ФС и световая доза (световая энергия, доставленная к поверхности биоткани в процессе процедуры). Подбор данных параметров осуществляется эмпирически, без учета таких индивидуальных особенностей как характер проникновения ФС в биоткани и особенности распространения излучения оптического

диапазона в биотканях различной локализации. Таким образом, в рамках существующих тенденций к персонализации медицины индивидуализация схемы проведения процедуры ФДТ на этапе ее планирования является актуальной задачей.

Дополнительные возможности в ФДТ открываются с применением ФС хлоринового ряда, широко применяющегося в России. В спектре поглощения ФС данного типа присутствует два пика, соответствующие длинам волн 402 и 662 нм. Оптические характеристики биотканей на этих длинах волн существенно различаются — показатель поглощения подавляющего большинства биотканей на длине волны 402 нм значительно выше. В связи с этим существует различие в характере распределения поглощенной интенсивности в биоткани для этих двух длин волн, следовательно, различаются и области воздействия. Поэтому существует возможность комбинировать эффекты от воздействия на двух длинах волн, и осуществлять так называемую многоволновую ФДТ.

ФДТ является одним из подходов к лечению опухолей трудных локализаций, например, злокачественных опухолей мозга — глиобластом. Возможности хирургического лечения новообразований данного типа имеют ряд значительных ограничений, связанных с инвазией опухолевых клеток в окружающие нормальные ткани. Класс ФС, являющихся производными бензопорфирина (BPD), продемонстрировал эффективность в ФДТ экспериментальных глиобластом. В настоящее время ведется разработка таргетных наноконструктов, представляющих собой комбинацию ФС, антител для таргетного накопления препарата в опухоли и дополнительного контрастирующего агента для флуоресцентной визуализации. Исследование возможностей флуоресцентного имиджинга при мониторинге ФДТ с применением наноконструктов является актуальной задачей.

Реализация идеи персонализированной медицины в рамках процедуры ФДТ требуют предварительного планирования процедуры. На этапе планирования важно учесть индивидуальные особенности биоткани интересующей локализации, ее оптическую неоднородность, неоднородность распределения в биотканях ФС и особенности распространения света заданной длины волны. Наиболее перспективным подходом к планированию процедуры ФДТ является численное моделирование методом Монте-Карло, позволяющее перед непосредственным проведением процедуры оценить область воздействия при заданных оптических свойствах среды, геометрии образца и режиме проведения процедуры. Полученные модельные изображения в дальнейшем могут быть использованы в клинической практике для предварительной оценки эффективности процедуры ФДТ с последующей корректировкой режимов воздействия.

Перспективным с точки зрения повышения эффективности процедуры ФДТ является применение различных оптических методов диагностики, позволяющих получить дополнительную информацию о распределении ФС в биоткани (флуоресцентный имиджинг) и

параметрах биоткани, например, уровень оксигенации, который характеризует ответ биоткани на процедуру ФДТ (оптическая диффузионная спектроскопия). С точки зрения оптимизации методов диагностики важной является задача определения измерительного объема, которая не может быть решена путем прямых измерений. В рамках численного моделирования методом Монте-Карло конфигураций засветки и приема в оптических методах диагностики существует возможность отслеживания индивидуальных траекторий фотонов, достигших детектора, а в месте с тем и оценки как измерительного объема в флуоресцентном имиджинге (ФИ), так и глубины зондирования в оптической диффузионной спектроскопии (ОДС).

Не менее важным этапом процедуры ФДТ является мониторинг структурного и функционального ответа биоткани на воздействие. Известно множество подходов с использованием различных методов визуализации. В частности, к ним относится оптическая когерентная томография (ОКТ), обеспечивающая неинвазивный контроль морфологических изменений в режиме реального времени. ОКТ ангиография позволяет оценить степень повреждения сосудов, что также может выступать индикатором эффективности процедуры ФДТ и характеризовать функциональный ответ ткани.

Количество исследований различных режимов воздействия на разных длинах волн в ФДТ с ФС хлоринового ряда ограничено. В связи с этим актуальным направлением с точки зрения разработки протоколов процедуры ФДТ с ФС хлоринового ряда является анализ реакции как интактной, так и опухолевой ткани на режимы с различными дозами, а также длинами волн воздействия. По результатам мониторинга структурного и функционального ответа биоткани на процедуру возможно сопоставление различных режимов ФДТ, в частности, одноволнового и двухволнового подходов.

Цель и задачи диссертационной работы

Целью настоящей работы является исследование характера распространения оптического излучения в биотканях применительно к задачам проведения и мониторинга процедуры ФДТ, заключающееся в численном анализе распределения поглощенной световой дозы в зависимости от распределения ФС для разработки подходов к планированию процедуры, оценке измерительного объема в ОДС и ФИ для оптимизации методов оптического имиджинга, применяемых при мониторинге ФДТ, а также сопоставлении эффектов воздействия при ФДТ на различных длинах волн для разработки протоколов процедуры ФДТ.

Для выполнения данной цели в процессе выполнения работы были решены следующие задачи:

1. Разработана платформа для численного моделирования методом Монте-Карло распространения излучения в моделях биологических сред с неоднородным распределением оптических свойств для задач планирования процедуры ФДТ, а также оптимизации оптических

методов диагностики. Для учета индивидуальных особенностей биотканей реализован подход по восстановлению оптических характеристик рассеивающих сред, в том числе биотканей, на основании спектрофотометрических данных.

2. Проведены численные эксперименты в рамках планирования ФДТ с ФС хлоринового ряда по моделированию распределения поглощенной световой дозы для различных моделей распределения ФС и длин волн облучения.

3. Произведена оценка возможностей флуоресцентного мониторинга при ФДТ глиом с применением таргетных наноконструктов, содержащих ФС на основе ВРД.

4. Разработаны подходы к определению измерительного объема в задачах флуоресцентного имиджинга и оптической диффузионной спектроскопии с помощью численного моделирования методом Монте-Карло и проведены численные эксперименты по исследованию зависимости измерительного объема от различных параметров.

5. Сопоставлены различные режимы одноволновой и многоволновой ФДТ в рамках *in vivo* экспериментов с лабораторными животными на интактной и опухолевых тканях.

Научная новизна

1. Впервые проведено численное сравнение величины измерительного объема в флуоресцентном имиджинге для различных моделей введения ФС хлоринового ряда в зависимости от параметров модели и длины волны возбуждения ФС.

2. Впервые проведено численное моделирование флуоресцентного имиджинга при ФДТ модели глиомы, меченой таргетными наноконструктами, для различных параметров модели.

3. Впервые проведено численное исследование спектральной зависимости глубины зондирования в ОДС для расстояний источник-детектор в диапазоне 1,5–7,0 мм на основе моделирования методом Монте Карло в многослойной модели кожи в зависимости от свойств слоев кожи и числовой апертуры детектора.

4. Впервые проведено комплексное исследование различных режимов воздействия на двух длинах волн 405 и 660 нм при ФДТ с ФС хлоринового ряда на интактных и опухолевых тканях. В рамках численного моделирования проведен анализ характера распределения поглощенной световой дозы в биоткани, содержащий ФС хлоринового ряда, на длинах волн 405 и 660 нм для различных моделей распределения ФС в биоткани, описывающие разные способы его введения. В рамках *in vivo* экспериментов на интактной и опухолевой тканях по результатам ОКТ-ангиографии проведено сравнение эффектов воздействия различными режимами при ФДТ с ФС хлоринового ряда, в том числе рассмотрено комбинированное воздействия на двух длинах волн.

Практическая значимость

Разработанные численные методы позволяют на количественном уровне оценить как область воздействия при облучении в рамках ФДТ на разных длинах волн, так и измерительный объем в методах оптического имиджинга, что в дальнейшем может быть использовано для оптимизации режимов воздействия, а также методов мониторинга.

Результаты *in vivo* экспериментов позволяют оценить реакцию интактных тканей на процедуры ФДТ с ФС хлоринового ряда, проводимые как на длине волны 660 нм, так и 405 нм, что важно для антибактериальной ФДТ и антивозрастной ФДТ, а также для прогнозирования реакции нормальных тканей, граничащих с опухолью при противоопухолевой ФДТ. Результаты сравнения различных режимов воздействия при противоопухолевой ФДТ в случаях поверхностного и внутривенного введения демонстрируют эффективность рассмотренных протоколов, что в дальнейшем может быть использовано при назначении процедуры ФДТ.

Положения, выносимые на защиту;

1. В рамках численного эксперимента показано, что для типичных оптических свойств кожи человека объемная плотность поглощенной световой дозы до глубин 0.5 мм выше для длины волны 405 нм по сравнению с 660 нм. Полученный результат имеет значение для проведения процедуры ФДТ с ФС хлоринового ряда, обладающих пиками поглощения на указанных длинах волн.
2. По результатам численного моделирования для модели поверхностного нанесения ФС глубины, характеризующие положение измерительного объема при флуоресцентном имиджинге, изменяются в диапазонах 0.17 – 0.32 мм и 0.17 – 0.59 мм при возбуждении на длинах волн 405 и 660 нм, соответственно, с ростом толщины слоя, содержащего равномерно распределенный ФС, от 0.1 до 2 мм.
3. По результатам численного моделирования глубина зондирования в ОДС для многослойной модели биоткани кожи, содержащей кровенаполненный слой толщиной 0.7 мм, при расстоянии источник - детектор от 1.75 до 7 мм варьируется в диапазоне 1 – 4 мм. Для некоторых глубин залегания кровенаполненного слоя глубина зондирования на длинах волн поглощения гемоглобина в 2 раза меньше, чем в БИК области спектра. Существенное различие в измерительных объемах при зондировании на длинах волн 500 – 600 нм и БИК требует детального анализа при выборе спектрального диапазона для реконструкции параметров крови для минимизации ошибки.
4. Противоопухолевая ФДТ с применением ФС хлоринового ряда на длине волны 660 нм и комбинированное воздействие на двух длинах волн (660 и 405 нм) на примере модели опухоли СТ-26 демонстрируют сравнимую эффективность при лечении опухолей в

случае внутривенного введения ФС, тогда как режимы с использованием синего света (405 нм) обеспечивают более высокую эффективность при местном применении ФС.

Достоверность результатов моделирования и численных экспериментов обусловлена применением признанных методов численного моделирования и подтверждается, когда это возможно, литературными данными. Результаты *in vivo* экспериментов согласуются с результатами гистологических исследований, являющимся золотым стандартом при исследовании изменений в биотканях.

Результаты по теме диссертации опубликованы в реферируемых российских и зарубежных научных журналах, докладывались на международных и всероссийских конференциях.

Апробация результатов

Результаты диссертации изложены в 25 работах автора, из которых 17 статей опубликовано в рецензируемых российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК, и 8 работ в сборниках материалов конференций.

Изложенные в диссертации результаты докладывались на конкурсе молодых ученых ИПФ РАН (2019 г., 2021 г.), Нижегородской сессии молодых ученых (2016 г., 2019 г.) и на Всероссийских и Международных конференциях: Topical Problems of Biophotonics (2015, 2017 и 2019 гг.), Saratov Fall Meeting (2016 – 2020 гг.), International Conference on Advanced Laser Technologies ALT (2018 г.), European Conferences on Biomedical Optics (2019 г.).

Личный вклад автора в проведенные исследования

Основные результаты, представленные в диссертации и вошедшие в работы, получены либо при непосредственном участии автора, либо лично автором. Вклад автора состоял в численной реализации в среде разработки MATLAB Монте-Карло алгоритма распространения излучения в биоткани и адаптации данной реализации для поставленных задач; проведении численных экспериментов в рамках поставленных задач; проведении спектрофотометрических измерений для задач восстановления оптических свойств биотканей; участии в *in vivo* экспериментах по мониторингу различных режимов ФДТ на лабораторных животных и последующей систематизации экспериментальных данных.

Структура и объем диссертации

Научно-квалификационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитируемой литературы и списка публикаций автора по теме диссертации. Общий объем работы – 126 страницы, включая 50 рисунка, 8 таблиц и список литературы из 93 наименований.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **Введении** обоснована актуальность темы, определены цель и задачи диссертационной работы, отмечена научная новизна проведенных исследований, приведены основные положения, выносимые на защиту, замечания о научной и практической ценности, краткое содержание диссертационной работы.

В **Главе 1** представлен обзор литературы по теме ФДТ, в частности, в **разделе 1.1** описаны механизм фотодинамической реакции, применяемые фотосенсибилизаторы и протокол проведения процедуры. Обсуждаются основные подходы к планированию и мониторингу процедуры ФДТ, а также оценке ее эффективности. В **разделе 1.2** акцентируется внимание на оптических методах диагностики применительно к оценке ответа биоткани на процедуру как индикатор эффективности протокола ФДТ. Ввиду необходимости исследования характера распространения оптического излучения в биотканях для задач планирования и мониторинга в **разделе 1.3** приводится теоретический подход к описанию распространению излучения в среде посредством уравнения переноса излучения и обсуждаются приближенные методы его решения. В **разделе 1.4** уделяется внимание численному моделированию методом Монте – Карло, являющегося золотым стандартом в подходах к описанию распространения излучения в средах. В **разделе 1.5** приводится обзор литературы по вопросу моделирования оптических методов диагностики посредством численного моделирования методом Монте-Карло.

В **Главе 2** содержится подробное описание реализованной платформы для численного моделирования методом Монте-Карло распространения излучения в моделях биологических сред, а также результаты численных экспериментов в рамках задачи планирования процедуры ФДТ. В **разделе 2.1** приводится описание особенностей предложенной численной реализации метода Монте-Карло, в то время как в **разделе 2.2** описывается подход к ее адаптации для моделирование таких методов оптической диагностики как флуоресцентный имиджинг и оптическая диффузионный спектроскопия. Ввиду необходимости априорного знания оптических свойств среды для осуществления моделирования в рамках метода Монте-Карло в **разделе 2.3** дано описание подхода восстановления оптических свойств среды на основе спектрофотометрических измерений и таблицы поиска, результат апробации которого приведены в **разделе 2.4**. В **разделе 2.5** представлены результаты по моделированию распределения поглощенной световой дозы в модели биоткани уха кролика при облучении на двух длинах волн (Рисунок 1а). Результаты моделирования сопоставляются с данными гистологического исследования образцов уха кролика после проведения процедуры ФДТ (Рисунок 1б,в), что позволяет продемонстрировать возможности предварительного моделирования методом Монте-Карло.

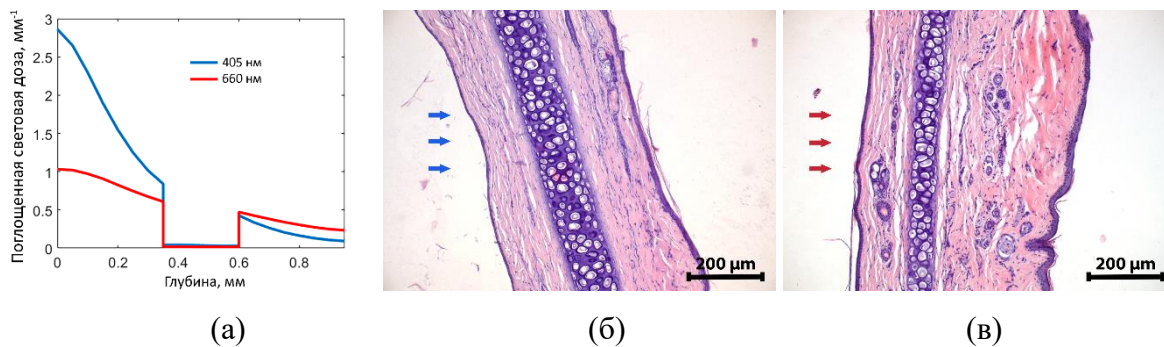


Рисунок 1. а) Распределение поглощенной световой дозы по глубине, полученное в результате Монте Карло моделирования для модели уха кролика, для двух длин волн зондирующего излучения (405 и 660 нм). Гистологические изображения Н&Е уха кролика спустя 1 день после процедуры ФДТ с дозой 50 Дж/см^2 на длине волны б) 405 нм и в) 660 нм. Стрелками на б) и в) отмечена сторона, подверженная облучению.

В разделе 2.6 приводятся результаты численных экспериментов по моделированию распространения оптического излучения в биологических средах для задач планирования процедуры ФДТ с ФС хлоринового ряда на разных длинах волн (405 и 660 нм) для различных моделей распределения ФС в биоткани (Рисунок 2). Продемонстрировано существенное различие в распределении поглощенной световой дозы при зондировании на 405 и 660 нм (Рисунок 3). Проведено сравнение профилей распределения поглощенной дозы с глубиной при различных моделях распределения ФС хлоринового ряда. Отмечается, что для типичных оптических свойств кожи человека объемная плотность поглощенной световой дозы до глубин 0.5 мм выше для длины волны 405 нм, по сравнению с 660 нм.

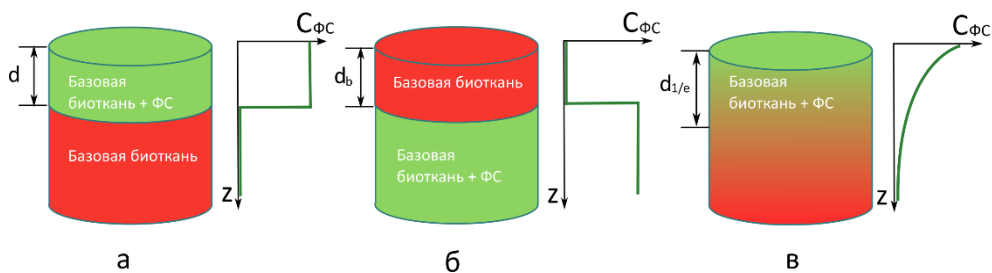


Рисунок 2. Иллюстрация рассмотренных моделей распределения ФС в биоткани.

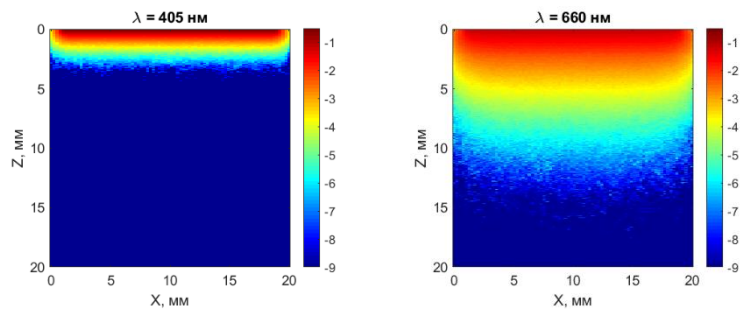


Рисунок 3. Карты распределения поглощенной дозы в среде, содержащей ФС, равномерно распределенный в верхнем слое биоткани (толщиной 2 мм) в логарифмической шкале. Цветовой шкалой отображены величины размерности мм^{-1} .

В разделе 2.7 приводятся результаты моделирования распределения поглощенной дозы в модели глиомы при ФДТ с наноконструкторами для различных глубин залегания опухоли. Приводится оценка возможностей флуоресцентного имиджинга при мониторинге ФДТ глиом с наноконструктами посредством анализа зависимости ширины модельных профилей сигнала флуоресценции на полувысоте от глубины залегания и радиуса сферической опухоли (Рисунок 4). Монотонная зависимость ширины профиля от размеров объекта, меченного таргетными наноконструктами, говорит о потенциальных возможностях флуоресцентного имиджинга получить дополнительную информацию о размере объема при условии наличия информации о глубине залегания.

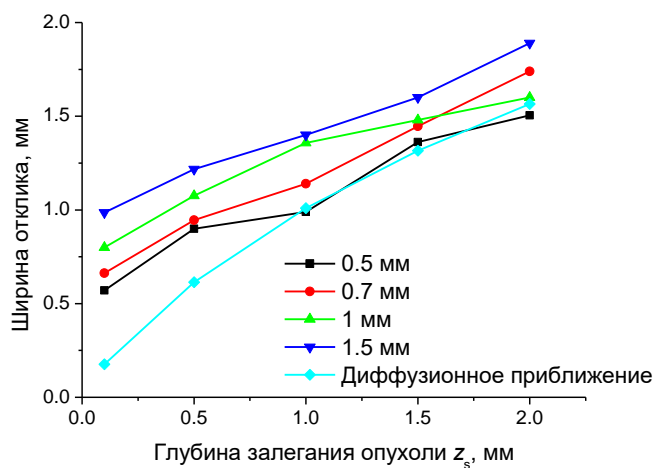


Рисунок 4. Зависимость ширины на полувысоте для центрального сечения флуоресцентного отклика опухоли от глубины залегания для различных радиусов опухоли и решение в диффузионном приближении для точечного источника.

Глава 3 посвящена определению измерительного объема в методах оптической диагностики для задач их оптимизации. В разделе 3.1 представлены результаты численных экспериментов по исследованию зависимости измерительного объема в методе флуоресцентного имиджинга от характера распределения ФС в биоткани. Демонстрируется различие в положении измерительных объемов при воздействии на длинах волн 405 и 660 нм. Для модели

поверхностного нанесения ФС глубины, характеризующие положение измерительного объема при флуоресцентном имиджинге, изменяются в диапазонах 0.17 – 0.32 мм и 0.17 – 0.59 мм при возбуждении на длинах волн 405 и 660 нм, соответственно, с ростом толщины слоя, содержащего равномерно распределенный ФС, от 0.1 до 2 мм.

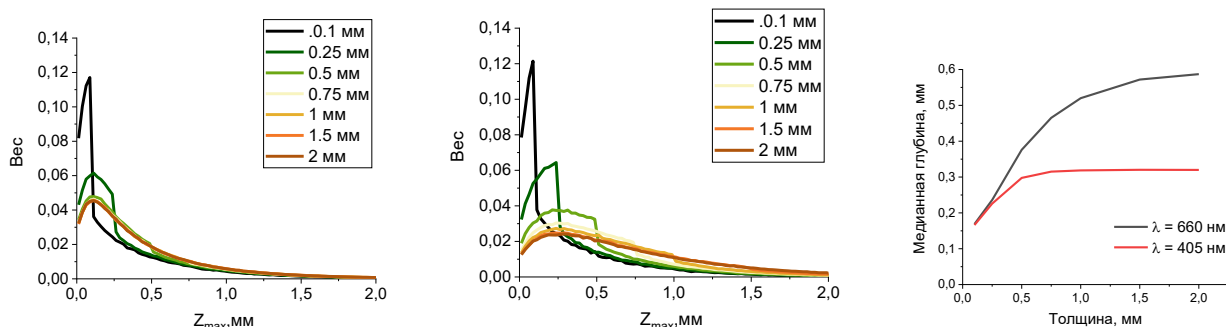


Рисунок 5. Гистограммы распределения весов фотонов по максимальным глубинам для разных толщин верхнего слоя, содержащего равномерно распределенный ФС, и для длин волн возбуждения 405 (а) и 660 (б) нм. Зависимость положения медианной глубины от толщины верхнего слоя, содержащего равномерно распределенный ФС, для различных длин волн возбуждения (в).

В разделе 3.2 приводятся результаты исследования глубины зондирования в методе ОДС в зависимости от параметров модельной биоткани, расстояния источник-детектор и числовой апертуры детектора. Рассмотрена многослойная модель кожи, содержащая кровенаполненный слой толщиной 0.7 мм (Рисунок 6). Показано, что глубина зондирования в ОДС для выбранной модели кожи при расстоянии источник - детектор от 1.75 до 7 мм варьируется в диапазоне 1 – 4 мм (Рисунок 7). Для некоторых глубин залегания кровенаполненного слоя глубина зондирования на длинах волн поглощения гемоглобина в 2 раза меньше, чем в БИК области спектра. Существенное различие в измерительных объемах при зондировании на длинах волн 500 – 600 нм и БИК требует детального анализа при выборе спектрального диапазона для реконструкции параметров крови для минимизации ошибки.

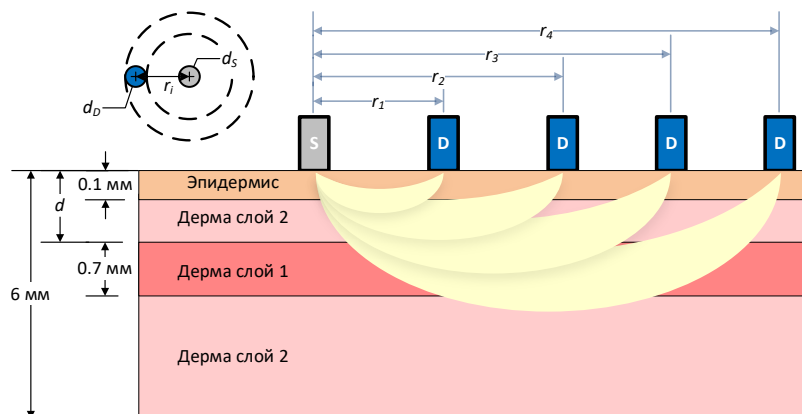


Рисунок 6. Схема геометрии конфигурации источника (S) и детекторов (D), применяемая в МК моделировании, совмещенная со схемой модели биоткани кожи.

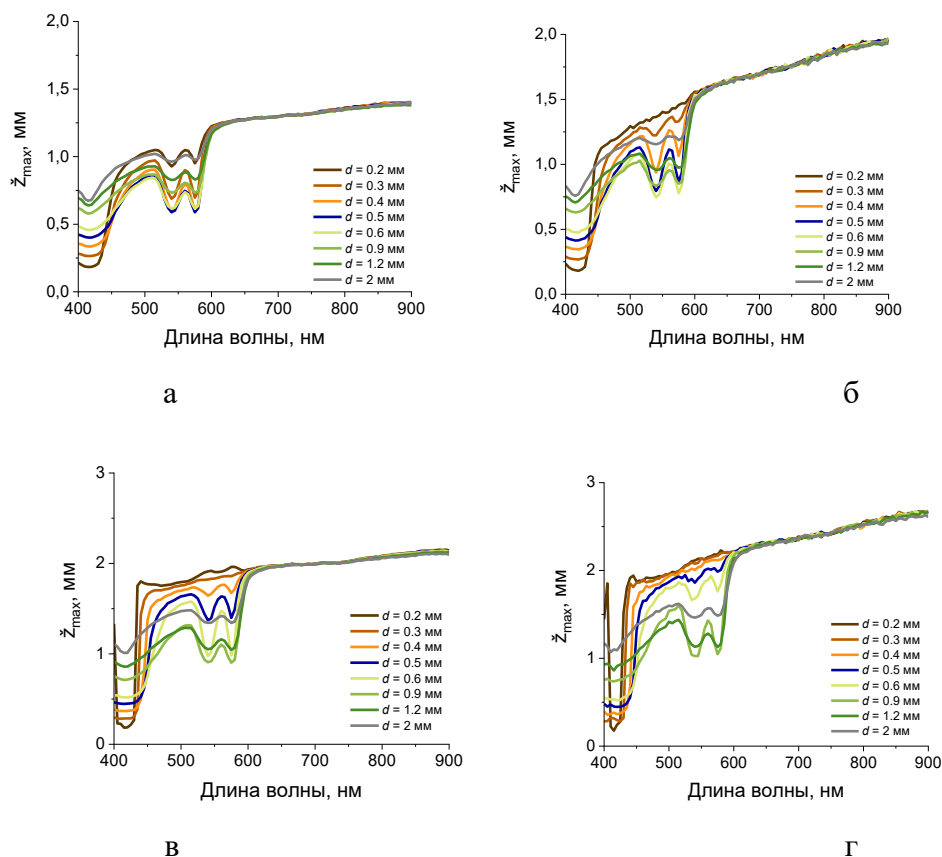


Рисунок 7. Спектральные зависимости положения глубины зондирования \tilde{z}_{max} для различных глубин залегания d кровенаполненного слоя для расстояний источник-детектор ИД = 1,75 мм(а,б) и 3,5 мм (в,г). Значения числовой апертуры $NA = 1$ (а), (в) и $NA = 0.2$ (б), (г).

В **Главе 4** приводятся результаты *in vivo* экспериментов по сопоставлению различных режимов одноволновой и многоволновой ФДТ на лабораторных животных на интактной и опухолевых тканях. Сопоставление произведено на основе анализа структурных и ангиографических ОКТ изображений, полученных до и сразу после процедуры, а также на 1, 4 и 7 сутки. В **разделе 4.1** продемонстрированы возможности метода ОКТ по оценке реакции биоткани на процедуру ФДТ. ОКТ мониторинг позволяет обнаружить структурные изменения, такие как отек, активация лимфатической системы. ОКТ ангиография позволяет зафиксировать нарушение микроциркуляции в результате процедуры. В **главе 4.2** описывается постановка *in vivo* экспериментов на лабораторных животных, выбранные режимы воздействия и экспериментальные установки. В **главе 4.3** приводится сравнение ответа интактной биоткани при ФДТ с ФС хлоринового ряда на двух длинах волн. Отмечается, что световые дозы, доставляемые на длине волны 660 нм, вызывают более слабую тканевую реакцию по сравнению с такими же дозами, доставляемыми только на длине волны 405 нм или комбинацией на двух длинах волн в эквивалентных частях. В **главе 4.4** сопоставляются режимы одноволновой (на длинах волн 405 и 660 нм) и многоволновой противоопухолевой ФДТ при поверхностном и

внутривенном введении ФС хлоринового ряда на моделях опухоли мышинной карциномы толстой кишки СТ26. Режимы на длине волны 660 нм и при комбинированном воздействии демонстрируют сравнительную эффективность при внутривенном введении ФС, а воздействие на длине волны 405 нм обеспечивает более высокую эффективность при поверхностном нанесении. Результаты ОКТ мониторинга как в экспериментах на интактной ткани, так и на опухолевой ткани сопоставляются с результатами гистологического исследования, являющегося золотым стандартом при оценке ответа биоткани на воздействие.

В **Заключении** сформулированы основные результаты, полученные в работе.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Реализована платформа для численного моделирования методом Монте-Карло распространения излучения в моделях биологических сред с возможностью учета их оптических свойств, восстановленных по спектрофотометрическим данным. В платформе реализована возможность моделирования таких оптических методов мониторинга как флуоресцентный имиджинг и оптическая диффузионная спектроскопия для оценки и анализа зависимостей измерительного объема в данных методах диагностики от набора параметров. Для учета индивидуальных особенностей биотканей реализован подход по восстановлению оптических свойств на основе спектрофотометрических данных и таблицы поиска.

2. В рамках численных экспериментов продемонстрировано существенное различие в характере распределения поглощенной световой дозы в биоткани, содержащей ФС, для длин волн 405 и 660 нм, типичных для ФС хлоринового ряда. Показано, что для типичных оптических свойств кожи человека объемная плотность поглощенной световой дозы до глубин 0.5 мм выше для длины волны 405 нм, по сравнению с 660 нм.

3. Проведено моделирование распределения поглощенной дозы в модели глиомы при ФДТ с наноконструкторами для различных глубин залегания опухоли. Показано, что распределение поглощенной дозы в глиоме существенно неоднородно, что необходимо учитывать на этапе планирования процедуры. Отмечается монотонная зависимость ширины флуоресцентного профиля от размеров объекта, меченного таргетными наноконструкциями, говорит о потенциальных возможностях флуоресцентного имиджинга получить дополнительную информацию о размере объема при условии наличия информации о глубине залегания.

4. Проведено численное сравнение величины измерительного объема в флуоресцентном имиджинге для различных моделей введения ФС хлоринового ряда в зависимости от параметров модели и длины волны возбуждения ФС. Демонстрировано различие в положении измерительных объемов при воздействии на длинах волн 405 и 660 нм. Для модели поверхностного нанесения ФС глубины, характеризующие положение измерительного объема при флуоресцентном имиджинге, изменяются в диапазонах 0.17 – 0.32

мм и 0.17 – 0.59 мм при возбуждении на длинах волн 405 и 660 нм, соответственно, с ростом толщины слоя, содержащего равномерно распределенный ФС, от 0.1 до 2 мм.

5. В рамках численных экспериментов было показано, что глубина зондирования в ОДС для многослойной модели биоткани кожи, содержащей кровенаполненный слой толщиной 0.7 мм, при расстоянии источник - детектор от 1.75 до 7 мм варьируется в диапазоне 1 – 4 мм. Для некоторых глубин залегания кровенаполненного слоя глубина зондирования на длинах волн поглощения гемоглобина в 2 раза меньше, чем в БИК области спектра. Существенное различие в измерительных объемах при зондировании на длинах волн 500 – 600 нм и БИК требует детального анализа при выборе спектрального диапазона для реконструкции параметров крови для минимизации ошибки.

6. Показано, что процедуры ФДТ на интактных тканях в рассматриваемых режимах вызывают более слабую реакцию биоткани, проявляющуюся отеком, по сравнению с только облучением без нанесения ФС при тех же световых дозах. Световые дозы, доставляемые на длине волны 660 нм, вызывают более слабую тканевую реакцию по сравнению с такими же дозами, доставляемыми только на длине волны 405 нм или комбинацией на двух длинах волн в эквивалентных частях.

7. Показано, что ФДТ на длине волны 660 нм и комбинированное воздействие на двух длинах волн демонстрируют сравнимую эффективность при лечении опухолей в случае внутривенного введения ФС, тогда как режимы синего света обеспечивают более высокую эффективность при местном применении ФС.

СПИСОК ТРУДОВ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

A1. Д.А. Логинова, Е.А. Сергеева, А.Д. Крайнов, П.Д. Агрба, М.Ю. Кириллин, "Разработка жидких фантомов, моделирующих спектральные характеристики биотканей лабораторной мыши", Квантовая Электроника, 46(6), 528-533 (2016).

A2. D.A. Loginova, E.A. Sergeeva, I.I. Fiks, and M.Yu. Kirillin, "Probing depth in diffuse optical spectroscopy and structured illumination imaging: a Monte Carlo study", J. Biomedical Photonics & Eng, 3(1), 010303 (2017).

A3. Хилов А.В., Логинова Д.А., Сергеева Е.А. Шахова М.А., Меллер А.Е., Турчин И.В. Кириллин М.Ю. "Мониторинг и планирование фотодинамической терапии с использованием двухволнового флюоресцентного имиджинга" Современные технологии в медицине, 9(4), 96-105 (2017).

A4. M. Shakhova, D. Loginova, A. Meller, D. Sapunov, N. Orlinskaya, A. Shakhov, A. Khilov, and M. Kirillin, "Photodynamic therapy with chlorin-based photosensitizer at 405 nm: numerical, morphological and clinical study" Journal of Biomedical Optics, 23, 091412 (2018).

- A5. A.V. Khilov, M.Y. Kirillin, D.A. Loginova, I.V. Turchin, “Estimation of chlorin-based photosensitizer penetration depth prior to photodynamic therapy procedure with dual-wavelength fluorescence imaging,” *Laser Physics Letters* 15 (12), 26202, 2018.
- A6. М.Ю. Кириллин, Д.А. Куракина, В.В. Перекатова, А.Г. Орлова, Е.А. Сергеева, А.В. Хиллов, П.В. Субочев, И.В. Турчин, Ш. Малиди, Т. Хасан, “Комплементарный бимодальный подход к мониторингу фотодинамической терапии глиом с применением таргетных наноконструктов: численное моделирование”, *Квантовая электроника*, 49, № 1 (2019)
- A7. А. В. Хиллов, Д. А. Куракина, И.В.Турчин, М.Ю.Кириллин, «Мониторинг локализации фотосенсибилизаторов хлоринового ряда с помощью двухволнового флуоресцентного имиджинга: численное моделирование», *Квантовая электроника*, 49, № 1 (2019)
- A8. Kurakina, D.; Kirillin, M.; Perekatova, V.; Plekhanov, V.; Orlova, A.; Sergeeva, E.; Khilov, A.; Nerush, A.; Subochev, P.; Mallidi, S.; Turchin, I.; Hasan, T. Towards Bimodal Optical Monitoring of Photodynamic Therapy with Targeted Nanoconstructs: A Phantom Study. *Appl. Sci*, 9, 1918 (2019).
- A9. E. Zherebtsov, V. Dremin, A. Popov, A. Doronin, D. Kurakina, M. Kirillin, I. Meglinski, A. Bykov, «Hyperspectral imaging of human skin aided by artificial neural networks», *Biomedical Optics Express*, 10(7), 3545-3559, (2019).
- A10. D. Kurakina, A. Khilov, M. Shakhova, N. Orlinskaya, E. Sergeeva, A. Meller, I. Turchin, M. Kirillin, “Comparative analysis of single and dual-wavelength photodynamic therapy regimes with chlorin-based photosensitizers: animal study”, *Journal of Biomedical Optics J. Biomed. Opt.* 25(6), 063804 (2020), doi: 10.1117/1.JBO.25.6.063804.
- A11. А.М. Миронычева, М.Ю. Кириллин, А.В. Хиллов, А.Ш. Малыгина, Д.А. Куракина, В.Н. Гутаковская, И.В. Турчин, Н.Ю. Орлинская, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, О.Е. Гаранина, С.В. Гамаюнов “Комбинированное применение двухволнового флуоресцентного мониторинга и бесконтактной термометрии при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи” *СТМ*, 12(3), 47-54 (2020).
- A12. A. V. Khilov, E. A. Sergeeva, D. A. Kurakina, I. V. Turchin, M. Yu. Kirillin, “Analytical model of fluorescence intensity for the estimation of fluorophore localisation in biotissue with dual-wavelength fluorescence imaging,” *Quantum Electronics*, 51(2),95-103, 2021.
- A13. M. Kirillin, D. Kurakina, A. Khilov, A. Orlova, M. Shakhova, N. Orlinskaya, E. Sergeeva, “Red and blue light in antitumor photodynamic therapy with chlorin-based photosensitizers: a comparative animal study assisted by optical imaging modalities,” *Biomedical Optics Express* 12, 872-892, 2021.
- A14. Kirillin M, Khilov A, Kurakina D, Orlova A, Perekatova V, Shishkova V, Malygina A, Mironycheva A, Shlivko I, Gamayunov S, Turchin I, Sergeeva E. Dual-Wavelength Fluorescence Monitoring of Photodynamic Therapy: From Analytical Models to Clinical Studies. *Cancers*. 2021; 13(22):5807.

A15. Turchin, I.; Bano, S.; Kirillin, M.; Orlova, A.; Perekatova, V.; Plekhanov, V.; Sergeeva, E.; Kurakina, D.; Khilov, A.; Kurnikov, A.; Subochev, P.; Shirmanova, M.; Komarova, A.; Yuzhakova, D.; Gavrina, A.; Mallidi, S.; Hasan, T. Combined Fluorescence and Optoacoustic Imaging for Monitoring Treatments against CT26 Tumors with Photoactivatable Liposomes. *Cancers* 2022, 14, 197.

A16. А. В. Хилов, В. А. Шишкова, Е. А. Сергеева, Д. А. Куракина, М. Ю. Кириллин, “Агаровые фантомы биоткани для задач флуоресцентного мониторинга фотодинамической терапии”, *Квантовая электроника*, 52:1 (2022), 63–68.

A17. D. Kurakina, V. Perekatova, E. Sergeeva, A. Kostyuk, I. Turchin and M. Kirillin, "Probing depth in diffuse reflectance spectroscopy of biotissues: a Monte Carlo study," *Laser Phys. Lett.* 19, 2022.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Celli J. P., Spring B. Q., Rizvi I., Evans C. L., Samkoe K. S., Verma S., Pogue B. W., Hasan T. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization // *Chemical reviews*. – 2010. – Т. 110, № 5. – С. 2795-2838.
2. Allison R. R., Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms // *Clin Endosc.* – 2013. – Т. 46, № 1. – С. 24-9.
3. Allison R. R., Moghissi K. Oncologic photodynamic therapy: clinical strategies that modulate mechanisms of action // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 331-41.
4. Baltazar L. M., Ray A., Santos D. A., Cisalpino P. S., Friedman A. J., Nosanchuk J. D. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control fungal infections // *Front Microbiol.* – 2015. – Т. 6. – С. 202.
5. Carrera E. T., Dias H. B., Corbi S. C. T., Marcantonio R. A. C., Bernardi A. C. A., Bagnato V. S., Hamblin M. R., Rastelli A. N. S. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review // *Laser Phys.* – 2016. – Т. 26, № 12.
6. Cieplik F., Deng D., Crielaard W., Buchalla W., Hellwig E., Al-Ahmad A., Maisch T. Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't // *Crit Rev Microbiol.* – 2018. – Т. 44, № 5. – С. 571-589.
7. Kim M., Jung H. Y., Park H. J. Topical PDT in the Treatment of Benign Skin Diseases: Principles and New Applications // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Т. 16, № 10. – С. 23259-78.
8. Wan M. T., Lin J. Y. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2014. – Т. 7. – С. 145-63.
9. Algorri J. F., Ochoa M., Roldan-Varona P., Rodriguez-Cobo L., Lopez-Higuera J. M. Light Technology for Efficient and Effective Photodynamic Therapy: A Critical Review // *Cancers (Basel).* – 2021. – Т. 13, № 14.
10. Abrahamse H., Hamblin M. R. New photosensitizers for photodynamic therapy // *Biochem J.* – 2016. – Т. 473, № 4. – С. 347-64.

11. Biomedical Photonics Handbook. / Vo-Dinh T.: Hoboken, NJ : Taylor and Francis, 2014.
12. Algorri J. F., Ochoa M., Roldan-Varona P., Rodriguez-Cobo L., Lopez-Higuera J. M. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Т. 13, № 17.
13. Gamayunov S. V., Turchin I., Fiks I., Korchagina K., Kleshnin M., Shakhova N. Fluorescence imaging for photodynamic therapy of non-melanoma skin malignancies – A retrospective clinical study // *Photonics & Lasers in Medicine*. – 2016. – Т. 5.
14. Josefsen L. B., Boyle R. W. Unique diagnostic and therapeutic roles of porphyrins and phthalocyanines in photodynamic therapy, imaging and theranostics // *Theranostics*. – 2012. – Т. 2, № 9. – С. 916-66.
15. Wilson B. C., Patterson M. S. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy // *Phys Med Biol*. – 2008. – Т. 53, № 9. – С. R61-109.
16. Salomatina E., Jiang B., Novak J., Yaroslavsky A. N. Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range // *J Biomed Opt*. – 2006. – Т. 11, № 6. – С. 064026.
17. Оптика биологических тканей. / Тучин В. В.: М. Физматлит, 2012.
18. Mallidi S., Watanabe K., Timerman D., Schoenfeld D., Hasan T. Prediction of tumor recurrence and therapy monitoring using ultrasound-guided photoacoustic imaging // *Theranostics*. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 289-301.