

В.В. ДРЁМИН

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПОДХОДОВ К МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

*В работе представлен обзор подходов к моделированию в области оптики биотканей, в частности процессов флуоресценции. Рассмотрено несколько классов моделей, основанных на теории вероятностной миграции фотонов, теории Кубелки-Мунка, теории диффузионного приближения, комбинации различных аналитических методов, а также методе вероятностного моделирования Монте-Карло. Проанализированы их преимущества и недостатки.*

**Ключевые слова:** *оптическая неинвазивная диагностика, флуоресцентная спектроскопия, моделирование, миграция фотонов, теория Кубелки-Мунка, диффузионное приближение, метод Монте-Карло.*

В настоящее время доклинические и клинические исследования показывают, что применение методов диагностики, основанных на регистрации флуоресцентного излучения, может улучшить раннюю диагностику как рака, так и иных деструктивных процессов различных органов [1-3]. Интенсивно развиваются новые конструкции приборов и аналитические инструменты для анализа получаемой диагностической информации. Однако, по-прежнему требуются значительные улучшения технологии для ее крупномасштабного внедрения в клиническую практику. В частности, должны проводиться исследования факторов, сопутствующих флуоресцентным измерениям, разрабатываться новые подходы в анализе получаемых результатов [4-7].

В то время как эмпирический анализ позволяет различать пораженные ткани, во многих случаях с помощью него невозможно установить четкую связь между диагностическим заключением и лежащими в его основе биологическими процессами. Зарегистрированный спектр флуоресценции может быть проанализирован с целью определения спектральных вкладов составляющих компонентов для получения концентрации отдельных флуорофоров. Тем не менее, ткань представляет собой мутную среду, в которой флуоресценция зависит от многих факторов: концентрации флуорофоров, их локализации, рассеяния и поглощения других хромофоров, геометрии зонда возбуждения/сбора и др. Эти эффекты могут искажать форму спектра и регистрируемую интенсивность излучения.

Например, при флуоресцентной спектроскопии двух образцов ткани с одинаковым составом и концентрацией флуорофоров, но с разным объемом крови будут регистрироваться существенно различающиеся спектры из-за поглощающих свойств гемоглобина. Без коррекции измерений точное определение концентрации флуорофора не может быть достигнуто.

Различные экспериментальные подходы были использованы для уменьшения влияния рассеяния и поглощения различных хромофоров на измеренные спектры флуоресценции. Но все они имеют ограничения в части особых условий проведения измерений. В качестве альтернативы для описания флуоресценции могут использоваться математические модели.

Математическое описание характеристик поглощения и рассеяния света может быть проведено двумя способами – с помощью аналитической теории и с помощью теории переноса. Первая основывается на уравнениях Максвелла и является наиболее фундаментальным подходом. Однако его использование ограничено сложностью получения точных аналитических решений. С другой стороны, теория переноса в основном рассматривает перенос фотонов через поглощающие и рассеивающие среды, не основываясь на уравнениях Максвелла. Она имеет эвристический характер и ей не хватает строгости аналитических теорий. Тем не менее, теория переноса широко используется для описания взаимодействий оптического излучения с тканью, и экспериментально подтверждено, что во многих случаях ее прогнозы являются достаточными [8, 9].

Уравнение переноса является интегрально-дифференциальным уравнением лучевой интенсивности и записывается следующим образом:

$$\frac{dL(\vec{r}, \hat{s})}{ds} = -\mu_t(\vec{r}) \cdot L(\vec{r}, \hat{s}) + \mu_s \int_{4\pi} p(\hat{s}, \hat{s}') L(\vec{r}, \hat{s}') d\omega' + S(\vec{r}, \hat{s}), \quad (1)$$

где  $\mu_t = \mu_a + \mu_s$  – полный коэффициент затухания;

$\mu_a$  – коэффициент поглощения, [м<sup>-1</sup>];

$\mu_s$  – коэффициент рассеяния, [м<sup>-1</sup>];

$p(\hat{s}, \hat{s}')$  – фазовая функция или функция рассеяния;

$S(\vec{r}, \hat{s})$  – функция источников,  $\left[ \frac{Вт \cdot ср}{м^3} \right]$ ;

$d\omega'$  – элемент телесного угла вдоль направления единичного вектора  $\hat{s}'$ .

Главная проблема, с которой имеет дело теория переноса, определение диффузной составляющей лучевой интенсивности, так как рассеяние фотонов носит случайных характер. Поэтому применяются различные приближения, в соответствии с которыми доминирующим процессом ослабления света является либо поглощение, либо рассеяние.

Несколько классов приближений были предложены в течение последних 30 лет, в том числе аналитические модели, основанные на теории вероятностной миграции фотонов, теории Кубелки-Мунка, теории диффузионного приближения, а также комбинации различных аналитических методов. Аналитические модели имеют преимущество обеспечения относительно простых формы решения. Однако часто требует определенных граничных условий. Также были использованы различные модификации метода Монте-Карло. Этот подход имеет то преимущество, что способен учитывать произвольную геометрию измерительного зонда, сложную структуру ткани. Вместе с тем этот метод требует относительно высокой вычислительной мощности. Рассмотрим каждый из подходов более подробно.

Теория миграции фотонов представляет собой подход, основанный на модели, которая использует функции распределения для описания взаимодействия фотонов в мутных средах [10, 11]. Этот метод моделирования рассматривает фотоны как частицы, которые испытывают акты поглощения, рассеяния или флуоресцентного взаимодействия. Этот метод отличается от метода Монте-Карло тем, что отдельные пути каждого фотона не моделируются и не записываются. Одним из существенных преимуществ данной модели является то, что она может обеспечить сравнительно простые аналитические выражения для рассеяния, поглощения и эффектов анизотропии. Первоначальное применение в биомедицинской оптике данной модели было в области спектроскопии диффузного отражения [12]. Используя эту модель, оптические свойства,  $\mu_s$  и  $\mu_a$ , можно легко рассчитать на основе измерений отражательной способности. Ву и др. расширил эту модель для описания флуоресценции в видимом диапазоне длин волн, где поглощение гемоглобина и воды не имеет существенного влияния ( $> 500$  нм) [13]. Эта модель впоследствии была модифицирована для широкого диапазона длин волн излучения: 370-700 нм [14, 15]. Путем измерения диффузного отражения и флуоресценции ткани, «чистая» флуоресценция может быть извлечена с помощью этой модели. Этот подход может дать представление, например, о биохимических изменениях, происходящих в процессе злокачественной пролиферации.

Данная модель для описания флуоресценции ограничена тем, что она основывается на предположении, что флуоресценция и диффузное отражение имеют схожие пути фотонов [15]. Это предположение может не выполняться, когда поглощение значительно выше, чем рассеяние ( $\mu_a \gg \mu_s$ ). Модель также может иметь ограничения, когда флуорофоры в измеряемой среде способствуют высокой степени рассеяния и поглощения (например, родамин, триптофан). Дополнительным ограничением является то, что данные модели рассматривают случай однослойной гомогенной среды.

Мюллер и др. экспериментально проверили эту модель на образцах ткани ротовой полости [15, 16]. На рисунке 1 показаны матрицы возбуждения-эмиссии флуоресценции измеренных образцов. На рисунке 1, а виден пик поглощения гемоглобина в области 420 нм.

Рисунок 1, б демонстрирует способность модели компенсировать влияние поглотителя на измеренную флуоресценцию.

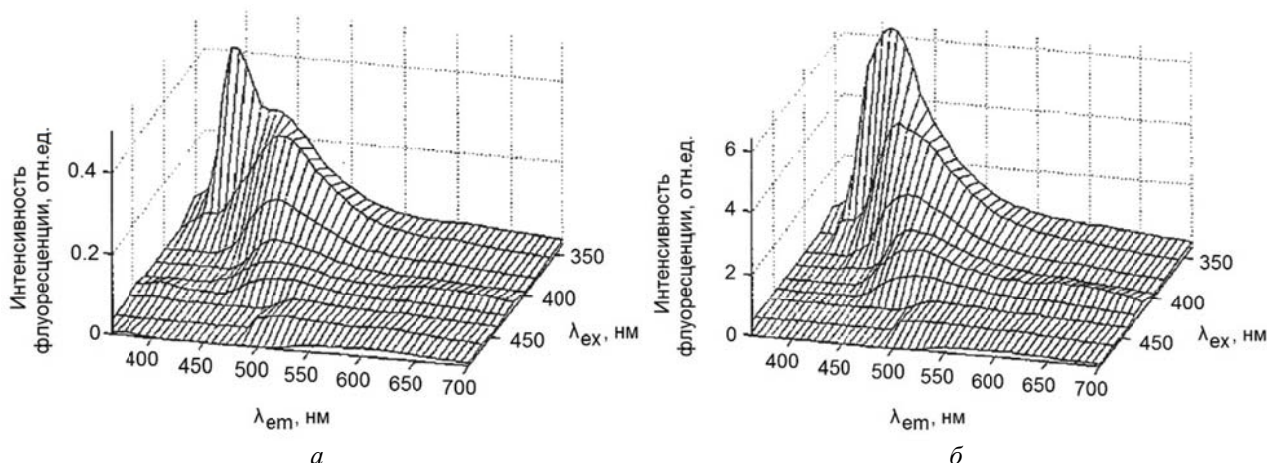


Рисунок 1 – Матрицы возбуждения-эмиссии измеренной (а) и скомпенсированной (б) флуоресценции тканей ротовой полости [15]

Георгокауди и др. [17] использовал эту модель для описания эндогенной флуоресценции *in vivo* резекций шейки матки и тканей пищевода. Измерения проводились с помощью флуоресцентного зонда, интегрированного в биопсийный канал эндоскопа. Характерные спектры флуоресценции от обоих типов тканей были представлены в виде линейной комбинации флуоресценции NADH и коллагена. Измерения, проведенные до и после перевязки варикозно расширенных вен пищевода или увеличенных кровеносных сосудов, показали снижение интенсивности флуоресценции и красное смещение пиковой длины волны спектра излучения. Авторы связывают эти изменения с индуцированным снижением метаболизма, вызванным асфиксией и последующим снижением флуоресценции NADH.

Аналогичный анализ был проведен в ткани ротовой полости, где было обнаружено, что вклады коллагена и NADH могли бы помочь различить здоровую ткань от дисплазии и раковой ткани, а также в меньшей степени дисплазии от раковой ткани [18]. Когда ФС сочеталась со спектроскопией диффузного отражения, чувствительность 96 % и специфичность 96 % были достигнуты при дифференциации нормальных и пораженных тканей полости рта. Этот метод также был применен при анализе данных диагностики рака молочной железы [19].

В 30-х годах XX века была разработана теория, основанная на модели двух световых потоков, распространяющихся в прямом и обратном направлениях [20]. Впоследствии многие авторы улучшали эту теорию и сравнивали ее выводы с данными эксперимента. Было найдено, что двухпоточковая теория хорошо описывает экспериментальные результаты, если освещение диффузно и среда достаточно замутнена, так что свет рассеивается диффузно. Двухпоточковая теория неприменима для описания падающего на среду коллимированного пучка, что в условиях интенсивного применения лазерных источников критично. В этом случае надо использовать четырехпоточковую теорию.

Аналитический метод решения для задачи моделирования флуоресценции на основе двухпоточкового приближения Кубелки-Мунка был предложен А. Кохановским [21, 22]. В последствие различные группы в своих работах использовали и развивали данный подход [23-26].

В данном подходе рассматривается случай распространения в среде вдоль оси  $x$  двух разнонаправленных потоков  $i(x)$  и  $j(x)$  с исходной длиной волны при освещении внешним потоком излучения  $\Phi_0$ . Вследствие наличия поглощения и рассеяния света в среде эти потоки частично поглощаются, конвертируются друг в друга, а также вызывают вынужденное излучение флуоресценции находящихся в среде флуорофоров, что приводит к образованию в среде дополнительных аналогичных потоков флуоресценции  $I(x)$  и  $J(x)$ . Для потоков  $i(x), j(x)$ ,

$I(x)$  и  $J(x)$  можно записать две связанные системы линейных дифференциальных уравнений 1-го порядка [21, 23]:

$$\begin{cases} \frac{di}{dx} = -\beta_1 i(x) + \beta_2 j(x) \\ \frac{dj}{dx} = \beta_1 j(x) - \beta_2 i(x) \end{cases}, \quad (2)$$

и

$$\begin{cases} \frac{dI}{dx} = -\beta_1 I(x) + \beta_2 J(x) + F(x) \\ \frac{dJ}{dx} = \beta_1 J(x) - \beta_2 I(x) - F(x) \end{cases}, \quad (3)$$

где  $\beta_1$  и  $\beta_2$  – коэффициент ослабления и коэффициент обратного рассеяния излучения соответственно.

В зависимости от конкретного решения могут представлять собой функции различной сложности.

Через функцию  $F(x)$ , описывающую формирование излучения флуоресценции внутри среды, осуществляется связь между системами уравнений (2) и (3):

$$F(x) = \frac{1}{2} (i(x) + j(x)) \mu_{af} \varphi \Phi_0, \quad (4)$$

где  $\mu_{af}$  – коэффициент поглощения исходного излучения флуорофором;  
 $\varphi$  – квантовый выход флуоресценции.

В целом эта теория не требует сложных алгебраических операций и, как было показано, дает сравнительно хорошее согласие с экспериментом. Недостатки же этих методов заключаются в том, что некоторые коэффициенты приходится подбирать эмпирически, границы применимости недостаточно хорошо установлены и нет полного теоретического обоснования. Другим неудобством теории Кубелки-Мунка является то, что она может быть применена только для одномерной геометрии системы.

Диффузионное приближение предполагает, что диффузная интенсивность встречает много частиц и рассеивается на них почти равномерно во всех направлениях, поэтому ее угловое распределение почти изотропно [27]. Но угловая зависимость не может сводиться к константе, так как поток при этом обращается в нуль и распространение мощности отсутствует. Поэтому диффузная компонента интенсивности должна быть немного больше для направления полного потока, чем для обратного направления.

В средах, где рассеяние преобладает над поглощением, распространение света может быть описано с использованием уравнения диффузии. Это приближения, как правило, удовлетворяет случаю распространения света в тканях человека в видимом и ИК диапазоне.

Биоткани рассеивают свет преимущественно в направлении вперед. В результате диффузионное приближение не всегда является хорошей аппроксимацией теории переноса излучения вблизи источников или границ. Улучшением ситуации является включение  $\delta$ -функции в определение фазовой функции [28]. Это представление названо приближением  $\delta$ -Эддингтона. Приближение  $\delta$ -Эддингтона уменьшает степень направленности рассеяния. Интенсивность становится менее анизотропной, что приводит к улучшению ситуации вблизи границ и источников.

Аналитические решения уравнения диффузии были использованы для описания распространения флуоресценции в тканях груди [29, 30]. Нэйр и др. и Хайд и др. использовали парные измерения отражения и флуоресценции для извлечения истинной флуоресценции из ткани. Нэйр и др. анализировали характерные спектры флуоресценции на радиальных расстояниях от источника, в то время как Хайдом и др. были проанализированы концентрации флуорофора в зависимости от глубины в слоистой ткани. Важно отметить, что эти краевые задачи сильно зависят от геометрии системы освещения/сбора.

Часто в эпителиальных тканях может быть необходимо учитывать дифференциальные биохимические и морфологические изменения, происходящие в каждом слое с целью выяснения диагностической информации. Были разработаны двухслойные модели на основе теории диффузии, но сравнительно слабое рассеяние тонкого эпителиального слоя

препятствовало точному описанию распространения света в этом слое [29]. Для решения этой проблемы, были предложены модели с использованием сочетания аналитических методов.

Чанг и др. предложил двухслойную модель для видимой и ИК области с оптическими свойствами эпителия в верхнем слое и стромы в нижнем [31]. Распространение света в эпителии был смоделирован с помощью закона Ламберта-Бера и это было оправдано тем, что альбедо в эпителии является относительно небольшим и толщина эпителия сравнима со средней длиной свободного пробега. Диффузионная теория была использована для моделирования распространения света в более рассеивающей строме.

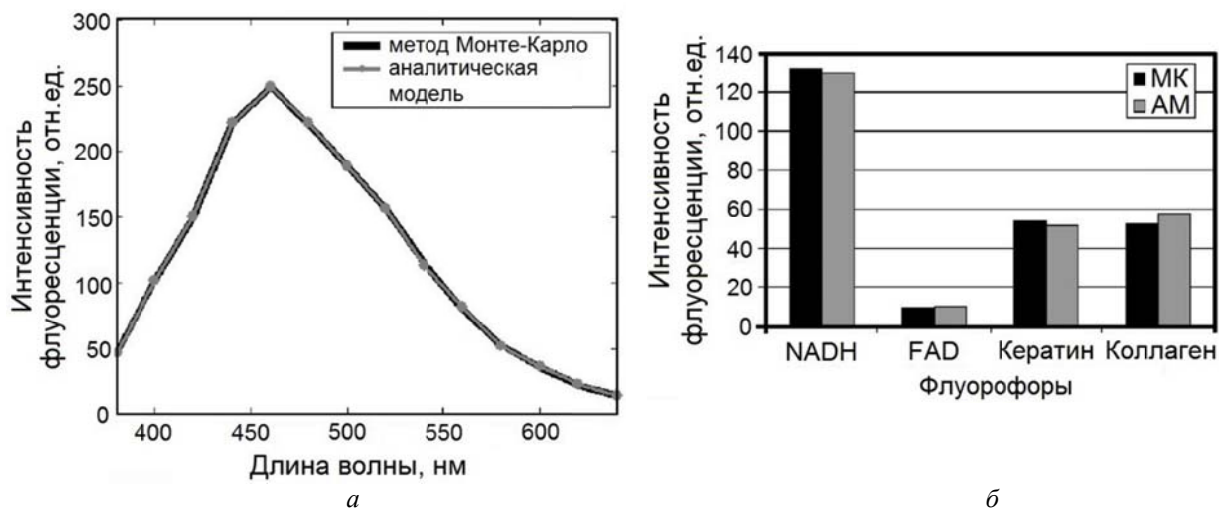


Рисунок 2 – Пример спектра флуоресценции, полученного с помощью метода Монте-Карло (черная толстая линия) и по результатам аналитического моделирования (тонкая серая линия) (а); вклад каждого из шести отдельных флуорофоров, используемых в качестве входных данных для модели Монте-Карло (черные столбцы) и рассчитанных с помощью аналитической модели (серые столбцы) (б)

Результаты модели были сопоставлены с моделированием методом Монте-Карло с хорошим согласованием (рисунок 2). Эта модель была использована для анализа *in vivo* флуоресценции от больных с цервикальной интраэпителиальной дисплазией [32]. NADH, FAD, кератин и три компонента коллагена рассматривались как флуорофоры в модели, а концентрации были определены из измеренных данных. Было установлено, что произошло увеличение эпителиальной флуоресценции от FAD и уменьшение от кератина в измерениях с дисплазией ткани по сравнению с нормальными. Стромальная флуоресценция от коллагена также уменьшалась. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями [33, 34].

Монте-Карло (МК) методы являются категорией вычислительных методов, которые предполагают случайное моделирование физической величины [35, 36]. Благодаря своей универсальности, этот метод находит применение во многих областях, включая оптику ткани. Метод МК способен решить уравнение переноса излучения с любой заданной точностью, при условии, что требуемая вычислительная нагрузка является доступной. По этой причине этот метод рассматривается как метод золотого стандарта для моделирования транспорта света в тканях и используется для верификации других менее строгих методов. Метод МК используется для решения как прямых, так и обратных задач. В прямой задаче распространение света моделируется для заданных оптических свойств, в то время как в обратной задаче оптические свойства оцениваются путем сопоставления (подгонки) модельных данных с экспериментально измеренными значениями.

В настоящее время с помощью метода МК моделируются процессы поглощения света, упругого и комбинационного рассеяния, флуоресценции. Коэффициент поглощения и коэффициент рассеяния используются для описания вероятности поглощения и рассеяния, соответственно. Коэффициент анизотропии  $g$  определяет средний косинус углов рассеяния. Кроме того, преломление света между любыми двумя областями в модели ткани или на границе раздела воздух-ткань будет определять угол преломления. Доля пакета фотонов, которая после прохождения в среде выходит со стороны падающего света, оценивается как

диффузно отраженная составляющая. Доля, которая проходит через среду, оценивается в виде коэффициента пропускания.

Для имитации флуоресцентного излучения необходимо включить дополнительный параметр – квантовый выход флуоресценции, чтобы описать вероятность того, что поглощенный фотон может быть преобразован в флуоресцентный фотон на другой длине волны [37]. Если моделируется флуоресценция с временным разрешением, также время жизни флуоресценции должно быть определено. На рисунке 3 представлена последовательность шагов для реализации МК кода флуоресценции.

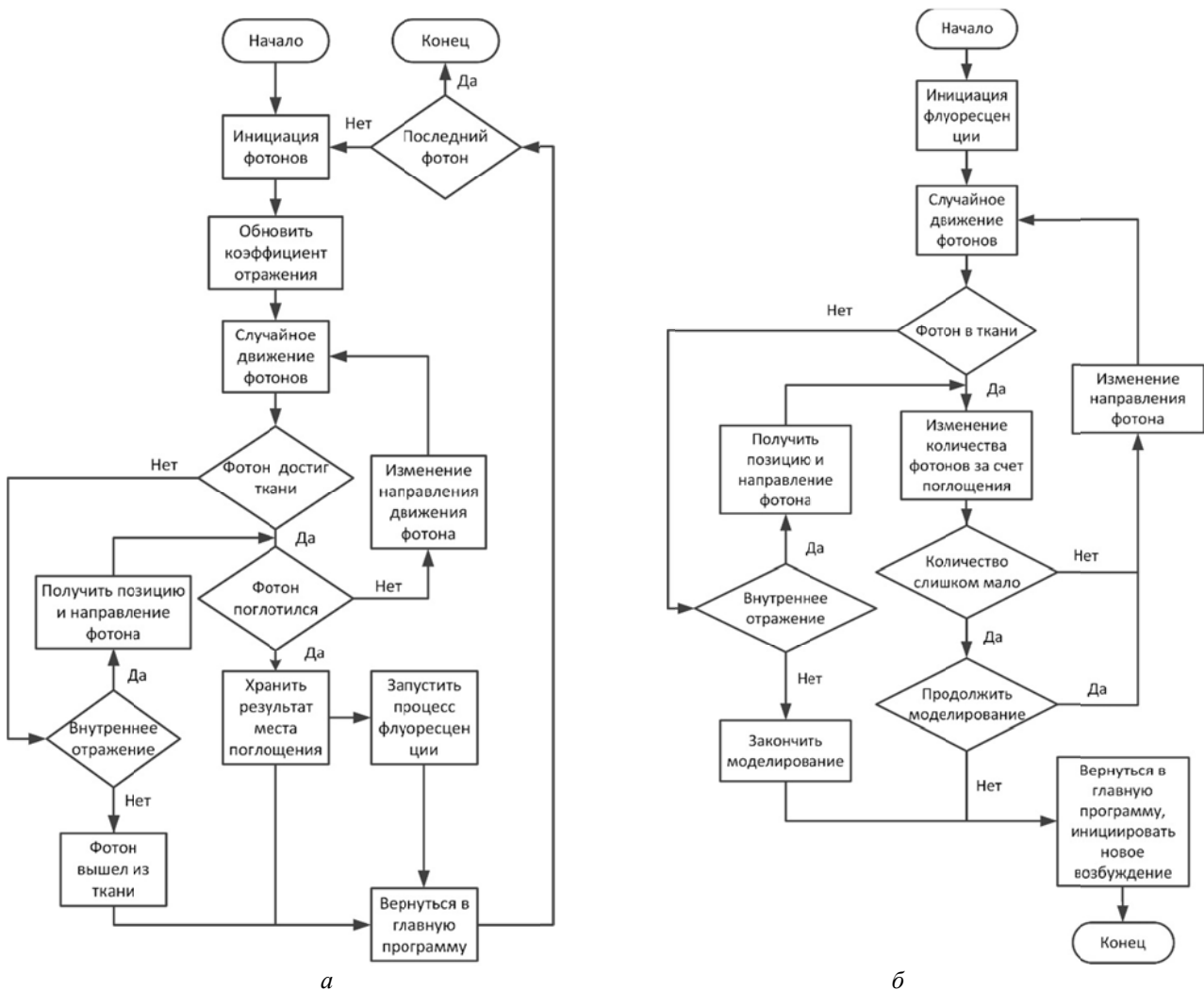


Рисунок 3 – Блок-схема возбуждения (а) и флуоресценции (б), поясняющая принцип МК моделирования

Несмотря на то, что метод МК является золотым стандартом для моделирования распространения света в мутных средах, основным его недостатком является требование интенсивных вычислений для достижения результатов с желаемой точностью из-за стохастической природы самого моделирования, что делает его чрезвычайно времязатратным по сравнению с другими аналитическими или эмпирическими методами. Значительные усилия были предприняты, чтобы ускорить процесс моделирования в течение последних десятилетий. Эти методы ускорения можно условно разделить на несколько категорий. В таблице 1 приведен сравнительный анализ этих методов по отношению к их производительности, относительной погрешности, соответствующим преимуществам и ограничениям. Следует отметить, что параллельные методы расчета не приведены в этой таблице, так как их производительность сильно зависит от вычислительной архитектуры, и скорость всех методов, суммированных в этой таблице может быть дополнительно увеличена применением параллельных вычислений.

Таблица 1 – Сравнение различных методов ускорения МК моделирования

Метод	Ускорение по отношению к стандартному МК	Относительная погрешность	Преимущества	Ограничения
<i>Scaling Monte Carlo</i>	~200 [38]	Меньше чем 4% [38]	Не использует приближения, точен, имеет высокую скорость.	Применим только к моделям слоистых тканей.
<i>Perturbation Monte Carlo</i>	~1300 [39]	Может быть меньше 4% в зависимости от величины возмущения [39]	Применим к тканям со сложными структурами.	Чувствителен к искажениям в рассеивающих свойствах.
<i>Hybrid Monte Carlo</i>	~300 [40]	Около 5% [40]	Имеет большой допустимый диапазон, чем <i>PMC</i> .	Относительно сложное вычисление. Конкретный регион должен быть однородным.
<i>Variance reduction</i>	~300 [41, 42]	Около 5% [41, 42]	Имеет множество доступных вариантов.	Ограничения варьируются в зависимости от конкретного метода.

Примечание: Методы на основе GPU не были перечислены в этой таблице, так как все перечисленные в таблице методы могут быть дополнительно ускорены с использованием GPU.

По сравнению с диффузным отражением, моделирование флуоресценции является более сложным и гораздо более затратным процессом за счет генерации фотонов флуоресценции при каждом событии поглощения фотона возбуждения. Ряд групп [43-50] использовали МК моделирование для имитации флуоресценции в тканях из-за растущего интереса к флуоресцентной спектроскопии и визуализации для медицинских приложений. Как следствие, некоторые группы исследовали различные методы для ускорения МК моделирования флуоресценции в биологических тканях. Свартлинг и др. [51] предложил метод для ускорения моделирование спектров флуоресценции слоистых тканей. В отличие от обычного флуоресцентного МК кода, этот метод вычисляет возбуждение и испускание света по отдельности. Метод Свартлинга был использован Палмером и др. [46] для создания МК базы данных для оценки флуоресцентных свойства модели ткани молочной железы.

Последние достижения в области компьютерного моделирования являются важным инструментом изучения биологических основ наблюдаемых сигналов во флуоресцентных исследованиях. Они способствуют более качественной идентификации важных флуорофоров, присутствующих в конкретных тканях. В зависимости от задачи и ограничений исследователь сам может выбирать необходимый инструмент моделирования и прибегнуть либо к аналитическому подходу, либо использовать модели на основе метода Монте-Карло.

Флуоресцентные измерения занимают важный сегмент биомедицинской оптики и более крупной области медицинской диагностики. Преимущество данных методов заключается в возможности определения биохимического состава тканей человека, что невозможно при использовании наиболее распространенных методов получения медицинских изображений, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография. Дальнейшие исследования и интенсивные клинические испытания могут позволить сделать флуоресцентные измерения стандартным клиническим инструментом для медицинской диагностики.

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-7168.2016.8.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boas, D.A. Handbook of Biomedical Optics / D.A. Boas, C. Pitris, N. Ramanujam. – CRC Press, 2011. – 831 p.
2. Дрёмин, В.В. Возможности применения сочетанных методов оптической неинвазивной диагностики при исследовании жизнеспособности тканей нижних конечностей пациентов с сахарным диабетом / В.В. Дрёмин, Е.В. Дрёмина, Е.В. Жарких, Е.В. Потапова, Е.А. Алимичева, Г.И. Масалыгина, А.В. Дунаев // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2016. – № 1 (315). – С. 136-142.



3. Rafailov, I.E. Computational model of bladder tissue based on its measured optical properties / I.E. Rafailov, V.V. Dremin, K.S. Litvinova, A.V. Dunaev, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Journal of Biomedical Optics*. – 2016. – 21 (2). – P. 025006.
4. Dunaev, A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow / A.V. Dunaev, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Palmer, N. A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Medical Engineering & Physics*. – 2015. – 37 (6). – P. 574-583.
5. Дунаев, А.В. Анализ индивидуальной вариабельности параметров в лазерной флуоресцентной диагностике / А.В. Дунаев, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, С.Г. Палмер, С.Г. Соколовский, Э.У. Рафаилов // *Биотехносфера*. – 2013. – № 2 (26). – С. 39-47.
6. Дрёмин, В.В. Влияние содержания меланина в коже на формирование сигнала флуоресцентной спектроскопии / В.В. Дрёмин, А.В. Дунаев // *Оптический журнал*. – 2016. – № 1 (83). – С. 57-64.
7. Dremin, V.V. The development of attenuation compensation models of fluorescence spectroscopy signals / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, A.Y. Vinokurov, I.N. Novikova, A.I. Zherebtsova, K.S. Litvinova, A.V. Dunaev // *Proc. SPIE 9917*, 2016. – P. 99170Y.
8. Niemz, M.H. *Laser-Tissue Interactions. Fundamentals and Applications* / M.H. Niemz. – Berlin: Springer, 1996. – 305 p.
9. Пушкарева, А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани. Учебное пособие / А.Е. Пушкарева. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2008. – 103 с.
10. Bonner, R.F. Model for photon migration in turbid biological media / R.F. Bonner, R. Nossal, S. Havlin, G.H. Weiss // *J. Opt. Soc. Am. A*. – 1987. – 4 (3). – P. 423-432.
11. Nossal, R. Influence of pathlength on remote optical sensing of properties of biological tissue / R. Nossal, R.F. Bonner, G.H. Weiss // *Appl. Opt.* – 1989. – 28(12). – P. 2238-2244.
12. Wu, J. Diffuse reflectance from turbid media – An analytical model of photon migration / J. Wu, F. Partovi, R.P. Rava // *Appl. Opt.* – 1993. – 32(7). – P. 1115-1121.
13. Wu, J. Analytical model for extracting intrinsic fluorescence in turbid media / J. Wu, M.S. Feld, R.P. Rava // *Appl. Opt.* – 1993. – 32 (19). – P. 3585-3595.
14. Zhang, Q.G. Turbidity-free fluorescence spectroscopy of biological tissue / Q.G. Zhang, M.G. Muller, J. Wu, M.S. Feld // *Opt. Lett.* – 2000. – 25 (19). – P. 1451-1453.
15. Muller, M.G. Intrinsic fluorescence spectroscopy in turbid media: Disentangling effects of scattering and absorption / M.G. Muller, I. Georgakoudi, Q. Zhang, J. Wu, M.S. Feld // *Appl. Opt.* – 2001. – 40 (25). – P. 4633-4646.
16. Drezek, R. Understanding the contributions of NADH and collagen to cervical tissue fluorescence spectra: Modeling, measurements, and implications / R. Drezek, K. Sokolov, J. Utzinger, I. Boiko, A. Malpica, M. Follen, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2001. – 6 (4). – P. 385-396.
17. Georgakoudi, I. NAD(P)H and collagen as *in vivo* quantitative fluorescent biomarkers of epithelial precancerous changes / I. Georgakoudi, B.C. Jacobson, M.G. Muller, E.E. Sheets, K. Badizadegan, D.L. Carr-Locke, C.P. Crum, C.W. Boone, R.R. Dasari, J. Van Dam, M.S. Feld // *Cancer Res.* – 2002. – 62 (3). – P. 682-687.
18. Muller, M.G. Spectroscopic detection and evaluation of morphologic and biochemical changes in early human oral carcinoma / M.G. Muller, T.A. Valdez, I. Georgakoudi, V. Backman, C. Fuentes, S. Kabani, N. Laver, Z. Wang, C.W. Boone, R.R. Dasari, S.M. Shapshay, M.S. Feld // *Cancer*. – 2003. – 97 (7). – P. 1681-1692.
19. Volynskaya, Z. Diagnosing breast cancer using diffuse reflectance spectroscopy and intrinsic fluorescence spectroscopy / Z. Volynskaya, A.S. Haka, K.L. Bechtel, M. Fitzmaurice, R. Shenk, N. Wang, J. Nazemi, R.R. Dasari, M.S. Feld // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – 13 (2). – P. 024012.
20. Kubelka, P. Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche / P. Kubelka, F. Munk // *Z. Techn. Phys.* – 1931. – 12. – P. 593-601.
21. Kokhanovsky, A. Radiative properties of optically thick fluorescent turbid media / A. Kokhanovsky // *J. Opt. Soc. Am. A*. – 2009. – 26 (8). – P.1896-1900.
22. Kokhanovsky, A. Radiative properties of optically thick fluorescent turbid media: errata / A. Kokhanovsky // *J. Opt. Soc. Am. A*. – 2010. – 27 (9). – P. 2084-2084.
23. Рогаткин, Д.А. Математическое моделирование регистрируемых сигналов в медицинской лазерной неинвазивной флуоресцентной диагностике / Д.А. Рогаткин, О.Д. Смирнова // *Оптический журнал*. – 2013. – № 9 (80). – С. 54-60.
24. Simonot, L. Extension of the Kubelka–Munk theory for fluorescent turbid media to a nonopaque layer on a background / L. Simonot, M. Thoury, J. Delaney // *J. Opt. Soc. Am. A*, 2011. – 28 (7). – P. 1349-1357.
25. Yudovsky, D. Modeling the local excitation fluence rate and fluorescence emission in absorbing and strongly scattering multilayered media / D. Yudovsky, L. Pilon // *Appl. Opt.* – 2010. – 49 (31). – P. 6072-6084.
26. Coppel, L.G. Fluorescence model for multi-layer papers using conventional spectrophotometers / L.G. Coppel, M. Andersson, M. Neuman, P. Edström // *Nordic Pulp & Paper Research Journal*, 2012. – 27 (2). – P. 418-425.
27. Ishimaru, A. *Wave propagation and scattering in random media* / A. Ishimaru. – New York: Academic Press, 1978. – 600 p.
28. Star W.M. *Diffusion Theory of Light Transport // Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue* / Ed. by A.J. Welch, M.J.C. van Gemert. – N.Y. – 1995. – P. 131-206.
29. Hyde, D.E. A diffusion theory model of spatially resolved fluorescence from depth-dependent fluorophore concentrations / D.E. Hyde, T.J. Farrell, M.S. Patterson, B.C. Wilson // *Phys. Med. Biol.* – 2001. – 46 (2). – P. 369-383.
30. Nair, M.S. Determination of optical parameters of human breast tissue from spatially resolved fluorescence: a diffusion theory model / M.S. Nair, N. Ghosh, N.S. Raju, A. Pradhan // *Appl. Opt.* – 2002. – 41 (19). – P. 4024-4035.



31. Chang, S.K. Analytical model to describe fluorescence spectra of normal and preneoplastic epithelial tissue: Comparison with Monte Carlo simulations and clinical measurements / S.K. Chang, D. Arifler, R. Drezek, M. Follen, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2004. – 9 (3). – P. 511-522.
32. Chang, S. K. Model-based analysis of clinical fluorescence spectroscopy for *in vivo* detection of cervical intraepithelial dysplasia / S.K. Chang, N. Marin, M. Follen, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2006. – 11 (2). – P. 024008.
33. Drezek, R. Autofluorescence microscopy of fresh cervical-tissue sections reveals alterations in tissue biochemistry with dysplasia / R. Drezek, C. Brookner, I. Pavlova, I. Boiko, A. Malpica, R. Lotan, M. Follen, R. Richards-Kortum // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – 73 (6). – P. 636-641.
34. Pavlova, I. Microanatomical and biochemical origins of normal and precancerous cervical autofluorescence using laser-scanning fluorescence confocal microscopy / I. Pavlova, K. Sokolov, R. Drezek, A. Malpica, M. Follen, R. Richards-Kortum // *Photochem. Photobiol.* – 2003. – 77 (5). – P. 550-555.
35. Metropolis, N. The Monte Carlo method / N. Metropolis, S. Ulam // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1949. – 44(247). – P. 335-341.
36. Lux, I. Monte Carlo Particle Transport Methods: Neutron and Photon Calculations / I. Lux, L. Koblinger. – CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991. – 536 p.
37. Welch, A.J. Propagation of fluorescent light / A.J. Welch, C. Gardner, R. Richards-Kortum, E. Chan, G. Criswell, J. Pfefer, S. Warren // *Lasers Surg. Med.* – 1997. – 21 (2). – P. 166-178.
38. Liu, Q. Scaling method for fast Monte Carlo simulation of diffuse reflectance spectra from multilayered turbid media / Q. Liu, N. Ramanujam // *J. Opt. Soc. Am. A.* – 2007. – 24 (4). – P. 1011-1025.
39. Sassaroli A. Fast perturbation Monte Carlo method for photon migration in heterogeneous turbid media / A. Sassaroli // *Opt. Lett.* – 2011. – 36 (11). – P. 2095-2097.
40. Wang, L.H.V. Rapid modeling of diffuse reflectance of light in turbid slabs / L.H.V. Wang // *J. Opt. Soc. Am. A.* – 1998. – 15 (4). – P. 936-944.
41. Lima, I. T. Jr. Improved importance sampling for Monte Carlo simulation of time-domain optical coherence tomography / I.T. Lima, A. Kalra, S.S. Sherif // *Biomed. Opt. Express.* – 2011. – 2 (5). – P. 1069-1081.
42. Lima, I. T. Jr. Fast calculation of multipath diffusive reflectance in optical coherence tomography / I.T. Lima, A. Kalra, H.E. Hernández-Figueroa, S.S. Sherif // *Biomed. Opt. Express.* – 2012. – 3 (4). – P. 692-700.
43. Ramanujam, N. *In vivo* diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using 337-nm-excited laser-induced fluorescence / N. Ramanujam, M.F. Mitchell, A. Mahadevan-Jansen, S. Warren, S. Thomsen, E. Silva, R. Richards-Kortum // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – 91 (21). – P. 10193-10197.
44. Qu, J.N. Laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy – Tissue optics, Monte-Carlo modeling, and in-vivo measurements / J.N. Qu, C. Macaulay, S. Lam, B. Palcic // *Opt. Eng.* – 1995. – 34 (11). – P. 3334-3343.
45. Zonios, G.I. Morphological model of human colon tissue fluorescence / G.I. Zonios, R.M. Cothren, J.T. Arendt, J. Wu, J. Van Dam, J.M. Crawford, R. Manoharan, M.S. Feld // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1996. – 43(2). P. 113-122.
46. Palmer, G.M. Monte-Carlo-based model for the extraction of intrinsic fluorescence from turbid media / G.M. Palmer, N. Ramanujam // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – 13 (2). – P. 024017.
47. Pavlova, I. Monte Carlo model to describe depth selective fluorescence spectra of epithelial tissue: Applications for diagnosis of oral precancer / I. Pavlova, C.R. Weber, R.A. Schwarz, M. Williams, A. El-Naggar, A. Gillenwater, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – 13(6). – P. 024017.
48. Pavlova, I. Fluorescence spectroscopy of oral tissue: Monte Carlo modeling with site-specific tissue properties / I. Pavlova, C.R. Weber, R.A. Schwarz, M. Williams, A. Gillenwater, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2009. – 14(1). – P. 014009.
49. Zhu, C. F. Model based and empirical spectral analysis for the diagnosis of breast cancer / C.F. Zhu, T.M. Breslin, J. Harter, N. Ramanujam // *Opt. Express.* – 2008. – 16 (19). – P. 14961-14978.
50. Zhu, C. Diagnosis of breast cancer using fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy: A Monte-Carlo-model-based approach / C. Zhu, G.M. Palmer, T.M. Breslin, J. Harter, N. Ramanujam // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – 13 (3). – P. 034015.
51. Swartling, J. Accelerated Monte Carlo models to simulate fluorescence spectra from layered tissues / J. Swartling, A. Pifferi, A.M. Enejder, S. Andersson-Engels // *J. Opt. Soc. Am. A.* – 2003. – 20 (4). – P. 714-727.

**Дрёмин Виктор Владимирович**

ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», г. Орёл, Россия

Аспирант, стажер-исследователь научно-образовательного центра «Биомедицинская инженерия»

Тел.: +7-4862-41-98-76

E-mail: dremin\_viktor@mail.ru

---

V.V. DREMIN

## **ANALYTICAL REVIEW OF APPROACHES TO MATHEMATICAL MODELING OF BIOLOGICAL TISSUE FLUORESCENCE**

*The paper provides an overview of modeling approaches in the field of optics of biological tissues, in particular fluorescence processes. It was considered several classes of models based on the*

*theory of probability of migration of photons, Kubelka-Munk theory, the theory of diffusion approximation, a combination of different analytical methods, as well as the method of probabilistic Monte Carlo simulation. Were analyzed their advantages and disadvantages.*

**Keywords:** *optical non-invasive diagnosis, fluorescence spectroscopy, modeling, photon migration, Kubelka-Munk theory, diffusion approximation, Monte Carlo method.*

## BIBLIOGRAPHY

1. Boas, D.A. Handbook of Biomedical Optics / D.A. Boas, C. Pitris, N. Ramanujam. – CRC Press, 2011. – 831 p.
2. Dromin, V.V. Vozможности primeneniya sochetannykh metodov opticheskoy neinvazivnoy diagnostiki pri issledovanii zhiznesposobnosti tkaney nizhnikh konechnostey patsiyentov s sakharnym diabetom / V.V. Dromin, Ye.V. Dromina, Ye.V. Zharkikh, Ye.V. Potapova, Ye.A. Alimicheva, G.I. Masalygina, A.V. Dunayev // Fundamentalnyye i prikladnyye problemy tekhniki i tekhnologii. – 2016. – № 1 (315). – S. 136-142.
3. Rafailov, I.E. Computational model of bladder tissue based on its measured optical properties / I.E. Rafailov, V.V. Dremin, K.S. Litvinova, A.V. Dunaev, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Journal of Biomedical Optics. – 2016. – 21 (2). – P. 025006.
4. Dunaev, A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow / A.V. Dunaev, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Palmer, N. A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Medical Engineering & Physics. – 2015. – 37 (6). – P. 574-583.
5. Dunayev, A.V. Analiz individualnoy variabelnosti parametrov v lazernoy fluoretsentnoy diagnostike / A.V. Dunayev, V.V. Dromin, Ye.A. Zherebtsov, S.G. Palmer, S.G. Sokolovskiy, E.U. Rafailov // Biotekhnosfera. – 2013. – № 2 (26). – S. 39-47.
6. Dromin, V.V. Vliyaniye soderzhaniya melanina v kozhe na formirovaniye signala fluoretsentnoy spektroskopii / V.V. Dromin, A.V. Dunayev // Opticheskiy zhurnal. – 2016. – № 1 (83). – S. 57-64.
7. Dremin, V.V. The development of attenuation compensation models of fluorescence spectroscopy signals / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, A.Y. Vinokurov, I.N. Novikova, A.I. Zherebtsova, K.S. Litvinova, A.V. Dunaev // Proc. SPIE 9917, 2016. – P. 99170Y.
8. Niemz, M.H. Laser-Tissue Interactions. Fundamentals and Applications / M.H. Niemz. – Berlin: Springer, 1996. – 305 p.
9. Pushkareva, A.Ye. Metody matematicheskogo modelirovaniya v optike biotkani. Uchebnoye posobiye / A.Ye. Pushkareva. – SPb: SPbGU ITMO, 2008. – 103 s.
10. Bonner, R.F. Model for photon migration in turbid biological media / R.F. Bonner, R. Nossal, S. Havlin, G.H. Weiss // J. Opt. Soc. Am. A. – 1987. – 4 (3). – P. 423-432.
11. Nossal, R. Influence of pathlength on remote optical sensing of properties of biological tissue / R. Nossal, R.F. Bonner, G.H. Weiss // Appl. Opt. – 1989. – 28(12). – P. 2238-2244.
12. Wu, J. Diffuse reflectance from turbid media – An analytical model of photon migration / J. Wu, F. Partovi, R.P. Rava // Appl. Opt. – 1993. – 32(7). – P. 1115-1121.
13. Wu, J. Analytical model for extracting intrinsic fluorescence in turbid media / J. Wu, M.S. Feld, R.P. Rava // Appl. Opt. – 1993. – 32 (19). – P. 3585-3595.
14. Zhang, Q.G. Turbidity-free fluorescence spectroscopy of biological tissue / Q.G. Zhang, M.G. Muller, J. Wu, M.S. Feld // Opt. Lett. – 2000. – 25 (19). – P. 1451-1453.
15. Muller, M.G. Intrinsic fluorescence spectroscopy in turbid media: Disentangling effects of scattering and absorption / M.G. Muller, I. Georgakoudi, Q. Zhang, J. Wu, M.S. Feld // Appl. Opt. – 2001. – 40 (25). – P. 4633-4646.
16. Drezek, R. Understanding the contributions of NADH and collagen to cervical tissue fluorescence spectra: Modeling, measurements, and implications / R. Drezek, K. Sokolov, J. Utzinger, I. Boiko, A. Malpica, M. Follen, R. Richards-Kortum // J. Biomed. Opt. – 2001. – 6 (4). – P. 385-396.
17. Georgakoudi, I. NAD(P)H and collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of epithelial precancerous changes / I. Georgakoudi, B.C. Jacobson, M.G. Muller, E.E. Sheets, K. Badizadegan, D.L. Carr-Locke, C.P. Crum, C.W. Boone, R.R. Dasari, J. Van Dam, M.S. Feld // Cancer Res. – 2002. – 62 (3). – P. 682-687.
18. Muller, M.G. Spectroscopic detection and evaluation of morphologic and biochemical changes in early human oral carcinoma / M.G. Muller, T.A. Valdez, I. Georgakoudi, V. Backman, C. Fuentes, S. Kabani, N. Laver, Z. Wang, C.W. Boone, R.R. Dasari, S.M. Shapshay, M.S. Feld // Cancer. – 2003. – 97 (7). – P. 1681-1692.
19. Volynskaya, Z. Diagnosing breast cancer using diffuse reflectance spectroscopy and intrinsic fluorescence spectroscopy / Z. Volynskaya, A.S. Haka, K.L. Bechtel, M. Fitzmaurice, R. Shenk, N. Wang, J. Nazemi, R.R. Dasari, M.S. Feld // J. Biomed. Opt. – 2008. – 13 (2). – P. 024012.
20. Kubelka, P. Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche / P. Kubelka, F. Munk // Z. Techn. Phys. – 1931. – 12. – P. 593-601.
21. Kokhanovsky, A. Radiative properties of optically thick fluorescent turbid media / A. Kokhanovsky // J. Opt. Soc. Am. A. – 2009. – 26 (8). – P.1896-1900.
22. Kokhanovsky, A. Radiative properties of optically thick fluorescent turbid media: errata / A. Kokhanovsky // J. Opt. Soc. Am. A. – 2010. – 27 (9). – P. 2084-2084.
23. Rogatkin, D.A. Matematicheskoye modelirovaniye registriruyemykh signalov v meditsinskoй lazernoy neinvazivnoy fluoretsentnoy diagnostike / D.A. Rogatkin, O.D. Smirnova // Opticheskiy zhurnal. – 2013. – № 9 (80). – C. 54-60.
24. Simonot, L. Extension of the Kubelka–Munk theory for fluorescent turbid media to a nonopaque layer on a background / L. Simonot, M. Thoury, J. Delaney // J. Opt. Soc. Am. A, 2011. – 28 (7). – P. 1349-1357.

25. Yudovsky, D. Modeling the local excitation fluence rate and fluorescence emission in absorbing and strongly scattering multilayered media / D. Yudovsky, L. Pilon // *Appl. Opt.* – 2010. – 49 (31). – P. 6072-6084.
26. Coppel, L.G. Fluorescence model for multi-layer papers using conventional spectrophotometers / L.G. Coppel, M. Andersson, M. Neuman, P. Edström // *Nordic Pulp & Paper Research Journal*. 2012. – 27 (2). – P. 418-425.
27. Ishimaru, A. Wave propagation and scattering in random media / A. Ishimaru. – New York: Academic Press, 1978. – 600 p.
28. Star W.M. Diffusion Theory of Light Transport // *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue* / Ed. by A.J. Welch, M.J.C. van Gemert. – N.Y. – 1995. – P. 131-206.
29. Hyde, D.E. A diffusion theory model of spatially resolved fluorescence from depth-dependent fluorophore concentrations / D.E. Hyde, T.J. Farrell, M.S. Patterson, B.C. Wilson // *Phys. Med. Biol.* – 2001. – 46 (2). – P. 369-383.
30. Nair, M.S. Determination of optical parameters of human breast tissue from spatially resolved fluorescence: a diffusion theory model / M.S. Nair, N. Ghosh, N.S. Raju, A. Pradhan // *Appl. Opt.* – 2002. – 41 (19). – P. 4024-4035.
31. Chang, S.K. Analytical model to describe fluorescence spectra of normal and preneoplastic epithelial tissue: Comparison with Monte Carlo simulations and clinical measurements / S.K. Chang, D. Arifler, R. Drezek, M. Follen, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2004. – 9 (3). – P. 511-522.
32. Chang, S. K. Model-based analysis of clinical fluorescence spectroscopy for in vivo detection of cervical intraepithelial dysplasia / S.K. Chang, N. Marin, M. Follen, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2006. – 11 (2). – P. 024008.
33. Drezek, R. Autofluorescence microscopy of fresh cervical-tissue sections reveals alterations in tissue biochemistry with dysplasia / R. Drezek, C. Brookner, I. Pavlova, I. Boiko, A. Malpica, R. Lotan, M. Follen, R. Richards-Kortum // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – 73 (6). – P. 636-641.
34. Pavlova, I. Microanatomical and biochemical origins of normal and precancerous cervical autofluorescence using laser-scanning fluorescence confocal microscopy / I. Pavlova, K. Sokolov, R. Drezek, A. Malpica, M. Follen, R. Richards-Kortum // *Photochem. Photobiol.* – 2003. – 77 (5). – P. 550-555.
35. Metropolis, N. The Monte Carlo method / N. Metropolis, S. Ulam // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1949. – 44(247). – P. 335-341.
36. Lux, I. Monte Carlo Particle Transport Methods: Neutron and Photon Calculations / I. Lux, L. Koblinger. – CRC Press, Boca Raton, Florida, 1991. – 536 p.
37. Welch, A.J. Propagation of fluorescent light / A.J. Welch, C. Gardner, R. Richards-Kortum, E. Chan, G. Criswell, J. Pfefer, S. Warren // *Lasers Surg. Med.* – 1997. – 21 (2). – P. 166-178.
38. Liu, Q. Scaling method for fast Monte Carlo simulation of diffuse reflectance spectra from multilayered turbid media / Q. Liu, N. Ramanujam // *J. Opt. Soc. Am. A.* – 2007. – 24 (4). – P. 1011-1025.
39. Sassaroli A. Fast perturbation Monte Carlo method for photon migration in heterogeneous turbid media / A. Sassaroli // *Opt. Lett.* – 2011. – 36 (11). – P. 2095-2097.
40. Wang, L.H.V. Rapid modeling of diffuse reflectance of light in turbid slabs / L.H.V. Wang // *J. Opt. Soc. Am. A.* – 1998. – 15 (4). – P. 936-944.
41. Lima, I. T. Jr. Improved importance sampling for Monte Carlo simulation of time-domain optical coherence tomography / I.T. Lima, A. Kalra, S.S. Sherif // *Biomed. Opt. Express.* – 2011. – 2 (5). – P. 1069-1081.
42. Lima, I. T. Jr. Fast calculation of multipath diffusive reflectance in optical coherence tomography / I.T. Lima, A. Kalra, H.E. Hernández-Figueroa, S.S. Sherif // *Biomed. Opt. Express.* – 2012. – 3 (4). – P. 692-700.
43. Ramanujam, N. In vivo diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using 337-nm-excited laser-induced fluorescence / N. Ramanujam, M.F. Mitchell, A. Mahadevan-Jansen, S. Warren, S. Thomsen, E. Silva, R. Richards-Kortum // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – 91 (21). – P. 10193-10197.
44. Qu, J.N. Laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy – Tissue optics, Monte-Carlo modeling, and in-vivo measurements / J.N. Qu, C. Macaulay, S. Lam, B. Palcic // *Opt. Eng.* – 1995. – 34 (11). – P. 3334-3343.
45. Zonios, G.I. Morphological model of human colon tissue fluorescence / G.I. Zonios, R.M. Cothren, J.T. Arendt, J. Wu, J. Van Dam, J.M. Crawford, R. Manoharan, M.S. Feld // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1996. – 43(2). P. 113-122.
46. Palmer, G.M. Monte-Carlo-based model for the extraction of intrinsic fluorescence from turbid media / G.M. Palmer, N. Ramanujam // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – 13 (2). – P. 024017.
47. Pavlova, I. Monte Carlo model to describe depth selective fluorescence spectra of epithelial tissue: Applications for diagnosis of oral precancer / I. Pavlova, C.R. Weber, R.A. Schwarz, M. Williams, A. El-Naggar, A. Gillenwater, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – 13(6). – P. 024017.
48. Pavlova, I. Fluorescence spectroscopy of oral tissue: Monte Carlo modeling with site-specific tissue properties / I. Pavlova, C.R. Weber, R.A. Schwarz, M. Williams, A. Gillenwater, R. Richards-Kortum // *J. Biomed. Opt.* – 2009. – 14(1). – P. 014009.
49. Zhu, C. F. Model based and empirical spectral analysis for the diagnosis of breast cancer / C.F. Zhu, T.M. Breslin, J. Harter, N. Ramanujam // *Opt. Express.* – 2008. – 16 (19). – P. 14961-14978.
50. Zhu, C. Diagnosis of breast cancer using fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy: A Monte-Carlo-model-based approach / C. Zhu, G.M. Palmer, T.M. Breslin, J. Harter, N. Ramanujam // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – 13 (3). – P. 034015.
51. Swartling, J. Accelerated Monte Carlo models to simulate fluorescence spectra from layered tissues / J. Swartling, A. Pifferi, A.M. Enejder, S. Andersson-Engels // *J. Opt. Soc. Am. A.* – 2003. – 20 (4). – P. 714-727.

**Dremin Victor Vladimirovich**

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

Postgraduate student, early stage researcher of Scientific-Educational Center «Biomedical Engineering»

Tel.: +7-4862-41-98-76

E-mail: dremin\_viktor@mail.ru