

УДК 615.849.1

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.21

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ© Цыганкова Е.А.¹, Корнева Ю.С.^{2,3}¹Университет ИТМО, Россия, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214020, Смоленск, пр. Гагарина, 27*Резюме*

Цель. Рассмотреть применение оптико-электронных методов для исследования новообразований и изучения состава биологических тканей.

Методы. Аналитический, концептуальный, логический и системный анализ.

Результаты. Так как в современном мире все еще актуален вопрос возникновения и распространения онкологии, главной задачей для здравоохранения является сведение к минимуму числа больных. В связи с этим, в статье описаны методы для своевременного обнаружения злокачественных клеток в здоровой ткани может значительно ускорить.

Выводы. В настоящее время во всем мире прослеживается отчётливая тенденция становления и развития приборостроения, связанного с использованием параметров взаимодействия оптического излучения с биологическими объектами для целей неинвазивной диагностики. Оптическая неинвазивная диагностика предполагает применение оптического излучения для прижизненного зондирования тканей и органов пациента с целью получения по отражённому свету диагностической информации о строении исследуемого участка тела. Такие приборы представляют собой устройства, в которых оптическими методами *in vivo* в доступных для обследования участках тела пациента оцениваются уровни и динамика накопления во времени тех или иных биохимических составляющих – оксигемоглобина крови, соединений порфиринов, NADH и т.д. Так было установлено, что при облучении УФ-светом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра, что объясняется наличием в опухолях порфиринов.

Ключевые слова: злокачественная опухоль, биологическая ткань, спектроскопия

APPLICATION OF SPECTROSCOPIC METHODS IN RESEARCH OF NEW FORMATIONS IN BIOLOGICAL TISSUESTsygankova E.A.¹, Korneva Yu.S.^{2,3}¹ITMO University, 49, Kronverskij pr., 197101, Saint-Petersburg, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia³Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214020, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To consider the application of optoelectronic methods for the study of neoplasms and the study of the composition of biological tissues.

Methods. Conceptual, process, logical and systemic analysis.

Results. Since the issue of the emergence and spread of oncology is still relevant in the modern world, the main task for healthcare is to minimize the number of patients. In this regard, the article describes methods for the timely detection of malignant cells in healthy tissue can significantly speed up.

Conclusion. At present, there is a clear trend in the formation and development of instrumentation related to the use of parameters of the interaction of optical radiation with biological objects for the purposes of non-invasive diagnostics all over the world. Optical non-invasive diagnostics involves the use of optical radiation for intravital probing of the patient's tissues and organs in order to obtain diagnostic information about the structure of the body area under study from reflected light. Such devices are

devices in which the levels and dynamics of accumulation of certain biochemical components over time – blood oxyhemoglobin, porphyrin compounds, NADH, etc. - are evaluated by optical methods in vivo in the areas of the patient's body available for examination. Thus, it was found that when irradiated with UV light, some human malignant tumors fluoresce in the orange-red region of the spectrum, which is explained by the presence of porphyrins in the tumors.

Keywords: malignant tumour, tissue, spectroscopy

Введение

Объективное определение локализации и характера патологического процесса, лежащего в основе того или иного заболевания, является одним из направлений развития современной медицины. В настоящее время применение оптико-электронных методов и средств диагностики и контроля активно изучается, в том числе и для медико-биологических исследований, так как они являются высокоточными, селективными, экспрессными, а также дистанционными и не обладающие деструктивным эффектом. Главное преимущество этих методов заключается в возможности проведения исследований и получения информации в режиме реального времени без необходимости получения биологического материала из организма, как при обычной биопсии [3].

Действие оптических приборов

Принцип действия оптических приборов основан на использовании оптического излучения и сопутствующих ему явлений. При попадании излучения на ткань происходит изменение таких параметров как коэффициенты поглощения, рассеяния и анизотропии, а также показатели преломления всех компонентов ткани. Для некоторых биологических тканей распределение рассеивающих частиц по размерам может быть монодисперсным, а для других – напротив, весьма широким – полидисперсным. Энергия поглощенного света превращается в тепло или испускается в виде флуоресценции, а также потребляется в фотобиохимических реакциях.

Оптико-электронные методы исследования биологической ткани

Биологические ткани являются оптически неоднородными поглощающими средами, средний показатель преломления которых выше, чем у воздуха. Характер взаимодействия излучения с биологической тканью довольно сложный из-за оптической неоднородности материала, приводящей к рассеянию излучения видимой и ближней ИК областей. Это ограничивает пространственное разрешение и глубину зондирования некоторых оптических методов [2].

Методы оптической биопсии можно разделить на методы оптической спектроскопии и визуализации. Оптические методы включают в себя большую группу спектральных методов анализа. Их в свою очередь подразделяют на атомные и молекулярные (табл.). Первые основаны на излучении высоких энергий, в то время как основу последних составляет излучение низких энергий. Все зависит от того, какие частицы формируют аналитический сигнал.

Таблица. Оптические спектроскопические методы

Атомные спектроскопические методы	Молекулярные спектроскопические методы
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Молекулярная абсорбционная спектроскопия
Атомно-флуоресцентная спектроскопия	Флуориметрия
Атомно-эмиссионная спектрометрия	Нефелометрия и турбидиметрия
Рентгеновская спектроскопия	Магнитная резонансная спектроскопия
Электронная спектроскопия	Спектроскопия

К методам оптической спектроскопии относятся флуоресцентная, спектроскопия диффузного отражения, рамановская спектроскопия и др. [4]

Спектроскопические методы исследования патологических биологических тканей

Спектроскопия открывает широкие возможности для ранней диагностики деструктивно-воспалительных процессов и мониторинга интенсивности метаболизма в биологических тканях [18]. Одними из первых в данной области являются исследования Н.Н. Булгаковой и соавт., применивших метод флуоресцентной спектроскопии в диагностике и лечении различных патологий в гастроэнтерологии, урологии, гинекологии [14, 15]. Вместе с тем на сегодняшний

день метод флуоресцентной спектроскопии имеет ряд нерешенных проблем, одна из которых заключается в том, что флуорофоры имеют близкие или перекрывающиеся области поглощения и флуоресценции, поэтому выходящее излучение флуоресценции имеет сложный спектральный состав [16]. В связи с этим существует неопределенность как с длиной волны возбуждения для каждого конкретного флуорофора, так и с длиной волны флуоресценции. Кроме того, флуоресценция тканей – сложный механизм, зависящий также от температуры, топологической неоднородности, различия свойств каждого исследуемого образца и т.д. В настоящее время интенсивно развиваются новые конструкции приборов и аналитические инструменты для анализа получаемой диагностической информации. Большой вклад в это дело внес в своих исследованиях Дунаев А. В. [5, 17]. В результате экспериментальных исследований были получены значения индивидуальной изменчивости (в основном до 30%) измеряемых интенсивностей эндогенной флуоресценции и таких рассчитанных параметров, как коэффициент флуоресцентного контраста и редокс-коэффициент. Одним из основных факторов, влияющих на разброс результатов измерений, является уровень тканевого объема крови и содержание в ее крови меланина. Выходит, что 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 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 [33] 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. Главной идеей метода является учет явлений поглощения и рассеяния на всем оптическом пути фотона через непрозрачную среду.

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 [18]. Поэтому на достоверность результатов флуоресцентной спектроскопии может также влиять степень наличия априорной информации о рассеивающих и поглощающих свойствах конкретного места исследования у конкретного пациента. На результат регистрации спектров флуоресценции также оказывают влияние приборные погрешности, которые могут быть представлены как нестабильностью и качеством источника возбуждающего излучения, так и погрешностями фотоприёмной части (светофильтры, дифракционная решетка, ПЗС-матрица и т.д.), загрязнением рабочего конца волоконного световода и т.п. Вопросы точности, разброса и сходимости результатов измерений в настоящее время также актуальны и без их решения достичь клинически значимых и достоверных результатов достаточно сложно.

Флуоресцентные методы для диагностики опухолевых процессов *in vivo* и *in vitro*

В настоящее время доклинические и клинические исследования показывают, что применение методов диагностики, основанных на регистрации флуоресцентного излучения, может улучшить раннюю диагностику опухолей различной локализации, а поиск новых диагностических критериев для морфологической верификации новообразований различных органов – это одна из важных проблем применения биофотоники в хирургии [19, 32]. Применение фотодинамического эффекта в онкологии берет свое начало с работы А. Поликарда в 1924 г. [20]. В ней было установлено, что при облучении УФ-светом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра. Данное явление объясняли наличием в опухолях эндогенных порфиринов. Как показали современные исследования, накопление эндогенных порфиринов в

некоторых типах злокачественных опухолей действительно может происходить на поздних стадиях их развития, распада и метастазирования [21].

Метод флуоресцентной спектроскопии базируется на регистрации спектров флуоресценции эндогенных биомаркеров. Известно, что новообразования кожи, слизистых оболочек полости рта, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы имеют ряд специфических аутофлуоресцентных спектров, которые могут быть дополнительным диагностическим параметром для врача. Данный метод также применяется в качестве инструмента для мониторинга динамики процессов, происходящих в тканях, например, при лучевой терапии. В настоящее время многие исследователи используют метод флуоресцентной спектроскопии для изучения метаболизма клеток. Применение флуоресцентной спектроскопии в онкологии основано на различиях в интенсивности и спектрального состава (spectral composition) флуоресценции здоровых тканей и тканей опухоли, возбужденной лазерным излучением в ультрафиолетовой или видимой области спектра [22].

Давно известно, что в процессе нормальной жизнедеятельности вследствие разных физиологических реакций, а также при нарушении нормального метаболизма, особенно при развитии патологических процессов, в клетках меняется относительное содержание ряда природных (эндогенных) флуорофоров. Данный метод позволяет регистрировать и анализировать *in vivo* содержание в тканях и органах веществ, определяющих метаболизм и жизнеспособность клеток и тканей. [6, 7]

Измерения *in vitro* проводятся на или в стекле. Аутофлуоресцентное изображение может дифференцировать типы тканей на основе вариаций в их излучении флуоресценции. При воздействии на ткань коротковолнового (390-470 нм) света возбуждаются эндогенные биологические вещества, такие как коллаген, никотиनाмидадениндинуклеотид, флаavin и порфирины, что приводит к излучению длинноволнового (500-630 нм) флуоресцентного света (аутофлуоресценции) [26]. Опухолевые и неопухолевые ткани имеют различные характеристики аутофлуоресценции, включая ядерно-цитоплазматическое соотношение, толщину слизистого слоя и объем кровотока [27]. Эти характеристики лежат в основе их дифференциальной диагностики.

Спектральные методы для верификации метастатического поражения

Поскольку клетки метастазов содержат молекулярную информацию клеток первичной опухоли, а спектроскопия исследует молекулярный профиль клеток, можно предположить, что спектроскопия, представляя собой новый подход к определению первичной опухоли при наличии метастатического поражения.

В доступной литературе есть лишь одно описание реализации подобной идеи, основанное на применении ИК-спектроскопической визуализации в сочетании с многомерными алгоритмами классификации, что позволяет идентифицировать первичную опухоль при наличии метастазов в головном мозге (рис.). В частности, повышенное содержание липидов в нормальной ткани головного мозга, накопление гликогена в метастазах головного мозга при почечно-клеточном раке. Изменения белковой конформации при метастазах в головной мозг рака легкого были идентифицированы как молекулярные отпечатки пальцев опухоли данной локализации, сложнее дифференцировать между собой рак молочной железы и колоректальный рак [28]. Однако, согласно имеющимся данным, спектры первичных опухолей отличаются: Изучение спектров флуоресценции, полученных от гистологических срезов доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы и толстой кишки выявили как ряд особенностей, связанных с гистоархитектоникой органа и несколько различным патогенезом состояний, рассматриваемых как предраковых, так и ряд схожих черт.

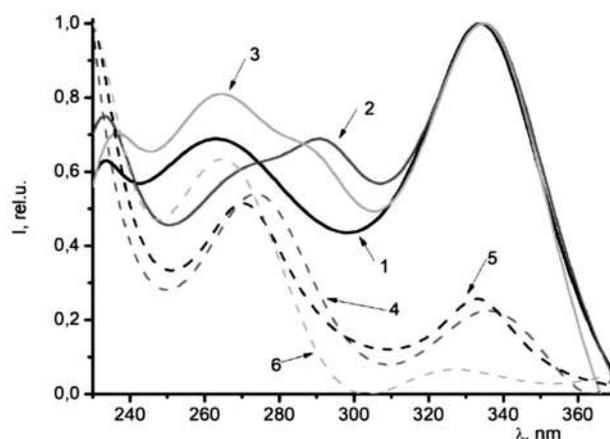


Рис. Типичные спектры возбуждения флуоресценции рака молочной железы: I стадии (1), II стадии (2), III стадии (3), низкодифференцированной аденокарциномы толстой кишки (4), высокодифференцированной аденокарциномы толстой кишки (5) и образца с подозрением на высокодифференцированную аденокарциному с большим количеством стромы и малым количеством опухолевых клеток (6) [30]

Так для молочной железы, в норме богатой жировой тканью, определяется пик, характеризующий поглощение жирных кислот, отсутствующий в опухолях толстой кишки. Однако, для обоих органов отмечено снижение концентрации коллагена при появлении у опухоли инвазивных свойств и нарастание НАДФ, как маркера усиления пролиферативной активности у злокачественных опухолей [29].

Заключение

Наиболее распространенным методом анализа патологических изменений в организме человека является метод флуоресцентной спектроскопии. Оптические свойства флуорофоров чувствительны к метаболическому статусу биологической ткани, что делает флуоресцентную спектроскопию ценным инструментом исследования их состояния (здоровая, с воспалительными изменениями либо опухолевым ростом и т. д.).

В биологических тканях фотоны, возвратившиеся после одного акта рассеяния в направлениях, близких к направлению назад, образуют так называемую однократно рассеянную компоненту. Фотоны, возвратившиеся после многократных актов рассеяния, обеспечивают диффузное отражение. Спектры как однократно рассеянного, так и диффузного сигналов содержат ценную информацию о свойствах биоткани; однако это информация различного типа. Зависимость интенсивности света, упруго рассеянного тканью, от длины волны оказывается чувствительной к изменениям морфологии ткани, типичной для предраковых поражений.

Литература (references)

1. Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Кобызев О.В. Оптические исследования биотканей: определение показателей поглощения и рассеяния // Вестник дагестанского научного центра. – 2012. – № 45. – С. 14-19. [Giraev K.M., Ashurbekov N.A., Kobyzev O.V. *Vestnik dagestanskogo nauchnogo centra*. Bulletin of the Dagestan Scientific Center. – 2012. – № 45. – P. 14-19. (in Russian)]
2. Горайнов С.А., Потапов А.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Шурхай В.А., Шелеско Е.В., Жуков В.Ю., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г. Флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия как один из методов мультимодальной нейронавигации в нейрохирургии // журнал «вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т.6, № 76. – С. 57-65. [Goryainov S.A., Potapov A.A., Golbin D.A., Zelenkov P.V., Kobayakov G.L., Gavrilov A.G., Okhlopkov V.A., Shurkhay V.A., Shelesko E.V., Zhukov V.Yu., Loshchenov V.B., Savelyeva T.A., Kuzmin S.G. *Zhurnal «voprosy neyrohirurgii» imeni N.N. Burdenko*. Journal of Neurosurgery Issues named after N.N. Burdenko. – 2012. – T.6, No. 76. – P. 57-65. (in Russian)]

3. Джамалудинов М.Р., Э.Х. Исрапов Э.Х., Гиравев К.М., Гашимов И.Ш., Магомедов М.А., Ашурбеков Н.А. Спектры поглощения и рассеяния света тканей стенки желудка и печени в спектральном диапазоне 300–1100 нм. –2017. – Т.2, № 32. – Р. 14-19. [Dzhamaludinov M.R., Je.H. Israpov Je.H., Giraev K.M., Gashimov I.Sh., Magomedov M.A., Ashurbekov N.A. *Vestnik dagestanskogo nauchnogo centra*. Bulletin of the Dagestan Scientific Center. –2017. – Т.2, № 32. – Р. 14-19. (in Russian)]
4. Дрёмин В.В. Влияние содержания меланина в коже на формирование сигнала флуоресцентной спектроскопии // Оптический журнал. – 2016. – Т.83, № 1. – С. 57-64. [Drjomin V.V. *Opticheskij zhurnal*. Optical Journal. – 2016. – Т.83, № 1. – Р. 57-64. (in Russian)]
5. Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А., Дунаев А.В. Оценка уровня сигнала методом Монте-Карло при лазерной флуоресцентной диагностике биоткани //Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии .02.06.21. URL: <https://rucont.ru/efd/483702> [Drjomin V.V., Zherebcov E.A., Dunaev A.V. *Fundamental'nye i prikladnye problemy tehniki i tehnologii*. Fundamental and applied problems of engineering and technology. 02.06.21. URL: <https://rucont.ru/efd/483702> (in Russian)]
6. Дронова О.Б., Третьяков А.А., Мищенко А.Н. Исследование возможностей лазер-индуцированной аутофлуоресценции в диагностике пищевода Барретта //Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т. 28, № 4. – С. 11–16. [Dronova O.B., Tret'jakov A.A., Mishhenko A.N. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. Siberian Journal of Oncology – 2008. – Т.28, N4. – Р. 11-16. (in Russian)]
7. Дунаев А.В., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А. и др. Анализ индивидуальной вариабельности параметров в лазерной флуоресцентной диагностике // Журнал Биотехносфера. – 2013. – Т.26, №2. – С. 39-47. [Dunaev A.V., Drjomin V.V., Zherebcov E.A. i dr. *Zhurnal Biotehnosfera*. Biotechnosphere journal. – 2013. – Т.26, N2. – Р. 39-47. (in Russian)]
8. Кандурова К.Ю., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А. и др. Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в миниинвазивной хирургии. //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т.3, №17. – С. 71-79. [Kandurova K.Ju., Drjomin V.V., Zherebcov E.A. i dr. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2018. – V.3, N17. – Р. 71-79. (in Russian)]
9. Конев С.В. Электронно-возбужденные состояния биополимеров. – Мн: Наука и техника, 1965. – 224 с. [Konev S.V. *Jelektronno-vozbuzhdennye sostojanija biopolimerov*. Electronically excited states of biopolymers – Mn: Nauka i tehnika, 1965. – 224 p. (in Russian)]
10. Короткова Е.И., Гиндуллина Т.М., Дубова Н.М., Воронова О.А. Физико-химические методы исследования и анализа: учебное пособие. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. – 168 с. [Korotkova E.I., Gindullina T.M., Dubova N.M., Voronova O.A. *Fiziko-himicheskie metody issledovaniya i analiza: uchebnoe posobie*. Physicochemical methods of research and analysis: textbook. – Tomsk: Publishing house of the Tomsk Polytechnic University, 2011. – 168 p. (in Russian)]
11. Маряхина В.С., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Флуоресцентная диагностика опухолей молочной железы и толстой кишки // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №2. – С. 128-134. [Marjahina V.S., Korneva Ju.S., Dorosevich A.E. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the smolensk state medical academy. – 2019. – V.18, N2. – Р. 128-134. (in Russian)]
12. Петрицкая Е.Н., Куликов Д.А., Рогаткин Д.А. и др. Использование флуоресцентной спектроскопии для диагностики гипоксии и воспалительных процессов в тканях // Оптический журнал. – 2015. – Т.82, № 12. – С. 41-46. [Petrickaja E.N., Kulikov D.A., Rogatkin D.A. i dr. *Opticheskij zhurnal*. Optical Journal. – 2015. – V.82, N12. – Р. 41-46. (in Russian)]
13. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Телегина Л.В., Булгакова Н.Н., Смирнов В.В. Комбинация флуоресцентного изображения локальной спектрофотометрии при флуоресцентной диагностике раннего рака гортани и бронхов // Квантовая электроника. – 2002. – Т.32, № 11. – С. 963-969. [Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Bulgakova N.N., Smirnov V.V. *Kvantovaja jelektronika*. Quantum electronics. – 2002. – Т.32, N11. – Р. 963-969. (in Russian)]
14. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния // Успехи физических наук. – 1997. – Т.162, №5. – С. 517-539. [Tuchin V.V. *Uspekhi fizicheskikh nauk*. Advances in physical sciences. – 1997. – V.162, N5. – Р. 517-539. (in Russian)]
15. Тучин В.В. Оптическая медицинская диагностика. – М.: Физматлит, 2007 – 560 с. [Tuchin V.V. *Opticheskaja medicinskaja diagnostika*. Optical medical diagnostics. – Moscow: Fizmatlit, 2007. – 560 p. (in Russian)]
16. Черницкий Е.А. Люминесценция и структурная лабильность белков в растворе и клетке. – Минск, 1972. – 278 с. [Chernitskiy E.A. *Ljuminescencija i strukturnaja labil'nost' belkov v rastvore i kletke*. Luminescence and structural lability of proteins in solution and cell. Minsk: Science and Technology, 1972. – 278 p.]
17. Черницкий Е.А., Слобожанина Е.И. Спектральный люминесцентный анализ в медицине. – Мн. «Наука и техника». – 1989. – 141 с. [Chernitskiy E.A., Slobozhanina E.I. *Spektral'nyj ljuminescentnyj analiz v medicine*. Spectral luminescence analysis in medicine. – Minsk: Science and Technology, 1989. – 141 p. (in Russian)]

18. Bartolome F., Abramov A.Y. Measurement of mitochondrial NADH and FAD auto-fluorescence in live cells // *Methods molecular biology*. – 2018. – V.35, N2. – P. 129-150
19. Bulgakova N.N., Kazachkina N.I., Sokolov V.V. Local fluorescence spectroscopy and detection of malignancies using laser excitation at various wavelengths // *Laser physics*. – 2006. – V.5, N16. – P. 889-895.
20. Bulgakova N, Sokolov V., Telegina L. et al. Study of laser-induced autofluorescence emission spectra from normal and malignant bronchial epithelium // *Photonics and lasers in medicine*. – 2013. – V.2, N2. – P. 93-99.
21. Chance B., Williamson J.R., Jamieson D. Properties and kinetics of reduced pyridine nucleotide fluorescence of the isolated and in vivo rat heart // *Biochemical Journal*. – 1965. – V.34, N1. – P. 357-377.
22. Dacosta R.S., Wilson B.C., Marcon N. E., Lightinduced fluorescence endoscopy of the gastrointestinal tract // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 2000. – V.10, N1. – P. 37-69.
23. Dunaev A.V. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow // *Medical engineering & physics*. – 2015. – V.37, N6. – P. 574-583.
24. Dremin V.V., Dunaev A.V. How the melanin concentration in the skin affects the fluorescence-spectroscopy signal formation // *journal of optical technology*. – 2016. – V.1, N83. – P. 43-48.
25. Kandurova K., Potapova E., Shupletsov V., Kozlov I. et al. Optical fine-needle biopsy approach for intraoperative multimodal diagnostics in minimally invasive abdominal surgery proc.: Materials of the european conferences on biomedical optics. – Munich, 2019. – P. 87-89.
26. Karagiannes J.L., Zhang Z., Grossweiner B. et al. Applications of the 1-D diffusion approximation to the optics of tissues and tissue phantoms // *Applied Optics*. – 1989. – V.28, N12. – P. 2311-2317.
27. Kazuhiro Tada, Ichiro Oda, Chizu Yokoi, Tomoyasu Taniguchi. Clinical evaluation of endoscopic trimodal imaging for the detection and differentiation of colonic polyps // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2009. – V.7, N3. – P. 288-295.
28. Kuiper T.F., J. Van Den Broek, Naber A.H. Endoscopic trimodal imaging detects colonic neoplasia as well as standard video endoscopy // *Gastroenterology*. – 2011. – V.140, N7. – P. 1887-1894.
29. Mayevsky A. Mitochondrial function in vivo evaluated by NADH fluorescence. – 2015. – 276 p.
30. Majumder S.K., Gupta P.K. Synchronous luminescence spectroscopy of human breast tissues in optical diagnostics of biological fluids III // *Journal of Biomedical Optics* – 1998. – V.11, N21. – P. 169-178.
31. Niemz M.H. Laser-tissue interactions. Fundamentals and applications. – Berlin: springer, 1996. – 305 с.
32. Richards-kortum R., Sevick-muraca, E. Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis // *American journal of analytical chemistry*. – 2017. – V.8, N3. – P. 555-606.
33. Yoon G., Welch A.J., Motamedi M. et al. Development and Application of Three-Dimensional Light Distribution Model for Laser Irradiated Tissue // *Journal of Quantum Electronics*. – 1987. – V.23, N10. – P. 1721-1733.

Информация об авторах

Цыганкова Екатерина Андреевна – студентка магистратуры по направлению «оптотехника» университета ИТМО. E-mail: catherinetsigankova@yandex.ru

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: ksu1546@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.