

УДК 577.3+535.37+519.25

**Дунаев А. В.**, канд. техн. наук, доцент, научный сотрудник  
Университет Данди (Великобритания), ФГБОУ ВПО «Госуниверситет – УНПК»  
**Дрёмин В. В.**, студент  
**Жеребцов Е. А.**, аспирант, Ассистент ФГБОУ ВПО «Госуниверситет – УНПК»  
**Палмер С. Г.**, аспирант  
**Соколовский С. Г.**, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник  
**Рафаилов Э. У.**, канд. физ.-мат. наук, профессор Университет Данди (Великобритания)

## Анализ индивидуальной вариабельности параметров в лазерной флуоресцентной диагностике<sup>1</sup>

## Analysis individual variability of parameters of laser fluorescence diagnostics

**Ключевые слова:** биомаркер, индивидуальная вариабельность, неинвазивная лазерная флуоресцентная диагностика, функция распределения.

**Keywords:** biomarker, individual variability, noninvasive laser fluorescence diagnostics, distribution function.

*Оценивается индивидуальная вариабельность параметров эндогенной флуоресценции, измеряемых методом лазерной флуоресцентной диагностики (ЛФД), анализируются факторы, приводящие к существенному разбросу результатов измерений. Приводятся данные, подтверждающие влияние кровенаполнения биоткани на результаты ЛФД. Установлено, что функция распределения значений интенсивности флуоресценции и коэффициента флуоресцентной контрастности для большинства исследуемых биомаркеров является функцией нормального распределения.*

### Введение

Флуоресцентные методы исследования находят все более широкое применение в химии, биологии, в различных областях медицинской техники и медицины в целом. Данные методы обладают высокой чувствительностью и дают уникальные возможности изучить возбужденные состояния молекул, фотохимические реакции, динамику быстрых молекулярных процессов, структуру и свойства сложных химических и биологических объектов [1]. В современной неинвазивной оптической диагностике методы флуоресцентной спек-

троскопии, например лазерная флуоресцентная диагностика (ЛФД), считаются сегодня наиболее перспективными, прежде всего в таких областях, как онкология, трансплантология, косметология, хирургия и другие [2]. Метод ЛФД 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. ЛФД также применяется в качестве инструмента для мониторинга динамики процессов, происходящих в тканях, например, при лучевой терапии [3–5]. Многие гнойные, ожоговые и другие деструктивно-воспалительные процессы в тканях сопровождаются изменением флуоресцентной активности клеток тканей, которое происходит за счет накопления или отсутствия природных флуорохромов: флавино-содержащих ферментов, восстановленной формы никотинамидаденин-динуклеотида (NADH), липофусцинов, порфиринов и т.п. Вместе с тем на сегодняшний день применение ЛФД ограничено из-за нескольких нерешенных проблем.

Многие флуорофоры характеризуются близкими или перекрывающимися областями поглощения и флуоресценции, в результате выходящее из ткани излучение флуоресценции имеет сложный спектральный состав. Следовательно, не определена как длина волны возбуждения для каждого конкретного флуорофора, так и длина волны флуоресценции,

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке гранта FP7 EU IAPP (MEDILASE, №251531).

что сегодня является одной из основных проблем ЛФД.

Флуоресценция тканей – сложный механизм, зависящий от температуры, топологической неоднородности, различия свойств каждого исследуемого образца и т.д. Поэтому на достоверность результатов ЛФД может влиять степень наличия априорной информации о рассеивающих и поглощающих свойствах конкретного места исследования у конкретного пациента [6], погрешности приборов: нестабильность и качество источника возбуждающего излучения, недостатки фотоприемной части (светофильтров, дифракционной решетки, приборов с зарядовой связью – ПЗС-матриц и т.д.), загрязнение рабочего конца волоконного световода и т.п. [7]. Вопросы точности, разброса и сходимости результатов измерений в настоящее время также актуальны, и без их решения достаточно сложно достичь клинически значимых и достоверных результатов.

В ряде отечественных публикаций затрагиваются подобные вопросы. Так, например, в работе [8] указано значение случайной погрешности на уровне 8–10 % для здоровых (интактных) тканей и 30–35 % для участков с опухолевой патологией на материале 30 измерений. В работе [7] идентичность и воспроизводимость параметров проверялась при многократных измерениях на имитационных мерах (ИМ). Относительная случайная погрешность определения амплитуды обратно рассеянного излучения на фторопластовых основаниях ИМ была зафиксирована в пределах  $\pm 2-3\%$ , а погрешность определения амплитуды флуоресценции для данного комплекта ИМ и выбранных длин волн регистрировалась на уровне  $\pm 7-8\%$ , погрешность определения расчетной величины коэффициента флуоресцентной контрастности указана в пределах  $\pm 2-3\%$ . В отечественной и зарубежной литературе не удалось найти данных об оценке долговременной индивидуальной вариабельности параметров, измеряемых и рассчитываемых для здоровой биоткани. Цель данной работы – восполнить этот пробел и оценить индивидуальную вариабельность параметров в лазерной флуоресцентной диагностике, а также проанализировать ее возможные причины.

### Экспериментальные исследования

Экспериментальные исследования проводились с участием трех условно здоровых добровольцев: мужчина 35 лет (в течение 9 мес.) – доброволец № 1, мужчина 22 лет (в течение 5 мес.) – доброволец № 2, а также женщина 24 лет (в течение 3 мес.) – доброволец № 3. Измерения проводились в двух точках биоткани: на коже подушечки (валярная поверхность) среднего пальца правой руки, то есть в области, насыщенной артериоловеноулярными анастомозами, и на правом предплечье в зоне Захарьина–Геда, в так называемой точке сердца, практически лишённой указанных анастомозов и

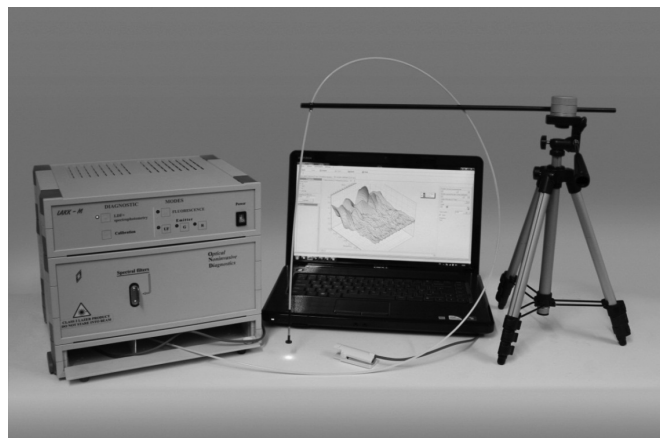


Рис. 1 Многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М»

характеризующей в большей степени нутритивный кровоток [9]. Все измерения выполнялись в рабочие дни, преимущественно в первой половине дня, доброволец находился в покое. Измерительное волокно устанавливалось в одно и то же место, без оказания какого-либо давления, отсутствовали засветки и прочие факторы, из-за которых возможны погрешности результата измерений. У первого добровольца всего проанализировано 120 измерений для УФ линии возбуждения, 20 – для зеленой и 50 – для красной для подушечки пальца и 80 измерений для ультрафиолетовой (УФ) линии возбуждения для точки сердца. В отношении второго и третьего добровольцев исследования проводились с использованием только УФ линии возбуждения, всего получено 50 и 30 измерений для подушечки пальца и 40 и 30 для точки сердца соответственно для каждого добровольца.

Для экспериментальных исследований использовали многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс (МЛНДК) «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Москва) (рис. 1) [10]. Он предназначен для исследования состояния биологической ткани путем одновременного использования неинвазивных методов регистрации: лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), оптической тканевой оксиметрии (ОТО) и ЛФД. В данных исследованиях задействованы все три измерительных канала, анализировались данные каналов ЛФД и ОТО. До регистрации спектров флуоресценции производилась базовая запись в течение 3 мин на канале ОТО (параметры: тканевая сатурация и кровенаполнение ткани) для анализа влияния изменений кровенаполнения кожи на результаты измерений в ЛФД. Возбуждение флуоресценции осуществлялось ультрафиолетовым (365 нм), зеленым (532 нм) и красным (637 нм) светом. Данные длины волн инициируют флуоресценцию эластина, коллагена, пиридоксина, кератина, NADH, флавинов, липофусцина, каротина, порфиринов.

Типовой вид регистрируемых спектров эндогенной флуоресценции кожи для валярной поверхно-

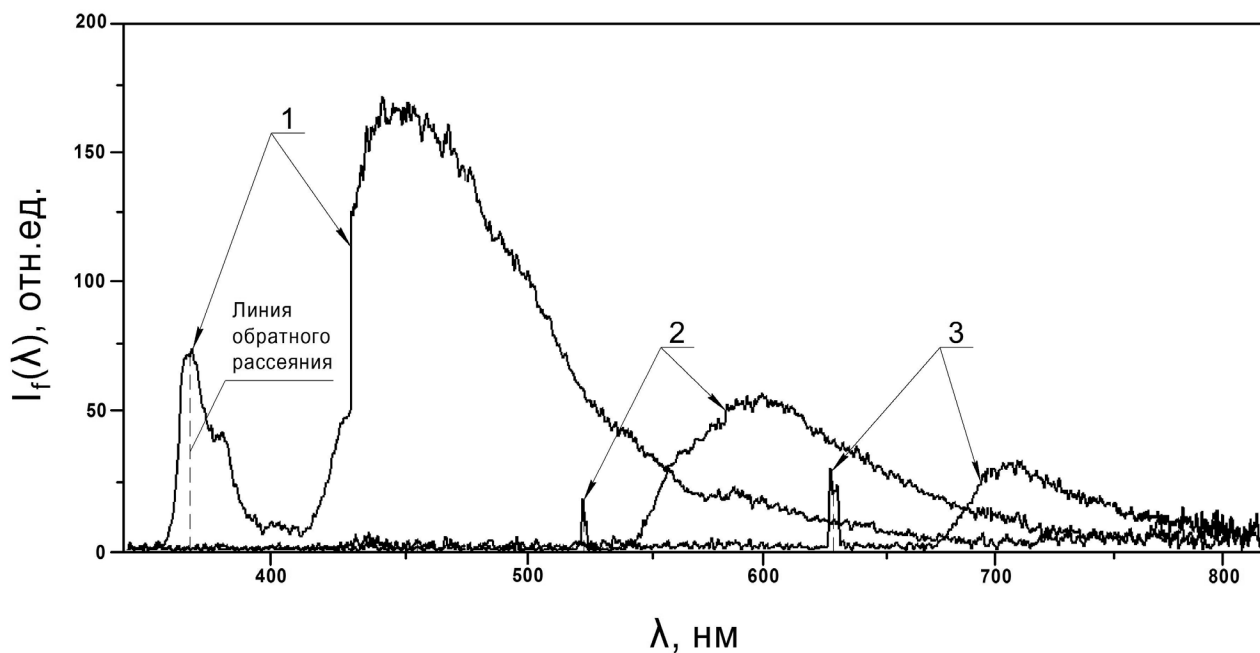


Рис. 2 Типовой вид регистрируемых спектров эндогенной флуоресценции кожи при возбуждении светом УФ (1), зеленой (2) и красной (3) длин волн  $\lambda$

сти среднего пальца правой руки для трех линий возбуждения представлен на рис. 2.

Анализировались амплитуда интенсивности в максимуме спектра флуоресценции  $I(\lambda)$  для разных длин волн регистрации, интенсивность обратно рассеянного излучения  $I_{bs}(\lambda)$  (backscattering) и два расчетных медико-биологических параметра – коэффициент флуоресцентной контрастности и показатель потребления кислорода.

Коэффициент флуоресцентной контрастности  $k_f(\lambda)$  рассчитывался согласно двум разным подходам и для разного набора длин волн анализа флуоресценции биомаркеров. Представленный в программной среде комплекс коэффициент флуоресцентной контрастности рассчитывается следующим образом:

$$k_f(\lambda) = 1 + \frac{I_f(\lambda) - I_{bs}(\lambda)}{I_f(\lambda) + I_{bs}(\lambda)}, \quad (1)$$

где  $I_f(\lambda)$  – регистрируемая интенсивность флуоресценции;  $I_{bs}(\lambda)$  – максимальная интенсивность обратного рассеяния излучения [10]. Данный вид расчета позволяет представить  $k_f(\lambda)$  в диапазоне значений от 0 до 2.

Коэффициент флуоресцентной контрастности вычислялся по формуле (1) с учетом следующих длин волн:

- для УФ-линии возбуждения: 420 нм – коллаген, 450 нм – эластин, 490 нм – NADH, 525 нм – пиридоксин, 550 нм – флавины, 570 нм – липофусцин, 608 нм – каротин;

- для линии возбуждения зеленым светом: 570 нм – липофусцин, 608 нм – каротин, 640/680 нм – порфирины;
- для линии возбуждения красным светом: 670 нм – кератин, 710 нм – порфирины.

Для УФ-линии зондирования использовался также другой вариант расчёта  $k_f^*(\lambda)$  и длины волн флуоресценции [11]:

$$k_f^*(\lambda) = \frac{I_f(\lambda)}{I_f(\lambda) + I_{bs}(\lambda)} \quad (2)$$

Данный вид расчета позволяет представить  $k_f(\lambda)$  в диапазоне значений от 0 до 1.

В анализе  $k_f^*(\lambda)$  по формуле (2) для ряда ферментов при возбуждении УФ светом использовались следующие длины волн: 422 нм – эластин и коллаген, 443 нм – коллаген, 466 нм – кератин/NADH, 494 нм – NADH, 555 нм – флавины, 605 нм – липофусцин, 635/704 нм – порфирины.

Показатель потребления кислорода рассчитывался следующим образом:

$$FI = A_{NADH} / A_{FAD}, \quad (3)$$

где  $A_{NADH}$  – амплитуда излучения флуоресценции восстановленного никотинамид-адениндинуклеотида (NADH);  $A_{FAD}$  – амплитуда излучения флуоресценции окисленных флавопротеинов (FAD).

Все анализируемые параметры были усреднены за весь период исследования, вычислено среднее арифметическое  $M_n$ , среднеквадратическое отклонение  $\sigma$  от  $M_n$  и коэффициент вариации или относительный разброс результатов измерений  $d$  в

процентах к среднему  $M_n$ . Для значений измеряемых величин и вычисляемых параметров строились функции распределения плотности вероятности.

### Результаты и обсуждение

Составлены гистограммы распределений интенсивностей флуоресценции (рис. 3, а, б) и рассчитанных соответственно по формулам 1 и 2 коэффициентов флуоресцентной контрастности для различных длин волн анализа биомаркеров (рис. 3, в, г) для валярной поверхности среднего пальца трех добровольцев. Результаты расчета коэффици-

ентов вариации (разброса результатов измерений) для интенсивностей флуоресценции  $I_f(\lambda)$  и коэффициентов флуоресцентной контрастности  $k_f(\lambda)$  и  $k_f^*(\lambda)$  для рассматриваемого случая представлены в сводной табл. 1.

Результаты расчета показателя потребления кислорода для трех добровольцев следующие:  $FI_1 = 3,1 \pm 0,75$  для добровольца №1,  $FI_2 = 2,9 \pm 0,71$  для добровольца №2,  $FI_3 = 3,3 \pm 0,74$  для добровольца №3. Разброс полученных значений для всех трех добровольцев не превысил 25%.

Сравнительный анализ результатов полученных данных показывает, что относительная погреш-

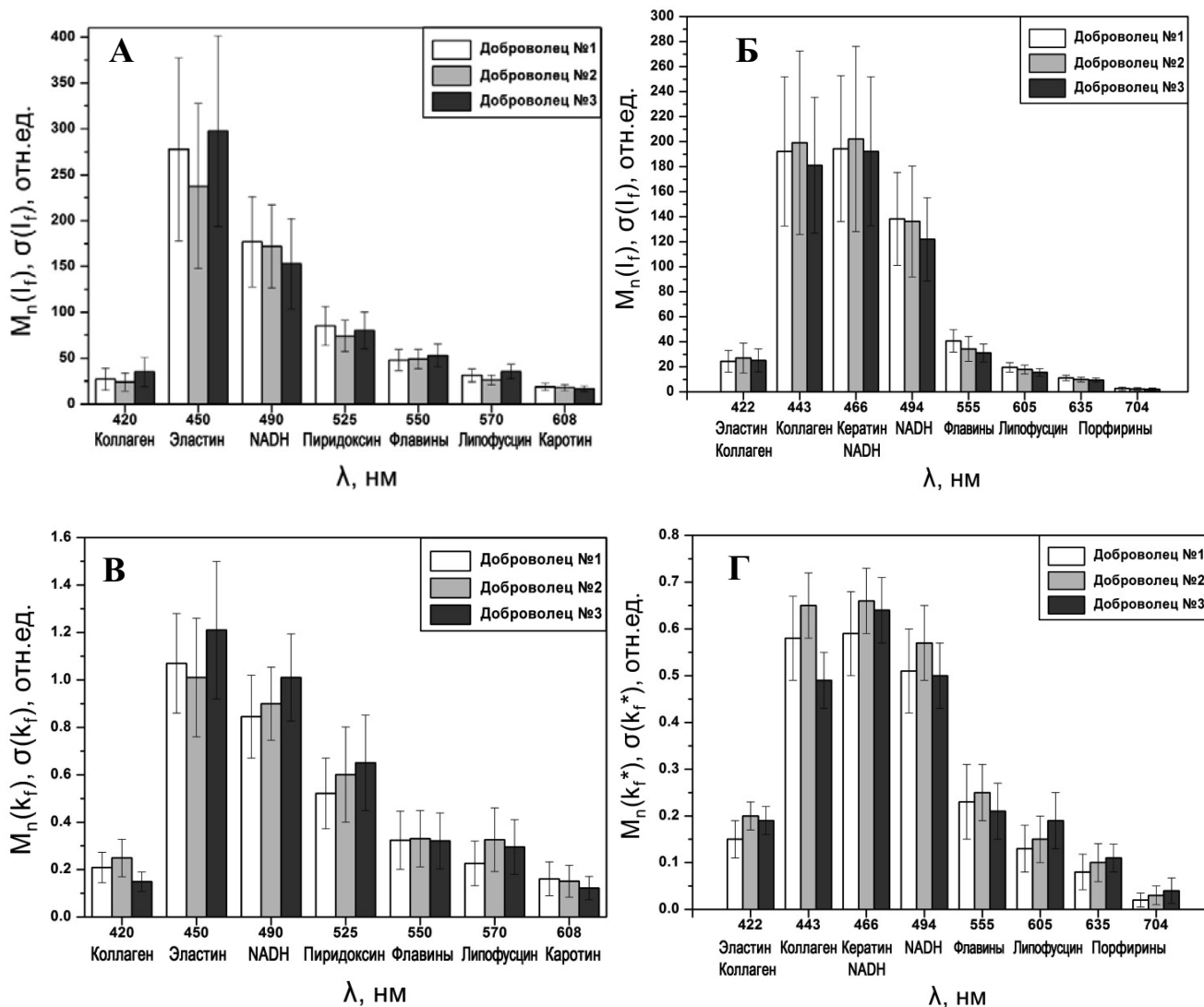


Рис. 3 Гистограммы распределения интенсивностей флуоресценции и коэффициентов флуоресцентной контрастности для валярной поверхности пальца:  
 а – амплитуда интенсивности флуоресценции для первого варианта анализа длин волн флуоресценции;  
 б – амплитуда интенсивность флуоресценции для второго варианта анализа длин волн флуоресценции;  
 в – коэффициент флуоресцентной контрастности для первого варианта анализа длин волн флуоресценции;  
 г – коэффициент флуоресцентной контрастности для второго варианта анализа длин волн флуоресценции (белый маркер) – доброволец № 1; (серый маркер) – доброволец № 2; (черный маркер) – доброволец № 3;  
 $M_n(I_f)$  – среднее арифметическое значение амплитуды интенсивности флуоресценции;  
 $\sigma(I_f)$  – среднеквадратическое отклонение амплитуды интенсивности флуоресценции;  
 $M_n(k_f)$  – среднее арифметическое значение коэффициента флуоресцентной контрастности;  
 $\sigma(k_f)$  – среднеквадратическое отклонение коэффициента флуоресцентной контрастности

Таблица 1

Коэффициенты вариации для интенсивностей флуоресценции  $I_f(\lambda)$  и коэффициентов флуоресцентной контрастности  $k_f(\lambda)$  и  $k_f^*(\lambda)$  для поверхности среднего пальца

Тип биомаркера	$\lambda$ , нм	№ добровольца					
		1	2	3	1	2	3
		$d(I_f)$ , %			$d(k_f)$ , %		
Коллаген	420	43,42	40,51	44,93	30,62	31,73	27,52
Эластин	450	35,95	37,79	34,88	19,63	24,75	23,97
NADH	490	27,91	26,39	32,29	20,71	17,11	18,22
Пиридоксин, 525	525	24,84	23,11	25,14	28,60	33,44	30,88
Флавины, 550	550	24,09	21,54	23,70	37,96	35,95	36,76
Липофусцин	570	22,30	19,34	22,61	41,59	41,10	38,85
Каротин	608	21,15	18,99	17,75	44,10	44,37	40,16
		$d(I_f)$ , %			$d(k_f^*)$ , %		
Эластин и коллаген,	422	35,56	44,13	36,48	26,67	15,00	15,79
Коллаген	443	31,02	36,80	29,95	15,52	10,77	12,24
Кератин/NADH	466	30,01	36,58	30,96	15,25	10,61	10,94
NADH	494	26,88	32,54	27,31	17,65	14,04	14,00
Флавины	555	22,13	28,73	22,89	34,78	24,00	28,57
Липофусцин	605	19,39	19,80	19,21	38,46	33,33	31,58
Порфирины	635	19,17	18,72	18,88	47,50	41,00	27,27
Порфирины	704	49,24	47,33	49,77	75,00	66,67	67,50

ность (разброс) измерений для трех добровольцев находится на одном уровне и в зависимости от биомаркера для интенсивности флуоресценции изменяется в основном в диапазоне от 20 до 40 %, а для коэффициента флуоресцентной контрастности – в основном от 10 до 45 %. Большое значение разброса около 70 % для  $k_f^*(\lambda)$  и 50 % для соответствующей  $I_f(\lambda)$  наблюдается только на одной длине волны 704 нм, которую используют некоторые авторы [11], и не входит в программу для анализа данных

МЛНДК «ЛАКК-М» Возможно, данный повышенный разброс на длине волны 704 нм связан с генерацией вблизи 2-й гармоники спектра излучения лазера (около 730 нм), являющейся приборным артефактом.

Составлены гистограммы распределений интенсивностей флуоресценции (рис. 4, а, б) и коэффициентов флуоресцентной контрастности (рис. 4, в, г) для точки сердца на предплечье трех добровольцев, также рассчитанных двумя способами (по формулам

Таблица 2

Коэффициенты вариации для интенсивностей флуоресценции  $I_f(\lambda)$  и коэффициентов флуоресцентной контрастности  $k_f(\lambda)$  и  $k_f^*(\lambda)$  для точки сердца на предплечье

Тип биомаркера,	Длина волны $\lambda$ , нм	№ добровольца					
		1	2	3	1	2	3
		$d(I_f)$ , %			$d(k_f)$ , %		
Коллаген	420	28,07	31,25	29,94	17,27	15,47	19,08
Эластин	450	22,90	26,66	24,79	10,18	10,01	10,64
NADH	490	20,62	21,43	23,10	10,48	10,69	12,34
Пиридоксин	525	15,14	19,32	18,67	12,75	14,55	14,46
Флавины	550	15,44	18,34	16,88	14,84	15,23	16,44
Липофусцин	570	12,92	16,68	11,99	20,56	22,91	20,90
Каротин	608	10,24	14,39	9,037	29,16	30,74	27,65
		$d(I_f)$ , %			$d(k_f)$ , %		
Эластин и коллаген	422	23,21	22,15	26,57	14,33	15,91	17,93
Коллаген	443	18,96	20,31	20,47	10,51	10,76	13,09
Кератин/NADH	466	16,43	17,17	18,20	10,19	10,94	10,27
NADH	494	15,26	15,56	15,12	14,12	13,83	14,49
Флавины	555	13,32	14,98	14,35	18,21	17,00	17,41
Липофусцин	605	11,38	10,31	12,34	23,58	22,00	22,58
Порфирины	635	9,94	13,38	10,95	28,57	31,43	27,57
Порфирины	704	42,45	48,38	46,92	45,87	46,33	49,24

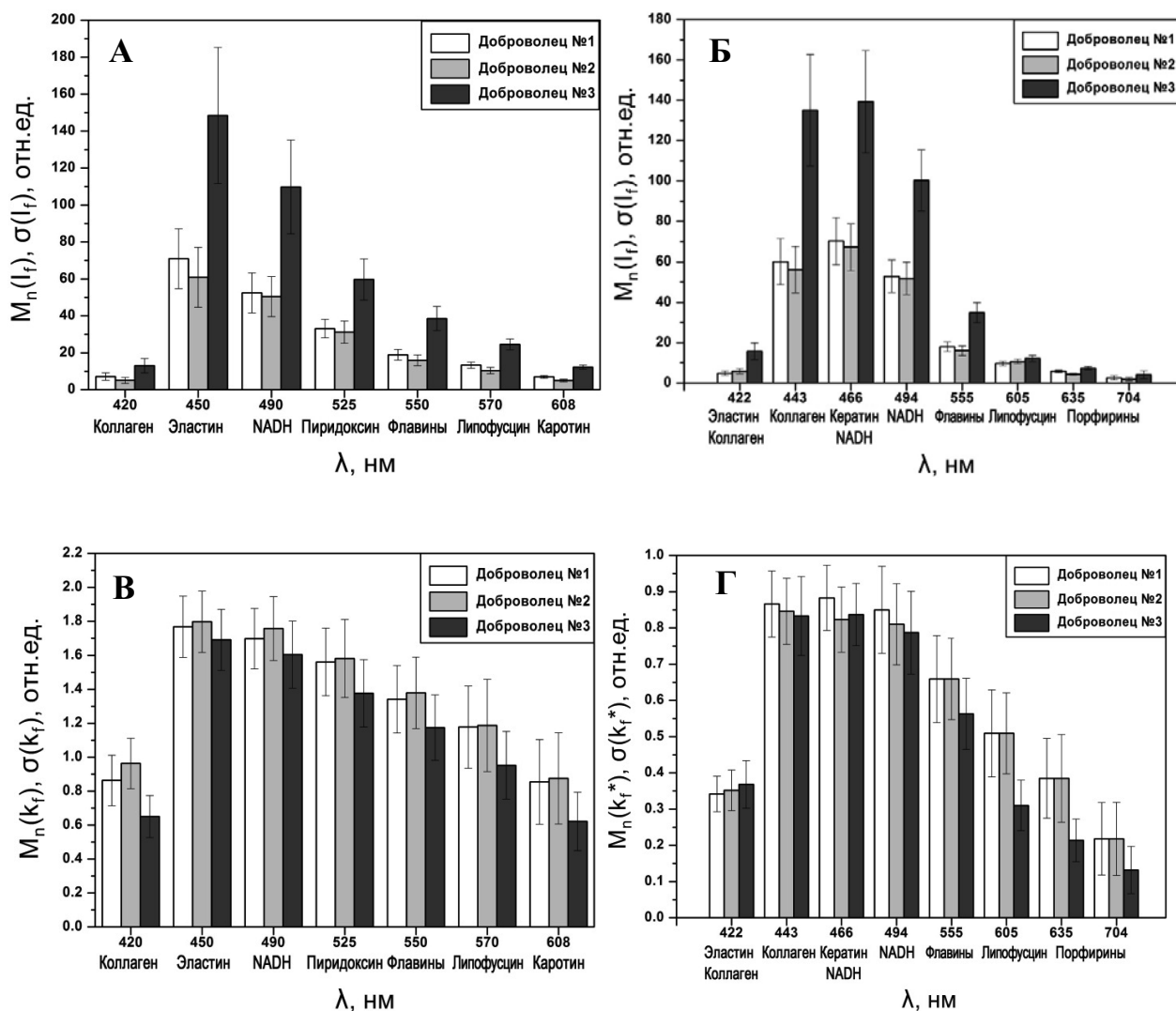


Рис. 4. Гистограммы распределения интенсивностей флуоресценции и коэффициентов флуоресцентной контрастности для точки сердца на предплечье:  
 а – амплитуда интенсивности флуоресценции для первого варианта анализа длин волн флуоресценции;  
 б – амплитуда интенсивности флуоресценции для второго варианта анализа длин волн флуоресценции;  
 в – коэффициент флуоресцентной контрастности для первого варианта анализа длин волн флуоресценции;  
 г – коэффициент флуоресцентной контрастности для второго варианта анализа длин волн флуоресценции  
 белый маркер) – доброволец № 1; (серый маркер) – доброволец № 2; (черный маркер) – доброволец № 3

1 и 2) соответственно. Результаты расчета соответствующих коэффициентов вариации (разброса результатов измерений) для интенсивностей флуоресценции  $I_f(\lambda)$  и коэффициентов флуоресцентной контрастности  $k_f(\lambda)$  и  $k_f^*(\lambda)$  для точки сердца на предплечье представлены в сводной табл. 2.

Относительный разброс результатов измерений для области предплечья (точки сердца) оказался в 1,5–2,0 раза меньше, чем для валярной поверхности пальца, что подтверждает влияние степени насыщения ткани кровеносными сосудами на индивидуальную вариабельность свойств биоткани. Очевидно, что кровенаполнение кожи является одним из главных влияющих факторов на результаты измерений в ЛФД.

Также на примере добровольца № 3 (рис. 4) наглядно видно преимущество использования для

анализа данных ЛФД относительного параметра (коэффициента флуоресцентной контрастности) по сравнению с абсолютными значениями интенсивностей флуоресценции. Нормирование зарегистрированных интенсивностей флуоресценции на значение обратно рассеянного излучения позволяет нивелировать влияние кровенаполнения ткани и сравнивать относительные уровни содержания биомаркеров для различных областей биоткани и у разных пациентов.

Дополнительным анализируемым параметром явилась интенсивность обратно рассеянного излучения  $I_{bs}(\lambda)$ , которая также зависит от кровенаполнения кожи и может изменяться при патологических процессах в тканях, а следовательно, нести дополнительную диагностическую информацию. Для оценки характера этого влияния была произведена последовательная выборка из 20 измерений (дней) у

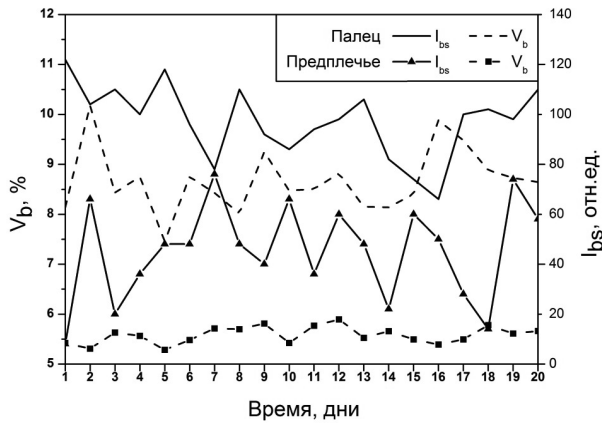


Рис. 5 Графики изменения параметров  $I_{bs}(\lambda)$  и  $V_b$  для двух областей кожи в течение фрагмента периода исследований добровольца № 1:  
 1 – амплитуда интенсивности обратно рассеянного излучения для валярной поверхности пальца;  
 2 – объемное кровенаполнения для валярной поверхности пальца;  
 3 – амплитуда интенсивности обратно рассеянного излучения для точки сердца на предплечье;  
 4 – объемное кровенаполнения для точки сердца на предплечье

добровольца № 1 в течение одного периода времени для двух исследуемых областей кожного покрова интенсивности обратно рассеянного излучения  $I_{bs}(\lambda)$  и объемного капиллярного кровенаполнения ткани  $V_b$  (данные канала ОТО). Графики изменения исследуемых параметров приведены на рис. 5. Интенсивность обратно рассеянного излучения имеет обратную зависимость от кровенаполнения ткани для обеих областей кожного покрова.

Таблица 3  
 Статистическая оценка результатов измерений для зелёной и красной длин волн возбуждения флуоресценции

Лазер, длина волны, нм	Длина волны $\lambda$ нм	Регистрируемая интенсивность флуоресценции $I_f(\lambda)$			Коэффициент флуоресцентной контрастности $k_f(\lambda)$		
		Среднее арифметическое $M_n$	Среднеквадратическое отклонение $y$	Коэффициент вариации $d, \%$	Среднее арифметическое $M_n$	Среднеквадратическое отклонение $y$	Коэффициент вариации $d, \%$
532	570	35,21	13,45	38,20	1,87	0,54	28,89
	608	55,76	16,18	29,02	1,92	0,44	22,92
	640	38,85	9,12	23,48	1,89	0,36	19,05
	680	18,66	4,73	25,35	1,78	0,39	21,91
637	670	0,84	1,14	134,92	0,03	0,05	143,85
	710	25,41	15,34	60,37	0,81	0,35	43,21

Для добровольца №1 проводились аналогичные исследования варибельности на зеленой и красной длинах волн возбуждения флуоресценции с расчетом по формуле формулы (1). Результаты статистической обработки полученных данных представлены в табл. 3.

Полученные данные показывают, что относительный разброс минимален на определенных длинах волн. Огромная варибельность параметров на длине волны 670 нм для анализа кератина при возбуждении красным светом делает проблематичным ее применение. Возможно, полученные данные следует учитывать при нормировании спектрометров в МЛНДК.

Проведенный анализ распределения результатов измерений в ЛФД для всех трех добровольцев показал, что функция распределения отклонений интенсивности флуоресценции и коэффициента флуоресцентной контрастности для УФ-линии возбуждения в целом является нормальной. Данному распределению не соответствовали измерения для длины волны 704 нм, у которых наблюдался наибольший разброс результатов.

На рис. 6 представлен пример полученной плотности распределения значений интенсивности флуоресценции и коэффициента флуоресцентной контрастности для NADH на длине волны 494 нм для добровольца № 1. Распределения для NADH представляют собой усеченное нормальное распределение, возможно, это связано с ограниченностью интервала возможных значений. Проверка правильности подбора распределения проводилась по критерию Колмогорова и критерию Пирсона. Оба критерия с доверительной вероятностью 0,95 подтвердили верность подбора распределений [12].

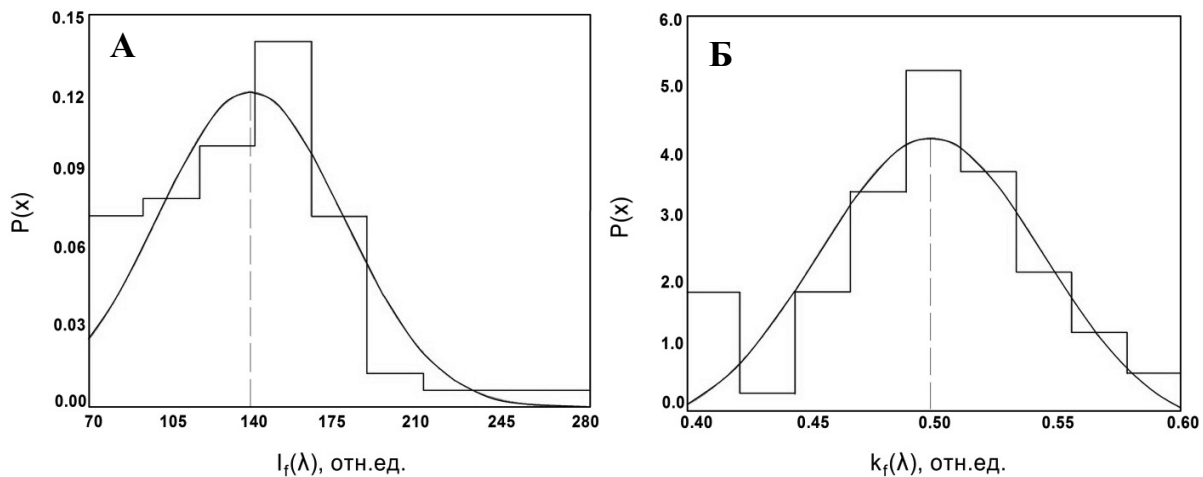


Рис. 6 Распределения плотностей вероятности  $P(x)$  значений интенсивности флуоресценции (а) и коэффициента флуоресцентной контрастности (б) для NADH

В общем случае можно сделать вывод, что распределение параметров флуоресценции также может зависеть от таких параметров, как индивидуальные особенности исследуемых биотканей, тип конкретного фермента и т.п., возможно, оно связано с неравномерной чувствительностью фотоприемного измерительного канала в диапазоне регистрации спектров эндогенной флуоресценции.

Как известно, чем больше значение коэффициента вариации, тем относительно больше разброс и меньше выравненность исследуемых значений. Принято считать, что если коэффициент вариации меньше 33 %, то совокупность однородна [13]. Анализируя полученные данные индивидуальной долговременной вариабельности измеряемых и расчетных параметров ЛФД, можно сделать вывод, что большинство исследуемых биомаркеров обладают приемлемым для диагностических целей разбросом.

### Заключение

В результате проведенных экспериментальных исследований получены значения долговременной индивидуальной вариабельности (преимущественно до 30 %) для непосредственно измеряемых величин интенсивностей эндогенной флуоресценции и расчетных относительных параметров: коэффициента флуоресцентной контрастности и флуоресцентного показателя потребления кислорода. Одним из главных факторов, влияющих на разброс результатов измерений в ЛФД, является уровень кровенаполнения биоткани. Также установлено, что функции плотности вероятности значений интенсивности флуоресценции и коэффициента флуоресцентной контрастности для большинства исследуемых биомаркеров являются нормальными.

Полученные данные необходимо учитывать при разработке новых комплексных медико-биологических параметров и алгоритмов методик измерений, а также при решении конкретной диагностической задачи в клинической практике. Представленные результаты демонстрируют актуальность метрологического обеспечения данной технологии в целом и приборной реализации в частности.

### Литература

1. **Лакович Дж.** Основы флуоресцентной спектроскопии. М.: Мир, 1986. 496 с.
2. **Оптическая биомедицинская диагностика:** В 2 т. / Пер. с англ. под ред. В. В. Тучина. М.: Физматлит, 2007. Т. 2. 368 с.
3. **Tchernyi V. V., Rogatkin D. A., Bychenkov O. A. et al.** Some results of multiwave in situ autofluorescence diagnostics // Proc. SPIE. 2005. Vol. 5693. P. 336–343.
4. **Loschenov V. B., Konov V. I., Prokhorov A. M.** Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics. // Laser Physics. 2000. Vol. 10. N 6. P. 1188–1207.
5. **Стратонников А. А., Меерович Г. А., Рябова А. В. и др.** Использование спектроскопии обратного диффузного отражения света для мониторинга состояния тканей при фотодинамической терапии // Квант. электроника. 2006. Т. 36, № 12. С. 1103–1110.
6. **Lin Y., Gao H., Nalcioglu O. et al.** Fluorescence diffuse optical tomography with functional and anatomical a priori information: feasibility study // Phys. Med. Biol. 2007. Vol. 52. P. 5569–5585.
7. **Рогаткин Д. А., Терещенко С. Г., Петрицкая Е. Н. и др.** Физические и медико-биологические основы метрологического обеспечения



- методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии: Отчет о НИР (заключительный) в рамках соглашения с РФФИ № 10-0634/04 от 25.03.2010 по гранту № 08-02-00769а / МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, рук. чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Оноприенко Г.А. № ГР 01201062215 (ФГНУ «ЦИТис»). М.: МОНИКИ, 2011. 83с.
8. **Рогаткин Д. А., Приснякова О. А., Моисеева Л. Г. и др.** Анализ точности лазерной клинической флюоресцентной диагностики // Измерительная техника. 1998. № 7. С. 58–61.
  9. **Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей /** Под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. М.: ОАО «Издательство “Медицина”», 2005. 125 с.
  10. **D.A., Sokolovski S. G., Fedorova K. A. et al.** Basic principles of design and functioning of multifunctional laser diagnostic system for non-invasive medical spectrophotometry // SPIE Proc. 2011. Vol. 7890. 78901H (7 pages).
  11. **Smirnova O. D., Rogatkin D. A., Litvinova K. S.** Collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of abnormal tissue changes // Journal of Innovative Optical Health Science. 2012. Vol. 5, N 2. 1250010 (9 pages).
  12. **Гмурман В. Е.** Теория вероятностей и математическая статистика. 9-е изд., стер. М.: Высшая школа, 2003. 479 с.
  13. **Балинова В. С.** Статистика: Учеб. пособие. М.: ТК «Велби»; Проспект, 2004. 344 с.

УДК 615.849; 572.08

**Бужилова А. П.**, д-р истор. наук, директор НИИ и Музей антропологии МГУ, Институт археологии РАН  
**Потрахов Н. Н.**, д-р техн. наук, профессор  
**Потрахов Е. Н.**, аспирант  
**Грязнов А. Ю.**, д-р техн. наук, профессор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” им. В.И. Ульянова (Ленина)»

## Анализ маркеров стресса методом микрофокусной рентгенографии (по антропологическим материалам эпох каменного века)<sup>1</sup>

**Ключевые слова:** линии Гарриса, маркер физиологического стресса, микрофокусная рентгенография, палеоантропология, эмалевая гипоплазия.

**Key words:** Harris lines, marker of physiological stress, microfocus roentgenology, palaeoanthropology, enamel hypoplasia.

*Разработанный коллективом алгоритм научного анализа ископаемых останков человека методом цифровой рентгенографии позволил значительно расширить рамки современных отечественных палеоантропологических исследований. Авторы провели пилотные исследования для анализа различных патологий и возрастных изменений на материале останков ископаемого человека. Приведены результаты апробации метода микрофокусной рентгенографии при анализе маркеров эпизодического стресса на костных и зубных останках ископаемого человека. Данные о частоте встречаемости эпизодического стресса крайне важны при оценке условий жизни древних людей, а значит, применение этого метода весьма актуально.*

### Введение

Микрофокусная рентгенография начала применяется в отечественной медицине с середины 1970-х годов благодаря отпаянным рентгеновским трубкам с размером фокусного пятна менее 100 мкм. Ее преимущества – более качественная передача мелких деталей и большая глубина резкости для неподвижных объектов, особенно при съемке с прямым увеличением изображения [1].

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке Программы развития ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», гранта РФФИ «Трансформация биологических показателей плейстоценовых Homo в контексте евразийских миграций» №11-06-12009.