

ПИЛОТНАЯ *IN VIVO* ВЕРИФИКАЦИЯ ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКОГО СЕНСОРА

Г.Е. Соболев^{1,2}, А.А. Камалева³, А.А. Сахабутдинова⁴,
Н.Д. Смирнов³, Б.И. Валеев³, Т.А. Аглиуллин³

¹ Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН
Российская Федерация, 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31

² Институт физики Казанского (Приволжского) федерального университета
Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

³ Казанский национальный исследовательский технический университет
им. А.Н. Туполева – КАИ
Российская Федерация, 420111, г. Казань, ул. К. Маркса, 10

⁴ МАОУ «Лицей – инженерный центр»
Российская Федерация, 420087, г. Казань, ул. Аделя Кутуя, 114

Аннотация: Представлена *in vivo* верификация волоконно-оптического сенсора на основе волоконной решётки Брэгга, сформированной вблизи торца одномодового оптического волокна и имплантируемой в ткань головного мозга мыши. Показана принципиальная возможность регистрации физиологически модулированного оптического сигнала после оптимизации геометрии чувствительного элемента. Спектральный анализ зарегистрированного отклика выявил устойчивую спектральную компоненту в диапазоне частот, соответствующем дыхательному ритму анестезированного животного. Отмечено, что наблюдаемый сигнал может включать как физиологическую, так и механическую составляющие, а его интерпретация осложняется появлением интерференционной составляющей типа Фабри – Перо. Полученные результаты подтверждают перспективность предложенного подхода для дальнейших *in vivo* исследований.

Ключевые слова: волоконно-оптический датчик; волоконная решётка Брэгга; *in vivo*; спектральная обработка; внутримозговая имплантация.

Введение

Регистрация локальных физиологических изменений в ткани головного мозга *in vivo* представляет значительный интерес для нейробиологии и биомедицинской фотоники, поскольку понимание функций мозга и механизмов его патологических состояний требует высокочувствительных, малогабаритных и минимально инвазивных технологий, обеспечивающих динамический мониторинг процессов *in vivo* [1–6]. Волоконно-оптические чувствительные элементы рассматриваются как перспективная платформа для решения подобных задач благодаря их компактности, электромагнитной совместимости и возможности спектрального опроса [7–10]. Сенсоры на основе волоконных брэгговских решёток представляют интерес для регистрации локальных механических воздействий в биологических тканях, а в модифицированных конфигурациях – и для регистрации оптических, рефрактометрических и биохимических изменений биологических сред [11–15].

В доступной литературе число экспериментальных работ, в которых датчик на основе волоконной решетки Брэгга имплантируется непосредственно в мозг животного, а сдвиг её центральной длины волны используется как основной информативный параметр, остаётся ограниченным. Большинство публикаций, посвящённых нейроинтерфейсам на оптическом

волокне, относятся к задачам оптогенетики, фотометрии или доставки оптического излучения и не рассматривают изменение центральной длины волны как самостоятельный измерительный канал. Тем не менее, в этой области уже сформировалось небольшое, но методологически значимое ядро работ, в которых сдвиг брэгговской длины волны напрямую интерпретируется как отклик на локальные температурные или механические воздействия, а сам сенсор вводится в мозговую ткань *in vivo*. Наиболее близким к рассматриваемой постановке является исследование, где волоконно-оптическая решётка Брэгга была непосредственно записана на торце полимерного оптического волокна и использована в качестве имплантируемого мозгового датчика у крысы [16].

В работах, связанных с использованием волоконно-оптических датчиков в ткани головного мозга, доминирующим направлением остаётся термометрия, то есть регистрация локальной температуры в коре и глубинных структурах мозга по сдвигу центральной длины волны отраженного излучения. В то же время для регистрации механических величин, включая давление и деформацию, чаще применяются гибридные схемы, в которых волоконная решётка Брэгга выполняет функцию температурной компенсации, а основной канал измерения реализуется, например, на основе интерферометра Фабри – Перо. Такой подход особенно характерен для задач мониторинга интракраниального давления [17].

С точки зрения сопоставления с нашей экспериментальной постановкой — введение оптического волокна с решёткой на его торце в мозг мыши и анализ смещения центральной длины волны под действием физиологических факторов — наиболее релевантны три группы исследований. Во-первых, это работа с волоконной брэгговской решёткой, непосредственно сформированной на конце полимерного волокна и имплантированной в мозг крысы. Важным достоинством данной конструкции является инженерная защита от паразитных факторов, включая влияние влажности и микродеформаций [16]. Во-вторых, следует выделить микроструктурированный полимерный POF-ВБР-зонд, предназначенный для картирования температуры по глубине мозговой ткани, что особенно важно для внутримозговых измерений с пространственным профилированием [18]. В-третьих, методологически ценны работы, где термометрия на основе волоконных решёток Брэгга использовалась для контроля тепловых артефактов при оптогенетическом воздействии. Такой подход представляет особый интерес в тех случаях, когда наблюдаемые в эксперименте смещения могут содержать смешанный вклад температуры, дыхательных движений, сосудистой пульсации и общей двигательной активности животного [19].

Следует, однако, учитывать, что список публикаций именно по теме «волоконная брэгговская решётка в мозге грызунов» остаётся узким. По этой причине при формировании обзора целесообразно включать и смежные исследования, имеющие прямую методическую ценность. К ним относятся, во-первых, комбинированные структуры на основе интерферометра Фабри – Перо и волоконной решетки Брэгга для мониторинга интракраниального давления с *in vivo* валидацией на крысах [17]. Во-вторых, работы по термометрии мозговой ткани, в том числе *ex vivo*, где массивы решёток применяются как пространственно-распределённые температурные датчики для валидации моделей теплопереноса [20]. В-третьих, есть публикации материалов конференций, отражающие ранние стадии развития соответствующих решений и нередко предшествующие публикациям в научных журналах [21].

К числу наиболее показательных работ относится исследование *Kunyang Sui* и соавт., в котором продемонстрировано построение температурной карты мозга крысы с использованием микроструктурированного полимерного зонда на основе волоконной решётки Брэгга. Авторы заявляют чувствительность порядка 33 пм/°С и точность лучше 0,2 °С, подчёркивая применимость сенсора для интракраниального картирования [18]. В другой их работе на эту тему была реализована волоконная брэгговская решётка, непосредственно записанная в волокне из СУТОР и расположенная на торцевом участке

импланта. Сенсор использовался для измерения температуры в коре, мозолистом теле и стриатуме, а конструкция включала FEP-гильзу, снижающую влияние влажности и микромеханических возмущений [16]. В исследовании *Acharya* и соавт. волоконная решётка Брэгга применялась для регистрации локального нагрева ткани гиппокампа при синем оптическом облучении в задаче оптогенетического торможения. Ими показано, что даже относительно небольшие изменения температуры могут сопровождаться заметными изменениями нейрональной возбудимости [19].

В задачах измерения механических воздействий особое значение имеет работа *Tianliang Li* и соавт., где был предложен каскадный датчик на основе микропузырькового интерферометра Фабри – Перо и волоконной решётки Брэгга. В данной архитектуре интерферометрическая полость использовалась для регистрации давления, тогда как волоконная брэгговская решётка обеспечивала температурную компенсацию. Авторы представили результаты *in vivo* для мониторинга интракраниального давления у крысы, что делает эту работу особенно важной при обсуждении разделения температурного и механического вкладов в оптический отклик [17]. Сходную по идеологии, хотя и не полностью подтверждённую *in vivo*, двухпараметрическую схему предложили *Peng* и соавт., реализовав комбинированную структуру из интерферометра Фабри – Перо на основе мембраны из PDMS и волоконной решётки Брэгга для отдельного измерения давления и температуры в приложениях ИСР-мониторинга [22].

Отдельную группу составляют исследования, в которых волоконные решётки используются для термометрии биологических тканей без прямого имплантирования. Так, *Singh* и соавт. применили массив из десяти волоконных решёток Брэгга для измерения температурного поля в мозговой ткани при интерстициальной лазерной абляции; полученные данные использовались для валидации модели теплопереноса [20]. *Pham* и соавт. аналогично использовали волоконную брэгговскую решётку для мониторинга температуры при лазерной интерстициальной термотерапии в реальном времени [23], а *Korganbayev* и соавт. реализовали замкнутый контур температурного управления при абляции ткани на основе квазираспределённой термометрии на решётках [24]. Хотя эти работы не относятся напрямую к имплантации сенсора в мозг, они демонстрируют зрелость подхода термометрии на основе волоконных решёток Брэгга в биомедицинских условиях и формируют представление о достижимом уровне точности, быстродействия и устойчивости измерений.

Исторически важной является и ранняя работа *Webb* и соавт., где были выполнены первые *in vivo* испытания многоточечной системы температурного профилирования на основе нескольких волоконных брэгговских решёток, размещённых вдоль одного волокна. Хотя исследование относилось к гипертермии внутренних органов, оно показало принципиальную возможность достижения температурного разрешения порядка десятых долей градуса при корректной обработке положения спектрального пика [25]. В свою очередь, работа *Zibaii* и соавт. представляет раннюю демонстрацию внутримозговой термометрии на модели крысы и может рассматриваться как один из предшествующих этапов развития данной области [21]. Более поздняя публикация *Sui* и соавт. свидетельствует о продолжении этого исследования в задачах измерения температуры в глубине мозга с использованием полимерных имплантов на основе волоконных решёток Брэгга [26].

Сравнительный анализ показывает, что наиболее распространённой измеряемой величиной для имплантируемых сенсоров в нейробиологии остаётся температура. Это объясняется тем, что температурный отклик непосредственно связан со сдвигом центральной длины волны Брэгга и сравнительно легко верифицируется с помощью внешних эталонов. В наиболее показательных работах чувствительность лежит в диапазоне от единиц до десятков $\text{pm}/^\circ\text{C}$, причём для полимерных реализаций она, как правило, выше, чем для кварцевых структур [16,18]. Для нашей постановки это принципиально важно,

поскольку наблюдаемый сдвиг брэгговской длины волны может быть обусловлен не только механическим воздействием животного на сенсор, но и локальными термическими изменениями, связанными с метаболизмом, кровотоком, анестезией или световым воздействием [19].

Не менее важен и конструктивный аспект. Для внутримозговых измерений критично снизить кросс-чувствительность датчика к изгибу, микродеформациям и, в случае полимерных волокон, к влажности. Именно поэтому в работе с СУТОР-ВБР использована защитная FEP-гильза, одновременно выполняющая функции влагобарьерной и механически развязывающей оболочки [16]. Этот инженерный приём представляет прямой интерес для нашего эксперимента, поскольку позволяет уменьшить вероятность ложной интерпретации брэгговского сдвига как чисто физиологического сигнала при наличии движений головы, пульсации или микроперемещений волокна в ткани.

С методической точки зрения существующие исследования указывают на две основные стратегии повышения достоверности интерпретации сигнала. Первая состоит в использовании дополнительного канала или эталонного элемента, чувствительного преимущественно к температуре. Вторая предполагает переход к гибридной архитектуре, где механический параметр регистрируется интерферометрическим методом, а волоконная решётка Брэгга используется как опорный канал по температуре. Наиболее последовательная реализация второго подхода показана для задач интракраниального давления и уже подтверждена в экспериментах *in vivo* [17].

Таким образом, анализ современного состояния исследуемой области позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, концепция имплантируемого датчика на основе волоконной решётки Брэгга, расположенной на торце волокна, уже экспериментально подтверждена для внутримозговой термометрии *in vivo* [16]. Во-вторых, при интерпретации брэгговского сдвига в мозговой ткани необходимо рассматривать его как потенциально смешанный отклик, включающий температурную и механическую составляющие, а игнорирование такой двухпараметрической природы может приводить к методически некорректным выводам. В-третьих, наиболее перспективным направлением развития представляются конструкции, сочетающие малую инвазивность, снижение механического влияния окружающей ткани на чувствительный участок и возможность отдельной оценки вклада температуры и деформации. Именно в этом контексте эксперимент с решёткой Брэгга на торце волокна, имплантированной в мозг мыши, занимает содержательно обоснованное место — он продолжает уже существующую линию работ, но одновременно ставит более сложный вопрос о природе регистрируемых физиологически индуцированных смещений спектрального отклика.

В настоящей работе выполнено пилотное *in vivo* исследование, направленное на проверку принципиальной возможности регистрации физиологически модулированного оптического сигнала в ткани префронтальной коры лабораторной мыши с использованием волоконно-оптического чувствительного элемента на основе волоконной брэгговской решётки. Исследование носило характер проверки концепции и было ориентировано на первичную оценку применимости предложенного подхода для последующих *in vivo* экспериментов. В качестве критерия успешности рассматривали появление устойчивого сигнала, коррелированного с физиологическим ритмом животного и воспроизводимого при повторном выполнении экспериментального протокола.

Конфигурация сенсора и измерительной системы

Волоконная решётка Брэгга представляет собой участок сердцевины оптического волокна с периодической модуляцией показателя преломления, формирующий узкополосно-отражающий спектральный отклик. При распространении оптического излучения вдоль волокна такая структура отражает свет в узкой области длин волн, соответствующей её центральной длине волны, величина которой определяется периодом

решётки и эффективным показателем преломления направляемой моды. Отсюда вытекают два основных механизма её чувствительности: температурные изменения вызывают смещение брэгговской длины волны за счёт термооптического эффекта и теплового расширения материала волокна, тогда как механическая деформация влияет на спектральный отклик через изменение периода решётки и фотоупругие эффекты, возникающие в оптическом волокне.

Благодаря малым поперечным размерам и низкой погонной массе (диаметр стеклянной части волокна $125,0 \pm 0,7$ мкм, погонная масса порядка 27 мг/м), волоконная брэгговская решётка может использоваться в качестве миниатюрного малоинвазивного оптического чувствительного элемента, преобразующего локальные температурные и механические воздействия в изменения спектральных характеристик отражённого сигнала. При этом информативными параметрами могут служить не только сдвиг центральной длины волны, но и изменение формы спектрального отклика, а также интенсивность отражённого сигнала.

В качестве чувствительного элемента использовали волоконную брэгговскую решётку, сформированную в непосредственной близости от дистального конца стандартного одномодового оптического волокна SMF-28 (диаметр сердцевины 10 мкм, диаметр оболочки 125 мкм). Параметры решётки составляли: длина — 1,6 мм, номинальная центральная длина волны — 1587,92 нм, полная спектральная ширина на половине высоты — 0,508 нм, отражательная способность — 70%. После оптимизации конструкции удалось добиться полного совпадения чувствительной области и торца оптического волокна. Это позволило обеспечить расположение чувствительного элемента в непосредственной близости от исследуемой ткани и повысить информативность регистрируемого оптического отклика при имплантации сенсора *in vivo*.

Выбор такой конфигурации сенсора был обусловлен необходимостью максимально приблизить чувствительную область к исследуемой ткани и тем самым обеспечить регистрацию локальных изменений оптического отклика при имплантации сенсора в кору головного мозга. Оптический отклик решётки регистрировали с помощью волоконно-оптического анализатора спектра [27–29], реализованного на базе i-MON-512 [30], рисунок 1, при этом анализировали сдвиг брэгговской длины волны и изменение интенсивности отражённого сигнала на центральной длине волны во времени.

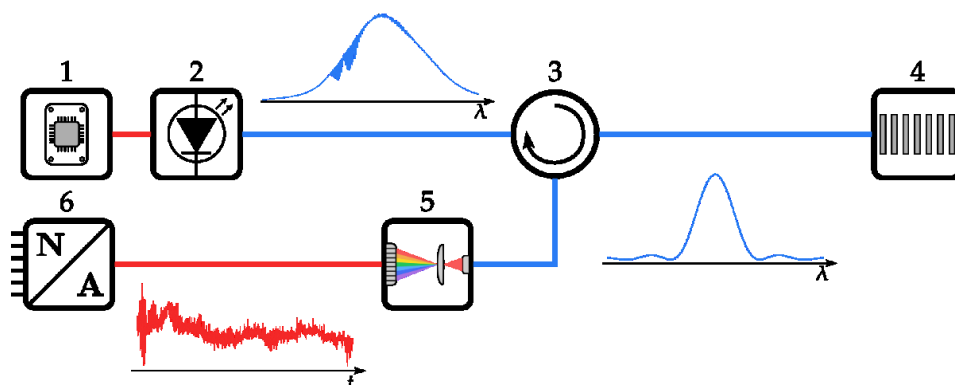


Рис. 1. Схема волоконно-оптического анализатора спектра на базе i-MON-512:

1. Плата управления источником излучения;
2. Источник оптического излучения (широкополосный лазерный диод);
3. Оптический циркулятор; 4. Волоконная решётка Брэгга (чувствительный элемент);
5. Оптический спектральный интеррогатор i-MON-512; 6. Одноплатный компьютер

Частота дискретизации составляла 2 Гц, что обеспечивало возможность выделения низкочастотных физиологически обусловленных колебаний. Перед началом *in vivo* измерений сенсорный элемент и измерительный тракт проходили предварительную настройку и проверку стабильности сигнала в лабораторных условиях [31]. После

имплантации волокна в ткань мозга осуществляли непрерывную запись временной реализации оптического отклика с последующим анализом амплитудных и временных характеристик зарегистрированных колебаний.

Подготовка животного

Все процедуры на животных были одобрены локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» и проводились в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС Европейского союза и Приказа Министерства здравоохранения России от 19 июня 2003 г. № 267.

Эксперименты проводились на половозрелых (2,5–3 месяца) самках мышей линии Bulb 1, массой 27–32 г. Животных анестезировали внутрибрюшинной инъекцией ксилазина 6 мг/кг. Дополнительно в области хирургического вмешательства применяли местную анестезию лидокаином 10 мг. Животное закреплялось в стереотаксической системе. Кожа с черепа снималась, череп очищался от соединительной ткани, затем подсушивался. В кости черепа при помощи зубной дрели просверливалось отверстие диаметром 1 мм в соответствии со стереотаксическими координатами: AP = 1,5 мм, LM = 3,1 мм. Твердая мозговая оболочка была аккуратно отделена от кортикальной поверхности мозга непосредственно перед введением оптоволоконна.

Оптоволоконно вводилось в ткани мозга в районе сенсорной коры постепенно на глубину до 2,5 мм, с остановками каждые 0,5 мм для фиксации регистрируемого оптического сигнала.

Ход экспериментального исследования

Начальный этап эксперимента был направлен на позиционирование оптического волокна в ткани мозга и создании такой геометрии датчика, при которой спектральный отклик волоконной решётки Брэгга станет чувствительным к локальным физическим воздействиям в зоне имплантации. В исходном состоянии чувствительный элемент оставался удалённым от его участка, находящегося в контакте с тканью мозга, вследствие чего взаимодействие с окружающей биологической средой лишь в ограниченной степени передавалось на решётку. В этих условиях изменение глубины введения оптического волокна в ткань мозга не обеспечивало достаточной чувствительности измерений, а изменение центральной длины волны сохраняло недостаточную информативность для интерпретации как физиологически обусловленного сигнала, рисунок 2.

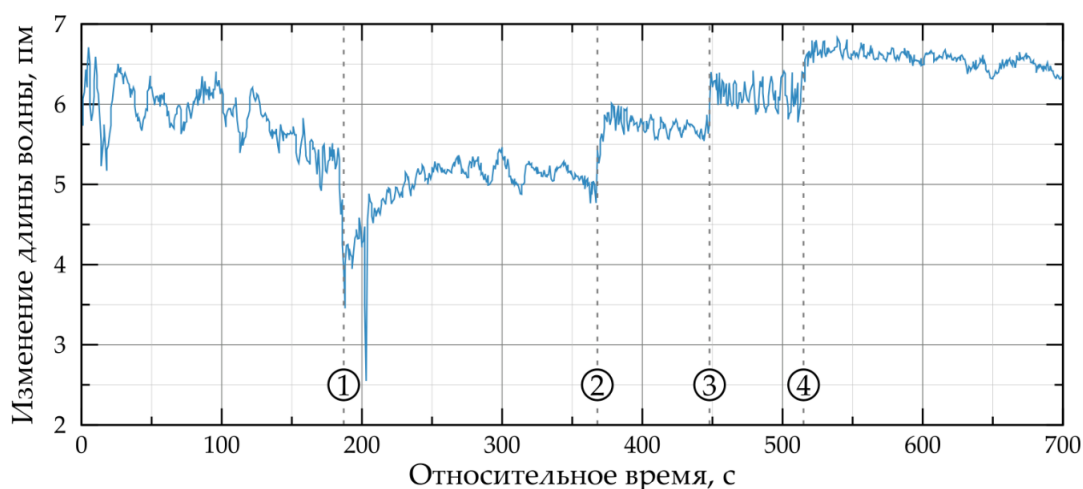


Рис. 2. Изменение центральной длины волны волоконной решётки Брэгга на этапе первичного позиционирования датчика в ткани мозга: 1 — момент введения оптического волокна; 2–4 — моменты введения оптического волокна на 500 мкм

Подготовка геометрии чувствительного элемента заключалась в последовательном скалывании оптического волокна, направленном на поэтапное уменьшение расстояния между его торцом и областью расположения волоконной решётки Брэгга. Модификация геометрии датчика должна была повысить эффективность передачи локальных физиологических возмущений на чувствительный элемент. Скалывание осуществляли поэтапно до максимально возможного приближения решётки к торцу волокна. На каждом этапе регистрировали смещение центральной длины волны волоконной решётки Брэгга, рисунок 3. Последовательное изменение геометрии оптического волокна сопровождалось его повторным позиционированием в ткани мозга, а регистрируемый сигнал отражал постепенное повышение чувствительности к локальным воздействиям в зоне имплантации.

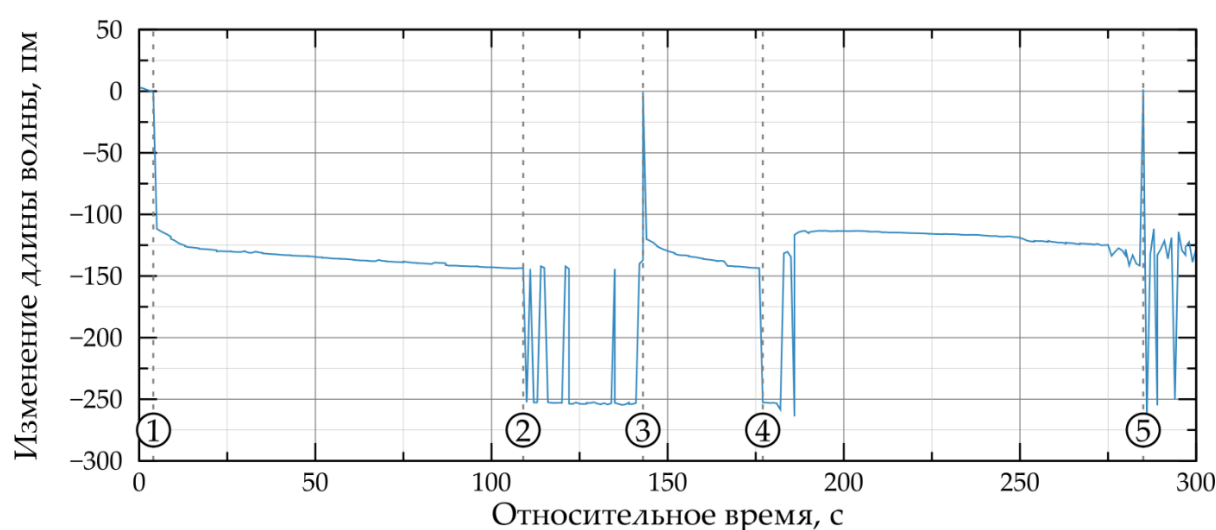


Рис. 3. Изменение центральной длины волны волоконной решётки Брэгга на этапе изменения геометрии датчика: 1 — момент первоначального введения, 2 — момент первого скалывания, 3 — момент изменения положения; 4 — момент второго скалывания, 5 — момент возникновения интерференционной картины Фабри – Перо в спектральной области

Временная характеристика, представленная на рисунке 4, соответствует интервалу времени возникновения чувствительности волоконной решетки Брэгга к локальным воздействиям в зоне имплантации. Изменение центральной длины волны свидетельствует о том, что полученная геометрия чувствительного элемента обеспечивает эффективную передачу возмущений от участка оптического волокна, введенного в ткань, на датчик. Одновременно с этим в спектральном отклике волоконной решетки Брэгга возникла интерференционная составляющая типа Фабри – Перо, связанная с налипанием биологического материала на торец оптического волокна и образованием дополнительной отражающей границы. В этих условиях регистрируемый сигнал представляет собой смещение брэгговской и интерферометрической компонент.

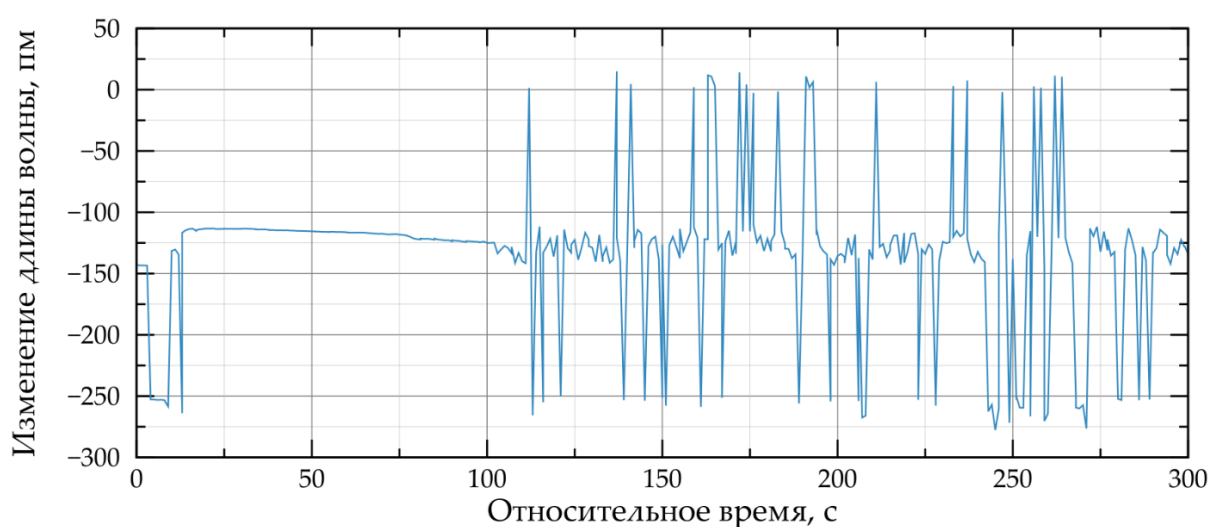


Рис. 4. Изменение центральной длины волны волоконной решётки Брэгга в чувствительном режиме работы датчика

Временные интервалы, представленные на рисунках 2– 4, отражают последовательное изменение условий измерений по мере приближения волоконной решётки Брэгга к участку имплантируемого оптического волокна, что подтверждает принципиальную возможность регистрации локальных физиологических процессов *in vivo* с использованием имплантируемого волоконно-оптического датчика.

Обработка результатов измерений

В работе решалась задача выделения устойчивой периодической составляющей из временного ряда изменения центральной длины волны волоконной решётки Брэгга и получения спектральных характеристик для последующей интерпретации результатов и анализа их связи с физиологическими процессами животного.

В общем случае экспериментальная запись — нестационарный сигнал, представляющий собой суперпозицию нескольких составляющих, различающихся по временным масштабам, физическому происхождению и степени воспроизводимости. Наряду с полезным сигналом, непосредственно связанным с явлениями в организме животного, сигнал содержит медленный дрейф базового уровня, обусловленный изменениями условий эксперимента, нестабильностью измерительного тракта, изменением контакта чувствительного элемента с объектом, а также шумовые флуктуации. Непосредственный анализ исходной временной последовательности без предварительной обработки не позволяет однозначно разделить информативную и паразитные составляющие сигнала, что приводит к искажению результатов оценки колебательной структуры сигнала.

В дальнейшем рассматривается фрагмент временного ряда сигнала, полученного с волоконной решётки Брэгга, введённой в ткань головного мозга на глубину 2,5 мм, в интервале наблюдения 15:49:44–16:03:05.

Исходный сигнал получен в виде временного ряда $x(t_n)$, где t_n соответствует моменту регистрации n -го отсчёта, $n = 1, \dots, N$, рисунок 5. Спектральные свойства сигнала определяются не только внутренней динамикой исследуемого процесса, но и процессом измерения, в силу чего его анализ ведется не по всей длительности сигнала, а по ограниченному временному интервалу, соответствующему одному и тому же состоянию исследуемой системы. Такое ограничение позволяет исключить как смешение стационарных и переходных участков в одной спектральной оценке, так и объединение

интервалов измерений с различной амплитудно-частотной структурой, а также исключить влияние длительных медленных фоновых изменений, не относящихся непосредственно к рассматриваемому процессу.

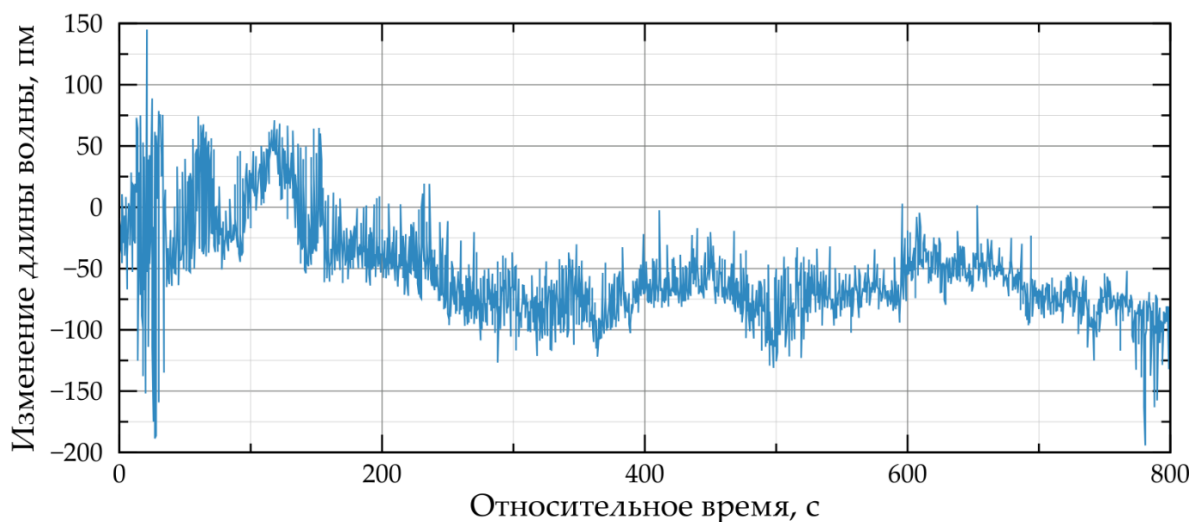


Рис. 5. Смещение центральной длины волны волоконной решётки Брэгга

Частота дискретизации измерительного тракта не является постоянной, следовательно эффективную частоту дискретизации рассматриваемого интервала данных целесообразно определять не из номинальных параметров измерительной системы, а по фактическим границам исследуемого временного интервала $f_s = (N - 1)/T$, $\Delta t = 1/f_s$, что обеспечивает правильное преобразование дискретного спектра в физическую интерпретируемую частотную шкалу и тем самым исключает систематическое смещение спектральных составляющих.

Исходный сигнал представляется в виде суммы нескольких составляющих $x_n = \tau_n + r_n + \varepsilon_n$, где τ_n — медленно изменяющаяся трендовая компонента, r_n — искомая колебательная составляющая (информационный сигнал), ε_n — шумовая компонента. Такое представление отражает физическую структуру реального измерительного сигнала, где трендовая компонента τ_n описывает медленные изменения базового уровня сигнала, возникающие вследствие изменения внешних условий эксперимента, температурной нестабильности или иных долговременных медленно изменяющихся факторов. Компонента r_n соответствует полезному сигналу, представляющему интерес для дальнейшего анализа, а шумовая компонента ε_n включает в себя случайные флуктуации, аппаратный шум и нерегулярные кратковременные изменения, возникающие в ходе эксперимента. Эти составляющие необходимо разделить до перехода к обработке сигнала в частотной области, иначе медленный тренд и постоянный уровень сигнала будут аккумулировать значительную спектральную энергию в области низких частот и тем самым маскировать относительно слабые, но физически значимые колебательные компоненты в интересующей полосе частот.

Удаление трендовой составляющей из сигнала позволяет исключить из дальнейшего рассмотрения изменения сигнала, протекающие на существенно больших временных масштабах, чем исследуемые колебания, это особенно важно в задачах, где информационный сигнал локализован в относительно узкой полосе частот и может быть легко скрыт на фоне долговременного медленного смещения базовой линии. Такой подход позволяет перейти от сигнала, описывающего одновременно и медленное изменение состояния системы, и быстрые флуктуации, к представлению, в котором медленные процессы подавлены, а информативная составляющая сигнала становится более выраженной. По этой причине одним из главных этапов обработки является удаление

трендовой составляющей. Для этого в исходной временной реализации оценивается медленно меняющийся фон τ_n , рисунок 6, после чего формируется бестрендовый сигнал $y_n = x_n - \tau_n$.

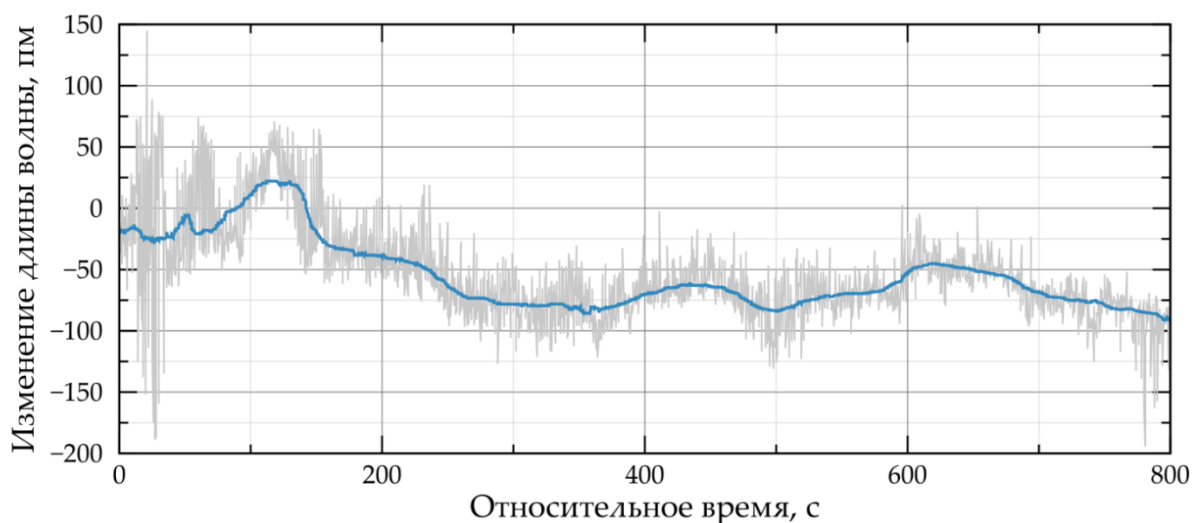


Рис. 6. Трендовая составляющая смещения центральной длины волны волоконной решётки Брэгга

Для удаления постоянной спектральной составляющей выполнено центрирование сигнала $z_n = y_n - \mu$, где μ — выборочное среднее, представляющее собой оценку первого начального момента распределения, рисунок 7.

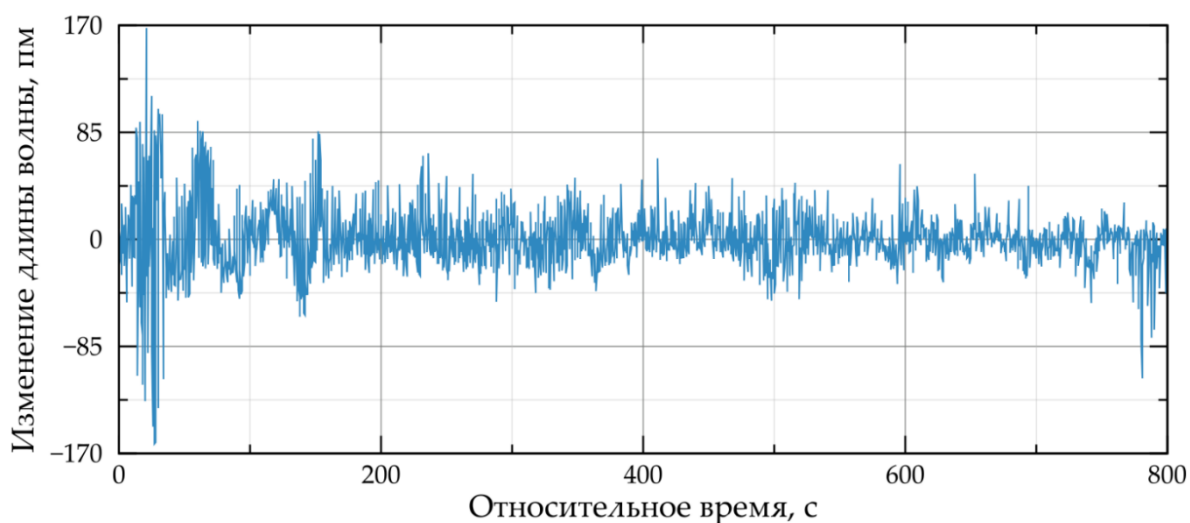


Рис. 7. Смещение центральной длины волны волоконной решётки Брэгга после удаления трендовой составляющей и центрирования

Центрирование сигнала устраняет постоянную составляющую, которая в противном случае концентрировала бы в себе значительную часть спектральной энергии на нулевой частоте, которая не несёт полезной информации о периодической структуре сигнала, однако существенно ухудшает интерпретируемость спектра, особенно при низких амплитудах колебаний.

Рассмотрение ограниченного участка сигнала, взятого на конечной временной реализации, соответствует усечению сигнала на границах анализируемого интервала, что эквивалентно умножению бесконечной реализации на прямоугольное окно и приводит к появлению разрывов на концах выборки, которые порождают в частотной области эффект перераспределения спектральной мощности, в результате чего энергия узких спектральных

компонент распределяется по соседним частотам, спектральные составляющие расширяются, их амплитуда снижается, а в спектре возникают паразитные компоненты, не отражающие реальную спектральную структуру исследуемого процесса. Для уменьшения влияния этого эффекта использована оконная функция w_n , формирующая сигнал $s_n = z_n \cdot w_n$, $n = 0, \dots, L - 1$, где L — длина интервала, рисунок 8. Применение оконной функции обеспечивает плавное ослабление сигнала к границам интервала, тем самым уменьшая их вклад в спектральную оценку и исключая из рассмотрения спектральные искажения, обусловленные конечностью наблюдаемой реализации.

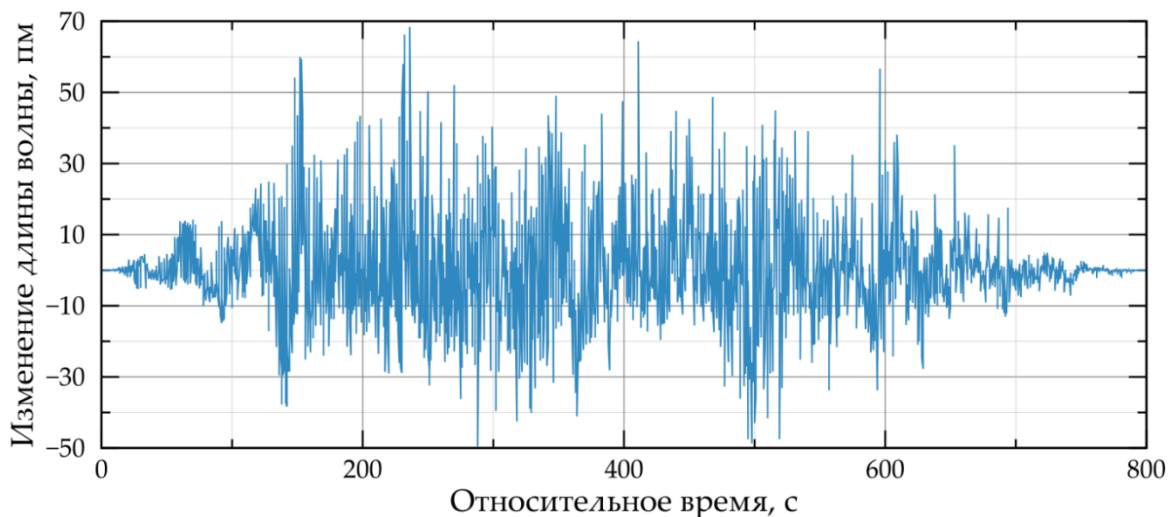


Рис. 8. Смещение центральной длины волны волоконной решётки Брэгга после предварительной обработки

Применение оконной функции приводит к изменению энергетических свойств сигнала, из-за чего при вычислении спектральной плотности мощности необходимо учитывать нормировочный множитель, характеризующий среднюю квадратическую мощность оконной функции, что позволяет удалить из спектральной оценки влияние конкретной реализации оконной функции и обеспечить сопоставимость результатов, полученных при различных параметрах окна.

После предварительной обработки сигнала производится вычисление дискретного преобразования Фурье, комплексные коэффициенты S_k которого содержат информацию о распределении вкладов различных гармонических компонент сигнала по частоте. Модуль коэффициентов ряда Фурье позволяет судить об относительной выраженности частотных составляющих, рисунок 9, однако для количественного анализа более репрезентативной характеристикой является спектральная плотность мощности (распределение энергии сигнала в частотной области):

$$P_k = \frac{|S_k|^2}{L \cdot f_s \cdot U}, \quad (1)$$

характеризующая вклад каждой частоты в общую энергетическую структуру сигнала с учётом длительности анализируемого интервала L , частоты дискретизации f_s и нормировочного множителя оконной функции U . Поскольку анализируемый временной ряд является вещественным, спектр обладает эрмитовой симметрией, что позволяет перейти к функции односторонней спектральной плотности мощности.

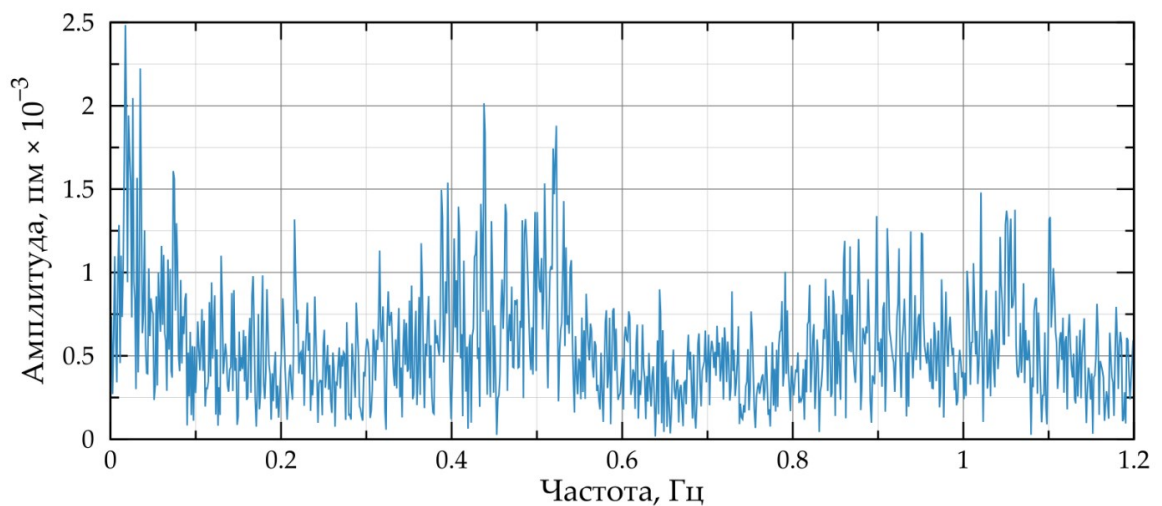


Рис. 9. Односторонний амплитудный спектр смещения центральной длины волны волоконной решётки Брэгга после предварительной обработки

Даже после устранения трендовой составляющей, центрирования и оконного преобразования оценка спектральной плотности мощности, построенная по единственному временному фрагменту, остаётся статистически неустойчивой. Она обладает высокой дисперсией, вследствие чего её форма может заметно изменяться под действием случайных флуктуаций, локальных искажений и особенностей конкретной временной реализации. Отдельные максимумы в спектре могут отражать не столько устойчивую динамику процесса, сколько случайное перераспределение энергии в конкретном интервале сигнала. Для уменьшения влияния этой неопределённости и повышения воспроизводимости интересующих спектральных признаков, применяется непараметрический метод Уэлча для оценки спектральной плотности мощности [32].

В рамках этого метода временной ряд разбивается на M частично перекрывающихся сегментов длиной L_w , рисунок 10. Для каждого сегмента отдельно выполняется оконное преобразование, вычисляется односторонняя спектральная плотность мощности и производится их усреднение. Если обозначить спектральную оценку m -го сегмента как $P_{k,m}$, то итоговая спектральная плотность мощности определяется как:

$$P_k = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M P_{k,m} \quad (2)$$

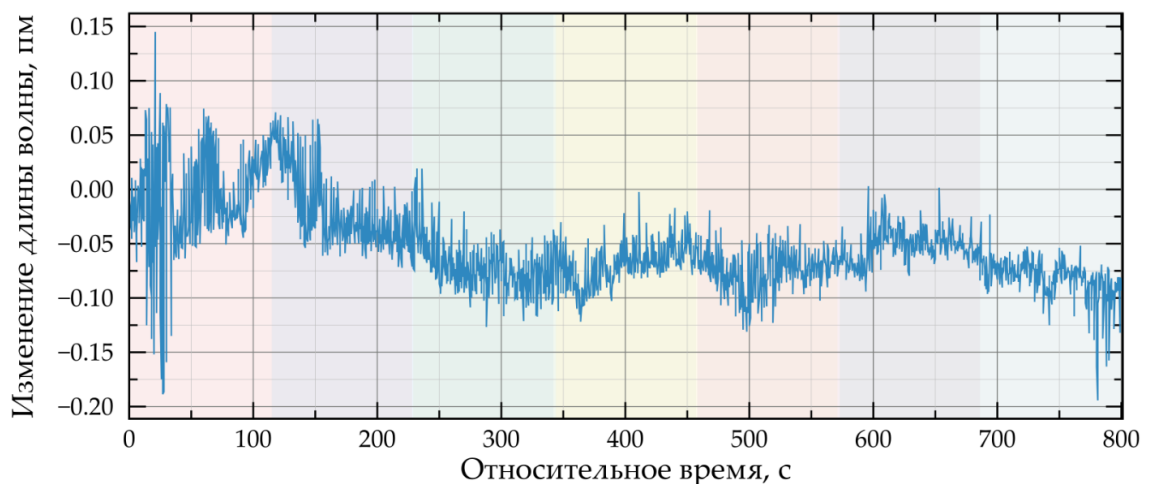


Рис. 10. Разбиение сигнала смещения центральной длины волны волоконной решётки Брэгга на перекрывающиеся участки при оценке спектральной плотности мощности по методу Уэлча

Усреднение спектральной плотности мощности по сегментам позволяет снизить дисперсию конечной спектральной оценки и подавить влияние случайных локальных неоднородностей отдельных участков рассматриваемого сигнала. В результате в спектре сохраняются прежде всего те частотные компоненты, которые в пределах всего анализируемого интервала и с большей вероятностью отражают динамику процесса, рисунок 11.

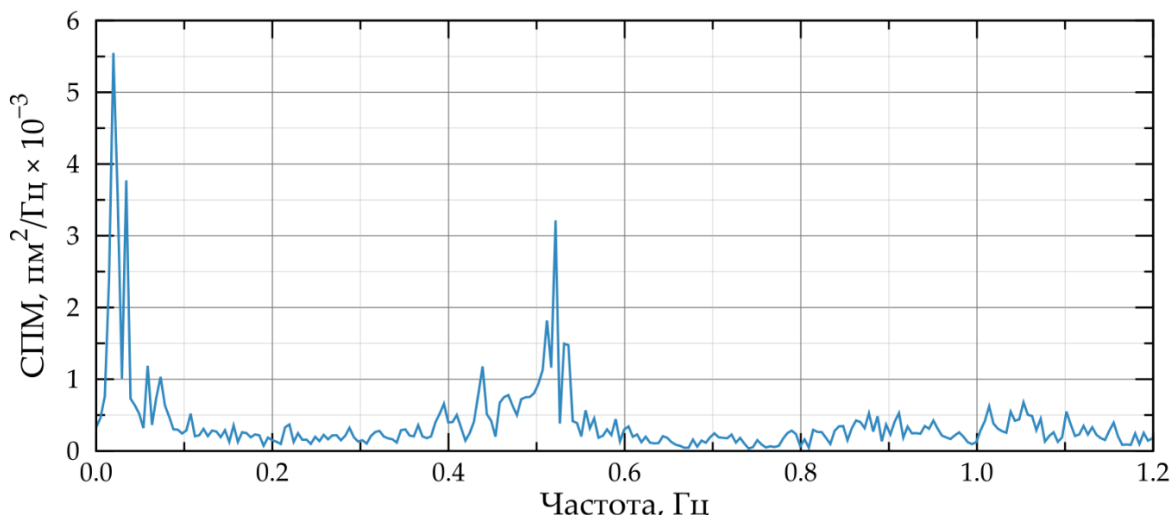


Рис. 11. Спектральная плотность мощности сигнала смещения центральной длины волны волоконной решётки Брэгга, оценённая по методу Уэлча

Положение максимума усреднённой спектральной плотности мощности внутри полосы частот $[f_{\min}, f_{\max}]$ определяется на основе критерия максимума

$$f_{\text{peak}} = \arg \max_{f_{\min} \leq f_k \leq f_{\max}} P_k . \quad (3)$$

Значение f_{peak} может считаться оценкой доминирующей частоты колебательного процесса на анализируемом временном интервале. Использование усреднённой спектральной оценки принципиально важно, поскольку максимум, найденный по одиночной периодограмме, может существенно зависеть от случайных флуктуаций и частных особенностей конкретной реализации. Максимум же, определённый по величине усредненной плотности спектральной мощности, характеризует не локальную особенность отдельного участка, а устойчивую спектральную компоненту, воспроизводимую в пределах всего интервала.

В низкочастотной области даже после устранения трендовой компоненты и центрирования сигнала могут сохраняться остаточные следы низкочастотного дрейфа, долговременного изменения режима работы или других источников фона. В высокочастотной области, напротив, обычно возрастает вклад шумовых и аппаратных флуктуаций. В рамках настоящего эксперимента, ориентированного на регистрацию физиологически обусловленных изменений в ткани головного мозга мыши *in vivo*, дальнейший спектральный анализ ограничивался полосой частот от 0,2 Гц до 0,8 Гц (от 12 мин^{-1} до 48 мин^{-1}), поскольку именно в этом диапазоне ожидалось проявление наиболее информативных периодических компонент исследуемого сигнала.

Для исследования изменчивости спектральных свойств сигнала во времени использовали скользящее частотно-временное представление усреднённой спектральной плотности мощности. Для этого анализируемый временной ряд последовательно рассматривали в пределах перемещающегося временного окна, каждому положению которого соответствовал локальный фрагмент сигнала, рассматриваемый как

квазистационарный. Для каждого такого фрагмента независимо осуществляли предварительную обработку, включавшую удаление медленно изменяющейся трендовой составляющей и центрирование сигнала. После этого для каждого локального фрагмента вычисляли усреднённую спектральную плотность мощности методом Уэлча. В результате последовательного смещения внешнего окна в пределах рассматриваемого интервала формировалось множество локальных спектральных оценок, объединяемых в двумерное распределение в координатах «частота–время», рисунок 12. Такое представление позволяет анализировать не только одиночную интегральную спектральную структуру сигнала на всём интервале наблюдения, но и её эволюцию во времени, выявляя частотные компоненты, сохраняющиеся на протяжении значительной части сигнала, и отделяя их от локальных спектральных изменений, обусловленных нестационарностью сигнала или случайными флуктуациями.

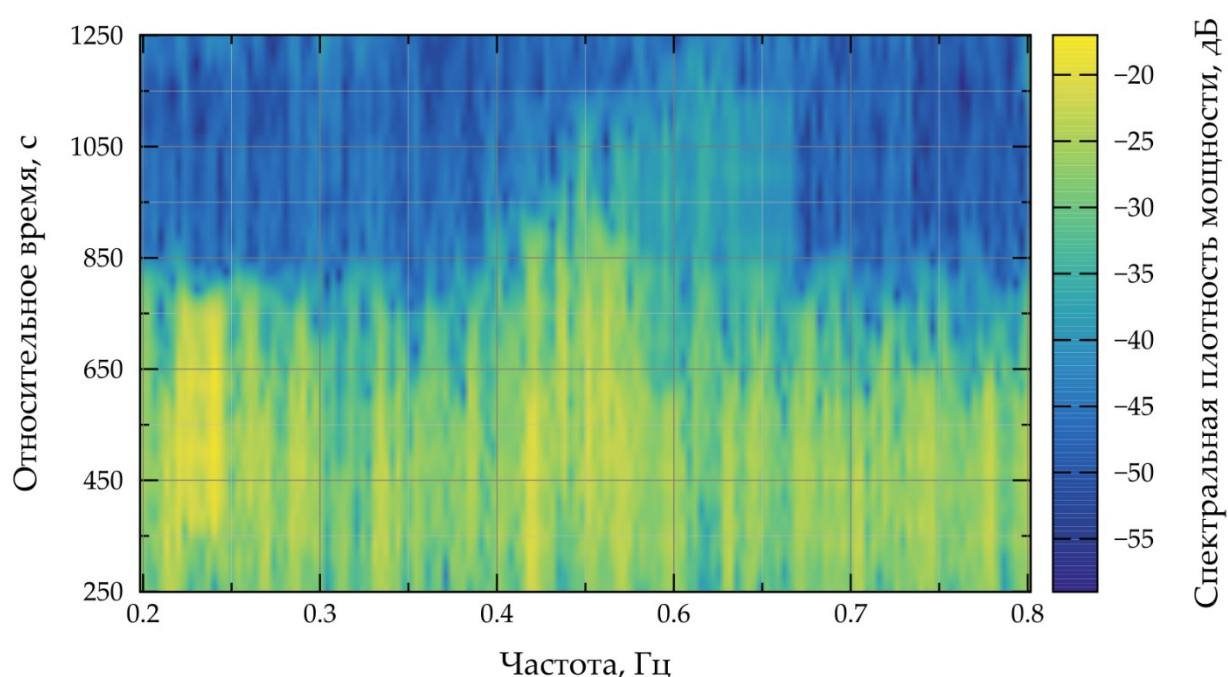


Рис. 12. Частотно-временное представление усреднённой спектральной плотности мощности сигнала смещения центральной длины волны волоконной решётки Брэгга, полученное методом скользящего окна для интервала наблюдения 15:59:23–16:25:35

Обсуждение результатов

На текущем этапе можно говорить о регистрации дыхательно-модулированного сигнала *in vivo*, однако имеющиеся данные не позволяют однозначно разделить вклад локальных физиологических изменений в ткани мозга и механических смещений системы «биологическая ткань–оптическое волокно». Наблюдаемая корреляция с дыханием животного может быть обусловлена как чувствительностью датчика к локальным биофизическим изменениям в ткани мозга, так и механической составляющей, связанной со смещением мозга относительно введённого волокна. Такие смещения способны изменять условия взаимодействия чувствительного элемента с тканью и, следовательно, модулировать регистрируемый сигнал.

На частотно-временном представлении усреднённой спектральной плотности мощности, рисунок 12, видно, что в начальной и средней части интервала наблюдения в сигнале устойчиво присутствует выраженная спектральная компонента в области частот 0,4–0,6 Гц. Наиболее выраженная часть этой полосы локализована вблизи 0,5 Гц, что

согласуется с диапазоном дыхательных движений анестезированного животного. Наличие данной компоненты в течение значительной части рассматриваемого интервала указывает на существование периодической модуляции оптического отклика, связанной с дыхательным ритмом.

Существенно, что начиная с относительного времени около 650 с наблюдается резкое ослабление, а затем практически полное исчезновение спектральной мощности вблизи частоты 0,5 Гц, что соответствует прекращению дыхательных движений животного, отмеченному в ходе эксперимента. Такая динамика указывает на исчезновение дыхательно-модулированной компоненты регистрируемого сигнала. После этого в спектре сохраняются лишь слабые, неустойчивые области мощности, не формирующие выраженной полосы в указанном диапазоне частот. Это свидетельствует о переходе регистрируемого отклика в режим, в котором вклад от дыхательного процесса либо отсутствует, либо становится ниже уровня надёжного выделения на фоне остаточных флуктуаций.

Принципиально важно, что область чувствительности волоконной решётки Брэгга была зарегистрирована только после изменения геометрии чувствительного элемента и максимального приближения его к дистальному торцу оптического волокна. Это указывает на потенциальную важность локального механического и, возможно, термомеханического контакта между чувствительной областью и окружающей её биологической тканью. Сама возможность регистрации периодически модулированного сигнала в значительной степени определяется не только наличием волоконной решётки Брэгга как спектрально-чувствительного элемента, но и геометрией датчика, задающей эффективность передачи внешних возмущений на область решётки.

Фактором, осложняющим интерпретацию результатов, является появление в спектральном отклике интерференционной составляющей типа Фабри – Перо, связываемой с образованием на торце волокна дополнительной отражающей границы вследствие налипания биологического материала, формирования тонкой прослойки или изменения условий отражения на границе «оптическое волокно–биологическая среда». В этих условиях регистрируемый сигнал перестаёт быть только откликом волоконной решётки Брэгга и представляет собой суперпозицию брэгговской и интерферометрической компонент.

По этой причине в последующих исследованиях целесообразно предусмотреть меры, направленные на подавление паразитной интерферометрической составляющей. С физической точки зрения такая задача сводится к уменьшению отражения от торца оптического волокна и предотвращению формирования случайной границы раздела оптически прозрачных сред. С точки зрения конструкции чувствительного элемента это может быть достигнуто за счёт использования оптических волокон с торцевой полировкой или просветляющим покрытием, а также за счёт введения защитной дистальной оболочки или капиллярной трубки, ограничивающей прямой контакт торца оптического волокна с тканью и снижающей вероятность налипания на него биологического материала.

С другой стороны, появление интерференционной картины в спектральной характеристике не обязательно следует рассматривать исключительно как нежелательный эффект — при контролируемом формировании интерферометра Фабри – Перо он потенциально может быть использован как дополнительный измерительный канал в составе комбинированной волоконно-оптической структуры. В этом случае волоконная решётка Брэгга может выступать в роли опорного датчика с лишь температурной чувствительностью, тогда как интерферометр может обеспечивать высокую чувствительность к механическим воздействиям и изменению давления.

Заключение

Проведённое пилотное *in vivo* исследование подтвердило принципиальную возможность регистрации физиологически модулированного оптического сигнала в ткани мозга мыши с использованием имплантируемого волоконно-оптического сенсора на основе волоконной решётки Брэгга. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшей оптимизации геометрии чувствительного элемента, подавления паразитных интерференционных эффектов и разработки подходов к дифференцированной оценке механической и физиологической составляющих регистрируемого отклика.

Благодарности

Работа выполнена за счет предоставленного в 2025 году Фондом науки и технологий Республики Татарстан гранта на осуществление фундаментальных и поисковых исследований в научных и образовательных организациях, предприятиях и организациях реального сектора экономики Республики Татарстан.

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении экспериментов и ценные замечания при оформлении статьи Самигуллину Д.В., Павельеву М.Н., Петрову К.А. и Поповой И. Ю.

Литература

1. Abdelfattah A. Neurophotonic Tools for Microscopic Measurements and Manipulation: Status Report / A. Abdelfattah, S.R. Allu, R.E. Campbell et al. // *Neurophoton.* – 2022. – Vol. 9, № S1. – Art. 013001. – DOI: 10.1117/1.NPh.9.S1.013001.
2. Barros B. J. Neurophotonics: A Comprehensive Review, Current Challenges and Future Trends / B.J. Barros, J.P.S. Cunha // *Front. Neurosci.* – 2024. – Vol. 18. – Art. 1382341. – DOI: 10.3389/fnins.2024.1382341.
3. Bratash O. Optical Fiber Biosensors toward in Vivo Detection / O. Bratash, A. Buhot, L.Leroy, E. Engel // *Biosens. Bioelectron.* – 2024. – Vol. 251. – Art. 116088. – DOI: 10.1016/j.bios.2024.116088.
4. Zhang Y. Multiplexed Optical Fiber Sensors for Dynamic Brain Monitoring / Y. Zhang, Y. Hu, Q. Liu, K. Lou, S. Wang, N. Zhang, N. Jiang, A. K. Yetisen // *Matter.* – 2022. – Vol. 5. – P. 3947–3976. – DOI: 10.1016/j.matt.2022.07.024.
5. Paveliev M. Neuroimplants and the Glial Scar: What Makes the Brain–Computer Link Work? / M. Paveliev, A. Melnikova, A. A. Egorchev, V. Parpura, A. V. Aganov // *J. Neurochem.* – 2025. – Vol. 169. – Art. e70203. – DOI: 10.1111/jnc.70203.
6. Paveliev M. Second Harmonic Generation for Brain Imaging: Pathology-Related Studies / M.Paveliev, A.Melnikova, D. V. Samigullin et al. // *Biophys. Rev.* – 2025. – Vol. 17. – P. 1563–1582. – DOI: 10.1007/s12551-025-01370-2.
7. Bartnik K. Advancements in Optical Fiber Sensors for in Vivo Applications – A Review of Sensors Tested on Living Organisms / K. Bartnik, M. Koba, M. Śmietana // *Measurement.* – 2024. – Vol. 224. – Art. 113818. – DOI: 10.1016/j.measurement.2023.113818.
8. Ashraf M. Optical Fiber Sensors in Biomedical: Trends and Emerging Research – A Review / M. Ashraf, K. K. Qureshi // *Opt. Fiber Technol.* – 2025. – Vol. 95. – Art. 104404. – DOI: 10.1016/j.yofte.2025.104404.
9. Pendão C. Optical Fiber Sensors and Sensing Networks: Overview of the Main Principles and Applications / C. Pendão, I. Silva // *Sensors.* – 2022. – Vol. 22, № 19. – Art. 7554. – DOI: 10.3390/s22197554.
10. Rodriguez-Ramirez D. A. Review of Optical Fiber Sensors: Principles, Classifications and Applications in Emerging Technologies / D.A. Rodriguez-Ramirez, J. R. Martinez-Angulo, J.D. Filoteo-Razo et al // *Photonics.* – 2025. – Vol. 13, № 1. – Art. 40. – DOI: 10.3390/photonics13010040.

11. Ngiejungbwen L. A. Polymer Optical Fiber and Fiber Bragg Grating Sensors for Biomedical Engineering Applications: A Comprehensive Review / L.A. Ngiejungbwen, H.Hamdaoui, M.-Y.Chen // *Opt. Laser Technol.* – 2024. – Vol. 170. – Art. 110187. – DOI: 10.1016/j.optlastec.2023.110187.
12. Lo Presti D. Fiber Bragg Gratings for Medical Applications and Future Challenges: A Review / D. Lo Presti, C. Massaroni, C. S. Jorge Leitao et al. // *IEEE Access.* – 2020. – Vol. 8. – P. 156863–156888. – DOI: 10.1109/ACCESS.2020.3019138.
13. Massaroni C. Fiber Bragg Grating Sensors for Cardiorespiratory Monitoring: A Review / C. Massaroni, M. Zaltieri D., Lo Presti et al. // *IEEE Sens. J.* – 2021. – Vol. 21, № 13. – P. 14069–14080. – DOI: 10.1109/JSEN.2020.2988692.
14. Jean-Ruel H., Albert J. Recent Advances and Current Trends in Optical Fiber Biosensors Based on Tilted Fiber Bragg Gratings // *TrAC Trends Anal. Chem.* – 2024. – Vol. 174. – Art. 117663. – DOI: 10.1016/j.trac.2024.117663.
15. Guo T. Plasmonic Optical Fiber-Grating Immunosensing: A Review / T. Guo, Á. González-Vila, M. Loyez, C. Caucheteur // *Sensors.* – 2017. – Vol. 17, № 12. – Art. 2732. – DOI: 10.3390/s17122732.
16. Sui K. Temperature Sensing of the Brain Enabled by Directly Inscribed Bragg Gratings in CYTOP Polymer Optical Fiber Implants / K. Sui, A. Ioannou, M. Meneghetti et al. // *Opt. Fiber Technol.* – 2023. – Vol. 80. – Art. 103478. – DOI: 10.1016/j.yofte.2023.103478.
17. Li T. Micro-Bubble F-P Cavity and FBG Cascade Structure-Based Pressure Sensor With Temperature Self-Compensation for Minimally Invasive Surgery / T. Li, Y. Zheng, W. Guo et al. // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 2022. – Vol. 69, № 10. – P. 3288–3299. – DOI: 10.1109/TBME.2022.3166840.
18. Sui K. In Vivo Brain Temperature Mapping Using Polymer Optical Fiber Bragg Grating Sensors / K. Sui, M. Meneghetti, G. Li et al. // *Opt. Lett.* – 2023. – Vol. 48, № 16. – P. 4225. – DOI: 10.1364/OL.498031.
19. Acharya A. R. In Vivo Blue Light Illumination for Optogenetic Inhibition: Effect on Local Temperature and Excitability of the Rat Hippocampus / A.R. Acharya, B.Vandekerckhove, L.E. Larsen et al. // *J. Neural Eng.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – Art. 066038. – DOI: 10.1088/1741-2552/ac3ef4.
20. Singh S. Non-Fourier Bioheat Transfer Analysis in Brain Tissue During Interstitial Laser Ablation: Analysis of Multiple Influential Factors / S. Singh, L. Bianchi, S. Korganbayev et al. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2024. – Vol. 52. – P. 967–981. – DOI: 10.1007/s10439-023-03433-5.
21. Zibaii M. I. In Vivo Brain Temperature Measurements Based on Fiber Optic Bragg Grating / M.I. Zibaii, H. Latifi, F.Karami et al. // *Proc. SPIE* / ed. by Y. Chung et al. – Jeju, Republic of Korea, 2017. – Vol. 10323. – P. 103234G.
22. Peng L. Pressure and Temperature Dual-Parameter Fiber Sensing for Intracranial Pressure Monitoring Applications / L. Peng, H. Wang, S. Yin et al. // *Opt. Express.* – 2026. – Vol. 34. – P. 8013. – DOI: 10.1364/OE.582500.
23. Pham N.T. Real-Time Temperature Monitoring with Fiber Bragg Grating Sensor during Diffuser-Assisted Laser-Induced Interstitial Thermotherapy / N.T. Pham, S.L. Lee, Park S. et al. // *J. Biomed. Opt.* – 2017. – Vol. 22, № 4. – Art. 045008. – DOI: 10.1117/1.JBO.22.4.045008.
24. Korganbayev S. Closed-Loop Temperature Control Based on Fiber Bragg Grating Sensors for Laser Ablation of Hepatic Tissue / S. Korganbayev, A. Orrico, L.Bianchi et al. // *Sensors.* – 2020. – Vol. 20, № 22. – Art. 6496. – DOI: 10.3390/s20226496.
25. Webb D. J. First In-Vivo Trials of a Fiber Bragg Grating Based Temperature Profiling System / D.J. Webb, M.W. Hathaway, D.A. Jackson et al. // *J. Biomed. Opt.* – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 45–51. – DOI: 10.1117/1.429967.

26. Sui K. Deep Brain Temperature Sensing Using Polymer Fiber Bragg Grating Implants / K. Sui, M. Meneghetti, G. Li et al. // Proc. Eighth Int. Workshop on Specialty Optical Fibers and Their Applications (WSOF 2025) / ed. by P. Peterka et al. – Prague : SPIE, 2025. – P. 7.
27. Валеев Б. И. Метод уточнения частотного сдвига спектра, полученного при низком разрешении анализатора / Б.И. Валеев, Т. А. Аглиуллин, А. Ж. Сахабутдинов // Приборы и техника эксперимента. – 2023. – № 5. – С. 78–83. – DOI: 10.31857/S0032816223050154.
28. Anfinogentov V. Algorithm of FBG Spectrum Distortion Correction for Optical Spectra Analyzers with CCD Elements / V. Anfinogentov, K. Karimov, A. Kuznetsov. et al. // Sensors. – 2021. – Vol. 21, № 8. – Art. 2817. – DOI: 10.3390/s21082817.
29. Pavlycheva N. Hi-Accuracy Method for Spectrum Shift Determination / N. Pavlycheva, A. Niyazgulyyewa, A. Sakhabutdinov et al. // Fibers. – 2023. – Vol. 11, № 7. – Art. 60. – DOI: 10.3390/fib11070060.
30. I-MON 256 USB / 512 USB [Электронный ресурс]. – URL: <https://ibsen.com/products/interrogation-monitors/i-mon-usb/i-mon-256-512-usb/> (дата обращения: 03.09.2021).
31. Sahabutdinov A.Z. Calibration of Combined Pressure and Temperature Sensors / A.Z. Sahabutdinov, A. Z. Kuznetsov, I. I. Nureev et al. // Int. J. Appl. Eng. Res. – 2015. – Vol. 10. – P. 44948–44957.
32. Welch P. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging over Short, Modified Periodograms / P. Welch // IEEE Trans. Audio Electroacoust. – 1967. – Vol. 15, № 2. – P. 70–73. – DOI: 10.1109/TAU.1967.1161901.

PILOT *IN VIVO* VERIFICATION OF A FIBER-OPTIC SENSOR

**G.E. Sobolev^{1,2}, A.A. Kamaleeva³, A.A. Sakhabutdinova⁴,
N.D. Smirnov³, B.I. Valeev³, T.A. Agliullin³**

¹ Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC Kazan Scientific Center
Russian Federation, 420111, Kazan, Lobachevsky St., 2/31

² Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University
Russian Federation, 420008, Kazan, Kremlevskaya St., 18

³ Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev – KAI
Russian Federation, 420111, Kazan, K. Marx St, 10

⁴ MAOU "Lyceum – Engineering Center"
Russian Federation, 420087, Kazan, Adelya Kutuya St., 114

Abstract: An *in vivo* verification of a fiber-optic sensor based on a fiber Bragg grating formed near the tip of a single-mode optical fiber and implanted into mouse brain tissue is reported. Optimization of the sensing element geometry enabled the registration of a physiologically modulated optical signal. Spectral analysis of the recorded response revealed a stable component in the frequency range associated with the respiratory rhythm of the anesthetized animal. The detected signal may contain both physiological and mechanical contributions, and its interpretation is complicated by the presence of a Fabry–Perot-type interference component. The findings demonstrate the feasibility of the proposed approach and support its further development for *in vivo* applications.

Keywords: fiber-optic sensor; fiber Bragg grating; *in vivo*; spectral signal processing; intracerebral implantation.

Статья представлена в редакцию 25 марта 2026г.