

На правах рукописи



ДУНАЕВ Андрей Валерьевич

**МЕТОДЫ И СРЕДСТВА МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

Специальность 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Орёл – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Научный консультант: доктор технических наук, профессор
Подмастерьев Константин Валентинович

**Официальные
оппоненты:** **Фролов Сергей Владимирович,**
доктор технических наук, профессор
ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный
технический университет»,
кафедра биомедицинской техники,
заведующий кафедрой (г. Тамбов)

Мельник Ольга Владимировна,
доктор технических наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Рязанский государственный
радиотехнический университет им. В.Ф. Уткина»,
кафедра информационно-измерительной
и биомедицинской техники, профессор (г. Рязань)

Захаров Валерий Павлович,
доктор физико-математических наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследователь-
ский университет имени академика С.П. Королёва»,
кафедра лазерных и биотехнических систем,
заведующий кафедрой (г. Самара)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский национальный исследовательский
государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского», г. Саратов

Защита состоится 09 июля 2021 года в 13:00 часов на заседании объединённо-
го диссертационного совета Д 999.099.03, созданного на базе Юго-Западного госу-
дарственного университета, Орловского государственного университета имени И.С.
Тургенева, Белгородского государственного национального исследовательского уни-
верситета, по адресу: 305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Юго-Западного государ-
ственного университета и на официальном сайте
<https://swsu.ru/upload/iblock/718/A.V.Dunaev-Dissertatsiya.pdf>

Автореферат разослан _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
Д 999.099.03



Милостная Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост интереса к проблемам неинвазивного исследования микроциркуляторно-тканевых систем (МТС) организма человека, что обусловлено их существенной ролью в патогенезе различных заболеваний. МТС (по А.И. Крупаткину) включает в себя кровеносные и лимфатические сосуды, внеклеточные компоненты соединительной ткани, окончания нервных волокон, объединённые регуляторными механизмами. Под функциональным состоянием МТС понимают комплекс свойств, определяющий целевые функции МТС в виде системного ответа на функциональные тесты, в котором отражается степень интеграции и адекватности функций выполняемой работе.

Изменения в стенках кровеносных сосудов, нейронного контроля сосудистого тонуса, тканевого дыхания, циркулирующих факторов могут ухудшить кровоток и привести к различным перфузионно-метаболическим нарушениям, которые играют важную роль в нозологических формах различных заболеваний. МТС в целом и система микроциркуляции крови (МЦК) в частности, имеют важное значение в развитии заболеваний ревматологического (синдром Рейно, вибрационная болезнь, ревматоидный артрит и др.) и эндокринологического (сахарный диабет (СД)) профилей. Микроциркуляторная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, в ишемических повреждениях органов при некоторых острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. Функциональное состояние МТС оказывает влияние на развитие различных заболеваний головного мозга, поскольку функционально микроциркуляция тесно связана с деятельностью клеток нервной системы, и микроциркуляторные нарушения могут сопровождать или предшествовать потере нейронов головного мозга при ряде нейродегенеративных заболеваний (НДЗ).

Таким образом, диагностика микроциркуляторных нарушений, в том числе ранняя, когда патологические изменения еще обратимы, – актуальная задача современной медицины. Однако в арсенале врача-клинициста имеется ограниченное количество инструментальных методов оценки функционального состояния МТС. Кроме того, на основе диагностики тканевого дыхания и микрогемодиализации кожи при адаптационных изменениях возможно выявлять психоэмоциональные стрессы при функциональной диагностике, резервные возможности организма в спортивной медицине, разрабатывать методы контроля МТС организма человека при проведении различных физиотерапевтических процедур, например, низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ). Следовательно, разработка методов и устройств для оценки состояния МТС может явиться эффективным клиническим инструментом в определении индивидуальных особенностей патогенеза нарушений мозгового и периферического кровообращения, а также при дозиметрии различных физиотерапевтических процедур, что является важным шагом на пути к персонализированной медицине и значительному улучшению диагностической и прогностической оценки заболеваний.

Одними из новых, перспективных и многообещающих направлений развития современных методов оценки состояния МТС организма являются методы оптической неинвазивной диагностики (ОНД), часто объединяемые термином «оптическая биопсия» (Тучин В.В., Приезжев А.В., Chance B., Jacques S.L., Lakowicz J.R., Leahy

М., Meglinski I., Larin K. и др.). Важным является тот факт, что информация, предоставляемая оптическими методами исследования, является количественной, и, таким образом, может дать дополнительную степень объективности процессу диагностики заболеваний. К методам ОНД, используемым в медицинской практике, относятся методы спектроскопии и динамического рассеяния света, среди которых наибольшее распространение получили методы флуоресцентной спектроскопии (ФС), спектроскопии диффузного отражения (СДО) и в том числе разработанные на её основе методы оптической тканевой оксиметрии (ОТО), пульсоксиметрии (ПО), а также лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и видеокапилляроскопии (ВКС). Существенный вклад в развитие приборной реализации и методического обеспечения этих методов внесли Тучин В.В., Сидоров В.В., Крупаткин А.И., Соколов В.Г., Рогаткин Д.А., Козлов В.И., Федорович А.А., Танканаг А.В., Синичкин Ю.П., Bonner R., Nossal R., Stefanovska A., Fredriksson I., Larsson M., Stromberg T., Obeid A.N., Maniewski R., Jacques S.L., Takatani S. и др.

Методы ОНД имеют не только свои особенности и возможности диагностического применения, но и определённые недостатки, особенно в случае их использования в клинической практике по отдельности. Для повышения воспроизводимости, достоверности и информативности диагностики методами ОНД, а также для оценки состояния регуляторных механизмов кровотока и выявления скрытых нарушений МТС общепринято применять различные функциональные пробы (ФП), которые способны вызвать известный физиологический ответ в локальной микрогемодинамике и дают возможность оценивать не только общее функциональное состояние микроциркуляторного русла, но и его резервные и адаптивные возможности (тепловые пробы (ТП), холодовые прессорные пробы (ХПП), окклюзионные (ОП) и др.).

Современной тенденцией в развитии биомедицинской оптической диагностики, позволяющей уменьшить ряд недостатков при отдельных применениях методов, является *мультимодальный подход*, когда в одной диагностической технологии комбинируются различные оптические и другой физической природы методы исследования, позволяющий обеспечить раннюю диагностику функциональных изменений до клинических проявлений заболевания на основе результатов измерений. Одной из первых работ в направлении развития оптико-электронного диагностического медицинского приборостроения в нашей стране явилась работа по созданию основ многофункциональных методов и приборов неинвазивной спектрофотометрической диагностики (Рогаткин Д.А., 2004). Для более корректной интерпретации данных и повышения надёжности диагностики хорошо зарекомендовало себя совместное применение в биомедицинских исследованиях ФС и СДО (Тучин В.В., Синичкин Ю.П., Лощёнов В.Б., Папаян Г.В. и др.). Также известны пилотные работы по созданию мультимодальных эндоскопических систем (Musek M., Muldoon T. и др.). Однако, для более широкого внедрения в клиническую практику технологий ОНД необходимо дальнейшее *совершенствование методологии мультимодального подхода* при разработке новых методов и технических средств для оценки функционального состояния МТС в различных областях медицины. Также необходимо решить физико-технические вопросы, в том числе, обосновать медико-технические требования (МТТ) в области усовершенствования приборов ОНД, тщательно проработать вопросы контроля технического состояния (КТС) для проверки их работоспособности, выявления скрытых дефектов и отказов, а также сравнения результатов

измерений, полученных на различных приборах. Только комплексное решение всех перечисленных выше проблем позволит приблизить уровень ОНД к «золотому стандарту» диагностики, удовлетворяющему всем требованиям современного здравоохранения и единства измерений, а значит позволит внедрить данную технологию в широкую клиническую практику.

Таким образом, на сегодняшний день актуальными задачами ОНД для оценки функционального состояния МТС организма человека являются разработка *методологической основы применения мультимодального подхода* в виде синтеза биотехнической системы (БТС), базирующейся на совместном применении оптических и других методов диагностики, разработка и обоснование на её основе новых методов и устройств для оценки периферического кровотока и метаболического состояния биотканей для различных областей медицины, а также дальнейшее совершенствование технических средств для проведения КТС приборов ОНД.

Объектом исследования являются микроциркуляторно-тканевые системы организма человека и возникающие в них микроциркуляторные и метаболические нарушения, биотехническая система оптической неинвазивной диагностики для комплексной оценки МТС организма человека, оптические неинвазивные методы и средства диагностики, а также устройства для их КТС.

Предметом исследования является методология мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС организма человека, метод синтеза БТС, методы и алгоритмы диагностики на её основе для некоторых областей медицины (ревматология, эндокринология, функциональная диагностика, миниинвазивная хирургия, неврология), а также технические средства мультимодальной ОНД и устройства для их КТС.

Научная проблема, на решение которой направлена диссертация, заключается в том, что, с одной стороны, при существовании ряда объективных методов ОНД остаётся актуальной потребность в повышении диагностической достоверности и информативности неинвазивной оценки функционального состояния МТС (при диагностике и лечении ряда социально-значимых заболеваний, оценке эффективности лекарственных средств и т.п.), с другой стороны, низкая эффективность применения этих методов сегодня обусловлена тем, что каждый из них, объективно характеризуя те или иные параметры МТС, обладает ограниченной информативностью и достоверностью при раздельном использовании, а системные методологические обоснования и научно обоснованные рекомендации по их совместному использованию – мультимодальному подходу в ОНД при решении различных медицинских задач, отсутствуют.

Целью диссертации является повышение качества оптической диагностики МТС организма человека и обеспечение условий её широкого внедрения в клиническую практику за счёт научного обоснования и разработки общей методологии мультимодальной оптической диагностики, а также методов, алгоритмов и средств мультимодальной ОНД для ряда областей медицины с совершенствованием их метрологического обеспечения.

Задачи исследования:

1) Анализ современных проблем методов и средств диагностики функционального состояния МТС организма человека с помощью методов ОНД. Анализ современного уровня КТС инструментальных средств для ОНД.

2) Разработка методологии мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС организма человека.

3) Разработка новых методов комплексной оценки функционального состояния МТС с возможностью выявления причин микроциркуляторно-метаболических нарушений в верхних и нижних конечностях:

– при исследовании микроциркуляторных нарушений и их причин в периферических сосудах пальцев у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ);

– при исследовании микроциркуляторно-метаболических нарушений и их причин на стопах у пациентов с СД.

4) Создание алгоритмического обеспечения мультимодальной оптической диагностики в различных областях медицины – в функциональной диагностике, физиотерапии (на примере низкоинтенсивной лазерной терапии), миниинвазивной хирургии и неврологии.

5) Разработка технических средств мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС при различных заболеваниях (РЗ, СД, миниинвазивная хирургия) с обоснованием специализированных МТТ для основных измерительных каналов ОНД.

6) Совершенствование метрологического обеспечения устройств мультимодальной оптической диагностики в виде разработки новых тест-объектов (оптических фантомов) для проведения КТС основных измерительных каналов ОНД (ЛДФ, ФС).

7) Проведение экспериментальных исследований в клинических условиях для апробации разработанных методов и технических средств мультимодальной оптической диагностики.

Методы исследования.

Для решения задач исследования использовался системный подход к разработке методологии мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС организма человека при различных заболеваниях. Результаты работы получены на основе математических теорий дифференциального и интегрального исчисления, теории переноса излучения, стохастического моделирования Монте-Карло, диффузионной теории, прикладной математической статистики, экспертного оценивания, вейвлет-анализа, методов регрессионного, корреляционного и линейного дискриминантного анализа, методов клинических исследований. При оценке эффективности мультимодальной ОНД использовались статистические данные клинических наблюдений пациентов 3-х отделений БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (ООКБ).

Научная новизна.

В диссертации получили развитие методологические основы построения многофункциональных методов и приборов ОНД для различных областей медицины. В работе впервые сформулирован принцип мультимодального подхода в ОНД для оценки функционального состояния МТС при различных заболеваниях. Впервые с единых методологических позиций в рамках многопрофильного лечебно-профилактического учреждения проведены системные клинические исследования эффективности и информативности мультимодальной оптической диагностики в различных областях медицины – ревматологии, эндокринологии, миниинвазивной хирургии и др. На основании выполненных автором исследований разработаны тео-

ретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новые научно-обоснованные технические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие здравоохранения страны.

Новые научные результаты:

1) Методология мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека:

– *отличающаяся* системным анализом изменений основных параметров МТС при различных заболеваниях и возможностью комплексной оценки их функционального состояния с помощью широко применяемых методов ОНД в совокупности с различными функциональными пробами при совместном их использовании;

– *позволяющая* повысить эффективность и информативность диагностики за счёт повышения статистических показателей и возможности определения причин выявленных нарушений, *включающая:*

- **метод синтеза биотехнических систем мультимодальной ОНД, отличающийся** совместным применением комплекса методов ОНД (и других вспомогательных методов, например термометрии) в совокупности с проведением ФП и синтезом решающего правила со значениями прогностических параметров (чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой), превышающими их текущий уровень в клинической практике, *обеспечивающий* возможность адаптации БТС к решениям различных медицинских задач диагностики функционального состояния МТС;

- **метод оценки ангиоспастических нарушений в периферических сосудах верхних конечностей при РЗ, базирующийся** на совместном применении методов ЛДФ и контактной термометрии при комбинации температурных и окклюзионной ФП, а также на дискриминантной функции составного диагностического критерия, включающего вычисляемые по данным ЛДФ и контактной термометрии параметры, *отличающийся* возможностью выявления ангиоспастических нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и *позволяющий* классифицировать функциональное состояние периферических сосудов на классы наличия или отсутствия ангиоспастических нарушений;

- **метод оценки микроциркуляторных нарушений верхних конечностей при РЗ, базирующийся** на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим анализом осцилляций зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов с помощью вейвлет-анализа, а также на разработанной модели классификации и диагностических критериях, *отличающийся* тем, что при обнаружении микроциркуляторных нарушений способен выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины и *позволяющий* снизить вероятность ложноотрицательных результатов диагностики в процессе классификации состояния микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений;

- **метод оценки микроциркуляторно-метаболических нарушений в МТС нижних конечностей при СД, базирующийся** на совместном применении методов ЛДФ и ФС при локальных ТП, а также на дополнительном спектральном вейвлет-анализе ЛДФ-сигналов на всех этапах проведения ТП, *отличающийся* составным диагностическим критерием с возможностью выявления микроциркуляторно-метаболических нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и *позволяющий* классифицировать состояние МТС нижних конеч-

ностей при СД на классы отсутствия, наличия или более тяжелой формы микроциркуляторно-метаболических нарушений, а также с помощью оценки функционального состояния прекапиллярных сфинктеров выявить причины нарушения капиллярного кровотока.

2) Алгоритмическое обеспечение мультимодальной оптической диагностики для различных областей медицины (функциональная диагностика, физиотерапия, миниинвазивная хирургия, неврология), включающее результаты экспериментальных исследований и соответствующие алгоритмы проведения диагностики:

– алгоритм оценки адаптивных изменений в МТС организма человека при различных нагрузках:

– *базирующийся* на анализе осцилляций микроциркуляторного кровотока и тканевой сатурации, измеренных одновременно методами ЛДФ и ОТО;

– *отличающийся* возможностью выявлять адаптивное изменение организма на основе анализа резонансных и синхронизированных колебаний в сигналах ЛДФ и ОТО в миогенном диапазоне;

– *позволяющий* оценить отклик в МТС организма человека на различные физические, физиологические и психоэмоциональные нагрузки (например, спортивные нагрузки или стрессы);

– алгоритм оценки реакции МТС организма человека при физиотерапевтическом воздействии (на примере НИЛТ):

– *базирующийся* на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и термометрии во время проведения физиотерапевтической процедуры (НИЛТ);

– *отличающийся* возможностью выявления отклика в МТС с помощью анализа зарегистрированных показателей средней перфузии и тканевой сатурации, а также их осцилляций, и изменений кожной температуры в месте терапевтического воздействия;

– *позволяющий* контролировать достижение терапевтического эффекта по отклику в МТС и, тем самым, индивидуализировать процесс лечения;

– алгоритм оценки перфузионно-метаболического статуса тканей при интраоперационном анализе в миниинвазивной хирургии:

– *базирующийся* на совместном применении методов ЛДФ и ФС с помощью специального оптоволоконного зонда во время проведения миниинвазивных хирургических вмешательств в гастроэнтерологии;

– *отличающийся* возможностью выявления патологических перфузионно-метаболических изменений в органах гепатопанкреатодуоденальной зоны;

– *позволяющий* оценивать состояние тканей и слизистых оболочек органов брюшной полости непосредственно во время проведения миниинвазивных хирургических вмешательств;

– алгоритм оценки вклада сосудистой сети в развитие нейродегенеративных заболеваний и для исследования нейропротекторных свойств фармакологических препаратов;

– *базирующийся* на совместном применении методов ФС и ВКС в комбинации с фармакологической пробой в виде внесения адреналина и селегилина;

– *отличающийся* возможностью выявления отклика в МТС на основе анализа изменения диаметра сосудов и интенсивности флуоресценции до и после проведе-

ния фармакологической пробы;

– *позволяющий* оценивать изменение параметров микроциркуляции крови сигнальной и метаболической системы клеток при НДЗ, а также проводить оценку нейропротекторных свойств фармакологических препаратов для защиты клеток мозга от повреждающих воздействий и предотвращения их гибели.

3) Тест-объекты для проведения контроля технического состояния основных измерительных каналов устройств мультимодальной ОНД, позволяющие стабильно воспроизводить регистрируемые сигналы и выявлять предельные состояния или скрытые отказы, включающие:

– тест-объект для ЛДФ, *основанный* на регистрации доплеровских сдвигов частоты оптического излучения, *отличающийся* способом зондирования колеблющейся светорассеивающей поверхности;

– тест-объект для ФС, *основанный* на применении гидролизованной формы коллагена в виде желатина, *отличающийся* способностью воспроизводить флуоресценцию 2-х и более составляющих биоткани.

Полученные научные результаты диссертационного исследования соответствуют пп. 1 и 2 паспорта научной специальности 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения. Области исследований:

1. Исследование, разработка и создание медицинской техники, изделий, инструментов, методов и способов диагностики и лечения человека, которые рассматриваются как средства восстановления нарушенной поливариантной системы, представление которой возможно математической, физико- и биотехнической, механической моделью, а также энергетической, физико-химической, химической, электрохимической моделью и т.д.

2. Значение решения научных, технических, медико-биологических проблем и проблем приборного и инструментального развития современных медицинских технологий и информационного их обеспечения для задач здравоохранения состоит в создании высокоэффективных инструментов, приборов, оборудования, изделий, систем, комплектов, технического и программного обеспечения принципиально новых высокоэффективных средств и методов воздействия на человека и в оценке влияния на человека лечебного и поражающего фактора различных излучений, полей и других энергетических факторов воздействия на человека, создании измерительной техники и средств метрологического обеспечения, создании новых средств передачи и отображения медико-биологической информации.

Достоверность научных положений и выводов.

Достоверность результатов обоснована использованием апробированных и подтверждённых методов и методик обработки результатов измерений, сравнением результатов моделирования с результатами экспериментальных исследований. Касательно практических результатов диссертационного исследования по разработке методов и технических средств мультимодальной ОНД для оценки функционального состояния МТС организма человека и проведению клинических исследований на базе 3-х отделений Орловской областной клинической больницы достоверность полученных результатов подтверждена многочисленными клиническими наблюдениями более 200 пациентов.

Практическая значимость работы состоит в том, что её результаты легли в основу разработки диагностических подходов к оценке функционального состояния

МТС организма человека, позволяющих: с высоким уровнем достоверности определять микроциркуляторные нарушения, сопутствующие им осложнения и выявлять возможные причины этих осложнений при различных видах патологий, что значительно повышает качество ранней и дифференциальной диагностики ряда социально-значимых заболеваний; определять адаптивные изменения и резервные возможности МТС организма человека при различных физических и физиологических нагрузках, что обеспечивает переход к индивидуализации тренировочного процесса в спортивной медицине и повышение качества диагностики в медицине труда, например, при оценке стрессоустойчивости работников с повышенной психоэмоциональной нагрузкой; контролировать достижение биостимулирующего эффекта по отклику в МТС и индивидуализировать процесс физиотерапии; оценивать нейропротекторные свойства фармакологических препаратов для защиты клеток мозга от повреждающих воздействий и предотвращения их гибели.

Практическая ценность работы подтверждается обоснованием специализированных МТТ к устройствам ОНД с применением «энергетического» подхода, позволяющего оценить ограничения, например, связанные с влиянием кровенаполнения ткани на ряд технических и метрологических характеристик приборов ОНД, и научно-обоснованными критериями выбора конструктивных параметров тест-объектов для их КТС (ЛДФ, ФС), а также разработкой функциональных схем устройств мультимодальной ОНД для ряда областей медицины, что в итоге позволяет повысить уровень технического и метрологического обеспечения мультимодальной оптической диагностики и, тем самым, расширить сферу её применения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1) Метод синтеза биотехнической системы мультимодальной ОНД, основанный на системном учёте взаимосвязей основных параметров МТС при различных заболеваниях с регистрируемыми сигналами наиболее широко используемых методов ОНД (ЛДФ, ОТО, ПО, ФС, СДО) в совокупности с применением ФП (ТП, ХП, ОП) и синтезом решающего правила со значениями прогностических параметров, превышающими их текущий уровень в клинической практике, позволяет более точно и комплексно диагностировать функциональное состояние МТС, а также определять причины выявленных микроциркуляторно-метаболических нарушений.

2) Методы мультимодальной оптической диагностики функционального состояния МТС верхних конечностей у пациентов с РЗ, базирующиеся на дискриминантном классификаторе, позволяют классифицировать их состояние на классы наличия или отсутствия микроциркуляторных нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата диагностики менее 0,2:

– включают совместное применение методов ЛДФ и термометрии на дистальной фаланге пальцев рук человека в комбинации с температурными и окклюзионной пробами с последующим вычислением составного диагностического критерия, что позволяет выявлять ангиоспастические нарушения периферических сосудов (ишемию);

– включают совместное применение методов ЛДФ, ОТО и ПО в комбинации с ХПП с последующим вейвлет-анализом регистрируемых ЛДФ- и ОТО-сигналов, что позволяет классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие или отсутствие микроциркуляторных нарушений и при обнаружении нарушений выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины (венозный застой,

миогенно-венозные причины).

3) Метод мультимодальной оптической диагностики микроциркуляторно-тканевых нарушений нижних конечностей пациентов с СД, базирующийся на дискриминантном классификаторе, позволяет классифицировать состояние биологических тканей на классы отсутствия, наличия или более тяжелой формы метаболических нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата диагностики менее 0,2:

- включает совместное применение методов ЛДФ и ФС в комбинации с локальными тепловыми пробами на дорсальной поверхности стопы с последующей математической обработкой полученных данных с вычислением составных диагностических критериев;

- дополнительно включает последующий вейвлет-анализ зарегистрированных ЛДФ-грамм для расчёта нутритивного кровотока и позволяет выявить причины нарушения капиллярного кровотока за счёт оценки функционального состояния (сократительной активности) прекапиллярных сфинктеров.

4) Алгоритмическое обеспечение мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС, базирующееся на совместном применении различных комбинаций основных методов ОНД (ЛДФ, ОТО, ФС, СДО, ВКС) применительно к некоторым областям медицины (функциональная диагностика, физиотерапия, миниинвазивная хирургия, неврология) позволяет:

- при измерении на дистальной фаланге пальцев рук человека при совместном применении методов ЛДФ и ОТО с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных сигналов оценить адаптивные изменения в МТС организма человека при различных нагрузках (спортивные нагрузки или физиологические стрессы) за счёт обнаружения синхронизации в миогенном диапазоне осцилляций в периферическом кровотоке и тканевой сатурации;

- при совместном применении методов ЛДФ, ОТО и термометрии с последующим вейвлет-анализом ЛДФ-грамм и расчётом нагрева кожи контролировать в месте терапевтического воздействия достижение биостимулирующего эффекта по отклику в МТС при НИЛТ;

- при совместном применении методов ЛДФ, ФС и СДО оценить состояние тканей и слизистых оболочек органов брюшной полости непосредственно во время проведения миниинвазивных хирургических вмешательств;

- при совместном применении методов ФС и ВКС оценивать изменение параметров микроциркуляции крови сигнальной и метаболической системы клеток сосудов головного мозга при НДЗ, а также оценивать нейропротекторные свойства фармакологических препаратов для защиты клеток мозга от повреждающих воздействий и предотвращения их гибели.

5) Специализированные медико-технические требования, основанные на представлении биоткани в виде спектрально-нелинейного оптического фильтра, преобразующего падающую на биоткань мощность в мощность вторичного излучения, позволяют оценить ограничения технических и метрологических характеристик устройств мультимодальной ОНД, связанные с влиянием кровенаполнения биоткани.

6) Тест-объекты, предназначенные для проведения контроля технического состояния основных измерительных каналов устройств мультимодальной ОНД, бази-

рующиеся на регистрации перфузии в виде доплеровского сдвига частоты оптического излучения при зондировании колеблющейся светорассеивающей поверхности для метода ЛДФ и на регистрации флуоресценции 2-х и более флуорофоров биоткани на основе возбуждения флуоресценции гидролизованной формы коллагена и соответствующих флуоресцирующих компонентов для метода ФС, позволяют стабильно воспроизводить регистрируемые сигналы и повысить уровень метрологического обеспечения мультимодальной оптической диагностики.

Реализация результатов работы.

Результаты диссертационной работы имеют практическое значение для развития оптической диагностики в различных областях медицины и медицинского приборостроения. Актуальность диссертационных исследований подтверждается грантовой поддержкой ряда проектов по результатам российских и международных конкурсов.

Полученные в диссертационной работе результаты теоретических и прикладных исследований использовались при выполнении: международного проекта Marie Curie Actions «Industry-Academia Partnerships and Pathways» (FP7-People-2009-IAPP) 7-й Рамочной программы ЕС по развитию научных исследований и технологий (№251531 MEDI-LASE – Multifunctional MEDical DIagnostic LASER System, исполнитель проекта, 2011-2013); внутривузовского проекта ФГБОУ ВПО «Государственный УНПК» на проведение исследований по приоритетным направлениям развития науки и критическим технологиям (ВК-3-2013 «Разработка методов и устройств для оптической неинвазивной диагностики микроциркуляторно-тканевых систем организма», руководитель проекта, 2014-2015); базовой части государственного задания Минобрнауки РФ № 310 Государственный УНПК (ГЗ-14/9 «Разработка методов и средств контроля для диагностики функционального состояния системы микроциркуляции крови и концентраций ферментов биоткани», руководитель проекта, 2014-2016); инновационного проекта (стартапа) «Разработка методических основ проведения мультимодальной оптической диагностики биологических тканей *in vivo*» Фонда содействия инновациям (руководитель проекта, 2016-2017); проекта регионального конкурса фундаментальных научных исследований (№17-41-590560-p_a «Колебательные процессы в микрососудистом русле человека в норме и при патологии», исполнитель проекта, 2017-2019) и проекта фундаментальных научных исследований (№ 18-02-00669 «Разработка технологии многопараметрической оптической биопсии патологических процессов органов брюшной полости», руководитель проекта, 2018-2020) Российского фонда фундаментальных исследований; проекта Российского научного фонда (№ 18-15-00201 «Клинико-экспериментальное обоснование многопараметрической оптической биопсии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны при малоинвазивных хирургических операциях», руководитель проекта, 2018-2020); проекта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации (№ 075-15-2019-1877, исполнитель проекта 2019-2021).

В течение 2015-2020 гг. получены акты об апробации результатов научно-исследовательских работ на базе эндокринологического, ревматологического отделений и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ Ор-

ловской области «Орловская областная клиническая больница» (всего исследовано более 200 пациентов).

Ряд результатов диссертации внедрён в учебный процесс в ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» в лекционных курсах и лабораторных практикумах по дисциплинам: «Лазерные и световые аппараты в физиотерапии и хирургии», «Основы биофотоники», «Физико-технические основы томографии», «Оптико-электронные устройства в диагностике, терапии и хирургии» и «Физические принципы биомедицинской фотоники», которые разработаны и реализованы соискателем в 2005-2020 годах в рамках направлений подготовки «Биотехнические системы и технологии», «Лечебное дело», «Педиатрия».

Апробация диссертации. Основные положения диссертации опубликованы в 167 научных работах. Отдельные фрагменты работы докладывались на приглашенных лекциях – международной школе-конференции «Sense. Enable. SPITSE.» СПбГЭТУ (ЛЭТИ), Санкт-Петербург – 2015; молодежном российско-китайском симпозиуме по оптике и фотонике «CROPS 2017» Университета ИТМО, Санкт-Петербург – 2017; в рамках работы международного общества оптики и фотоники SPIE (Visiting Lecturer Program) в Университете Оулу (Финляндия, 2018) и в Университете ИТМО (Санкт-Петербург, 2018); III-й и V-й летней научной школах «Photonics Meets Biology», Крит, Греция, 2015, 2019; на различных всероссийских конференциях как по биомедицинской инженерии, оптике и фотонике, так и по физиологии микроциркуляции крови – «Физиология кровообращения», Москва, 2016; «Актуальные проблемы эндокринологии», Санкт-Петербург, 2017; «Биотехнология и биомедицинская инженерия», Курск, 2017; «Конгресс молодых ученых», Санкт-Петербург, 2014-2020; «Биомедсистемы», Рязань, 2018-2020 и на ряде других. Основные результаты исследований были доложены на международных конференциях: «Laser Helsinki», Финляндия, 2008, 2010; «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль, 2011, 2013, 2015, 2017; «Laser Optics», Санкт-Петербург, 2012, 2018; «BioPIC 2013», Ирландия, 2013; «Saratov Fall Meeting», Саратов, 2014, 2016, 2017, 2018, 2019; «Sense. Enable. SPITSE», Санкт-Петербург, 2015; «PHOTONICA», Сербия, 2015, 2019; «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии» (ФРЭМЭ), Владимир-Суздаль, 2016, 2018, 2020; «PhysicA.SPb», Санкт-Петербург, 2016; «Summer School on Optics & Photonics 2017», Оулу, Финляндия, 2017; «Photonics Meets Biology», Таррагона, Испания, 2017; «Laser Applications in Life Sciences (LALS)», Израиль, 2018; «SPIE BiOS», Сан-Франциско, США, 2013-2020; «European Conferences on Biomedical Optics», Мюнхен, Германия, 2019; «Topical problems of biophotonics», Нижний Новгород, 2019; SPIE Photonics Europe, Страсбург, Франция, 2020, а также ряде других конференций. Макеты разрабатываемых устройств (медицинский диагностический прибор для исследования функционального состояния периферических сосудов, видеокапилляроскоп, тонкоигольный оптический зонд и др.) представлены на всероссийских и международных выставках – 24-й международной выставке «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты» – 2014; 11-й международной специализированной выставке «Фотоника. Мир лазеров и оптики – 2016»; Expo Russia-Belarus 2017; 3-м международном военно-техническом форуме «Армия-2017»; VI-м Московском международном форуме «Открытые инновации» – 2018; ВУЗПРОМЭКСПО – 2015, 2018, 2019.

Комплексная апробация завершённой диссертации проведена в Орловском гос-

ударственном университете имени И.С. Тургенева с участием представителей БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» и научно-производственного предприятия «ЛАЗМА» (г. Москва).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано более 170 научных работ на русском и английском языках, в том числе 4 монографии (в коллективной монографии издательства Springer соавтор главы), 43 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК России, 50 зарубежных публикаций в изданиях, индексируемых Scopus или Web of Science (10 статей в рецензируемых журналах 1-ого квартиля), более 100 публикаций в других изданиях и в сборниках трудов конференций, 9 патентов РФ и 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Личный вклад автора и соавторы фрагментов работы.

Результаты, изложенные в настоящем диссертационном исследовании, в том числе постановка целей и задач, разработка и исследование защищаемых методов, моделей и алгоритмов, основные научные результаты, выводы и рекомендации, принадлежат автору лично. Часть работ выполнена при участии учеников соискателя, работавших под руководством автора, а также в сотрудничестве с коллегами из других организаций – Университет ИТМО, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, Институт механики сплошных сред УрО РАН, Университет Данди, Университет Астана, Университет Оулу, Университетский колледж Лондона. Работы по созданию технической реализации диагностических устройств для оценки жизнеспособности биологических тканей велись в сотрудничестве с ООО НПП «ЛАЗМА». Апробация разработанных диагностических методов, методик и устройств производилась под руководством автора на базе БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» в эндокринологическом, ревматологическом отделениях и в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Структура и объём диссертационной работы. Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованных источников, включающего 625 наименований и изложена на 477 страницах машинописного текста, содержит 178 иллюстраций, 48 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована проблема, цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость, приведены результаты реализации работы.

В первой главе представлен анализ состояния проблем по теме диссертационного исследования. Описаны современные представления о МТС, основных формах микроциркуляторных нарушений и их влияния на функции органов и систем. Рассмотрено общее состояние вопроса исследования МТС организма человека и проведён аналитический обзор методов и средств диагностики МТС в некоторых задачах медицины. Показано, что вероятность ложноотрицательного результата инструментальной диагностики МТС по результатам проведённой экспертной оценки и анализа литературных данных на сегодняшний день не высока, в частности, для верхних и нижних конечностей составляет более 0,3, в то время как максимально допустимый уровень вероятности 0,2.

Рассмотрены физические принципы основных методов ОНД (ЛДФ, ФС, СДО, ОТО и др.), их преимущества и недостатки. Несмотря на общие преимущества методов ОНД, заключающиеся в том, что все они являются неинвазивными безболезненными методами исследования, обладающими высокой чувствительностью к тем или иным изменениям в МТС, а также могут быть реализованы в компактных устройствах, их широкое внедрение в клиническую практику затруднено из-за недостаточной методологической (чётко сформулированных диагностических критериев тех или иных патологических состояний) и метрологической (неудовлетворительное решение задачи воспроизведения размера регистрируемого сигнала) обеспеченности. По-прежнему актуально развитие новых диагностически значимых критериев оценки функционального состояния МТС, базирующихся на совместном применении различных ОНД, то есть при исследовании одного диагностического объёма биоткани сразу несколькими методами.

В главе приведены результаты исследований варибельности (в том числе индивидуальной) регистрируемых методами ОНД показателей МТС (например, до 15-20 % для перфузии и до 30 % для интенсивности флуоресценции), а также отмечено её снижение при использовании различных ФП. Выявлено, что актуальной является проблема повышения достоверности и информативности ОНД.

Проведён анализ инструментальных средств для проведения КТС наиболее широко применяемых приборов ОНД – для проверки их работоспособности, выявления скрытых дефектов и отказов, а также сравнения результатов измерений, полученных на различных приборах. Показано, что уровень КТС на сегодня недостаточен, так как не решены проблемы по созданию доступных и хорошо имитирующих регистрируемые в ОНД сигналы тест-объектов (оптических фантомов). Кроме того, анализ самих технических средств ОНД показал, что до конца не обоснованы специализированные МТТ, например, не учтено влияние кровенаполнения и надавливания оптическим зондом на биоткань на регистрируемые сигналы, что также необходимо решить.

Таким образом, развитие методов ОНД зависит от совершенствования их методологического и технического обеспечения. Для синтеза нескольких методов ОНД в единую технологию необходима определённая методология.

Вторая глава посвящена разработке метода синтеза БТС мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС организма человека.

Опираясь на проведённый анализ основных нарушений в периферическом кровотоке (артериальная гиперемия, ишемия, венозный застой и др.), синтезирована схема (рисунок 1) взаимосвязей наиболее значимых характеристик и состояний МТС (с соответствующими изменениями параметров – увеличение ↑, уменьшение ↓ или возможны разнонаправленные изменения ↑↓) при различных заболеваниях с некоторыми наиболее широко применяемыми методами ОНД, которые позволяют при совместном их применении комплексно оценивать несколько состояний.

Так, например, метод ЛДФ даёт возможность неинвазивно исследовать гемодинамические параметры периферического кровотока, а использование методов ФС и СДО дополняет диагностику информацией о морфологических и биохимических изменениях в ткани. Также метод СДО необходим для коррекции регистрируемых спектров флуоресценции с целью уменьшения эффекта поглощения и рассеяния по-

плотителей и рассеивателей, присутствующих в ткани. Методом ОТО оценивается сатурация смешанной крови, а значит может оцениваться динамика транспорта и потребления кислорода в МТС. Данным методом также оценивается относительный объём фракции эритроцитов в области исследования.

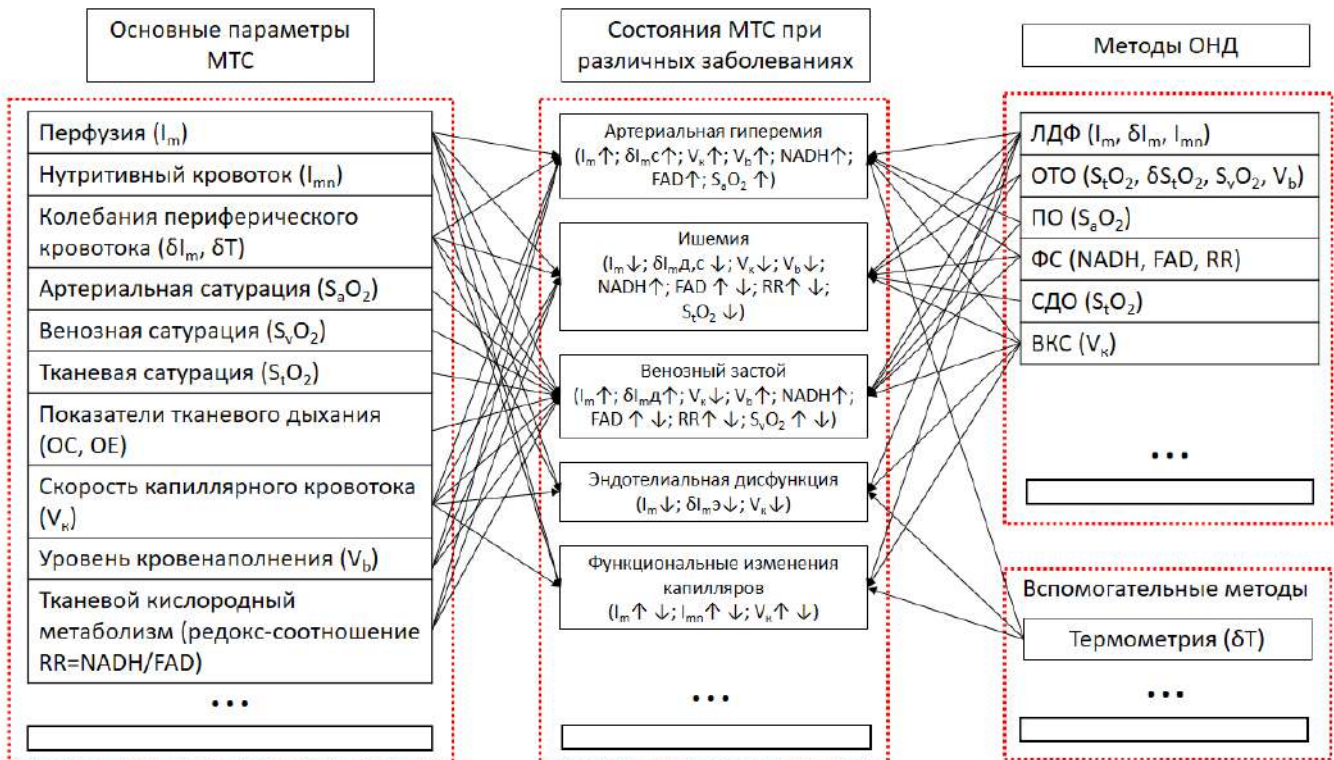


Рисунок 1 – Схема взаимосвязей основных параметров и состояний МТС при различных заболеваниях с методами ОНД

При совместном применении методов ОТО и ПО, в котором оценивается артериальная сатурация, представляется возможным рассчитать комплексные параметры тканевого дыхания. Совместное применение методов ЛДФ и ОТО с амплитудно-частотным анализом с использованием вейвлет-анализа зарегистрированных сигналов даёт возможность проведения оценки спектра ритмических процессов в микроциркуляторном русле, а также динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом. Кроме того, в последнее время успешно применяется подход, основанный на сочетании методов ОНД и вспомогательных (не оптических) методов, позволяющих системно оценивать функциональное состояние МТС при различных заболеваниях, а также повысить информативность диагностической процедуры за счёт увеличения чувствительности и специфичности.

Таким образом, согласно разработанной схеме взаимосвязей в зависимости от задач исследования тех или иных состояний МТС при различных заболеваниях предлагается совместно применять соответствующие методы ОНД. Данный подход, являющийся *мультимодальным*, позволяет зарегистрировать нужный набор параметров МТС, на базе которых представляется возможным более системно и достоверно оценить их функциональное состояние и выявить возможные причины микроциркуляторно-тканевых нарушений. Целесообразно в некоторых случаях в мультимодальной диагностике применять вспомогательные (не оптические) методы (например, контактную термометрию или термографию), хорошо зарекомендовавшие себя в исследовании микроциркуляторного русла.

Для повышения информативности и точности обоснованным направлением совершенствования методологии мультимодального подхода в ОНД является применение ФП (например, ОП, ТП, ХП или ХПП). Таким образом, сочетание нескольких взаимодополняющих методов ОНД с одновременным проведением ФП даёт более ценную и воспроизводимую диагностическую информацию для оценки функционального состояния МТС. Кроме того, совместное применение нескольких методов ОНД позволяет в конечном итоге получить составной диагностический критерий (решающее правило – РП), с помощью которого можно проводить классификацию наличия или отсутствия нарушений в МТС с более высокими статистическими показателями (чувствительность/специфичность) по отношению к случаям применения методов ОНД по отдельности.

Итогом вышеизложенного анализа стала разработка алгоритма синтеза БТС мультимодальной ОНД для оценки функционального состояния МТС (рисунок 2). В норме МТС организма человека характеризуются рядом параметров $\{a; b; c; d; \dots x\}$, под которыми понимается перфузия, сатурация, нутритивный кровоток и т.п. При развитии различных патологий возникают расстройства периферического кровообращения и МЦК, т.н. патологические состояния МТС (ишемия, венозный застой, стаз и др.), которые описываются набором изменённых параметров $\{a'; b'; c'; d'; \dots x'\}$. Так как каждая из патологий характеризуется своим типом нарушений в работе МТС, то после сбора и анализа априорной информации оператор (врач, исследователь) производит выбор определённых параметров из подмножества возможных, характеризующих состояние МТС при данной конкретной патологии $A'\{a'; b'; \dots z'\}$; $B'\{b'; c'; \dots z'\}$; $C'\{c'; d'; \dots z'\}$... $X'\{x'_1 \dots x'_n\}$ и устанавливает требуемый уровень качества диагностики. На основе

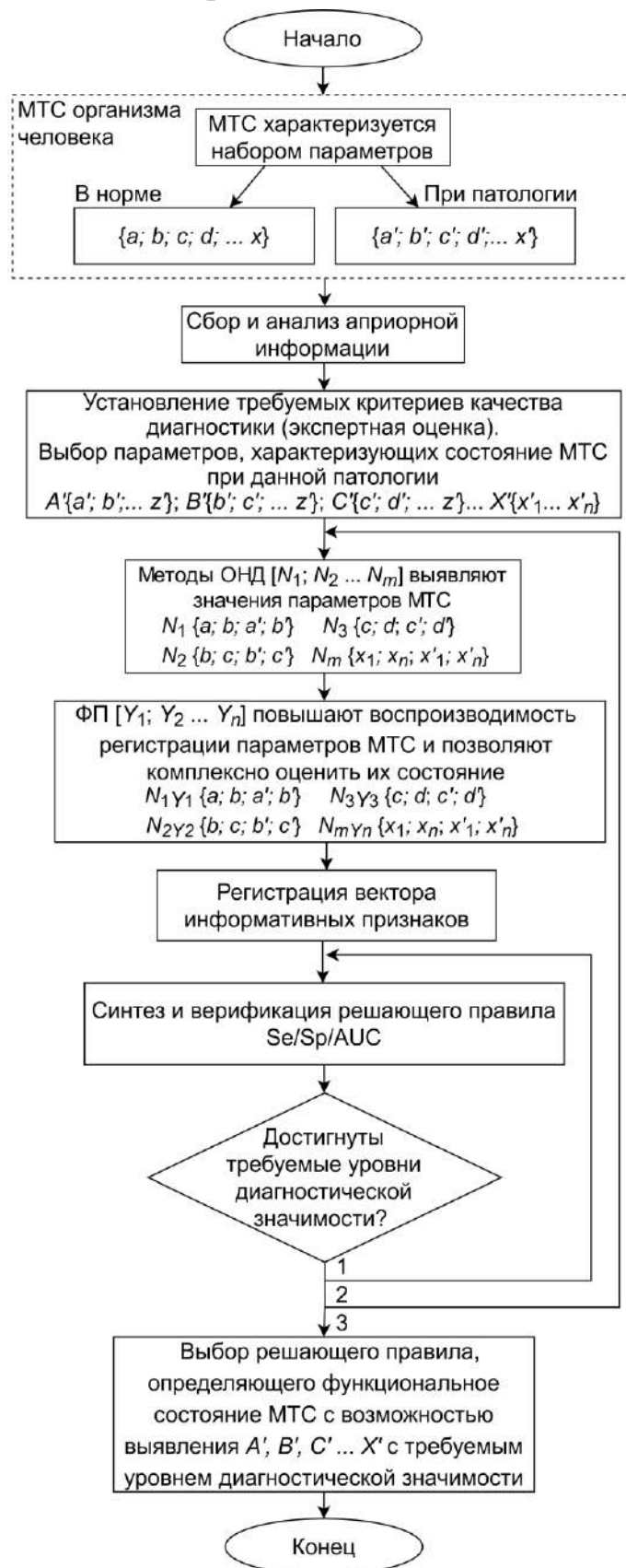


Рисунок 2 – Алгоритм синтеза БТС мультимодальной ОНД для оценки функционального состояния МТС

знаний о взаимосвязи основных параметров МТС с методами ОНД осуществляется выбор комплекса методов $[N_1; N_2 \dots N_m]$, обеспечивающих получение необходимой диагностической информации: $N_1\{a;b;a';b'\}$; $N_2\{b;c;b';c'\}$; $N_3\{c;d;c';d'\}$; $N_m\{x_1;x_n;x'_1;x'_n\}$. С целью повышения воспроизводимости регистрации параметров производится подбор ФП $[Y_1; Y_2 \dots Y_n]$, применение которых позволяет комплексно оценить состояние МТС методами ОНД: $N_1Y_1\{a;b;a';b'\}$; $N_2Y_2\{b;c;b';c'\}$; $N_3Y_3\{c;d;c';d'\}$; $N_mY_n\{x_1;x_n;x'_1;x'_n\}$.

После регистрации вектора информативных признаков в группе больных с исследуемой патологией и контрольной группе условно здоровых добровольцев проводится синтез и верификация РП с оценкой прогностических возможностей мультимодального подхода: чувствительность (Se); специфичность (Sp), площадь под ROC-кривой (AUC). Если требуемые экспертом уровни диагностической значимости не достигнуты, то необходим подбор других РП (1) или комбинаций методов ОНД (2) до достижения требуемого уровня качества диагностики. В ином случае РП, определяющее состояние МТС для конкретной патологии, признаётся удовлетворительным для применения в клинической практике (3).

Согласно биотехническому подходу и на основе алгоритма синтеза БТС мультимодальной ОНД синтезирована обобщённая БТС мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС организма человека (рисунок 3).

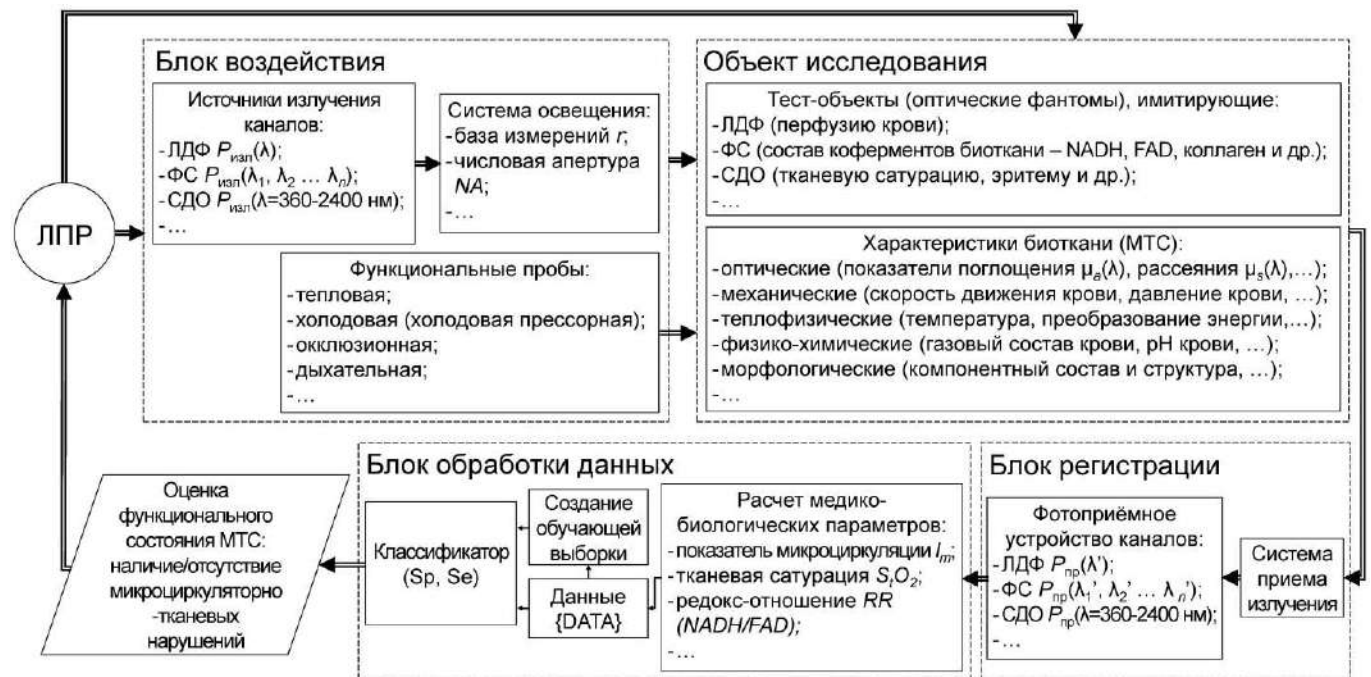


Рисунок 3 – Обобщённая БТС мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния МТС организма человека

Помимо лица, принимающего решение (ЛПР) разработанная БТС состоит из аппаратно-программных средств, включающих 4 основных блока: воздействия; непосредственно объект исследования, включающий помимо самой биоткани тест-объекты (оптические фантомы); регистрации и обработки данных. Согласно предложенного подхода, применение РП (классификатора) позволяет выдавать врачу (ЛПР) результат диагностики в виде наличия/отсутствия микроциркуляторно-тканевых нарушений, а также определять причины выявленных нарушений и, тем самым, приближает технологию ОНД до уровня стандартных методов диагностики.

Пример блок-схемы, описывающей принцип реализации мультимодальной ОНД на базе 3-х основных (наиболее широко применяемых в практической медицине) методов ЛДФ, ФС и СДО представлен на рисунке 4. Мультимодальный подход в виде совместных измерений различными методами ОНД даёт более системную информацию о функциональном состоянии МТС организма человека.

В третьей главе на основе метода синтеза БТС мультимодальной ОНД разработаны методы диагностики для оценки функционального состояния МТС верхних и нижних конечностей пациентов с РЗ и СД соответственно. При этом, в ходе клинических исследований в ревматологическом отделении ООКБ применялись 2 различные модификации мультимодального подхода при РЗ, позволяющие выявить как микроциркуляторные нарушения, так и вызвавшие их причины.

Метод оценки ангиоспастических нарушений в периферических сосудах верхних конечностей при РЗ.

Согласно разработанного метода синтеза БТС мультимодальной ОНД в качестве параметров из подмножества возможных, характеризующих функциональное состояние МЦК при РЗ, определены перфузия (и рассчитываемые на её основе комплексные параметры) и температура поверхности кожи. На основе знаний о взаимосвязи основных параметров МТС с методами ОНД осуществлён выбор комплекса методов – ЛДФ и контактной (накожной) термометрии (КТ). Для повышения чувствительности и воспроизводимости метода в качестве ФП определены применяемые в сочетании окклюзионная и холододовая пробы.

Для синтеза РП проведено исследование параметров МТС в 2-х группах – контрольной (пациенты с РЗ, $n = 41$) и основной (условно здоровые добровольцы, $n = 27$). Одна из модификаций экспериментальной установки мультимодальной ОНД для ревматологии, включающая разработанный совмещённый датчик каналов ЛДФ и КТ (внедрён в производство ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва), представлена на рисунках 5а и 5б.

Исследование заключалось в одновременной непрерывной регистрации сигналов ЛДФ и температуры кожи и включало следующие этапы (рисунок 5в): рука испытуемого на воздухе; рука испытуемого в ёмкости с горячей водой (42 °С); рука испытуемого в ёмкости с водой при температуре 25 °С (на данном этапе проводилась 3 мин окклюзия плечевой артерии); рука испытуемого в ёмкости с горячей водой (42 С). Установлены 3 характерных типа отклика в ответ на воздействие в виде предлагаемой совокупности ФП. Первый тип характеризуется нормотоническим или спастическим типом МЦК и наличием ярко выраженного температурного отклика ΔT после снятия артериальной окклюзии, чаще встречался у условно здоровых добровольцев (41 %). Второй тип, отличающийся средним уровнем перфузии и вы-

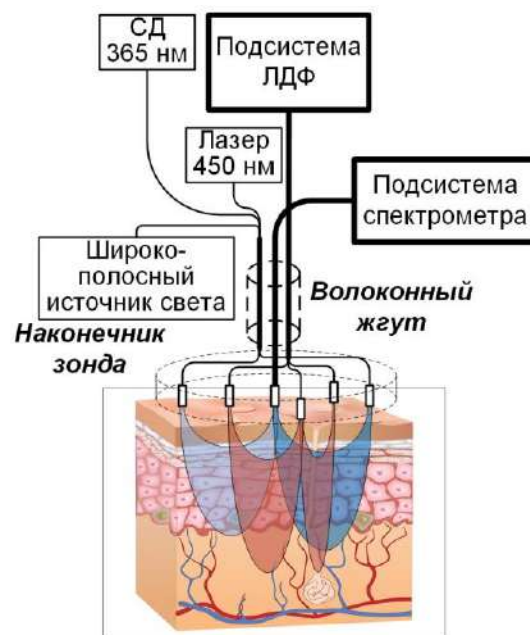
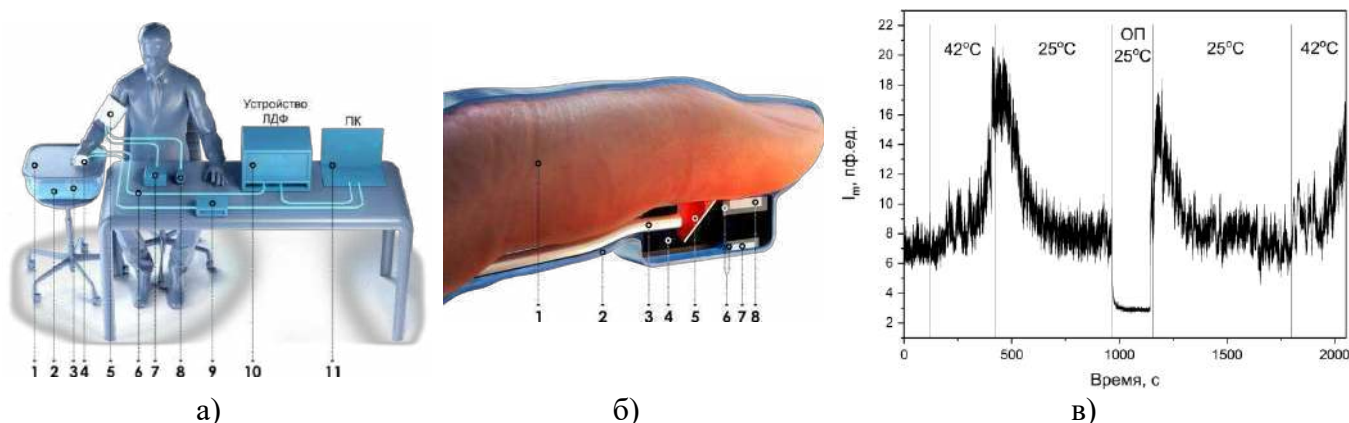


Рисунок 4 – Пример блок-схемы реализации мультимодальной ОНД

раженным температурным откликом после экспоненциального охлаждения, также характерен для условно здоровых добровольцев (47 %). Третий тип, характеризующийся гиперемическим типом МЦК и отсутствием температурного отклика после снятия артериальной окклюзии, чаще встречался у пациентов с РЗ (49 %) и может свидетельствовать о наличии ангиоспастических нарушений в сосудах пальцев рук.



(а): 1 – теплоизолированная крышка; 2 – теплоизолированная ёмкость с водой; 3 – насадка на световодный зонд прибора ЛДФ; 4 – латексная перчатка; 5 – окклюзионная манжета; 6 – световодный зонд прибора ЛДФ; 7 – тонометр; 8 – груша (нагнетатель) тонометра; 9 – устройство контактной термометрии; 10 – прибор ЛДФ; 11 – ПК
(б): 1 – исследуемый палец; 2 – латексная перчатка; 3 – световодный зонд прибора ЛДФ; 4 – корпус насадки; 5 – зеркало; 6 – теплоизоляционные прокладки; 7 – датчик температуры окружающей среды; 8 – датчик температуры

Рисунок 5 – Экспериментальная установка мультимодальной ОНД для ревматологии: общий вид (а), расположение совмещённого датчика каналов ЛДФ и КТ (б) и пример зарегистрированного ЛДФ-сигнала (в)

Установлено, что наиболее чувствительным параметром на основе КТ является показатель температурного отклика (ПТО, $1/М^3$):

$$ПТО = \frac{(T_{\text{постокккл}} - T_{\text{вх}}) / (T_{\text{оккл}} - T_{\text{вх}})}{V}, \quad (1)$$

где $T_{\text{оккл}}$ – минимальная температура биоткани в окклюзионный период; $T_{\text{постокккл}}$ – максимальная температура биоткани в постокклюзионный период; $T_{\text{вх}}$ – температура холодной воды; V – объём дистальной фаланги исследуемого пальца.

Так как вероятность ложноотрицательного результата, установленная на основе экспертного анализа с привлечением ведущих врачей-ревматологов, должна быть менее 0,2, то предложено применять составной диагностический критерий, включающий параметры как ЛДФ, так и КТ. В ЛДФ наиболее информативной оценкой адаптационных резервов в системе МЦК при окклюзионной пробе является показатель «резервный кровоток» (РК), рассчитываемый следующим образом:

$$РК = I_{m\text{max}} / I_{m\text{исх}}, \quad (2)$$

где $I_{m\text{max}}$ – средний показатель микроциркуляции в первые 60 с после снятия окклюзии (максимальный уровень); $I_{m\text{исх}}$ – средний показатель микроциркуляции за 60 с до начала окклюзии (исходный уровень).

С использованием метода линейного дискриминантного анализа (ЛДА) определена дискриминантная функция, позволяющая синтезировать РП:

$$f(РК, ПТО) = 0,028 РК + 2,033 ПТО - 4,15 \quad (3)$$

Верификация РП проведена с использованием метода скользящего экзамена. Процедура верификации позволила выявить вероятность ложноотрицательного результата диагностики на уровне 0,12, что не превышает уровня, установленного на основе экспертного анализа.

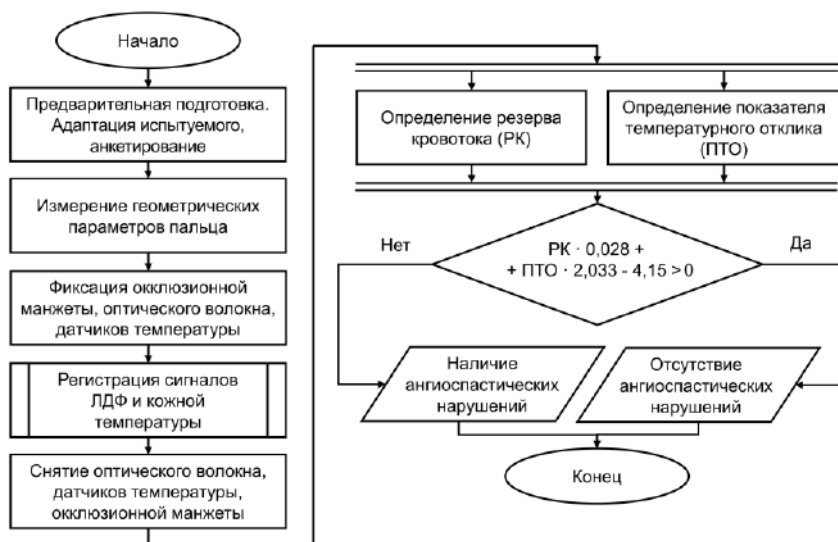


Рисунок 6 – Алгоритм метода оценки ангиоспастических нарушений в периферических сосудах верхних конечностей при РЗ

на большей глубине сосудов с помощью метода КТ.

Метод оценки микроциркуляторных нарушений верхних конечностей при РЗ.

Согласно разработанного метода синтеза БТС мультимодальной ОНД в качестве параметров из подмножества возможных, характеризующих функциональное состояние МТС при РЗ, определены перфузия (и анализируемые на её основе колебания периферического кровотока) и сатурации различных звеньев МТС (артериальная, тканевая, венозная). На основе знаний о взаимосвязи основных параметров МТС с методами ОНД осуществлён выбор комплекса методов – ЛДФ, ОТО и ПО. Для повышения чувствительности и воспроизводимости метода в качестве ФП определена ХПП.

Для синтеза РП проведено исследование в двух группах – контрольной ($n = 32$) и основной ($n = 60$). Для регистрации параметров МТС применялся комплекс «ЛАКК-М» (внешний вид экспериментальной установки представлен на рисунке 7а). Исследование включало следующие этапы: запись базового теста (БТ1) на воздухе с температурой 24-25 °С (5 мин); проведение ХПП с температурой 15 °С (5 мин); регистрация показателей на воздухе (БТ2) (5 мин) и запись (БТ3) после периода восстановления в течение 15 мин. ХПП осуществлялась путём полного погружения кистей рук в ёмкость с холодной водой (рисунок 7б).

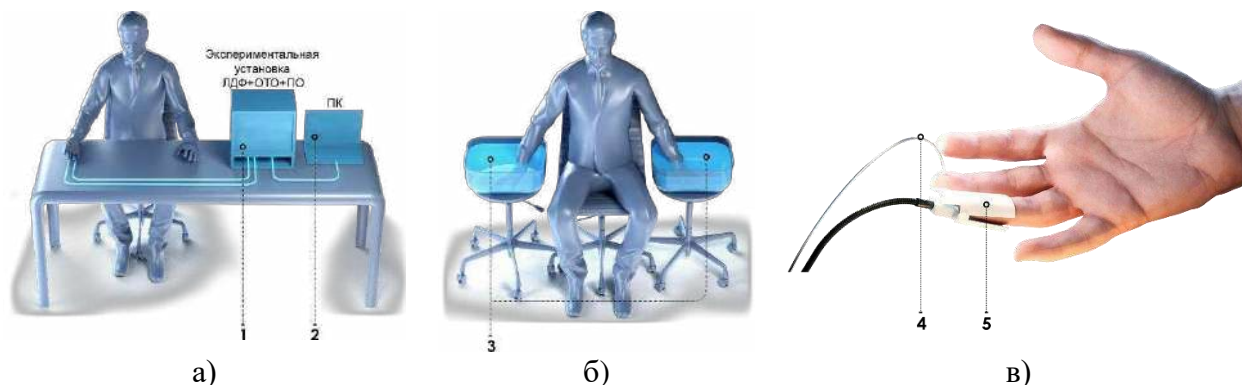


Рисунок 7 – Экспериментальная установка мультимодальной ОНД для ревматологии: общий вид (а), погружение кистей рук в ёмкость с водой (3) при проведении ХПП (б) и расположение оптического зонда ЛДФ- и ОТО-каналов (4) и датчика пульсоксиметра (5) на пальцах рук (в)

Схема алгоритма метода оценки ангиоспастических нарушений в периферических сосудах верхних конечностей при РЗ приведена на рисунке 6.

Таким образом, разработанный метод оценки функционального состояния периферических сосудов более системно и достоверно (за счёт РП) характеризует как резервные возможности периферического кровотока с помощью метода ЛДФ, так и реактивность расположенных

Для оценки регуляторных механизмов проводился вейвлет-анализ зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов. Производился расчёт вейвлет-коэффициентов для частотного диапазона от 0,01 до 2 Гц с логарифмическим разбиением на 50 частотных поддиапазонов. Глобальные вейвлет-спектры рассчитывались для обеих исследуемых групп в каждом БТ. С точки зрения выявления сопутствующих микроциркуляторно-тканевым нарушениям осложнений, которые проявляются в ухудшении проницаемости мембран для кислорода и вызывают развитие гипоксии, отёков тканей и появление некробиотических процессов, произведён расчёт и анализ комплексных параметров – миогенного тонуса сосудов (MT) и скорости потребления кислорода (OC) – согласно предложенной методике расчёта тканевого дыхания по следующим формулам:

$$MT = \sigma / \delta I_{mm}, \quad (4)$$

$$OC = I_{mm} (S_a O_2 - S_v O_2), \quad (5)$$

где σ – СКО I_m ; δI_{mm} – амплитуда миогенных колебаний.

Анализ MT и OC позволяет оценить колебательную компоненту тонуса прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, определяющих перфузию в нутритивном русле, а также количественно описать процесс диффузии кислорода через стенки микрососудов. Предложены новые критерии для выявления возможных причин осложнений, сопутствующих микроциркуляторным нарушениям. Критерии базируются на анализе изменений MT и отношения амплитуд пульсовых и дыхательных колебаний ($\delta I_{mc} / \delta I_{md}$), которое рассчитывается по результатам вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов и позволяет оценить отношение кровотока в артериальном отделе микроциркуляторного русла к веноулярному. Если к окончанию измерения происходит рост MT и при этом $\delta I_{mc} / \delta I_{md} > 1$, то причина осложнений связана с повышением MT (миогенная причина), а при $\delta I_{mc} / \delta I_{md} \leq 1$ осложнения связаны с повышением MT и венозным застоем (миогенно-застойная причина).

Показано, что применение ХПП вызывает различные реакции со стороны микроциркуляторного русла в исследуемых группах. Холодовое воздействие провоцирует значительно более сильную вазоконстрикцию в группе условно здоровых добровольцев, что приводит к более выраженному снижению I_m , снижение кровотока приводит к перераспределению энергии пульсаций по спектру. В БТ3 в обеих группах происходит восстановление I_m и амплитуд колебаний кровотока. В группе пациентов амплитуда пульсовых колебаний кровотока остаётся неизменной в процессе проведения всей ХПП. Таким образом, анализ значений I_m и амплитуд колебаний кровотока, в том числе в высокочастотной области, при проведении ХПП обосновано может использоваться для диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

С использованием метода ЛДА определена дискриминантная функция с применением в качестве дискриминантных переменных значения показателя микроциркуляции крови (I_{m2}) и амплитуды пульсовых колебаний кровотока (δI_{mc2}), рассчитанной с применением вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала в измерении сразу после вынимания рук из холодной воды (БТ2), итоговая модель классификации имеет вид:

$$f(I_{m2}, \delta I_{mc2}) = 0,12I_{m2} + 2,93\delta I_{mc2} - 3,25. \quad (6)$$

Схема алгоритма метода оценки микроциркуляторных нарушений верхних конечностей при РЗ приведена на рисунке 8.

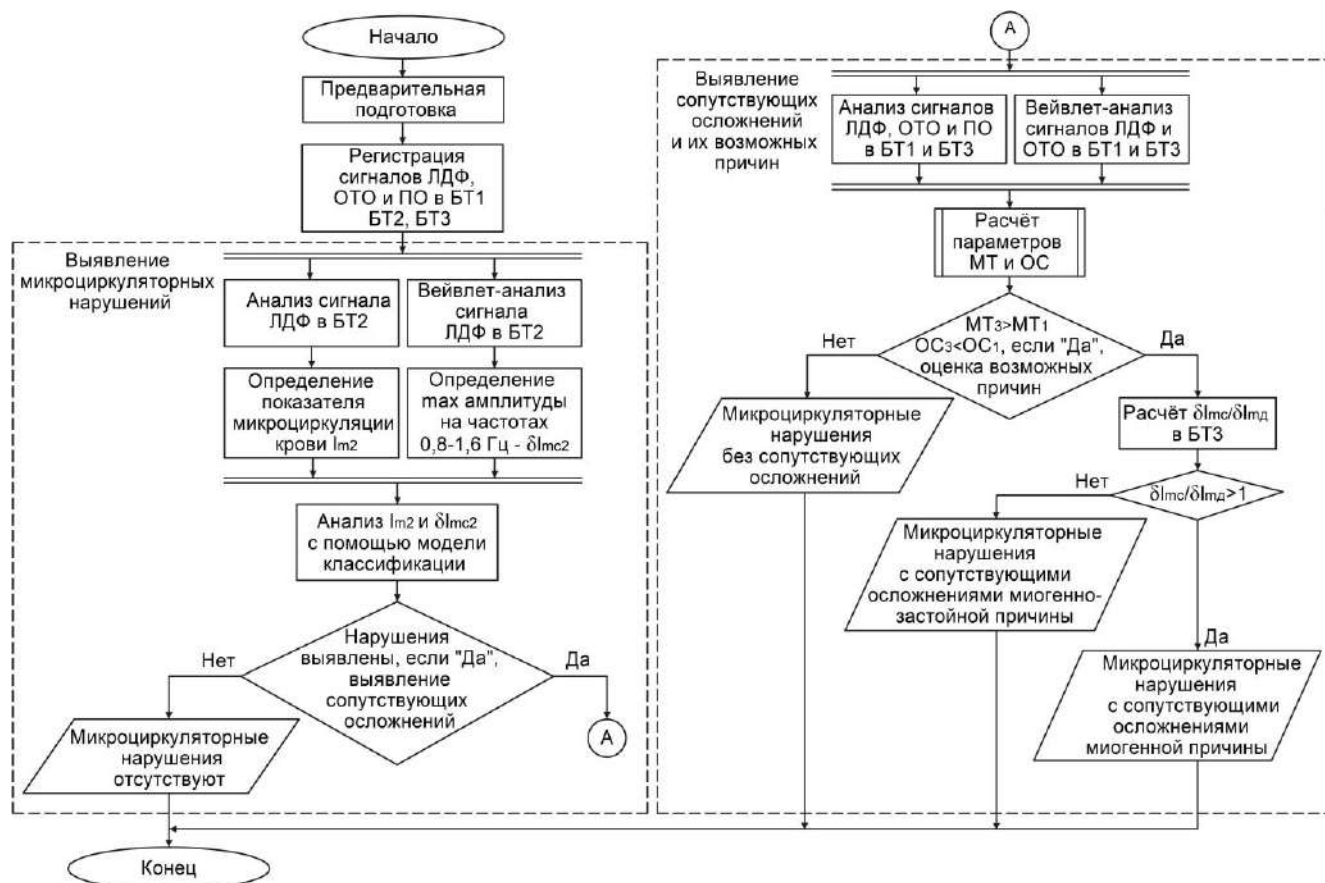


Рисунок 8 – Алгоритм метода оценки микроциркуляторных нарушений верхних конечностей при РЗ

Таким образом, разработанный метод базируется на составном критерии (РП), включающем перфузию и амплитуду пульсовых колебаний кровотока, а также значение миогенного тонуса и показателя скорости потребления кислорода, рассчитываемых по данным ЛДФ и ОТО для выявления причин микроциркуляторных нарушений.

Метод оценки микроциркуляторно-метаболических нарушений в МТС нижних конечностей при СД.

Согласно разработанного метода синтеза БТС мультимодальной ОНД в качестве параметров из подмножества возможных, характеризующих функциональное состояние МТС при СД, определены перфузия (и анализируемые на её основе колебания периферического кровотока) и интенсивность флуоресценции коферментов биоткани (в первую очередь НАДН). На основе знаний о взаимосвязи основных параметров МТС с методами ОНД осуществлён выбор комплекса методов – ЛДФ и ФС. Для повышения чувствительности и воспроизводимости метода в качестве ФП определена ТП с различными режимами.

Регистрация параметров перфузии и амплитуд флуоресценции биоткани производилась на экспериментальной установке «ЛАЗМА-СТ» (разработана совместно с ООО НПП «ЛАЗМА») (рисунок 9а). ТП осуществлялись при помощи блока «ЛАЗМА-ТЕСТ» (ООО НПП «ЛАЗМА»). В процессе экспериментальных исследований оптический зонд устанавливался на дорсальной поверхности стопы в точке, расположенной на плато между 1-й и 2-й плюсневными костями (рисунок 9б). Каждое исследование включало в себя 4 этапа: БТ (4 мин), охлаждение до 25 °С (4 мин) и локальные ТП с температурами 35 °С (4 мин) и 42 °С (10 мин). Пример регистрируемого сигнала ЛДФ во время разработанного протокола исследования представлен на рисунке 9в.

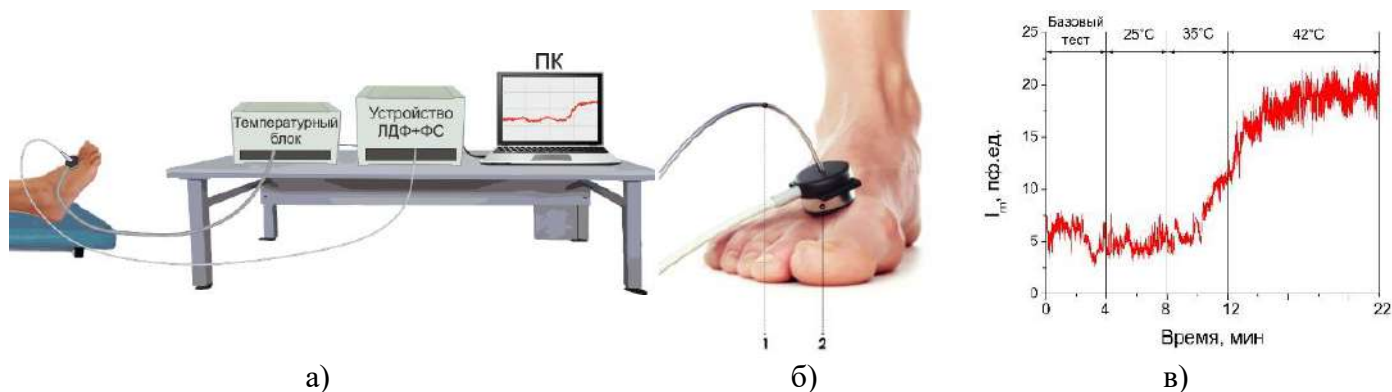


Рисунок 9 – Экспериментальная установка мультимодальной ОНД для эндокринологии: общий вид (а), расположение оптического зонда с нагревательным элементом на стопе пациента (б) и пример зарегистрированной ЛДФ-граммы (в)

В исследованиях приняли участие 76 пациентов с СД 2 типа, из этой группы 14 человек имели видимые трофические нарушения (язвы) на ногах, а также повышенные значения лабораторных показателей ($n = 14$). Контрольную группу составили 48 условно здоровых добровольцев. Исследования показали, что у больных СД наблюдаются повышенные значения нормированных амплитуд флуоресценции I_f , а также более низкий отклик перфузии и нутритивного кровотока при локальном нагреве до 35 и 42 °С. При этом у выделенной группы с наличием выраженных осложнений эти параметры также достоверно отличаются от контроля и общей группы пациентов с СД. Полученные статистически значимые различия параметров связаны с рядом причин, например, с гипоксией в тканях. При возникновении гипоксии активируется гликолизный путь образования НАДН. В этой связи накопление НАДН выступает признаком тканевой гипоксии, а его вклад в общий сигнал флуоресценции – показателем общего кислородного голодания в тканях. Также в механизмах развития осложнений СД участвуют конечные продукты гликирования (КПГ), накопление которых служит объективным маркером конечного гликозилирования в тканях. Показано, что накопление КПГ может подавлять синтез NO в эндотелиальных клетках, в том числе этим объясняется различие ответа перфузии на ТП. Снижение прироста перфузии при нагреве кожи до 35 °С – объективный критерий дисфункции сенсорных нервных волокон как компонента диабетической нейропатии. Снижение прироста перфузии при нагреве кожи до 42 °С отражает дефицит эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации.

Для синтеза РП в качестве анализируемых параметров предложено использовать нормированные амплитуды флуоресценции кожи (на длине волны 460 нм при возбуждении длиной волны 365 нм) и среднюю перфузию на этапе ТП при 42 °С.

Непосредственным диагностическим критерием является модель классификации в виде дискриминантной функции, построенной на основе ЛДА и позволяющей классифицировать отсутствие, наличие или более тяжёлую форму микроциркуляторно-метаболических нарушений:

$$\begin{cases} D1 = -2,55 - 0,45I_{460} + 0,23I_m^{42^{\circ}C}, \\ D2 = -1,8 + 1,16I_{460} - 0,18I_m^{42^{\circ}C}. \end{cases} \quad (7)$$

Схема алгоритма метода оценки микроциркуляторно-метаболических нарушений в МТС нижних конечностей при СД приведена на рисунке 10. Помимо основного этапа выявления микроциркуляторно-метаболических нарушений параллельно с ним осуществляется второй этап, заключающийся в выявлении наличия

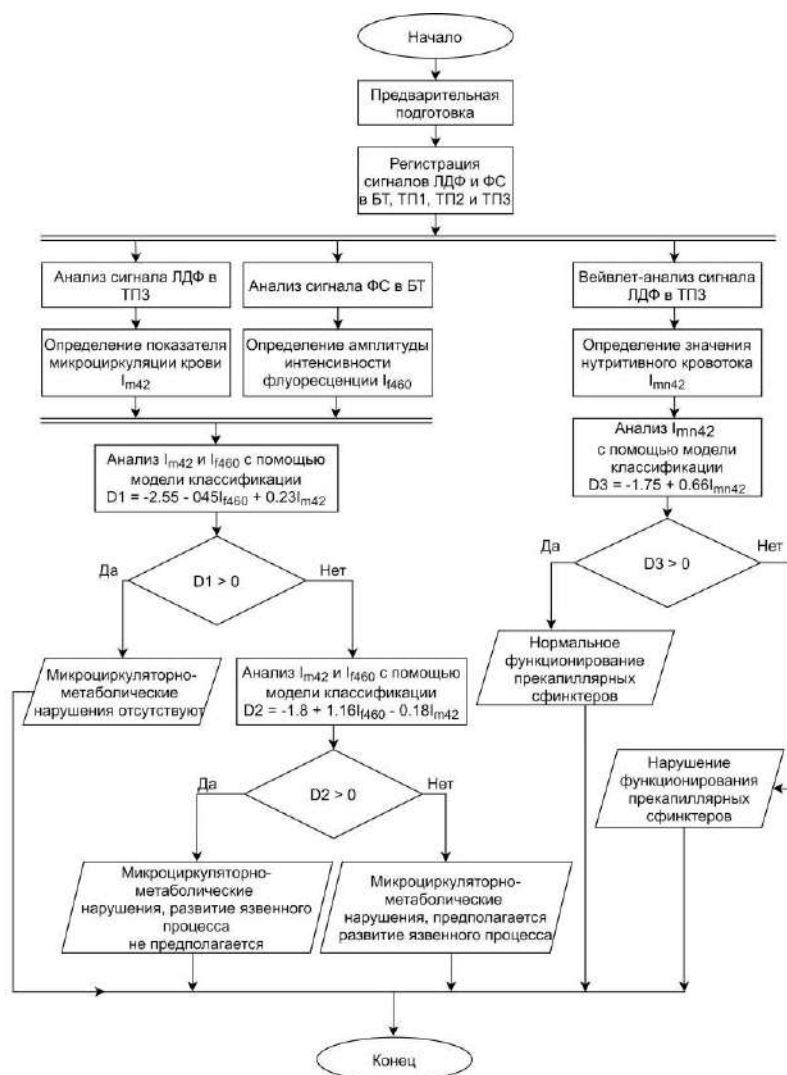


Рисунок 10 – Алгоритм метода оценки микроциркуляторно-метаболических нарушений в МТС нижних конечностей при СД

возможностью анализа их причин, что предложено впервые. Следовательно, речь идёт о законченной диагностической технологии, готовой к применению в широкой клинической практике.

Таблица 1 – Статистические показатели разработанных методов мультимодальной ОНД

№	Наименование метода диагностики	Применяемые методы	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>AUC</i>
1	Метод оценки ангиоспастических нарушений в периферических сосудах верхних конечностей при РЗ	ЛДФ+КТ (при ОП/ХП)	0,87	0,74	0,88
2	Метод оценки микроциркуляторных нарушений верхних конечностей при РЗ	ЛДФ+ОТО (при ХПП)	0,92	0,97	0,92
3	Метод оценки микроциркуляторно-метаболических нарушений в МТС нижних конечностей при СД	ЛДФ+ФС (при ТП)	0,92	0,90	0,93

В четвёртой главе представлены результаты исследований по обоснованию и разработке алгоритмического обеспечения мультимодальной оптической диагностики для ряда областей медицины – функциональной диагностики, физиотерапии (НИЛТ), миниинвазивной хирургии и неврологии, демонстрирующие преимущества и перспективы предлагаемого подхода для широкой клинической практики.

или отсутствия нарушений в функционировании прекапиллярных сфинктеров (оценка их сократительной активности) с применением диагностических критериев, базирующихся на вейвлет-анализе ЛДФ-сигналов, полученных на этапе нагрева до 42 С, что позволяет установить причину нарушения капиллярного кровотока.

Необходимо отметить, что во всех представленных примерах разработанных методов мультимодальной диагностики получены достаточно высокие статистические показатели (таблица 1). Важно подчеркнуть, что во всех разработанных методах результатами мультимодальной диагностики являются не просто набор зарегистрированных медико-биологических параметров, сложно интерпретируемых врачами ввиду как их сложности, так и высокой вариабельности (показано в главе 1), а информация о наличии/отсутствии конкретных нарушений в МТС с воз-

В функциональной диагностике оценка стрессов является актуальной задачей, так как хронический стресс может приводить к развитию ряда сердечно-сосудистых заболеваний и гипертензии. В связи с этим проведены исследования (8 условно здоровых добровольцев) для разработки нового подхода оценки адаптивных изменений в МТС организма человека при различных нагрузках (например, физиологические стрессы или спортивные нагрузки в виде плавания), основанного на анализе осцилляций микроциркуляторного кровотока и тканевой сатурации, измеренных соответ-

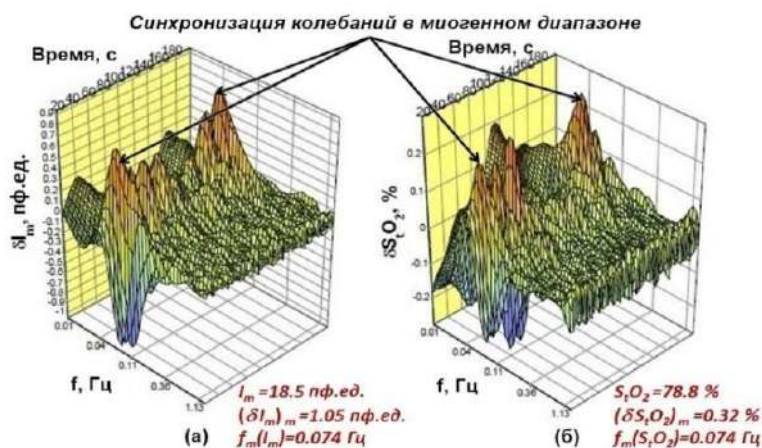


Рисунок 11 – Типичный пример резонанса и синхронизированных ритмов перфузии и тканевой сатурации в диапазоне частот миогенных колебаний при адаптивных изменениях

диапазоне как адаптивное изменение в результате реакции на физическую нагрузку или психоэмоциональный стресс (рисунок 11).

Анализ сигналов в нормальных условиях, во время стресса и при осуществлении спортивных нагрузок в течение полугода показал отчётливые различия в частоте миогенных колебаний в графиках перфузии и тканевой сатурации.

Частота амплитуд сигнала тканевой сатурации, соответствующая колебаниям кровотока в миогенном диапазоне, и вазомоции в ЛДФ-сигнале увеличиваются при адаптивных изменениях (в направлении так называемой центральной частоты миогенных колебаний – 0,1 Гц), что особенно выражено в случае реакции на спортивную нагрузку. Причиной тому могут являться высокие уровни адаптивных изменений, вызывающие интенсивную и четкую синхронизацию вазомоций.

Разработанный алгоритм оценки тканевого дыхания и микроциркуляции крови при адаптивных изменениях (рисунок 12), основанный на использовании синхронизации ритмов кровотока и тканевой сатурации, наблюдаемых в данных ЛДФ и

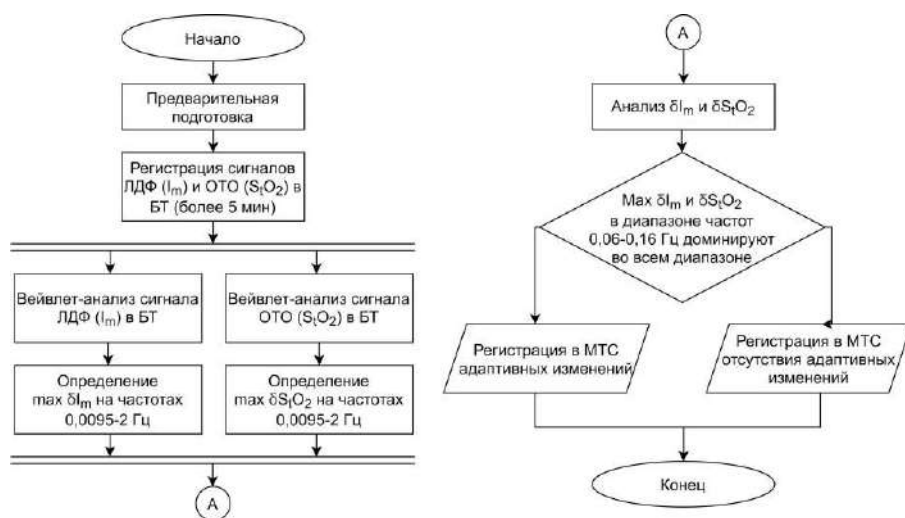


Рисунок 12 – Алгоритм оценки адаптивных изменений в МТС организма человека

наблюдаемых в данных ЛДФ и

ОТО, показал себя информативным для исследования ответа МТС организма человека на различные физические и физиологические нагрузки. Изученные параметры регуляции МТС, особенно при стрессах и адаптационных изменениях, могут быть применены в клинике различных заболеваний, связанных с нарушениями сосудистой функции, для оценки неврологических расстройств, а также в спортивной медицине.

В физиотерапии, например в НИЛТ, оценка изменений в МТС является актуальной задачей ввиду необходимости более точной дозиметрии и персонализации терапии. На протяжении ряда лет при совместном использовании сразу 3 диагностических технологий (ЛДФ, ОТО и ИК-термометрии) согласно мультимодального подхода были проведены комплексные исследования (совместно с МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского) динамики изменений основных параметров МТС. В работе ставилась задача разделения общего эффекта от НИЛТ на тепловую и нетепловую (фото-физико-химическую) составляющие, так как одним из очевидных физических эффектов, вызываемых низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ), является нагрев биоткани в области воздействия, а, следовательно, данный эффект тоже может оказывать влияние на параметры МТС. Поэтому также проводились измерения температуры поверхности в области воздействия при НИЛТ в сравнении с обычным нагревом тканей при проведении ТП.

Для регистрации параметров МТС использовались ЛДФ- и ОТО-каналы комплекса «ЛАКК-М». Для проведения процедур НИЛТ использовались лазерные терапевтические аппараты (АЛТ) «УЛАН-БЛ-20» ($\lambda = 890$ нм, импульсный режим до 30 кГц) и «УЛФ-1» ($\lambda = 632$ нм, непрерывный режим, мощность 20 мВт). Для измерения поля температур в области воздействия применялся медицинский термограф «ИРТИС-2000 МЕ». Для исследования изменений в МТС при ТП использовался блок «ЛАКК-ТЕСТ» и нагрев ткани до 40-42 °С. В качестве облучаемых областей были выбраны внутренняя сторона предплечья со стороны локтевого сгиба и тыльная сторона ладони. Оптоволоконный зонд комплекса «ЛАКК-М» устанавливался в месте воздействия НИЛТ нормально поверхности кожи. Совокупность экспериментов делилась на 4 группы по 3 эксперимента в каждой: контрольная группа без какого-либо воздействия, группа с процедурой НИЛТ на АЛТ «УЛАН-БЛ-20», группа с процедурой НИЛТ на АЛТ «УЛФ-1» и группа, в которой проводилась ТП. В первой группе при спокойном состоянии добровольца производились измерения параметров МТС в течение 8 мин, во второй и третьей группах для возможности оценки динамики изменений МТС измерения производились до, во время и после воздействия (процедура НИЛТ или ТП) с общим временем каждого эксперимента 8-10 мин.

Согласно мультимодального подхода с помощью цифровой термографии и основных методов ОНД (ЛДФ, ОТО) получены новые данные, подтверждающие возможность регистрации стимуляции МТС в области воздействия НИЛИ на коже руки условно здорового добровольца только в части возможного увеличения амплитуды колебаний параметра перфузии тканей кровью (особенно в диапазоне сердечных колебаний, что свидетельствует об артериальном притоке крови). Воспроизводимо регистрируемая стимуляция процессов в МТС при процедурах НИЛТ с ростом показателей микрогемодинамики более чем на 10-15 % от их начального среднего уровня зафиксирована только в случае нагрева ткани излучением на величину не менее 0,8 °С от исходной. Средние значения других показателей МТС при НИЛТ для ука-

занных режимов облучения находились в пределах уровня естественного дрейфа параметров. При этом тепловой нагрев при НИЛТ по характеру воздействия на МТС идентичен нагреву при ТП и, следовательно, имеет существенное значение в формировании общего биостимулирующего эффекта при НИЛТ. Таким образом, обоснована возможность и информативность реализации мультимодального подхода в НИЛТ, разработан соответствующий алгоритм оценки реакции МТС при облучении НИЛИ, позволяющий его применять для дальнейших исследований и более широкого внедрения в физиотерапии.

Миниинвазивная хирургия является многообещающей технологией диагностики и лечения ввиду уменьшения хирургической травмы и объёма оперативных вмешательств, а также существенного снижения числа послеоперационных осложнений. Развитие миниинвазивных технологий определяет необходимость разработки методов диагностики, позволяющих получать информацию *in vivo* с точностью, сопоставимой с гистологическими данными. С этой целью согласно мультимодального подхода методы ФС и ЛДФ были объединены в одном устройстве (макет устройства разработан совместно с НПП «ЛАЗМА» и представлен на рисунке 13) для регистрации параметров эндогенной флуоресценции и перфузии тканей кровью в органах гепатопанкреатодуоденальной зоны при миниинвазивных вмешательствах. Отличительной особенностью макета разработанной системы является оптоволоконный зонд (рисунок 13б), предназначенный для доступа к исследуемым органам с помощью стандартных инструментов для миниинвазивных манипуляций.

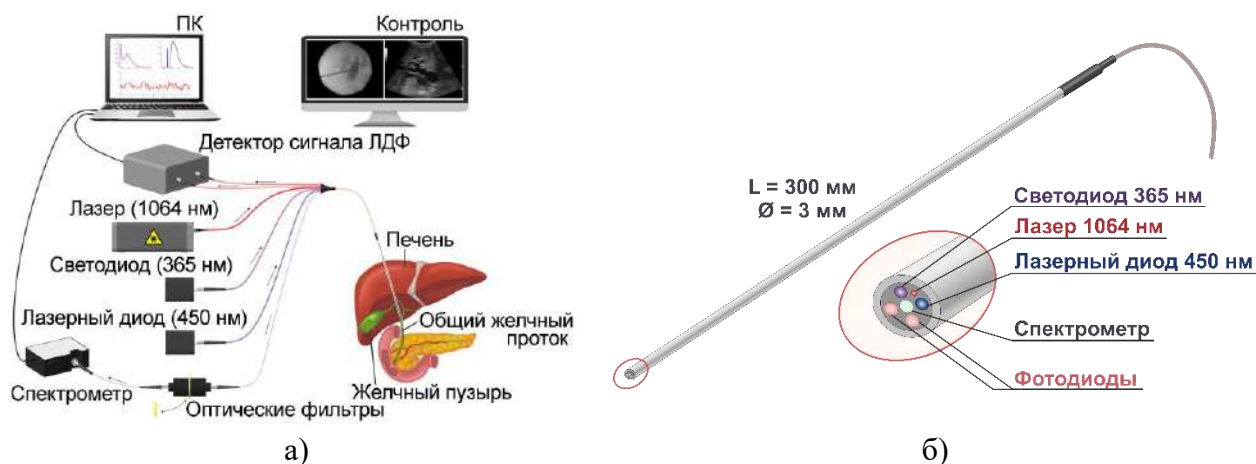
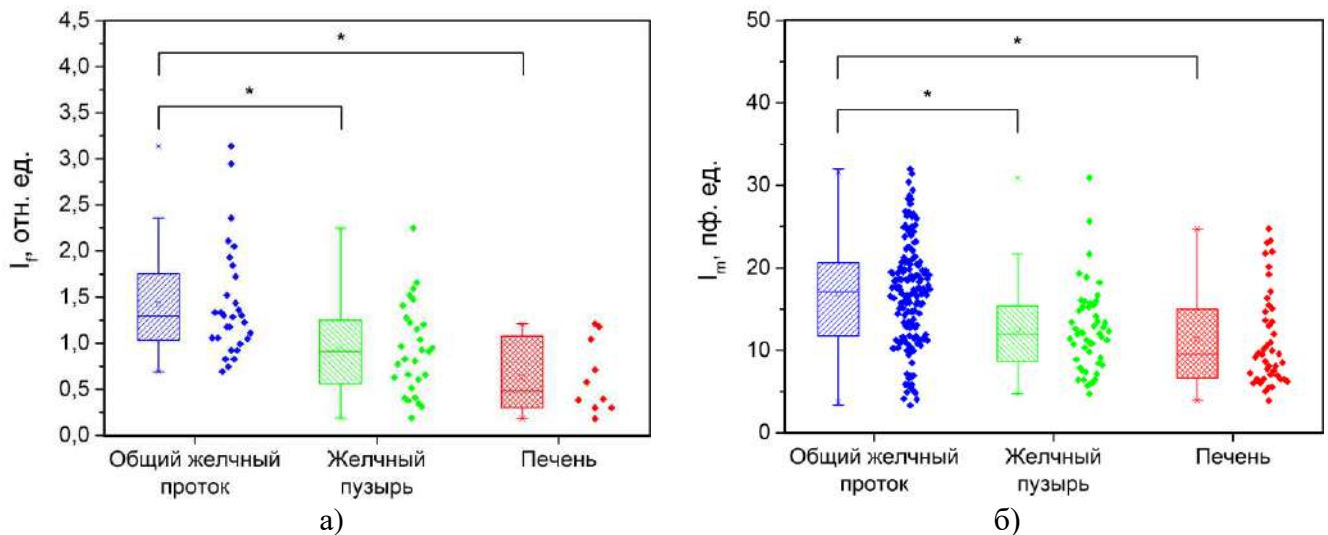


Рисунок 13 – Макет мультимодальной волоконно-оптической системы (а) и расположение волокон в оптическом зонде (б) для интраоперационного исследования органов брюшной полости

Исследования проводились в хирургическом отделении ООКБ, в которых приняли участие 42 пациента. Области исследования включали 3 типа органов со следующими патологиями: общий желчный проток (механическая желтуха, вызванная раком поджелудочной железы или желчнокаменной болезнью); желчный пузырь (острый деструктивный холецистит); абсцесс печени. Измерения проводились во время диагностических и терапевтических миниинвазивных вмешательств под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Волоконно-оптический зонд вводили в просвет полых органов с помощью миниинвазивного доступа, после этого регистрировались спектры флуоресценции и сигналы ЛДФ в нескольких местах исследуемых органов. Интенсивности флуоресценции при возбуждении 450 нм и средней перфузии для различных органов брюшной полости представлены на рисунке 14.



* – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,05$

Рисунок 14 – Диаграммы интенсивности флуоресценции при возбуждении 450 нм (а) и средней перфузии (б) для различных органов брюшной полости

Отмечено, что нормированные значения интенсивностей флуоресценции в стенках общего желчного протока выше по сравнению с данными, полученными в других областях. Выявлены существенные различия между максимумами флуоресценции в желчном пузыре и абсцессе печени при возбуждении светом с длиной волны 450 нм, что связано с патологическими изменениями в тканях, включая острый воспалительный процесс при формировании абсцесса. Также выявлены статистически значимые различия в средних значениях показателя микроциркуляции, что доказывает чувствительность предлагаемого подхода к свойствам интересующей области и наличию патологических изменений. В результате проведённых исследований разработан соответствующий алгоритм оценки перфузионно-метаболического статуса тканей при интраоперационном анализе в миниинвазивной хирургии, что показывает перспективность более широкого применения мультимодального подхода.

Оценка функционального состояния МТС не менее важна и в неврологии при исследовании нейродегенеративных и сосудистых аспектов заболеваний головного мозга. Регуляция мозгового кровотока и энергетического обмена, передача нервных импульсов и доставка кислорода к отделам головного мозга осуществляется в результате взаимодействия клеток нейроваскулярной единицы: нейронов, глиальных клеток (астроцитов) и микрососудов, в том числе выстилающих их внутреннюю поверхность эндотелиоцитов. Данное взаимодействие в специализированных зонах контактно опосредовано сложными электрическими и химическими стимулами, в которые вовлекаются множество нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, NO, ионы Ca^{2+} и K^{+} и др.). Для выявления путей регуляции мозгового кровотока и оценки фармакологических препаратов в качестве нейропротекторов для защиты клеток мозга от повреждающих воздействий и предотвращения их гибели оценено влияние индуцированного адреналином кальциевого сигнала в астроцитах и ингибитора моноаминоксидазы селегилина на изменение параметров МТС сосудов головного мозга.

Регистрация параметров МТС сосудов головного мозга осуществлялась с применением экспериментальной установки мультимодальной ОНД, реализующей методы ФС (с длиной волны возбуждения 455 нм) и ВКС (рисунок 15а), и фармакологической пробы в виде добавления адреналина.

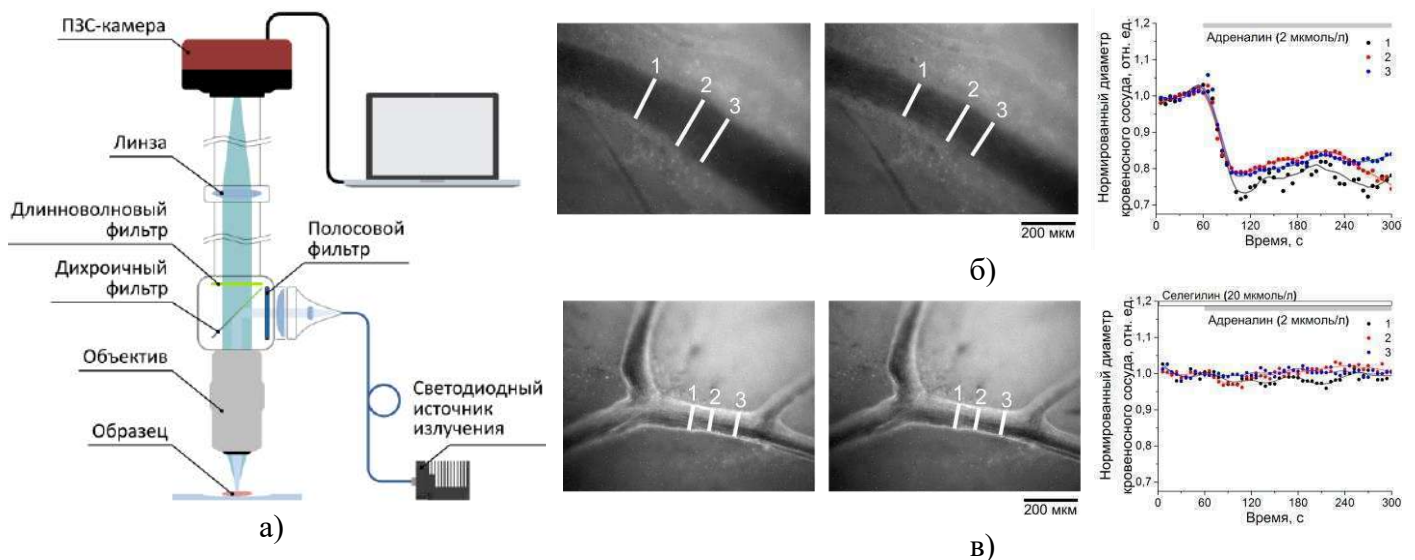


Рисунок 15 – Схема экспериментальной установки мультимодальной ОНД для исследования МТС сосудов головного мозга (а) и примеры изменений просвета сосудов в ответ на адреналин (б, в)

Исследования на срезах коры головного мозга взрослых (6-8 недель) крыс линии Wistar, содержащих неповреждённые раз-

резом сосуды, показали, что применение 1 мкмоль/л адреналина вызывало уменьшение диаметра кровеносных сосудов ($N = 3$ крысы; $n = 9$ срезов, рисунок 15б) и наблюдалось преимущественно увеличение амплитуды сигнала флуоресценции ФАД. Инкубация срезов с 20 мкмоль/л селегилина в течение 8-10 мин значительно снижала эффект адреналина на вазоконстрикцию ($N = 3$ крысы; $n = 7$ срезов, рисунок 15в), при этом изменений амплитуды сигнала флуоресценции не происходило. Учитывая влияние кальциевого сигнала на вазоконстрикцию, подавление кальциевого сигнала в астроцитах селегилином может быть наиболее возможным механизмом ингибирования вазоконстрикции сосудов головного мозга. Применение разработанного алгоритма (рисунок 16) оценки вклада сосудистой компоненты является важным в неврологии при исследовании изменений параметров МТС сосудов головного мозга при НДЗ и оценке нейропротекторных свойств фармакологических препаратов для защиты клеток мозга от повреждающих воздействий и предотвращения их гибели

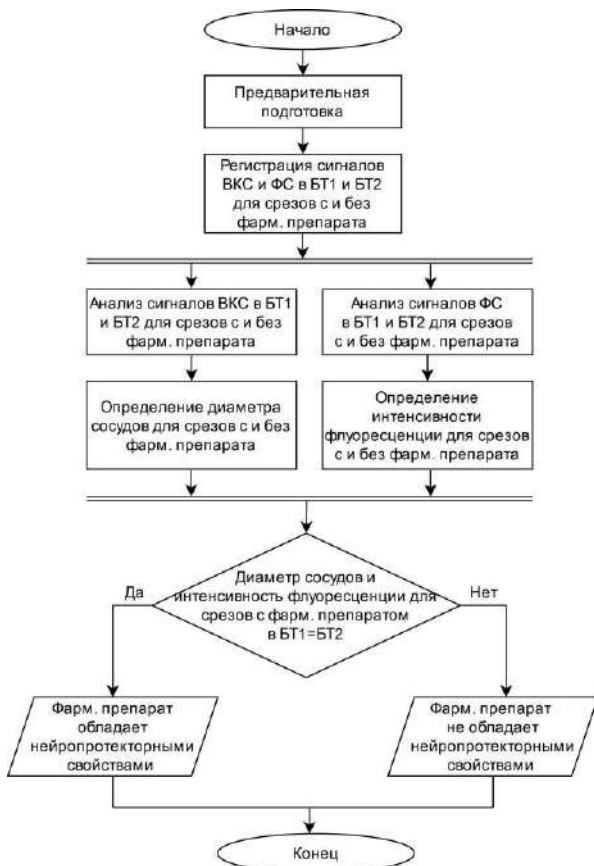


Рисунок 16 – Алгоритм оценки вклада сосудистой компоненты в развитие НДЗ и исследование нейропротекторных свойств фармакологических препаратов

при проведении клинических испытаний.

Таким образом, в данной главе проанализированы и подтверждены перспективы мультимодальной оптической диагностики в виде реализации алгоритмического обеспечения в различных областях медицины.

Пятая глава посвящена разработке технических средств мультимодальной ОНД МТС для рассмотренных областей медицины, а также устройств (тест-объектов) для их КТС.

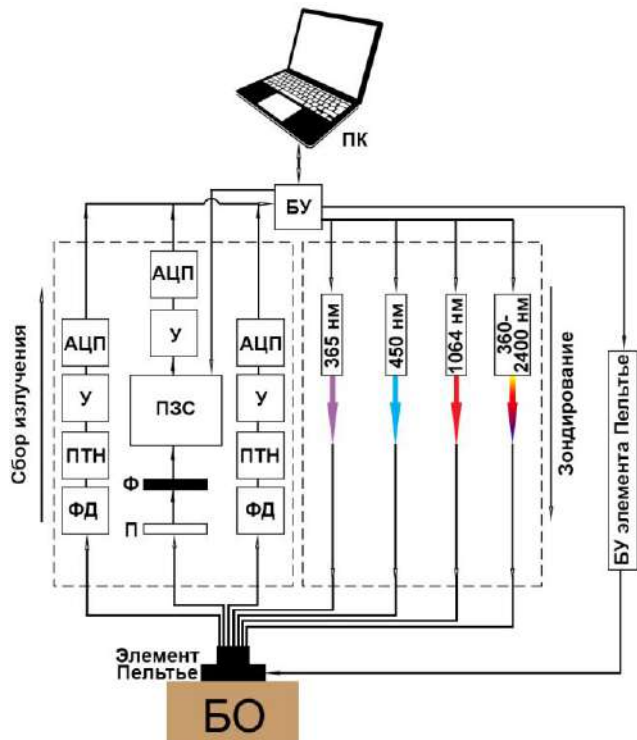


Рисунок 17 – Обобщённая блок-схема устройства мультимодальной ОНД

сменных светофильтров (Ф), ПЗС-приёмник излучения, У и АЦП. Управление каналами осуществляется общим блоком управления (БУ). Система транспортировки первичного и вторичного излучения к биоткани и обратно выполнена в виде передающих оптоволоконных линий от источников излучения и приёмных оптоволоконных линий к приёмнику, которые собраны в жгут с общим наконечником. При необходимости проведения температурных проб через БУ подключается дополнительный канал температурного воздействия, построенный на элементе Пельтье. Связь пользователя с БУ осуществляется через специализированную программу, установленную на ПК, в которой происходит визуализация и обработка сигналов флуоресценции, диффузного отражения и ЛДФ.

Помимо проработки общих вопросов построения технических средств мультимодальной ОНД (в работе также приведён ряд разработанных функциональных схем для ревматологии и миниинвазивной хирургии), проведено обоснование специализированных МТГ, позволяющих учесть влияние кровенаполнения биоткани и надавливания оптического зонда на результаты измерений в ОНД.

Обоснование учёта влияния кровенаполнения биоткани.

Обобщённая функциональная схема измерений «на отражение» в ОНД представлена на рисунке 18. В диагностическом приборе излучение с длиной волны λ мощностью $P_{\text{изл}}(\lambda)$ от источника излучения 1, доставляется посредством оптической системы освещения 2 к обследуемому БО 3. Излучение внутри БО претерпевает многократные рассеяния (переотражения) на границах неоднородностей анатомических и клеточных структур и частично поглощается наполняющими ткань веществами – водой, меланином, гемоглобином крови и т.д.

Обобщённая блок-схема одного из вариантов устройства мультимодальной ОНД для оценки функционального состояния МТС, включающего 3 наиболее широко применяемых метода ОНД – ЛДФ, ФС и СДО, приведена на рисунке 17. Оптико-электронная система канала ЛДФ включает в себя лазерный источник излучения (1064 нм), управляемый драйвером, и два идентичных канала регистрации доплеровского сигнала, включающие фотоприёмники (ФД), последовательно попарно соединённые с блоком формирования доплеровского сигнала, состоящего из преобразователей ток-напряжение (ПТН), усилителей сигнала (У) и АЦП. Каналы ФС и СДО включают в себя источники возбуждения флуоресценции (365 и 450 нм), управляемые драйверами, широкополосный источник излучения (360-2400 нм), полихроматор (П), набор

Часть излучения, ослабленная за счёт поглощения и рассеяния, вследствие многократных актов рассеяния выходит наружу БО, составляя так называемый поток обратно рассеянного излучения. С помощью системы сбора и транспортировки излучения 4 поток излучения от БО мощностью $P_{пр}(\lambda) < P_{изл}(\lambda)$ доставляется в блок регистрации и, в общем упрощённом случае, направляется на фотоприёмник 5, который осуществляет линейное преобразование оптического сигнала $P_{пр}(\lambda)$ в напряжение $U(\lambda)$. Далее электрический сигнал $U(\lambda)$ проходит аналоговую предобработку (усиление, фильтрацию и т.п.), оцифровывается в электронном блоке 6, и передается в компьютер 7 для последующих математических вычислений.

На основе рассмотренной схемы предложен новый подход для теоретической оценки уровня изменения измеряемых сигналов в мультимодальной ОНД по разным спектральным каналам. Тестируемый БО с точки зрения структурно-функциональной модели диагностического процесса может быть представлен спектрально-нелинейным оптическим фильтром, который преобразует падающую на него мощность $P_{изл}(\lambda)$ в мощность вторичного излучения $P_{пр}(\lambda)$, что математически равнозначно умножению исходного оптического сигнала на некоторую безразмерную функцию кодирования $B(\lambda)$, зависящую от оптико-физических и медико-биологических параметров БО, а также от условий освещения и приёма излучения. В качестве примера $B(\lambda)$ применялось известное выражение, полученное на основе диффузионного приближения для полубесконечной среды:

$$B(\lambda) = \frac{z_0 A}{2\pi} \cdot \left[\frac{\mu_d}{r^2 + z_0^2} + \frac{1}{(r^2 + z_0^2)^{3/2}} \right] \cdot \exp[-\mu_d (r^2 + z_0^2)^{1/2}], \quad (8)$$

где $z_0 = 1/\mu_s'$ – эффективная длина, A – площадь детектора, r – расстояние между источником и приёмником (так называемая база измерений), $\mu_d = [3\mu_a(\mu_a + \mu_s')]^{1/2}$, $\mu_s' = (1-g)\mu_s$, $g = g(\lambda)$ – фактор анизотропии, $\mu_s = \mu_s(\lambda)$ и $\mu_a = \mu_a(\lambda)$ – транспортные коэффициенты рассеяния и поглощения соответственно.

Для теоретической оценки параметров регистрируемых сигналов проведён расчёт функции кодирования $B(\lambda)$ согласно формуле (8) при $r = 1$ мм, $A = 0,003$ мм² и различном уровне кровенаполнения ткани (5-20 % от общего объёма ткани) для наиболее распространённых длин волн, используемых в мультимодальной ОНД – 514, 585, 633, 800 и 900 нм. Транспортные коэффициенты рассеяния и поглощения с учётом различного уровня кровенаполнения ткани оценивались соответственно:

$$\mu_s(V_b) = V_b \cdot \mu_{sb}(\lambda) + (1 - V_b) \cdot \mu_{st}(\lambda), \quad (9)$$

$$\mu_a(V_b) = V_b \cdot \mu_{ab}(\lambda) + (1 - V_b) \cdot \mu_{at}(\lambda), \quad (10)$$

где V_b – уровень кровенаполнения (5-20 %); $\mu_{sb}(\lambda)$, $\mu_{ab}(\lambda)$ – транспортные коэффициенты рассеяния и поглощения для крови, $\mu_{st}(\lambda)$, $\mu_{at}(\lambda)$ – транспортные коэффициенты

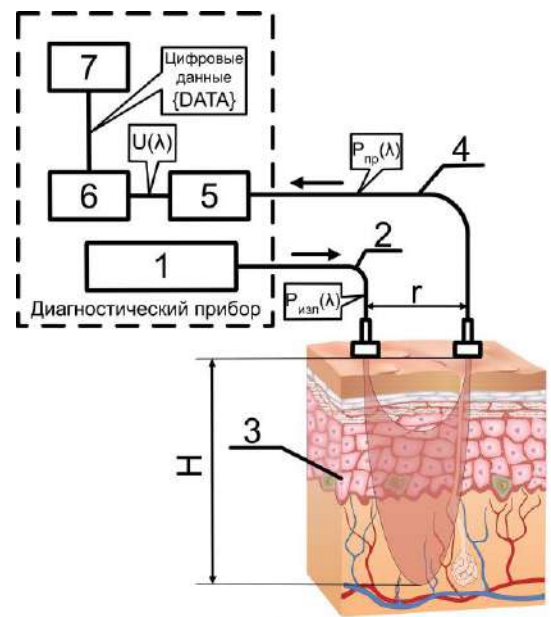


Рисунок 18 – Обобщённая функциональная схема измерений «на отражение» в ОНД

рассеяния и поглощения для обескровленной дермы.

Зависимость функции $B(\lambda)$ от уровня кровенаполнения ткани V_b (рисунок 19а) показывает, что ослабление сигнала составляет около 5-6 порядков, и в случае, если зондирующая мощность излучения около 3 мВт, а чувствительность фотоприёмника (например, кремниевого фотодиода) 1 А/Вт, то порядок регистрируемых фототоков составляет единицы мкА. Из полученных зависимостей (рисунок 19б) также следует, что в случае $\lambda = 585$ нм необходимо повышать мощность зондирующего излучения ввиду его сильного поглощения биотканью. Например, при $P_{изл}(585) = 7$ мВт регистрируемый фототок достигнет уровня темнового фототока при кровенаполнении ткани порядка 15 %, что является ограничением по диапазону измерения параметра V_b методом ОТО для данной длины волны и условий расчёта. Зависимости регистрируемых фотоприёмником фототоков I_ϕ и приращений фототоков dI_ϕ/dV_b (по сути, дифференциальная чувствительность) от уровня кровенаполнения ткани V_b представлены на рисунке 19в.

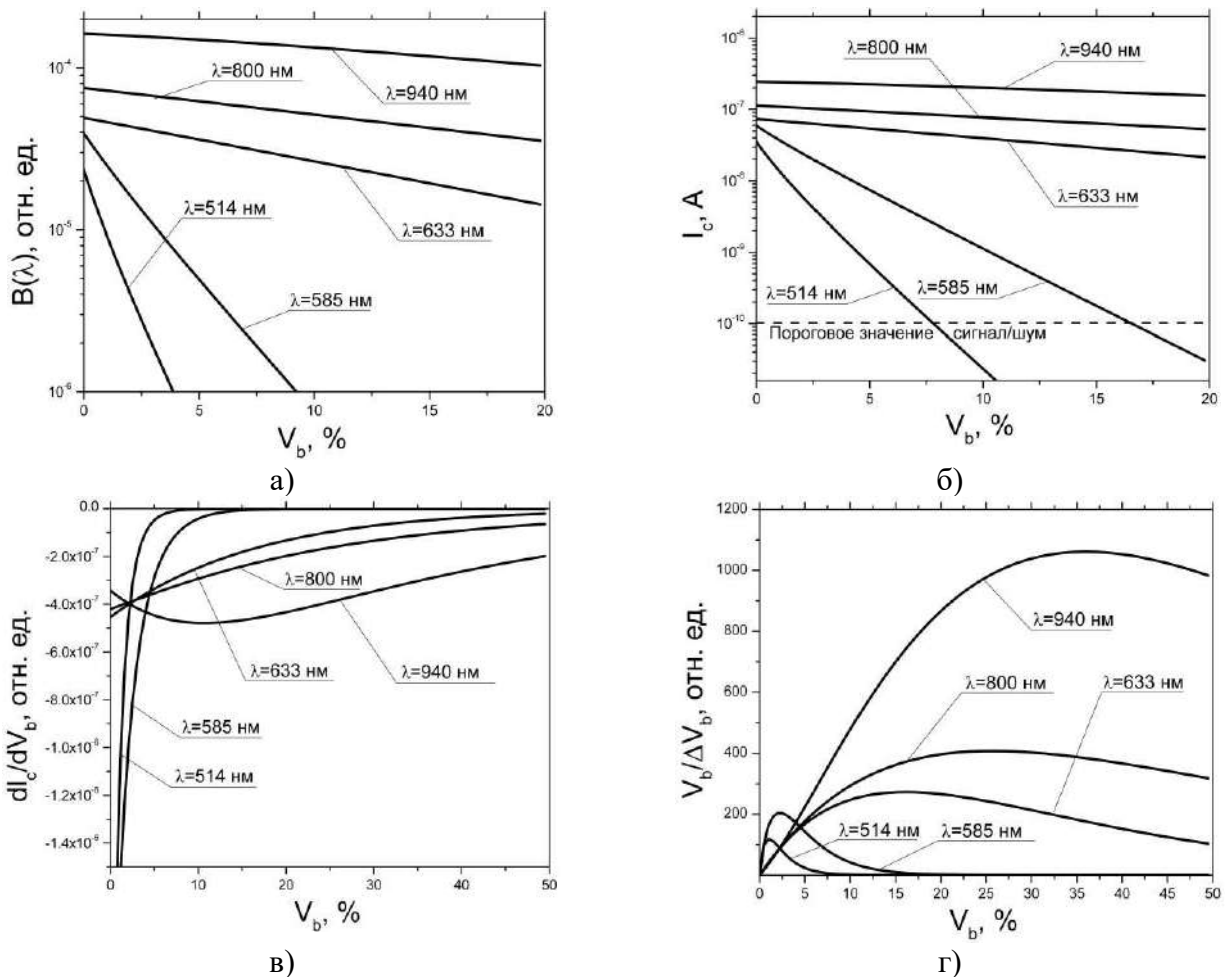


Рисунок 19 – Зависимости функции кодирования $B(\lambda)$ (а), регистрируемых фототоков I_ϕ (б), дифференциальной чувствительности (в) и динамического диапазона приборов ОНД (г) от уровня кровенаполнения ткани V_b

Если учесть, что темновой фототок I_s у фотодиодов, работающих в схеме включения в фотодиодном режиме, по сути, является пороговым уровнем шумов (единицы нА), то относительно него необходимо обосновывать МГТ к приборам мультимодальной ОНД по уровню соотношения сигнал/шум (например, 10).

Представленные на рисунке 19г зависимости отношений $V_b/\Delta V_b$ от уровня кровенаполнения биоткани V_b , по сути, являются динамическим диапазоном приборов

ОНД (например, ЛДФ и ОТО) по анализируемому параметру влияния кровенаполнения биоткани на результаты измерений. Все полученные зависимости в целом носят нелинейный характер, и в случае красного/ИК света максимумы функции разрешения приборов ОНД приходятся на диапазон 20-30 % кровенаполнения ткани.

В случае ЛДФ, работая в основном в ближнем ИК-диапазоне длин волн, приборы, согласно полученным зависимостям, не находятся на пределе чувствительности по мощности принимаемого сигнала и имеют хорошее разрешение в широком диапазоне изменений V_b . Однако тепловые электрические шумы в системе и электрические наводки в приёмном тракте, а также нестабильность мощности лазерного излучателя неизбежно приведут к увеличению неопределённости выходной величины приборов. Свое влияние будут также оказывать амплитудно-частотная характеристика фотоприёмного тракта устройства и спектральная плотность мощности шума.

На основе предложенного «энергетического» подхода полученные зависимости показывают, что чем больше кровенаполнение ткани, тем приращение кровенаполнения, различимое приборами ОНД, становится грубее, причём зависимость носит явно нелинейный характер, а чувствительность приборов ОНД также нелинейна. Таким образом, для разных регистрируемых спектральных компонент МТС могут быть свои ограничения по чувствительности и их разрешению приборами ОНД на фоне шума, причём, спектральная чувствительность к ритмам кровотока здесь тоже будет зависеть от V_b . Подобные ограничения также должны быть проработаны и нормированы в грамотно сформулированных и научно обоснованных МТТ для каждого из применяемых каналов в устройствах мультимодальной ОНД.

Обоснование учёта надавливания оптического зонда на биоткань.

В работе экспериментально доказано, что давление, оказываемое оптоволоконным зондом на зону измерения, является значимым фактором, влияющим на результаты измерений, т.к. оказывает влияние на локальный кровоток. Учёт этого фактора необходим, в том числе, при разработке новых технологий носимой электроники, особенно с применением мультимодального подхода (например, с ЛДФ и ФС). Кроме того, надавливание является известной техникой управления оптическими свойствами биоткани, позволяющей увеличивать глубину и объём диагностирования, а также оценивать действительные значения оптических параметров биоткани *in vivo* (параметров поглощения, рассеяния, поляризации, флуоресценции и др.), устраняя влияние поглощения лазерного излучения кровью. В работе проведены количественные исследования влияния надавливания на результаты измерений в ЛДФ и ФС (использовался комплекс «ЛАКК-М»). В ходе экспериментальных исследований на 7 условно здоровых добровольцах локальное давление постепенно увеличивалось от 0 до 40 кПа, а затем вновь уменьшалось до 0 кПа. Проведённые измерения позволили получить усреднённую кривую падения регистрируемой перфузии и увеличения регистрируемой интенсивности флуоресценции при надавливании, а также представить их в форме экспоненциальной аппроксимации (рисунок 20). Как видно, в среднем при максимальном прикладываемом давлении в 40 кПа уровень перфузии падал на 85 % от исходного уровня. При этом уже при давлении в 5 кПа наблюдалось снижение перфузии на 25 %. Увеличение регистрируемой интенсивности флуоресценции объясняется тем, что при увеличении нагрузки на исследуемую область происходит уменьшение кровенаполнения ткани за счёт выдавливания крови из диагностического объёма.

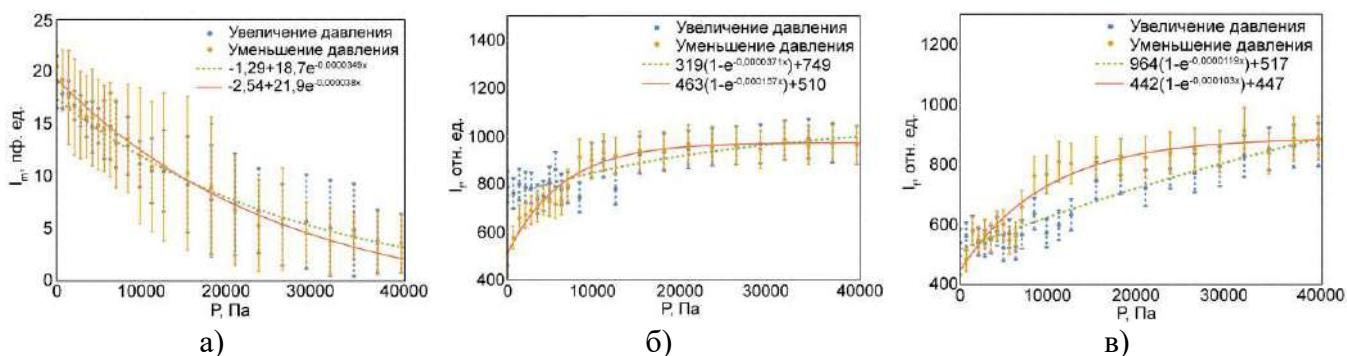


Рисунок 20 – Среднее значение перфузии (а), среднее значение пиков интенсивности флуоресценции для длин волн 365 нм (б) и 450 нм (в) в циклах нагружения и разгружения

Таким образом, кровь оказывает существенное влияние на регистрируемые сигналы в ОНД, которое необходимо учитывать при обосновании специализированных МТТ к приборам мультимодальной диагностики.

Разработка устройств для проведения КТС средств мультимодальной ОНД.

Для совершенствования метрологического и технического обеспечения мультимодальной ОНД помимо обоснования специализированных МТТ к подобным приборам необходимо также разрабатывать новые подходы и устройства для их КТС. В первую очередь необходимо разработать тест-объекты (оптические фантомы) для наиболее распространённых в медицине оптических методов – ЛДФ и ФС, так как именно они на сегодня являются базовыми в мультимодальной ОНД.

Показано, что основным сдерживающим фактором развития метода ЛДФ является неудовлетворительное решение задачи воспроизведения размера регистрируемого приборами ЛДФ сигнала, используемого в целях настройки и калибровки на этапе производства, а также проведения текущего КТС при эксплуатации. Получивший наибольшее распространение метод воспроизведения сигнала ЛДФ с использованием стабилизированной взвеси светорассеивающих испытывающих броуновское движение частиц имеет ряд существенных недостатков, делающих его малоприменимым для практического применения. Приборы ЛДФ в РФ, по сути, вообще не подвергаются КТС в процессе эксплуатации, что зачастую приводит к снижению доверия к методу в целом со стороны врачей. Анализ возможных принципов воспроизведения доплеровского сдвига оптической частоты, показал перспективность воспроизведения сигнала ЛДФ с помощью колеблющейся диффузно-рассеивающей поверхности в направлении, коллинеарном вектору распространения зондирующего излучения. В предлагаемом подходе, реализованном в виде макета тест-объекта (рисунок 21а), поток излучения, не претерпевший доплеровский сдвиг, формируется отражением от плоскопараллельной светопрозрачной неподвижной пластины, расположенной над подвижным диффузным отражателем. Мощность данной компоненты находится из рассмотрения геометрии отражения излучения на границах «стекло-воздух», «воздух-стекло». В данном тест-объекте в качестве движителя светорассеивающей поверхности использовался пакетный прецизионный пьезоактуатор Р-602.8SL («Physik Instrumente», Германия), в качестве светорассеивающей поверхности – белый фторопластовый (PTFE) диск («Ocean Optics», США). В качестве плоскопараллельной светоотражающей пластины – бесступенчатый круглый металлический нейтральный светофильтр в оправе NDC-100С-4М («Thorlabs», США).

Результаты сравнения воспроизводимого сигнала ЛДФ (использовался ЛДФ-канал комплекса «ЛАКК-М») с разработанного макета тест-объекта и с коллоидного

геля «Motility standard» («Perimed AB», Швеция) для калибровки приборов ЛДФ показали (рисунки 21б и 21в), что предложенное устройство для КТС практически не чувствительно к вибрациям опоры (СКО воспроизведённого сигнала с помощью предложенного принципа в 4 раза меньше). Кроме того, преимуществом разработанного тест-объекта является возможность контроля достоверности регистрации ритмов микрокровотока и оценки динамической погрешности приборов ЛДФ, так как светорассеивающая поверхность устройства может колебаться по закону однонаправленной амплитудной модуляции с необходимой модулирующей частотой.

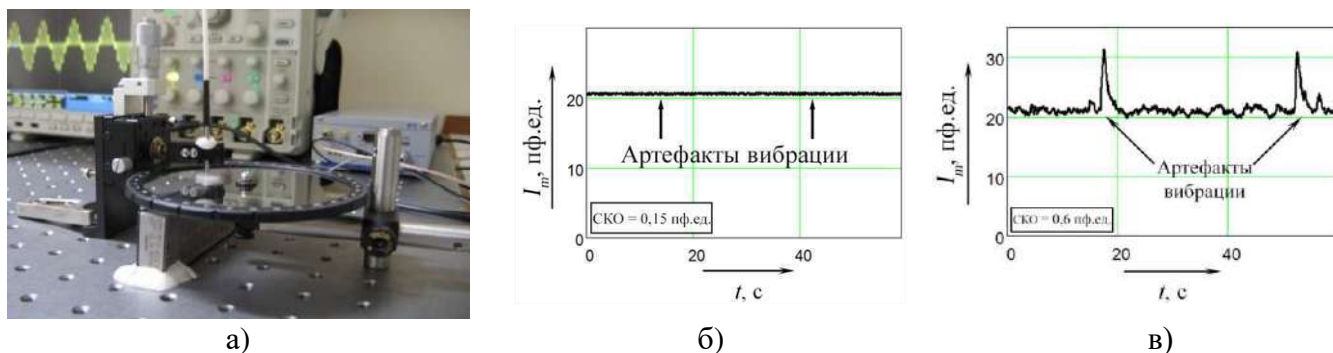


Рисунок 21 – Внешний вид макета тест-объекта для КТС ЛДФ-канала (а) и сравнение чувствительности к вибрации при воспроизведении ЛДФ-сигнала данным тест-объектом (б) и коллоидным раствором броуновских частиц «Motility standard» (в)

В работе представлен разработанный оптический фантом для проведения КТС устройств ФС, имитирующий флуоресценцию биоткани. Для имитации флуоресценции коллагена предложено применение его гидролизованной формы – листового желатина толщиной не более 1 мм, позволяющего создавать многослойные модели. Необходимое количество листов желатина подбирается экспериментально путём сравнения уровней интенсивности флуоресценции желатиновых листов и коллагена кожи. Для моделирования спектра флуоресценции ФАД использовался 1 % раствор (26,57 мкмоль/г) рибофлавин-моноклеотида, относящийся к флавионам и имеющий аналогичный ФАД спектр флуоресценции, но более высокий квантовый выход. Изготовлен оптический фантом, состоящий из 2 листов желатина, на которые в 4 разные области распределялись растворы 4-х концентраций рибофлавина (капли объёмом 20 мкл): 0,83; 0,42; 0,21; 0,1 мкмоль/г. Оптические характеристики фантома были изучены с помощью экспериментальной установки ФС и визуализации (рисунок 22а). Методика исследования (рисунок 22б) предполагает поочередную регистрацию флуоресценции ПЗС-камерой и спектрометром (флуоресцентное изображение оптического фантома представлено на рисунке 22в).

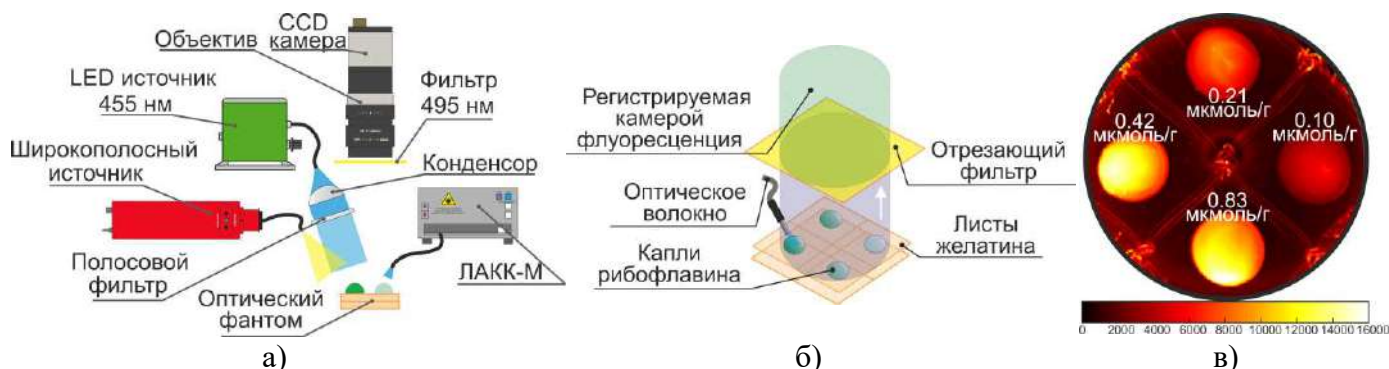


Рисунок 22 – Схема экспериментальной установки ФС и визуализации (а), схема проведения эксперимента (б) и флуоресцентное изображение оптического фантома (в)

Предложенный оптический фантом прост в изготовлении и может быть использован для имитации флуоресценции различных веществ в зависимости от конкретной исследовательской задачи, что позволит производить валидацию устройств флуоресцентной диагностики для улучшения качества технологии.

Таким образом, предложенные подходы к обоснованию специализированных МТТ, а также разработанные устройства для КТС наиболее распространённых в биомедицине приборов ЛДФ и ФС, повышают уровень их метрологического обеспечения и, тем самым, приближают мультимодальную ОНД к стандартизованным диагностическим технологиям, соответствующим современному здравоохранению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ содержит общую характеристику работы, выводы по результатам исследований и практические рекомендации по их использованию в клинической практике и при производстве новой диагностической аппаратуры.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В диссертационной работе в рамках решения поставленной научно-технической проблемы повышения качества диагностики и уровня метрологического обеспечения методов и технических средств для оценки функционального состояния МТС организма человека с целью расширения их применения в клинической практике получены следующие основные результаты:

1. Выполнен анализ современного состояния методов и средств диагностики функционального состояния МТС организма человека с помощью основных методов ОНД (ЛДФ, ОТО, ПО, ФС, СДО), а также анализ современного уровня КТС инструментальных средств для ОНД; выявлены пути их совершенствования, обеспечивающие повышение информативности и качества диагностики.

2. Разработана методология мультимодальной оптической диагностики для оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека, позволяющая повысить эффективность и информативность диагностики за счёт повышения статистических показателей и возможности определения причин выявленных нарушений, включающая:

- метод синтеза биотехнических систем мультимодальной ОНД, базирующийся на совместном применении комплекса методов ОНД и обеспечивающий возможность адаптации БТС к решениям различных медицинских задач диагностики функционального состояния МТС, позволяющий синтезировать решающие правила со значениями прогностических параметров (чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой), превышающих их текущий уровень в клинической практике;

- метод оценки ангиоспастических нарушений в периферических сосудах верхних конечностей при РЗ, базирующийся на совместном применении методов ЛДФ и контактной термометрии при комбинации температурных и окклюзионной ФП, позволяющий классифицировать функциональное состояние периферических сосудов на классы наличия или отсутствия ангиоспастических нарушений;

- метод оценки микроциркуляторных нарушений верхних конечностей при РЗ, базирующийся на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим анализом осцилляций зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов с помощью вейвлет-анализа, позволяющий классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений с меньшей

вероятностью ложноотрицательного результата диагностики;

– метод оценки микроциркуляторно-метаболических нарушений в МТС нижних конечностей при СД, базирующийся на совместном применении методов ЛДФ и ФС при локальных ТП, а также на дополнительном спектральном вейвлет-анализе ЛДФ-сигналов на всех этапах проведения ТП, позволяющий классифицировать состояние МТС нижних конечностей при СД на классы отсутствия, наличия или более тяжелой формы микроциркуляторно-метаболических нарушений, а также с помощью оценки функционального состояния прекапиллярных сфинктеров выявить причины нарушения капиллярного кровотока.

3. Разработаны алгоритмы реализации мультимодального подхода в различных областях медицины для оценки функционального состояния МТС, базирующиеся на совместном применении различных методов ОНД (ЛДФ, ОТО, ФС, СДО) при исследовании базального кровотока (в состоянии покоя), включающие:

– совместную регистрацию ЛДФ- и ОТО-сигналов на дистальной фаланге пальцев рук человека с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных сигналов для оценки адаптивных изменений в МТС организма человека при различных нагрузках (например, спортивные нагрузки или физиологические стрессы) за счёт обнаружения синхронизации в миогенном диапазоне осцилляций в периферическом кровотоке и тканевой сатурации;

– совместное применение методов ЛДФ, ОТО и термометрии с последующим вейвлет-анализом ЛДФ-грамм и расчётом нагрева кожи для контроля в месте терапевтического воздействия достижения биостимулирующего эффекта по отклику в МТС при НИЛТ;

– совместное применение методов ЛДФ и ФС для оценки состояния тканей и слизистых оболочек органов брюшной полости непосредственно во время проведения миниинвазивных хирургических вмешательств;

– совместное применение методов ФС и ВКС для оценки изменений параметров микроциркуляции крови сигнальной и метаболической системы клеток при НДЗ, а также для исследования нейропротекторных свойств фармакологических препаратов для защиты клеток мозга от повреждающих воздействий и предотвращения их гибели.

4. Разработаны технические средства мультимодальной ОНД, включающие:

– функциональные схемы устройств, построенные на совместном применении различных методов ОНД (например, ЛДФ, ФС, СДО и др.) в совокупности с выбранными функциональными пробами, что позволяет комплексно оценить состояние МТС и повысить уровень достоверности и информативности диагностики за счёт выявления осложнений и их возможных причин;

– обоснование специализированных МТТ к мультимодальным устройствам ОНД, позволяющее оценить ограничения на ряд технических и метрологических характеристик, связанных с влиянием кровенаполнения биоткани и надавливанием оптического зонда;

– тест-объекты для проведения КТС основных методов ОНД (ЛДФ, ФС), позволяющие воспроизводить сигналы перфузии и интенсивности флуоресценции различных флуорофоров биоткани и повысить уровень метрологического обеспечения мультимодальной диагностики с применением данных методов и, тем самым, расширить область её применения в клинической практике.

5. Проведена апробация разработанных методов и технических средств мультимодальной ОНД на базе Орловской областной клинической больницы с привлечением более 200 пациентов, продемонстрировавшая достижение более высоких показателей качества диагностики функционального состояния МТС за счёт снижения более чем в 2 раза вероятности ложноотрицательного результата диагностики и возможности выявления причин обнаруженных микроциркуляторно-метаболических нарушений.

Рекомендации. Результаты диссертационного исследования могут быть масштабированы на различные области медицины (например, в дерматологию) и, в случае набора больших данных, могут быть использованы при построении систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР), например, в направлении совершенствования методов оптической биопсии в миниинвазивной хирургии, ревматологии, эндокринологии, отоларингологии, неврологии и других областях медицины.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Большим диагностическим потенциалом обладает внедрение мультимодальной ОНД в носимые устройства (фитнес-браслеты, гаджеты) для длительного мониторинга (суточный или во сне, трекинг циркадных биоритмов, регистрация индивидуального физиологического разброса) и мониторинга в естественных жизненных условиях (не только в стационаре), а также в части создания на их основе СППВР. Также перспективным направлением дальнейшей разработки темы является внедрение предложенного мультимодального подхода в приложения оптической биомедицинской визуализации.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ¹

Статьи в изданиях, определённых ВАК Минобрнауки РФ:

1. Дунаев, А.В. Контроль поглощаемой в эпидермисе мощности лазерного излучения при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, С.Ф. Корндорф // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т. IX, № 4. – С. 63-63.
2. Корндорф, С.Ф. Метод и средство контроля поглощенной дозы при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / С.Ф. Корндорф, К.В. Подмастерьев, А.В. Дунаев // Контроль. Диагностика. – 2002. – Т. 10. – С. 18-21.
3. Корндорф, С.Ф. Метод контроля поглощенной внутренними тканями дозы с учетом поглощаемой в эпидермисе мощности излучения при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / С.Ф. Корндорф, К.В. Подмастерьев, А.В. Дунаев // Лазерная медицина. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 7-11.
4. Дунаев, А.В. Применение методов неинвазивной спектрофотометрии для исследования системы микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Е.А. Жеребцов // Биотехносфера. – 2009. – Т. 6, № 6. – С. 40-44.
5. Дунаев, А.В. К вопросу о возможности использования методов неинвазивной спектрофотометрии для контроля эффективности низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / А.В. Дунаев, Д.А. Рогаткин // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2009. – Т. 275, № 3. – С. 110-115.
6. Дунаев, А.В. Исследование возможностей тепловидения и методов неинвазивной медицинской спектрофотометрии в функциональной диагностике [Текст] / А.В. Дунаев, А.И. Егорова, Е.А. Жеребцов, Д.С. Макаров // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2010. – Т. 284, № 6-2. – С. 95-101.

¹ В список не включены переводные версии статей российских журналов, тезисы докладов, учебные пособия, методические указания и ряд других малозначимых публикаций

7. Рогаткин, Д.А. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии [Текст] / Д.А. Рогаткин, **А.В. Дунаев**, Л.Г. Лапаева // Медицинская техника. – 2010. – Т. 260, № 2. – С. 30-37.
8. **Дунаев, А.В.** Методы и приборы неинвазивной медицинской спектрофотометрии: пути обоснования специализированных медико-технических требований [Текст] / **А.В. Дунаев**, Е.А. Жеребцов, Д.А. Рогаткин // Приборы. – 2011. – Т. 127, № 1. – С. 40-48.
9. Дрёмин, В.В. Оценка уровня сигнала методом Монте-Карло при лазерной флуоресцентной диагностике биоткани [Текст] / В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев** // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2012. – Т. 293, № 3. – С. 134-139.
10. Подмастерьев, К.В. Метрологическое обеспечение биомедицинских приборов и технологий для функциональной диагностики [Текст] / К.В. Подмастерьев, **А.В. Дунаев**, А.В. Козюра, Е.А. Жеребцов // Биотехносфера. – 2012. – Т. 23-24, № 5-6. – С. 92-96.
11. **Дунаев, А.В.** Анализ индивидуальной варибельности параметров в лазерной флуоресцентной диагностике [Текст] / **А.В. Дунаев**, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, С.Г. Палмер, С.Г. Соколовский, Э.У. Рафаилов // Биотехносфера. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 39-47.
12. **Дунаев, А.В.** Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / **А.В. Дунаев**, И.Н. Новикова, А.И. Жеребцова, А.И. Крупаткин, С.Г. Соколовский, Э.У. Рафаилов // Биотехносфера. – 2013. – Т. 29, № 5. – С. 44-53.
13. Жеребцов, Е.А. Принципы построения тест-объекта для метрологического контроля состояния приборов лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев**, Д.А. Рогаткин // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2013. № 1. – С. 8-16.
14. Жеребцов, Е.А. Программно-аппаратный комплекс и методики для контроля технического состояния приборов лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев** // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2014. № 11. – С. 56-64.
15. Жеребцов, Е.А. Метод и устройство метрологического контроля приборов лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, **А.В. Дунаев**, К.В. Подмастерьев // Медицинская техника. – 2014. № 4. – С. 18-21.
16. Новикова, И.Н. Оценка влияния холодовой прессорной функциональной пробы на изменение параметров микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / И.Н. Новикова, **А.В. Дунаев**, А.И. Крупаткин // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2014. – Т. 305, № 3. – С. 132-141.
17. Жарких, Е.В. Возможности исследования изменений амплитуд колебаний кожного кровотока с помощью адаптивного вейвлет-анализа при проведении окклюзионных проб [Текст] / Е.В. Жарких, А.И. Жеребцова, И.Н. Маковик, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, Е.В. Потапова, **А.В. Дунаев** // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – Т. 314, № 6. – С. 114-121.
18. Козлов, И.О. Новые принципы построения устройств для контроля технического состояния приборов лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев**, К.В. Подмастерьев // Биотехносфера. – 2015. – Т. 38, № 2. – С. 10-14.
19. Новикова, И.Н. Возможности применения вейвлет-анализа осцилляций параметров микроциркуляторно-тканевых систем при проведении холодовой прессорной пробы на пальцах рук [Текст] / И.Н. Новикова, В.В. Дрёмин, **А.В. Дунаев**, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // Биотехносфера. – 2015. – Т. 42, № 6. – С. 26-30.
20. Новикова, И.Н. Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / И.Н. Новикова, **А.В. Дунаев**, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 47-55.
21. Новикова, И.Н. Функциональное состояние микроциркуляторно-тканевых систем при холодовой прессорной пробе [Текст] / И.Н. Новикова, **А.В. Дунаев**, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 6. – С. 95-103.
22. Новикова, И.Н. Исследование влияния общей воздушной криотерапии на параметры микроциркуляторно-тканевых систем организма человека [Текст] / И.Н. Новикова, Е.В. Искоростинский, Н.Е. Искоростинский, **А.В. Дунаев** // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – Т. 310, № 2. – С. 118-126.

23. Рогаткин, Д.А. Стимуляция микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии. Часть 1. История вопроса и методы исследований [Текст] / Д.А. Рогаткин, **А.В. Дунаев** // Врач. – 2015. № 7. – С. 18-23.
24. Рогаткин, Д.А. Стимуляция микроциркуляции крови при низкоинтенсивной лазерной терапии. Часть 2. Результаты и обсуждение [Текст] / Д.А. Рогаткин, **А.В. Дунаев** // Врач. – 2015. № 8. – С. 16-23.
25. Дрёмин, В.В. Возможности применения сочетанных методов оптической неинвазивной диагностики при исследовании жизнеспособности тканей нижних конечностей пациентов с сахарным диабетом [Текст] / В.В. Дрёмин, Е.В. Дрёмина, Е.В. Жарких, Е.В. Потапова, Е.А. Алимичева, Г.И. Масальгина, **А.В. Дунаев** // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2016. – Т. 315, № 1. – С. 136-142.
26. Дрёмин, В.В. Влияние содержания меланина в коже на формирование сигнала флуоресцентной спектроскопии [Текст] / В.В. Дрёмин, **А.В. Дунаев** // Оптический журнал. – 2016. – Т. 83, № 1. – С. 57-64.
27. Дрёмин, В.В. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции [Текст] / В.В. Дрёмин, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, И.Н. Маковик, **А.В. Дунаев**, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 42-49.
28. Жеребцова, А.И. Метод и устройство диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей [Текст] / А.И. Жеребцова, Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев**, К.В. Подмастерьев, А.В. Коськин, О.В. Пилипенко // Медицинская техника. – 2017. – Т. 301, № 1. – С. 33-37.
29. Козлов, И.О. Метод и устройство лазерной доплеровской флоуметрии для регистрации интенсивности компонентов кожного кровотока [Текст] / И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, В.В. Дреммин, **А.В. Дунаев** // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2017. № 6. – С. 68-74.
30. Потапова, Е.В. Комплексный подход к неинвазивной оценке микроциркуляторно-тканевых нарушений в стопах пациентов с сахарным диабетом методами спектроскопии [Текст] / Е.В. Потапова, В.В. Дреммин, Е.А. Жеребцов, И.Н. Маковик, Е.В. Жарких, **А.В. Дунаев**, О.В. Пилипенко, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Оптика и спектроскопия. – 2017. – Т. 123, № 6. – С. 946-956.
31. Потапова, Е.В. Оценка микроциркуляторных нарушений у пациентов ревматологического профиля с использованием метода спектроскопии диффузного отражения [Текст] / Е.В. Потапова, В.В. Дреммин, Е.А. Жеребцов, И.Н. Маковик, А.И. Жеребцова, **А.В. Дунаев**, К.В. Подмастерьев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин, Л.С. Хахичева, В.Ф. Мурадян // Физиология человека. – 2017. – Т. 43, № 2. – С. 116-124.
32. Филина, М.А. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом [Текст] / М.А. Филина, Е.В. Потапова, И.Н. Маковик, Е.В. Жарких, В.В. Дреммин, Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев**, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин, Е.А. Алимичева, Г.И. Масальгина, В.Ф. Мурадян // Физиология человека. – 2017. – Т. 43, № 6. – С. 95-102.
33. Жарких, Е.В. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики [Текст] / Е.В. Жарких, И.Н. Маковик, Е.В. Потапова, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, **А.В. Дунаев**, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23-32.
34. Кандурова, К.Ю. Методы оптической биопсии и их перспективы применения для интраоперационного анализа тканевого метаболизма и микроциркуляции крови в миниинвазивной хирургии [Текст] / К.Ю. Кандурова, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, А.Л. Альянов, А.В. Мамошин, Е.В. Потапова, **А.В. Дунаев**, В.Ф. Мурадян, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 71-79.
35. Потапова, Е.В. Разработка жидкого оптического фантома для флуоресцентных спектроскопических исследований [Текст] / Е.В. Потапова, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, К.В.

- Подмастерьев, **А.В. Дунаев** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2018. – Т. 331, № 5. – С. 105-114.
36. Потапова, Е.В. Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом [Текст] / Е.В. Потапова, М.А. Филина, И.О. Козлов, Е.В. Жарких, В.В. Дрёмин, Н.С. Малая, И.А. Снимщикова, **А.В. Дунаев**, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 58-64.
37. Ставцев, Д.Д. Совместное применение оптических методов для исследования параметров микрогемодинамики при ревматических заболеваниях [Текст] / Д.Д. Ставцев, М.В. Волков, Н.Б. Маргарянц, А.В. Потёмкин, В.В. Дрёмин, И.Н. Маковик, Л.С. Хахичева, В.Ф. Мурадян, К.В. Подмастерьев, **А.В. Дунаев** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2019. – Т. 335, № 3. – С. 102-110.
38. Локтионова, Ю.И. Исследование возрастных и патологических особенностей параметров микрогемодинамики в норме и при сахарном диабете 2 типа с помощью носимых лазерных доплеровских флоуметров [Текст] / Ю.И. Локтионова, Е.В. Жарких, А.И. Жеребцова, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, Г.И. Масалыгина, **А.В. Дунаев** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2019. – Т. 338, № 6. – С. 131-137.
39. Кандурова, К.Ю. Апробация тонкоигольного оптического зонда для регистрации изменений флуоресценции коферментов клеточного дыхания [Текст] / К.Ю. Кандурова, Е.В. Потапова, Е.А. Жеребцов, В.В. Дрёмин, Е.С. Серёгина, А.Ю. Винокуров, А.В. Мамошин, А.В. Борсуков, Ю.В. Иванов, **А.В. Дунаев** // *Оптика и спектроскопия.* – 2020. – Т. 128, № 6. – С. 736-745.
40. **Дунаев, А.В.** Метод оценки адаптивных изменений в микроциркуляторно-тканевых системах организма человека [Текст] / **А.В. Дунаев** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2020. – Т. 342, № 4-1. – С. 88-99.
41. **Дунаев, А.В.** Метод и устройство оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики [Текст] / **А.В. Дунаев** // *Известия высших учебных заведений России. Радиоэлектроника.* – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 77-91.
42. **Дунаев, А.В.** Принципы построения тест-объектов для контроля технического состояния приборов мультипараметрической оптической диагностики [Текст] / **А.В. Дунаев** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2020. – Т. 343, № 5. – С.104-114.
43. **Дунаев, А.В.** Принципы построения технических средств мультипараметрической оптической диагностики для оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / **А.В. Дунаев** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2020. – Т. 344, № 6. – С.131-140.

Статьи в научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science:

44. **Dunaev, A.V.** Method and device used for testing of the absorbed dose of radiation during low level laser therapy [Text] / **A.V. Dunaev** // *Proceedings of SPIE.* – 2007. – Vol. 6440. – P. 64400T.
45. **Dunaev, A.V.** Laser reflectance oximetry and Doppler flowmetry in assessment of complex physiological parameters of cutaneous blood microcirculation [Text] / **A.V. Dunaev**, V.V. Sidorov, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic Systems XI.* – 2013. – Vol. 8572. – Art. 857205.
46. **Dunaev, A.V.** Substantiation of medical and technical requirements for noninvasive spectrophotometric diagnostic devices [Text] / A.V. Dunaev, E.A. Zhrebtsov, D.A. Rogatkin, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Journal of Biomedical Optics.* – 2013. – Vol. 18, Issue 10. – Art. 107009 (Q1, IF 2,785).
47. **Dunaev, A.V.** The study of synchronization of rhythms of microvascular blood flow and oxygen saturation during adaptive changes [Text] / **A.V. Dunaev**, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.E. Rafailov, S.G. Palmer, S.G. Sokolovski, N.A. Stewart, E.U. Rafailov // *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE.* – Vol. 8935. – 2014. – Art. 89350A.
48. **Dunaev, A.V.** Investigating tissue respiration and skin microhaemocirculation under adaptive changes and the synchronization of blood flow and oxygen saturation rhythms [Text] / A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.E. Rafailov, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov //

Physiological Measurement. – 2014. – Vol. 35, Issue 4. – P. 607-621 (Q2, IF 2,309).

49. **Dunaev, A.V.** Novel measure for the calibration of laser Doppler flowmetry devices [Text] / A.V. Dunaev, E.A. Zherebtsov, D.A. Rogatkin, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Proceedings of SPIE. – 2014. – Vol. 8936. – Art. 89360D.

50. Rogatkin, D. Is there a stimulation of blood microcirculation at low level laser irradiation [Text] / D. Rogatkin, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering. – 2014. – Vol. 9129. – Art. 912922.

51. **Dunaev, A.V.** Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow [Text] / **A.V. Dunaev**, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Palmer, N.A. Stewart, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Medical Engineering and Physics. – 2015. – Vol. 37, Issue 6. – P. 574-583 (Q2, IF 1,737).

52. Dremin, V.V. The blood perfusion and NADH/FAD content combined analysis in patients with diabetes foot [Text] / V.V. Dremin, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, G.R. Galstyan, I.N. Novikova, A.I. Zherebtsova, E.A. Zherebtsov, **A.V. Dunaev**, Z.N. Abdulvapova, K.S. Litvinova, I.E. Rafailov, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. – 2016. – Vol. 9698. – Art. 969810.

53. Dremin, V.V. The development of attenuation compensation models of fluorescence spectroscopy signals [Text] / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.E. Rafailov, A.Y. Vinokurov, I.N. Novikova, A.I. Zherebtsova, K.S. Litvinova, **A.V. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2016. – Vol. 9917. – Art. 99170Y.

54. Zherebtsova, A.I. Study of the functional state of peripheral vessels in fingers of rheumatological patients by means of laser Doppler flowmetry and cutaneous thermometry measurements [Text] / A.I. Zherebtsova, E.A. Zherebtsov, **A.V. Dunaev**, K.V. Podmasteryev, O.V. Pilipenko, A.I. Krupatkin, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan // Proceedings of SPIE. – 2016. – Vol. 9917. – Art. 99170M.

55. Dremin, V.V. Laser Doppler flowmetry in blood and lymph monitoring, technical aspects and analysis [Text] / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.N. Makovik, I.O. Kozlov, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, **A.V. Dunaev**, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Proceedings of SPIE. – 2017. – Vol. 10063. – Art. 1006303.

56. Dremin, V.V. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus [Text] / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.N. Makovik, A.I. Zherebtsova, E.V. Zharkikh, E.V. Potapova, **A.V. Dunaev**, A.A. Doronin, A.V. Bykov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Journal of Biomedical Optics. – 2017. – Vol. 22, Issue 8. – Art. 085003 (Q1, IF 2,785).

57. Litvinova, K.S. Non-invasive biomedical research and diagnostics enabled by innovative compact lasers [Text] / K.S. Litvinova, I.E. Rafailov, **A.V. Dunaev**, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Progress in Quantum Electronics. – 2017. – Vol. 56. – P. 1-14 (Q1, IF 7,190).

58. Mizeva, I. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases [Text] / I. Mizeva, I. Makovik, **A. Dunaev**, A. Krupatkin, I. Meglinski // Journal of Biomedical Optics. – 2017. – Vol. 22, Issue 7. – Art. 070501 (Q1, IF 2,785).

59. Volkov, M.V. Evaluation of blood microcirculation parameters by combined use of laser Doppler flowmetry and videocapillaroscopy methods [Text] / M.V. Volkov, D.A. Kostrova, N.B. Margaryants, I.P. Gurov, N.P. Erofeev, V.V. Dremin, E.V. Zharkikh, E.A. Zherebtsov, I.O. Kozlov, **A.V. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2017. – Vol. 10336. – Art. 1033607.

60. Zharkikh, E.V. Application of optical non-invasive methods to diagnose the state of the lower limb tissues in patients with diabetes mellitus [Text] / E.V. Zharkikh, V.V. Dremin, M.A. Filina, I.N. Makovik, E.V. Potapova, E.A. Zherebtsov, A.I. Zherebtsova, **A.V. Dunaev** // Journal of Physics: Conference Series. – 2017. – Vol. 929. – Art. 012069.

61. Zherebtsov, E.A. The influence of local pressure on evaluation parameters of skin blood perfusion and fluorescence [Text] / E.A. Zherebtsov, K.Y. Kandurova, E.S. Seryogina, I.O. Kozlov, V.V. Dremin, A.I. Zherebtsova, **A.V. Dunaev**, I. Meglinski // Proceedings of SPIE. – 2017. – Vol. 10336. – Art. 1033608.

62. Zherebtsov, E.A. Combined use of laser Doppler flowmetry and skin thermometry for functional diagnostics of intradermal finger vessels [Text] / E.A. Zherebtsov, A.I. Zherebtsova, A. Doronin, **A.V. Dunaev**, K.V. Podmasteryev, A. Bykov, I. Meglinski // Journal of Biomedical Optics. – 2017. – Vol. 22,

Issue 4. – Art. 040502 (Q1, IF 2,785).

63. Kandurova, K. Application of the fluorescence spectroscopy for the analysis of the state of abdominal cavity organs tissues in mini-invasive surgery [Text] / K. Kandurova, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, **A.V. Dunaev**, A.V. Mamoshin, A.L. Alyanov, V.F. Muradyan // Proceedings of SPIE. – 2018. – Vol. 10685. – Art. 106854P.
64. Makovik, I.N. Evaluation of microvascular disturbances in rheumatic diseases by analysis of skin blood flow oscillations [Text] / I.N. Makovik, V.V. Dremin, A.I. Zherebtsova, A.I. Krupatkin, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan, I.V. Meglinski, **A.V. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2018. – Vol. 10685. – Art. 106854S.
65. Makovik, I.N. Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies [Text] / I.N. Makovik, **A.V. Dunaev**, V.V. Dremin, A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan, O.V. Pilipenko, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova // Journal of Innovative Optical Health Sciences. – 2018. – Vol. 11, Issue 1. – Art. 1750016 (Q3, IF 1,661).
66. Mizeva, I. Spectral analysis of the blood flow in the foot microvascular bed during thermal testing in patients with diabetes mellitus [Text] / I. Mizeva, E. Zharkikh, V. Dremin, E. Zherebtsov, I. Makovik, E. Potapova, **A. Dunaev** // Microvascular Research. – 2018. – Vol. 120. – P. 13-20 (Q2, IF 2,730).
67. Zharkikh, E.V. Blood flow oscillations as a signature of microvascular abnormalities [Text] / E.V. Zharkikh, I.A. Mizeva, I.N. Makovik, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, **A.V. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2018. – Vol. 10685. – Art. 106854C.
68. Zherebtsov, E. Fibre optic probe for fluorescence diagnostics with blood influence compensation [Text] / E. Zherebtsov, V. Dremin, E. Zharkikh, A. Zherebtsova, I. Rafailov, **A. Dunaev**, N. Bazieva, E. Rafailov // Proceedings of SPIE. – 2018. – Vol. 10493. – Art. 104931L.
69. Mizeva, I. Optical probe pressure effects on cutaneous blood flow [Text] / I. Mizeva, E. Potapova, V. Dremin, E. Zherebtsov, M. Mezentsev, V. Shupletsov, **A. Dunaev** // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2019. – Vol. 72, Issue 3. – P. 259-267 (Q2, IF 1,741).
70. Zherebtsova, A.I. Multimodal Optical Diagnostics of the Microhaemodynamics in Upper and Lower Limbs [Text] / A.I. Zherebtsova, V.V. Dremin, I.N. Makovik, E.A. Zherebtsov, **A.V. Dunaev**, A. Goltsov, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // Frontiers in physiology. – 2019. – Vol. 10. – Art. 416 (Q2, IF 3,367).
71. Kandurova, K. Fiber-Optic System for Intraoperative Study of Abdominal Organs during Minimally Invasive Surgical Interventions [Text] / K. Kandurova, V. Dremin, E. Zherebtsov, E. Potapova, A. Alyanov, A. Mamoshin, Y. Ivanov, A. Borsukov, **A. Dunaev** // Applied Sciences. – 2019. – Vol. 9. – Art. 217 (Q1, IF 2,474).
72. Dremin, V. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods [Text] / V. Dremin, I. Kozlov, M. Volkov, N. Margaryants, A. Potemkin, E. Zherebtsov, **A. Dunaev**, I. Gurov // Journal of Biophotonics. – 2019. – Vol. 12, Issue 6. – Art. e201800317 (Q1, IF 3,032).
73. Zherebtsov, E.A. Novel wearable VCSEL-based sensors for multipoint measurements of blood perfusion [Text] / E.A. Zherebtsov, E.V. Zharkikh, I.O. Kozlov, A.I. Zherebtsova, Y.I. Loktionova, N.B. Chichkov, I.E. Rafailov, V.V. Sidorov, S.G. Sokolovski, **A.V. Dunaev**, E.U. // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 10877. – Art. 1087708.
74. Stavtsev, D.D. Investigation of blood microcirculation parameters in patients with rheumatic diseases by videocapillaroscopy and laser Doppler flowmetry during cold pressor test [Text] / D.D. Stavtsev, M.V. Volkov, N.B. Margaryants, A.V. Potemkin, V.V. Dremin, I.O. Kozlov, I.N. Makovik, E.A. Zherebtsov, **A.V. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11065. – Art. 110650T.
75. Zherebtsov, E.A. Wearable sensor system for multipoint measurements of blood perfusion: pilot studies in patients with diabetes mellitus [Text] / E.A. Zherebtsov, E.V. Zharkikh, I.O. Kozlov, Y.I. Loktionova, A.I. Zherebtsova, I.E. Rafailov, S.G. Sokolovski, V.V. Sidorov, **A.V. Dunaev**, E.U. Rafailov // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11079. – Art. 110791O.
76. Dremin, V. Optical fine-needle aspiration biopsy in a rat model [Text] / V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov, I. Kozlov, E. Seryogina, K. Kandurova, A. Alekseyev, G. Piavchenko, S. Kuznetsov, A. Mamoshin, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 10877. – Art. 108770K.
77. Shupletsov, V. Complex Measurements of Fluorescence and Speckle Contrast in Laboratory Mice

- during Pancreas Ischemia Modeling [Text] / V. Shupletsov, K. Kandurova, E. Seryogina, G. Piavchenko, V. Dremin, A. Mamoshin, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11140. – Art. 1114001.
78. Kandurova, K.Y. Optical diagnostics of bile duct tissues state with tumor compression [Text] / K.Y. Kandurova, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, M.A. Filina, **A.V. Dunaev**, A.V. Mamoshin, A.L. Alyanov, V.F. Muradyan // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11065. – Art. 1106508.
79. Shupletsov, V. Fluorescence spectroscopy approach for blood influence compensation [Text] / V. Shupletsov, V. Dremin, E. Zherebtsov, M. Mezentsev, I. Kozlov, E. Potapova, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11065. – Art. 110650R.
80. Kandurova, K. Optical fine-needle biopsy approach for intraoperative multimodal diagnostics in minimally invasive abdominal surgery [Text] / K. Kandurova, E. Potapova, V. Shupletsov, I. Kozlov, E. Seryogina, V. Dremin, E. Zherebtsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11079. – Art. 110791C.
81. Abramov, A. Interaction of Oxidative Stress and Misfolded Proteins in the Mechanism of Neurodegeneration [Text] / A. Abramov, E. Potapova, V. Dremin, **A. Dunaev** // Life. – 2020 – Vol. 10, Issue 7. – Art. 101 (Q1, IF 7,080).
82. Novikova, I. Adrenaline induces calcium signal in astrocytes and vasoconstriction via activation of monoamine oxidase [Text] / I. Novikova, A. Manole, E. Zherebtsov, D. Stavtsev, M. Vukolova, **A. Dunaev**, P. Angelova, A. Abramov // Free Radical Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 159. – P. 15 – 22 (Q1, IF 6,170).
83. Zharkikh, E. Biophotonics methods for functional monitoring of complications of diabetes mellitus [Text] / E. Zharkikh, V. Dremin, E. Zherebtsov, **A. Dunaev**, I. Meglinski // Journal of Biophotonics. – 2020. – Vol. 13. – Art. e202000203 (Q1, IF 3,032).
84. Dremin, V. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study [Text] / V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov, K. Kandurova, V. Shupletsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, **A. Dunaev** // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – Art. 14200 (Q1, IF 3,998).
85. Mikhailova, M. A multimodal approach to monitoring the state of microvasculature in patients with psoriasis in the course of treatment [Text] / M. Mikhailova, E. Potapova, A. Koroleva, D. Stavtsev, N. Margaryants, N. Yakushkina, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11363. – Art. 113631N.
86. Zharkikh, E. Optical noninvasive diagnostics of dynamic changes in the level of blood microcirculation and oxidative metabolism using temperature tests [Text] / E. Zharkikh, Yu. Loktionova, G. Masalygina, A. Krupatkin, V. Sidorov, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11363. – Art. 1136321.
87. Potapova, E. Optical fine needle biopsy in hepatocellular carcinoma mouse model [Text] / E. Potapova, K. Kandurova, V. Shupletsov, E. Seryogina, V. Dremin, E. Zherebtsov, E. Alekseyev, A. Mamoshin, Yu. Ivanov, D. Panchenkov, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11363. – Art. 113630V.
88. Shupletsov, V. Tissue mimicking phantoms for fluorescence imaging [Text] / V. Shupletsov, K. Kandurova, D. Stavtsev, A. Stolbov, E. Potapova, V. Dremin, A. Vinokurov, K. Podmasteryev, **A. Dunaev** // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11457. – Art. 1145708.
89. Zherebtsov, E. Machine Learning Aided Photonic Diagnostic System for Minimally Invasive Optically Guided Surgery in the Hepatoduodenal Area [Text] / M. Zajnulina, K. Kandurova, E. Potapova, V. Dremin, A. Mamoshin, S. Sokolovski, **A. Dunaev**, E.U. Rafailov // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10. – 873 (Q2, IF 3,110).

Монографии:

90. **Дунаев, А.В.** Физико-технические основы низкоинтенсивной лазерной терапии [Текст] / **А.В. Дунаев**. – Lambert Academic Publishing (ISBN 978-3-8484-1368-3), 2012. – 286 с.
91. Жеребцова, А.И. Неинвазивная диагностика функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей: монография [Текст] / А.И. Жеребцова, Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев**, К.В. Подмастерьев. – Орел: ОГУ имени И.С. Тургенева, 2016. – 181 с.
92. Жеребцов, Е.А. Флуоресцентная диагностика митохондриальной функции в эпителиальных тканях in vivo: монография [Текст] / Е.А. Жеребцов, В.В. Дремин, А.И. Жеребцова, Е.В. Потاپова, **А.В. Дунаев**. – Орел: ОГУ имени И.С. Тургенева, 2018. – 107 с.
93. Potapova, E. Multimodal Optical Diagnostic in Minimally Invasive Surgery [Text] / E. Potapova,

V. Dremin, E. Zherebtsov, A. Mamoshin, **A. Dunaev** // Multimodal Optical Diagnostics of Cancer. – Springer International Publishing, 2020. – P. 397-424.

Патенты и свидетельства о госрегистрации программ:

94. Патент 2214844 Российская Федерация, МПК 7 А 61N 5/067 А. Лазерное терапевтическое устройство / С.Ф. Корндорф, **А.В. Дунаев**; заявл. 27.02.2002; опубл. 27.10.2003 Бюл. № 30.
95. Патент 2228209 Российская Федерация, МПК А61N 5/067. Способ контроля поглощенной дозы при низкоинтенсивной лазерной терапии / С.Ф. Корндорф, **А.В. Дунаев**; заявл. 06.06.2002; опубл. 10.05.2004 Бюл. № 13.
96. Патент 2474379 Российская Федерация, МПК А61В5/01, А61В8/06. Способ диагностики функционального состояния системы микроциркуляции крови при вибрационной болезни / **А.В. Дунаев**, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова, Д.А. Рогаткин, Л.И. Дмитрук; заявл. 04.05.2011; опубл. 10.02.2013, Бюл. № 4.
97. Патент № 2489963 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Устройство для метрологического контроля состояния приборов лазерной доплеровской флоуметрии / Е.А. Жеребцов, **А.В. Дунаев**, Д.А. Рогаткин; заявл. 23.09.2011; опубл. 27.03.2013, Бюл. № 9.
98. Патент № 2503407 Российская Федерация, МПК А61В 5/026. Устройство для диагностики функционального состояния периферических сосудов / **А.В. Дунаев**, Е.А. Жеребцов, А.И. Егорова, Д.А. Рогаткин; заявл. 22.12.2011; опубл. 10.01.2014, Бюл. №1.
99. Патент № 2582764 Российская Федерация, МПК А61В 5/026, А61В 5/1455. Способ диагностики склонности к ангиоспазму периферического сосудистого русла / И.Н. Новикова, **А.В. Дунаев**, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров; заявл. 11.03.2015; опубл. 27.04.2016, Бюл. № 12.
100. Дрёмин, В.В. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2017618099. Программа для моделирования спектров флуоресценции биологических тканей / В.В. Дрёмин, **А.В. Дунаев**, М.: РосПатент; Заявитель и правообладатель: Дрёмин В.В. № 2017614797; заявлено 25.05.2017; дата регистрации 21.07.2017.
101. Патент № 2663938 Российская Федерация, СПК А61В 5/02. Устройство для оптической диагностики кровоснабжения и жизнеобеспечения биологических тканей / В.В. Дрёмин, И.Н. Маковик, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, Е.В. Жарких, Е.В. Потапова, **А.В. Дунаев**; заявл. 25.05.2017; опубл. 13.08.2018, Бюл. № 23.
102. Патент № 2688811 Российская Федерация, МПК А61В 5/1455. Способ диагностики микроциркуляторно-тканевых нарушений в стопах пациентов с сахарным диабетом / В.В. Дрёмин, Е.В. Потапова, Е.В. Жарких, И.Н. Маковик, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, **А.В. Дунаев**; заявл. 15.11.2017; опубл. 15.05.2019 Бюл. № 14.
103. Патент № 2709830 Российская Федерация, МПК А61В 6/00, G01N 21/47. Устройство флуоресцентно-отражательной спектроскопии для диагностики очаговых и диффузных новообразований при проведении тонкоигольной пункционно-аспирационной биопсии / Мамошин А.В., Потапова Е.В., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А., Кандурова К.Ю., **Дунаев А.В.** – заявл. 21.12.2018; опубл. 23.12.2019 Бюл. № 36.
104. **Дунаев А.В.** Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2020616386. Программный модуль для регистрации и сохранения данных флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения / Дунаев А.В., М.: РосПатент; – заявл. 01.06.2020; опубл. 17.06.2020.

Подписано в печать __. __. 2021 г.
 Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 2.
 Тираж 100 экз. Заказ № __.

 Отпечатано с готового оригинал-макета на полиграфической базе
 ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»
 302026 г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.