

На правах рукописи



**БРЯНСКАЯ Екатерина Олеговна**

**МЕТОД И УСТРОЙСТВО ЦИФРОВОЙ ДИАФНОСКОПИИ ДЛЯ  
ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫХ ПАЗУХ**

Специальность 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения  
(технические науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата технических наук

Орёл – 2023

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

#### **Научный**

**руководитель:** Дунаев Андрей Валерьевич  
доктор технических наук, доцент

#### **Официальные**

**оппоненты:** Братченко Иван Алексеевич  
доктор физико-математических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева», доцент кафедры лазерных и биотехнических систем (г. Самара)

**Волынский Максим Александрович**  
кандидат технических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», доцент физико-технического мегафакультета (г. Санкт-Петербург)

#### **Ведущая**

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

Защита состоится «6» октября 2023 года в 11<sup>00</sup> часов на заседании объединённого диссертационного совета 99.2.029.03, созданного на базе Юго-Западного государственного университета, Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, Белгородского государственного национального исследовательского университета, по адресу: 305000, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Юго-Западного государственного университета и на сайте <https://swsu.ru/upload/iblock/8f8/3ly68vjfounzqiq7asctwc7idhz1vqn/Dissertatsiya-Bryanskaya-E.O.pdf>

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного  
совета 99.2.029.03

Милостная Наталья Анатольевна

### **Актуальность работы.**

Диагностика патологий верхнечелюстных пазух (ВЧП) является актуальной задачей в клинической практике отоларингологов. Согласно статистике, ежегодно 20% людей в мире страдают заболеваниями пазух носа, это более 10 млн человек в России. При этом за последние десятилетия заболеваемость ВЧП увеличилась почти в 3 раза. В связи с тем, что заболевания ВЧП затрагивают в том числе трудоспособную часть населения, государство тратит на лечение таких больных порядка 60 млрд рублей в год. В связи с этим разработка экономически доступного диагностического инструмента для диагностики заболеваний ВЧП является важной и актуальной задачей.

На сегодняшний день диагностика патологий ВЧП в отоларингологии проводится с применением различных методов. Осмотр врача, а также стандартные методы диагностики в виде назальной эндоскопии и ультразвукового исследования (УЗИ) в связи с высокими требованиями к квалификации ЛОР-врача имеют ограничения в клинической практике. Так, высокая вероятность ложноположительных диагнозов данных методов характеризуется низкими значениями показателя чувствительности и специфичности (0,21-0,69 и 0,66-0,80 для назальной эндоскопии, 0,32-0,64 и 0,53-0,95 для УЗИ). Применение рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) в носогубной проекции ограничено наличием лучевой нагрузки на пациента, сложностью и высокой стоимостью применяемого оборудования. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) также имеет ряд противопоказаний (например, наличие имплантов, протезов и ожирение) и характеризуется высокой стоимостью и временными затратами. Таким образом, на сегодняшний день актуальной задачей является разработка экономически доступного и безопасного метода диагностики патологий ВЧП в учреждениях первичной медицинской помощи, позволяющего повысить качество диагностики на ранних стадиях развития патологии с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата.

### **Степень разработанности темы исследования.**

В настоящее время разрабатывается множество методов оптической диагностики, характеризующихся своей неинвазивностью, безопасностью и простотой. Одним из таких методов, позволяющих визуализировать патологии ВЧП (воспалительный процесс, кистозное образование и опухолевая ткань), является метод диафаноскопии, основанный на принципе трансиллюминации (просвечивании) области исследования зондирующим излучением. В сравнении с рассмотренными ранее методами диафаноскопия позволяет исключить вышеуказанные недостатки (в первую очередь наличие лучевой нагрузки). Наряду с назальной эндоскопией и УЗИ диафаноскопия рассматривается как экономически доступный метод диагностики.

Технология диафаноскопии до настоящего времени разрабатывалась многими учёными (например, Б.Л. Аракелян, А.Г. Волков, М.С. Плужников, А.С. Лапченко, Ю.А. Меняев, В.В. Скоробогатов, О. Минэ, U. Zubarilo, К.К.

Грошков, И.В. Власов, Р.И. Синельников и др.), однако существенным недостатком оставалась субъективность результатов диагностики. При традиционном подходе врач зрительно сравнивает левую и правую пазуху и делает выводы о наличии патологии, при этом отсутствуют клинически обоснованные классифицирующие признаки и модель классификации для количественной оценки состояния ВЧП. Медико-техническое усовершенствование метода диафаноскопии позволяет разработать цифровую технологию, которая может быть применена в телемедицине для исследования пациентов в удалённых регионах. Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день важной задачей для развития метода цифровой диафаноскопии является разработка модели классификации на основе обоснованных диагностических критериев для выявления патологий ВЧП.

**Объектом исследования** являются неинвазивные оптические методы диагностики патологий ВЧП.

**Предметом исследования** являются метод цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП, учитывающий пол и анатомические особенности пациентов, изменение оптических характеристик исследуемой области при наличии патологии, модель классификации, позволяющая выявлять наличие патологии ВЧП согласно диагностическим критериям, а также устройство цифровой диафаноскопии с обоснованными специализированными медико-техническими требованиями (МТТ).

**Целью** является повышение качества диагностики патологий ВЧП с помощью разработки метода и устройства цифровой диафаноскопии, позволяющих выявлять патологии ВЧП с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата по сравнению с традиционно применяемыми экономически доступными методами диагностики, а также расширить доступность диагностики за счёт удобства применения и уменьшения длительности исследования.

**Задачами** исследования являются:

- 1) Обзор и анализ существующих патологий ВЧП, а также инструментальных методов их диагностики;
- 2) Разработка специализированных медико-технических требований, основанных на численной модели распространения оптического излучения в тканях ВЧП с учётом пола, анатомических особенностей пациентов и оптических характеристик исследуемой области, а также их изменений при наличии или отсутствии патологий;
- 3) Разработка устройства цифровой диафаноскопии с возможностью регистрации диафанограмм для выявления патологий ВЧП и его апробация с привлечением условно здоровых добровольцев и пациентов с патологиями ВЧП в условиях лечебно-профилактического учреждения;
- 4) Проведение экспериментальных исследований в клинических условиях на пациентах оториноларингологического отделения и условно здоровых добровольцах для поиска новых диагностических критериев;

5) Разработка модели классификации для диагностики патологий ВЧП;

6) Разработка метода диагностики патологий ВЧП, базирующегося на применении устройства цифровой диафаноскопии, разработанной модели классификации и выявленных диагностических критериях;

7) Разработка биотехнической системы (БТС) цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП и рекомендаций по дальнейшему расширению функциональных возможностей разработанного метода и устройства цифровой диафаноскопии для выявления патологий ВЧП.

**Методы исследования.** Результаты работы получены на основе прикладной математической статистики, экспертного оценивания, метода численного моделирования Монте-Карло (МК), методов клинических исследований.

**Научная новизна** работы заключается в том, что при решении задач выявления патологий ВЧП предложены:

1) Модель распространения оптического излучения в тканях ВЧП, *базирующаяся* на применении численного метода Монте-Карло, заключающегося в многократном моделировании случайных траекторий фотонов в тканях ВЧП, *отличающаяся* учётом пола исследуемого, многослойной структуры биотканей ВЧП, определяемой анатомическими особенностями области исследования (структура кожи, толщины костной ткани лицевого черепа, размеры пазух и их асимметрии) и их изменениями при наличии патологии в ВЧП, и *позволяющая* обосновать специализированные медико-технические требования к устройству цифровой диафаноскопии (длины волн и оптические мощности зондирования), обеспечивающие соответствие требованиям безопасности при необходимом уровне сигнала на детекторе камеры для регистрации диафаногамм;

2) Устройство цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП, *включающее* светодиодный аппликатор анатомической формы, помещаемый в ротовую полость исследуемого, для трансиллюминации тканей ВЧП с длинами волн 650 нм и 850 нм, блок управления светодиодным аппликатором, КМОП-камеру для регистрации диафаногамм, имеющую максимальную световую чувствительность в выбранном спектральном диапазоне, блок регулировки значения оптической мощности от 25 мВт до 85 мВт на основе пола и анатомических особенностей исследуемых, а также персональный компьютер со специализированным программным обеспечением для псевдоокрашивания зарегистрированных диафаногамм, *позволяющее* рассчитать новые диагностические критерии для выявления патологий ВЧП с повышенным качеством диагностики, уменьшая влияние субъективности и квалификации врача на достоверность диагноза;

3) Модель классификации диафаногамм для выявления патологий ВЧП, *базирующаяся* на количественном анализе величины параметра интенсивности, построенного по радиометрическому принципу на основании пространственного распределения интенсивности излучения, детектируемого

камерой после поглощения слоями биотканей и патологиями ВЧП, и коэффициента асимметрии, вычисляемого в виде корреляции между пространственным распределением интенсивности в левой и правой частях диафаногаммы относительно центральной линии, *отличающаяся* улучшенными показателями чувствительности и специфичности классификации состояния ВЧП на классы отсутствия или наличия патологии в сравнении с традиционно применяемыми экономически доступными методами диагностики;

4) Метод цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП, *базирующийся* на зондировании тканей ВЧП низкоинтенсивным излучением путём размещения в ротовой полости исследуемого светодиодного аппликатора разработанного устройства цифровой диафаноскопии, удовлетворяющего обоснованным специализированным медико-техническим требованиям, закреплении лица исследуемого в блоке позиционирования под защитным от внешнего освещения экраном с регистрацией диафаногамм с помощью камеры, их последующим количественным анализом, и применением предложенной модели классификации, *отличающийся* меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и сокращённой длительностью исследования (до 5 мин) в сравнении с традиционно применяемыми методами бюджетной диагностики (назальная эндоскопия, УЗИ).

**Теоретическая значимость работы** состоит в том, что предложен новый метод диагностики патологий ВЧП, базирующийся на применении цифровой диафаноскопии, проведённом численном моделировании распространения оптического излучения через ткани ВЧП методом МК с учётом пола и анатомических особенностей исследуемых, наличия или отсутствия патологии в ВЧП, а также на разработанной модели классификации и выявленных диагностических критериях.

**Практическая значимость** работы состоит в следующем:

1) разработано устройство цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП с обоснованными специализированными медико-техническими требованиями, обеспечивающими соответствие требованиям безопасности и достаточно высокий уровень сигнала на детекторе камеры, реализующее регистрацию диафаногамм ВЧП и их классификацию на классы отсутствия или наличия патологии. Разработанное устройство может быть применено для скрининг-диагностики населения, а также в телемедицине для обследования населения удалённых регионов;

2) проведена апробация метода цифровой диафаноскопии в клинических условиях оториноларингологического отделения больницы для выявления нарушений состояния ВЧП в группе пациентов с патологиями и в группе условно здоровых добровольцев, подтверждающая преимущество применения предлагаемого метода по сравнению с традиционными экономически доступными методами диагностики.

Результаты диссертационного исследования применены в медицинских учреждениях – в оториноларингологическом отделении Клинического центра челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии Университетской клиники Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (г. Москва) и в клинике «Медискан» (ООО «Диагностический медицинский центр», г. Орёл), внедрены в art photonics GmbH (Берлин, Германия), а также в учебный процесс ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» (г. Орёл) при подготовке магистров по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» (направленность «Фотоника и электроника в медико-биологической практике») и специалистов по направлению 31.05.01 «Лечебное дело» (направленность «Лечебное дело»). Опубликовано учебное пособие Основы медицинской биофотоники. – Орёл: ОГУ имени И.С. Тургенева, 2022. – 195 с. Все результаты, полученные соискателем, применены при выполнении научных исследований по темам: «Разработка технологии диагностики патологий околоносовых пазух на основе визуализации и анализа картины рассеяния низкоинтенсивного излучения» (грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных-кандидатов наук № МК-2634.2019, 2019-2020 гг.); «Разработка технологии цифровой диафаноскопии для скрининг-диагностики патологий околоносовых пазух» (грант Фонда содействия инновациям по программе УМНИК № 61468, 2020-2022 гг.); «Клинико-экспериментальное обоснование технологии цифровой диафаноскопии для диагностики патологий верхнечелюстных пазух» (грант РФФИ Аспиранты № 20-32-90147, 2020-2022 гг.); «Разработка технологии цифровой диафаноскопии для диагностики воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух» (грант Фонда содействия инновациям по программе СТАРТ-ЦТ № 353ГС1ЦТС10-D5/80270, 2022-2023 гг.); «Митохондрии как мишени в механизме нейродегенеративных заболеваний» (грант 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, 2019-2021 гг.; № 075-15-2022-1095, 2022-2023 гг.).

**Личный вклад автора** заключается в проведении обзора текущего состояния вопросов диагностики патологий ВЧП, разработке математических моделей, планировании и проведении экспериментальных исследований, разработке аппаратных и программных средств экспериментальных макетов предложенных устройств, формулировке требований и разработке метода цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП на основании проведённой аналитической работы и математического моделирования.

**Положения, выносимые на защиту:**

1) Модель распространения оптического излучения в тканях ВЧП на основе численного метода Монте-Карло для обоснования

специализированных медико-технических требований к устройству цифровой диафаноскопии позволяет учесть многослойную структуру и оптические характеристики тканей ВЧП с учётом их изменений при наличии патологии и анатомических особенностей у исследуемых мужского и женского пола;

2) Устройство цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП с длинами волн зондирования 650 и 850 нм, состоящее из последовательно соединённых светодиодного аппликатора, блоков регулировки мощности, драйвера и питания, КМОП-камеры с объективом, позволяет вычислять новые диагностические критерии для выявления патологий ВЧП с повышенным качеством диагностики и сниженным влиянием субъективности и квалификации врача на достоверность диагноза;

3) Модель классификации диафаногамм для выявления патологий ВЧП, основанная на линейном дискриминантном анализе диагностических критериев, позволяет улучшить показатели чувствительности и специфичности в сравнении с традиционно применяемыми экономически доступными методами диагностики;

4) Метод цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП на основе закрепления лица исследуемого в блоке позиционирования под защитным от внешнего освещения экраном, зондирования тканей ВЧП низкоинтенсивным излучением с помощью светодиодного аппликатора, регистрации диафаногамм с помощью КМОП-камеры и их количественным анализом с применением предложенной модели классификации, позволяет уменьшить вероятность ложноотрицательного результата (до менее 0,1) и сократить длительность исследования (до 5 мин) в сравнении с традиционно применяемыми методами бюджетной диагностики.

#### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Апробация результатов диссертационной работы проводилась на базе оториноларингологического отделения Клинического центра челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии Университетской клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва) и в клинике «Медискан» (ООО «Диагностический медицинский центр», г. Орёл).

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на 19 международных и 8 всероссийских конференциях, в том числе: Международная школа по биофотонике «São Paulo School of Advanced Science on Modern Topics in Biophotonics» (2019 – Сан Карлос, Бразилия), Международная конференция Saratov Fall Meeting (2019-2022 – Саратов, Россия), Международная конференция European Conferences on Biomedical Optics (2019, 2021, 2023 – Мюнхен, Германия), Всероссийский конгресс молодых учёных (2019-2021 – Санкт-Петербург, Россия), Международная конференция Photonics Europe (2020 – Страсбург, Франция), Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ» (2020, 2022 – Владимир-Суздаль, Россия), Всероссийская научно-техническая конференция молодых учёных и специалистов «Биотехнические, медицинские, экологические системы и робототехнические комплексы»



(2018-2020, 2022 – Рязань, Россия), Международная научно-техническая конференция «Современные технологии в задачах управления, автоматике и обработки информации» (2019, 2021–Алушта, Россия), Научно-практическая конференция с международным участием посвященная 35-летию ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России» «Лазеры в медицине» (2021, 2023 – Москва, Россия), XX съезд оториноларингологов России с международным участием (2021 – Москва, Россия), XX Международная конференция «Laser Optics (ICLO 2022)» (2022 – Санкт-Петербург, Россия), IX Международный промышленный форум «Территория NDT» «Неразрушающий контроль испытания. Диагностика» (2022 – Москва, Россия), VII Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего – наука молодых» (2022 – Новосибирск, Россия), Семинар «Современные тренды в биофотонике 2023» (2023 – Нижний Новгород, Россия).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 24 работы, из которых 5 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 9 статей, индексируемых в БД Web of Science/Scopus (1 статья в журнале Q1). Получены 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

**Структура и объем диссертационной работы.** Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованных источников из 198 наименований. Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста, содержит 99 рисунков, 30 таблиц.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** раскрыта актуальность темы диссертационной работы, поставлены цели и задачи исследования, научная новизна и положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** представлен обзор и анализ анатомического строения ВЧП, классификация патологий ВЧП, детально рассмотрены традиционные подходы к диагностике патологий ВЧП и сформулированы основные требования, предъявляемые к методам диагностики. По результатам проведенной экспертной оценки (с привлечением практикующих ЛОР-врачей) и анализа литературных данных показано, что вероятность ложноотрицательного результата инструментальной диагностики ВЧП на сегодняшний день достаточно высока, и составляет более 0,3, в то время как максимально допустимый уровень вероятности желателен менее 0,2. Таким образом, обоснована актуальность разработки метода, позволяющего неинвазивно и безопасно проводить скрининг-диагностику состояния ВЧП, а также оценку эффективности проводимого лечения. Показана перспективность применения для поставленной цели метода цифровой диафаноскопии, основанного на просвечивании тканей ВЧП низкоинтенсивным излучением в красном и ближнем инфракрасном диапазоне (650 нм и 850 нм), с последующей регистрацией картин рассеяния света (диафаногамм) с помощью КМОП-камеры и их псевдоокрашивании.

**Вторая глава** посвящена проведению численного моделирования методом МК величины ослабления оптического излучения при его прохождении через ткани ВЧП с различным типом патологии с целью обоснования специализированных МТТ к устройству цифровой диафаноскопии. Схема разработанной 3D модели тканей ВЧП, состоящей из 8 основных слоёв биоткани и дополнительного слоя в виде патологии ВЧП (кистозная жидкость, опухоль, гнойное содержимое) представлена на рисунке 1а. Моделирование проводилось в программной среде TracePro (Lambda Software), при этом максимально разрешаемое количество моделируемых фотонов составляло  $10^6$ . Учтены различные анатомические особенности слоёв биоткани (различия в размерах пазухи, толщинах слизистой оболочки ВЧП и гиподермы у мужчин и женщин) в соответствии с известными литературными данными. Литературный анализ оптических характеристик (коэффициентов поглощения  $\mu_a$  и рассеяния  $\mu_s$ ) слоёв биоткани и патологий ВЧП показал, что перспективным видится применение длин волн зондирования 650 нм и 850 нм.

Кроме того, проведено экспериментальное исследование оптических характеристик гнойного содержимого ВЧП с помощью спектрофотометрического комплекса Shimadzu UV 2600 (Япония) с модулем интегральной сферы на 4 образцах пациентов с гнойными патологиями ЛОР-отделения Орловской областной клинической больницы (г. Орёл). Анализ результатов показал, что максимальное поглощение гнойного содержимого наблюдается на длинах волн 600 нм (объясняется наличием в образцах фракций крови) и 980 нм (объясняется наличием большого количества жидкостной составляющей).

Проведено численное моделирование распространения зондирующего излучения через ткани ВЧП с патологиями, показавшее, что для визуализации патологий ВЧП наиболее обоснованными являются длины волн 650 нм и 850 нм, тогда как на длине волны 980 нм на поглощение излучения влияет не только наличие гнойного содержимого, но и жидкости в тканях ВЧП.

На рисунке 1 представлены результаты проведённого моделирования распространения зондирующего излучения (путь фотонов через биологическую ткань и карта освещённости) при толщине подкожной клетчатки (гиподермы), равной 1,5 мм для женщин при следующих состояниях тканей ВЧП – без патологии (рисунок 1б), с кистозной жидкостью (рисунок 1в) и с опухолью (рисунок 1г).

Полученные результаты (рисунок 2) показали, что снижение интенсивности излучения имеет более выраженный характер, когда патология в тканях ВЧП исследуется в ИК-диапазоне (850 нм), что может быть объяснено высокими поглощающими свойствами патологических тканей на выбранной длине волны в виду наличия в них жидкости.

С целью оценки влияния значений оптической мощности светодиодного аппликатора, проведено дополнительное численное моделирование с установлением различных значений оптической мощности зондирования для мужчин и женщин ввиду разницы в анатомическом строении тканей ВЧП.

Выбор значений оптической мощности осуществлялся в соответствии с возможностями ранее разработанного регулятора яркости светодиодов цифрового диафаноскопа – для женщин 35/40 мВт (650 нм) и 25/65 мВт (850 нм), для мужчин 55/60 мВт (650 нм), 80/85 мВт (850 нм). Анализ полученных результатов показал, что подобранные значения оптической мощности зондирования позволяют регистрировать схожие диафаногаммы для мужчин и женщин.

Таким образом, сформулированы следующие специализированные МТТ, предъявляемые к устройству цифровой диафаноскопии:

- длины волн зондирования – 650 нм и 850 нм;
- оптическая мощность зондирования для исследования тканей ВЧП у женщин – 35/40 мВт (650 нм) и 25/65 мВт (850 нм);
- оптическая мощность зондирования для исследования тканей ВЧП у мужчин – 55/60 мВт (650 нм) и 80/85 мВт (850 нм).

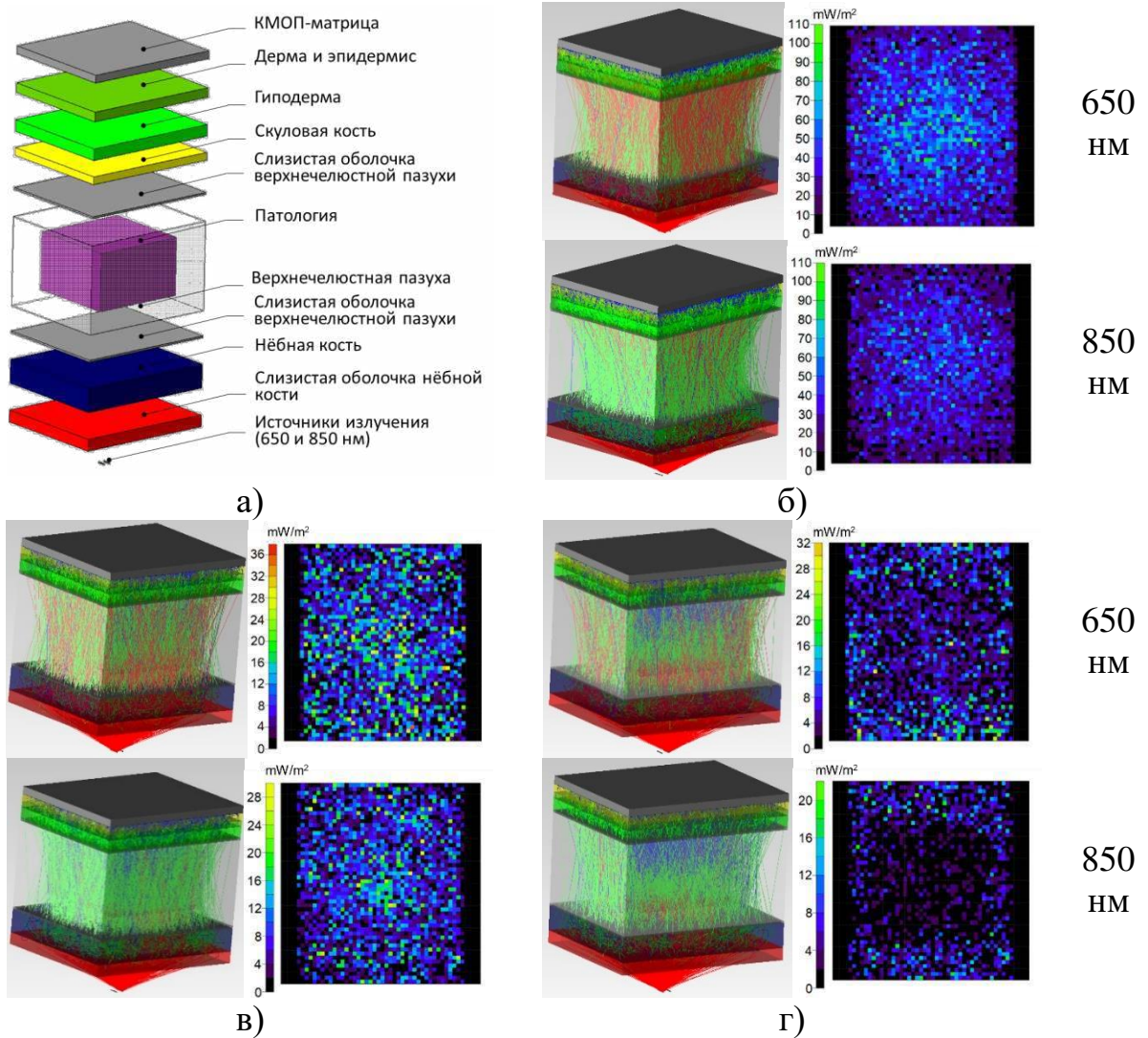


Рисунок 1 – Схема разработанной модели тканей ВЧП (а), результаты моделирования распространения зондирующего излучения через ткани ВЧП женщины без патологии (б), с кистозной жидкостью (в), с опухолью (г) для длин волн 650 нм и 850 нм

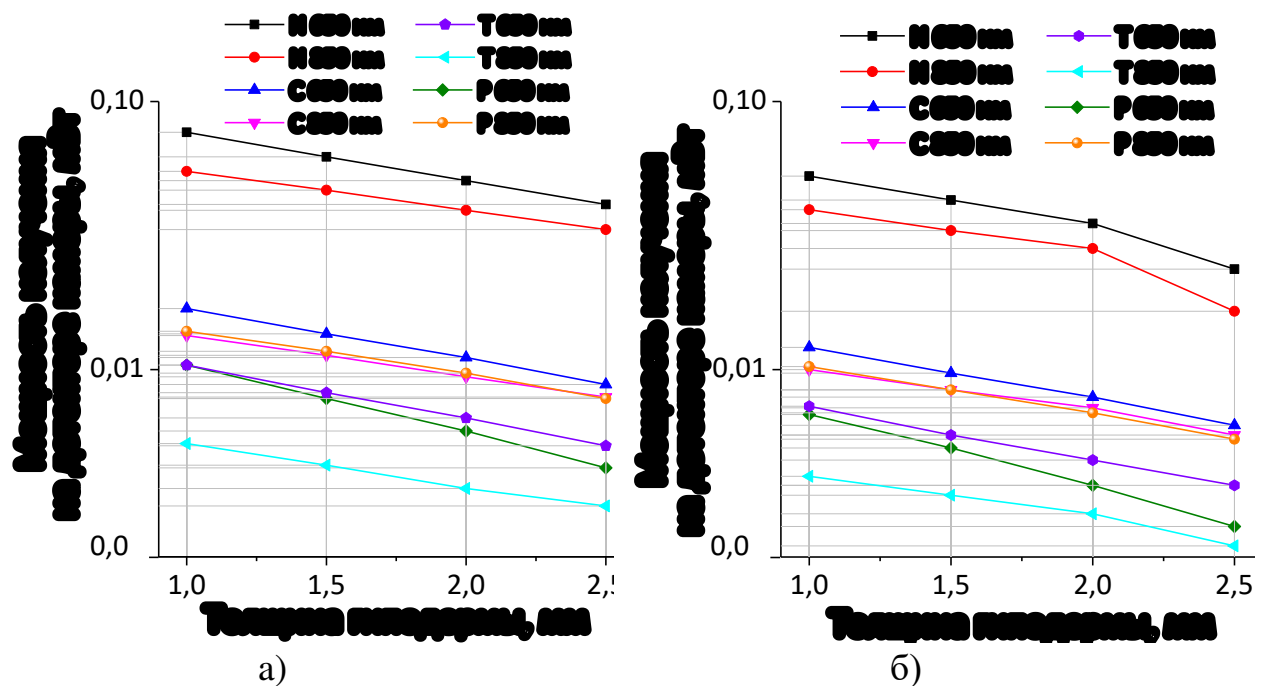


Рисунок 2 – Зависимость изменения суммарного потока (мощности) излучения, поступающего на детектор КМОП-камеры, от изменения толщины гиподермы и наличия патологии в тканях ВЧП у женщин (а) и мужчин (б) для длин волн 650 нм и 850 нм (обозначения: «N» для здоровых тканей, «С» для тканей с кистозной жидкостью, «Т» для тканей с опухолью, «Р» для тканей с гнойным содержимым)

С учётом обоснованных МТТ синтезирована функциональная схема устройства цифровой диафаноскопии для оптической диагностики патологий тканей ВЧП (рисунок 3), которая включает канал зондирования тканей ВЧП, измерительный канал, а также персональный компьютер (ПК).

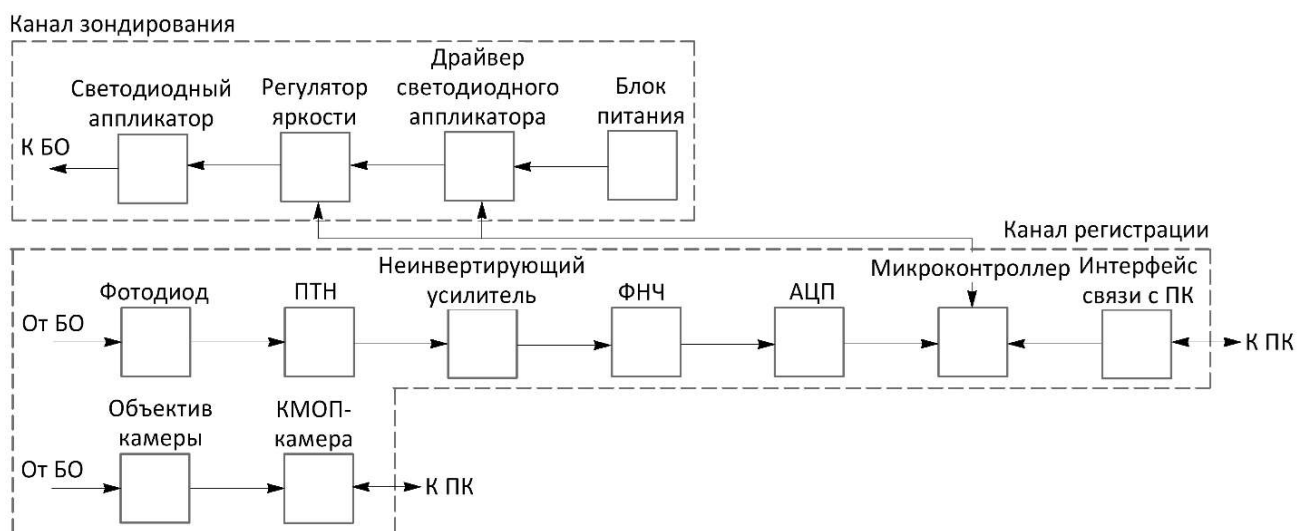


Рисунок 3 – Функциональная схема устройства цифровой диафаноскопии

На основе функциональной схемы спроектирована и собрана экспериментальная установка (рисунок 4а), включающая светодиодный аппликатор анатомической формы (рисунок 4б и 4в), КМОП-камеру, позволяющую визуализировать диафаногаммы размером  $N_x \times N_y$  ( $N_x = 1280$ ,  $N_y = 1024$ ), а также ПК, реализующий псевдоокрашивание зарегистрированных изображений, и защитный от внешнего освещения экран (рисунок 4г).

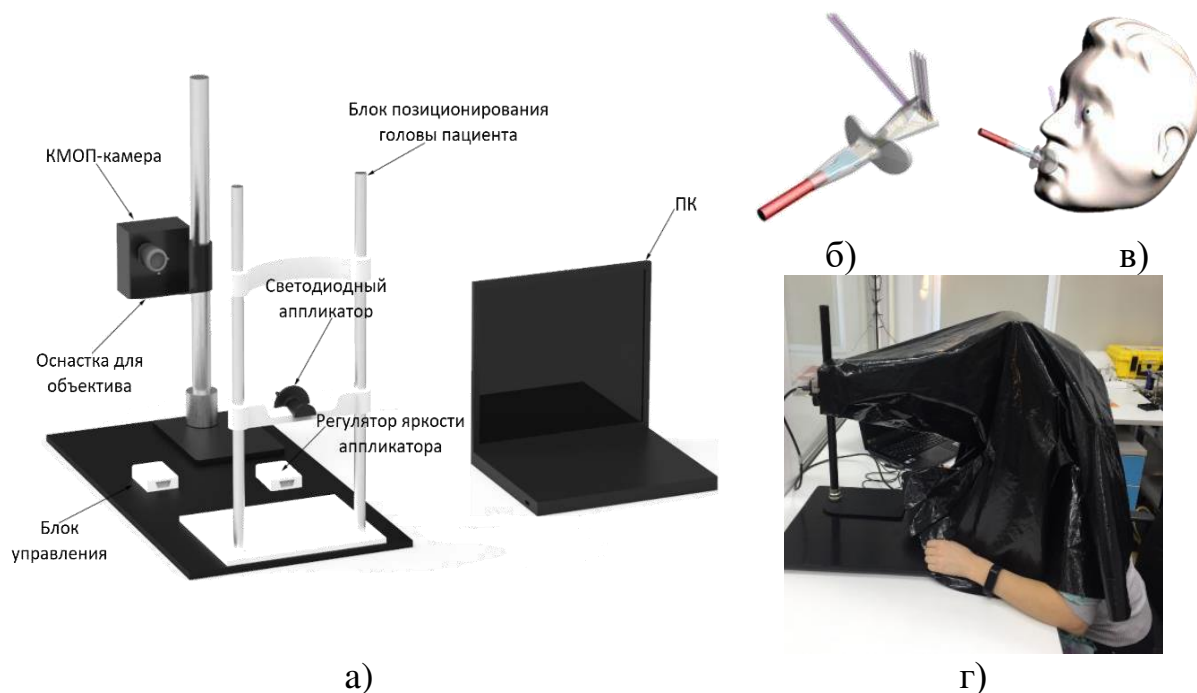


Рисунок 4 – Общий вид экспериментальной установки (а), светодиодный аппликатор (3D-модель) – рабочая часть (б) и положение светодиодного аппликатора во время измерения (в), расположение пациента под защитным экраном (г)

С целью уменьшения артефактов движения установка включает блок позиционирования головы пациента. Блок управления обеспечивает последовательное включение и выключение светодиодов на длинах волн 650 нм и 850 нм. Блок регулировки яркости аппликатора позволяет регулировать оптическую мощность излучения с учётом пола исследуемого. Специально разработанное программное обеспечение позволяет управлять работой устройства (выбор источника излучения и режима работы камеры), регистрировать диафаногаммы, а также осуществлять их качественную (визуализация) и количественную (псевдоокрашивание) обработку, которая заключается в преобразовании диафаногаммы  $D(x,y)$  в 8-битное изображение, в дальнейшем для удобства представленное в процентном масштабе  $I_n$ , в соответствии с формулой:

$$I_n = \frac{D(x,y) - \min_{x=1..N_x, y=1..N_y} D(x,y)}{\max_{x=1..N_x, y=1..N_y} D(x,y) - \min_{x=1..N_x, y=1..N_y} D(x,y)} \cdot 100\% . \quad (1)$$

Таким образом, псевдоокрашивание позволяет лучше визуализировать ткани ВЧП при наличии патологии за счёт зависимости степени поглощения света от наличия патологии в тканях ВЧП.

**Третья глава** посвящена экспериментальным исследованиям 49 условно здоровых добровольцев (13 мужчин, 36 женщин, средний возраст – 20 [18; 27] лет) и 42 пациентов с патологиями ВЧП (20 мужчин, 22 женщины, средний возраст – 49 [18; 74] лет) с помощью разработанного устройства цифровой диафаноскопии, а также количественной оценке зарегистрированных диафаногамм с целью дальнейшей бинарной классификации состояний тканей ВЧП (с наличием и отсутствием патологии). Исследования с участием пациентов проведены с подтверждением полученных результатов референтными методами (КТ и МРТ) в соответствии с разработанным протоколом на базе оториноларингологического отделения Клинического центра челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии Университетской клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва) и диагностического центра «Медискан» (г. Орёл).

После регистрации в базе данных программы, испытуемый располагается в сидячем положении. Предварительно продезинфицированный светодиодный аппликатор помещается в полость рта (рисунок 4в), голова исследуемого закрепляется в блоке позиционирования, а затем вместе с КМОП-камерой накрывается защитным экраном (рисунок 4г). В соответствии с обоснованными специализированными МТТ для диагностики пациентов женского пола значения оптической мощности устанавливаются равными 35 мВт (650 нм) и 65 мВт (850 нм), для диагностики пациентов мужского пола – 60 мВт (650 нм) и 85 мВт (850 нм), значение времени экспозиции камеры устанавливается равным 40 мс. Регистрация диафаногамм осуществляется с помощью КМОП-камеры, расположенной на расстоянии 45 см от лица исследуемого, закреплённого в блоке позиционирования. После непосредственной регистрации диафаногамм производится их псевдоокрашивание в соответствии с формулой (1).

На рисунке 5 представлены примеры исследования условно здорового добровольца (женщина, 24 года) и пациента с мицетомой в правой ВЧП (женщина, 46 лет). В норме ВЧП заполнены воздухом, соответственно, при исследовании условно здоровых добровольцев в здоровой ВЧП не наблюдалось поглощения света (рисунок 5 вверху). В приведённом примере для пациента (рисунок 5 внизу) зарегистрированная диафаногамма, а также результаты псевдоокрашивания, показывают затемнение в области правой ВЧП (белым кругом отмечена область ВЧП с патологией), что указывает на снижение прозрачности и, соответственно, на наличие патологии (левая пазуха в норме).

С целью дальнейшего построения модели классификации для разделения объектов исследования на два класса (здоровый и с наличием патологии) предложены количественные параметры зарегистрированных



диафаногрaмм: параметр интенсивности ( $ПИ$ ), и коэффициент асимметрии ( $КА$ ). Для расчёта  $ПИ$  на изображении вручную выбирается область ВЧП (область интереса ROI), в которой рассчитывается среднее значение интенсивности света в соответствии с формулой:

$$ПИ = \frac{\sum_{i=1..N} D_i}{N}. \quad (2)$$

где,  $N$  – количество пикселей в области ROI.

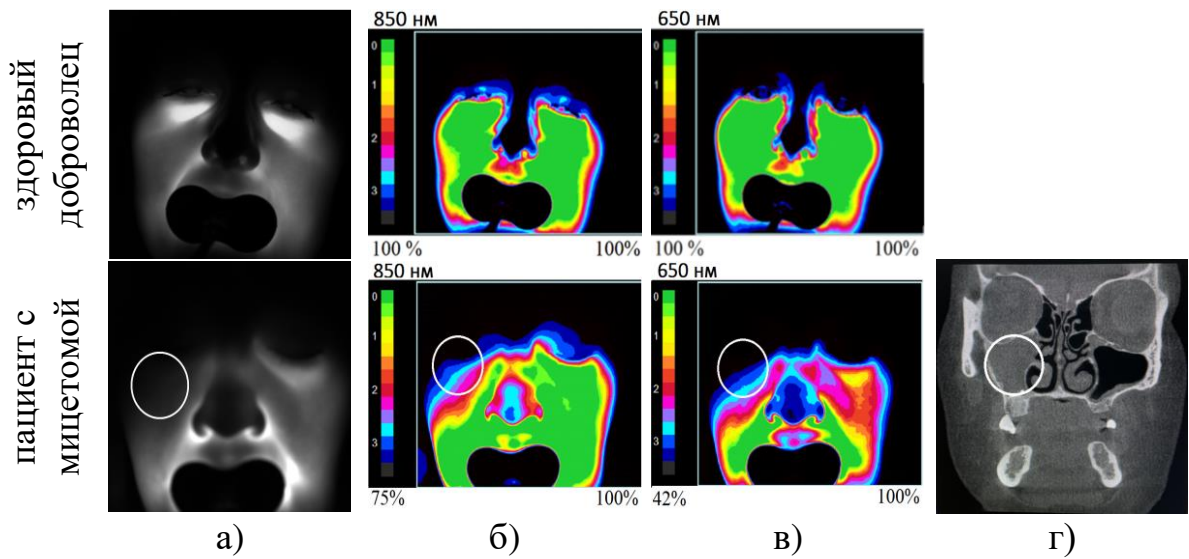


Рисунок 5 – Пример результата исследования условно здорового добровольца (вверху) и пациента с мицетомой правой ВЧП (внизу), где (а) зарегистрированные диафаногрaммы, (б) и (в) результаты псевдоокрашивания для длин волн зондирующего излучения 850 и 650 нм соответственно, (г) КТ верхней и нижней челюстей в корональной плоскости

Расчёт  $КА$  заключается в определении линии симметрии, повороте диафаногрaмм для обеспечения её вертикального положения и вычислении коэффициента корреляции между левой и правой частями лица в соответствии с формулой:

$$КА = \frac{\sum_m \sum_n (A_{m,n} - \bar{A}) \cdot (B_{N_x/2-m,n} - \bar{B})}{\sqrt{(\sum_m \sum_n (A_{m,n} - \bar{A})^2) \cdot (\sum_m \sum_n (B_{m,n} - \bar{B})^2)}}, \quad (3)$$

где,  $A_{m,n} = D(x = 1..N_x/2, y = 1..N_y)$  и  $B_{m,n} = D(x = N_x/2+1..N_x, y = 1..N_y)$  – интенсивности пикселей в левой и правой частях диафаногрaммы соответственно,  $\bar{A}$  и  $\bar{B}$  – средние интенсивности в левой и правой частях

диафаногаммы, соответственно,  $m$  и  $n$  – количество строк и столбцов пиксельной матрицы.

Анализ полученных данных по критерию Манна-Уитни выявил высокий уровень значимости статистических различий ( $p < 0,05$ ) для групп условно здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями ВЧП для предложенных количественных параметров диафаногамм (рисунок 6).

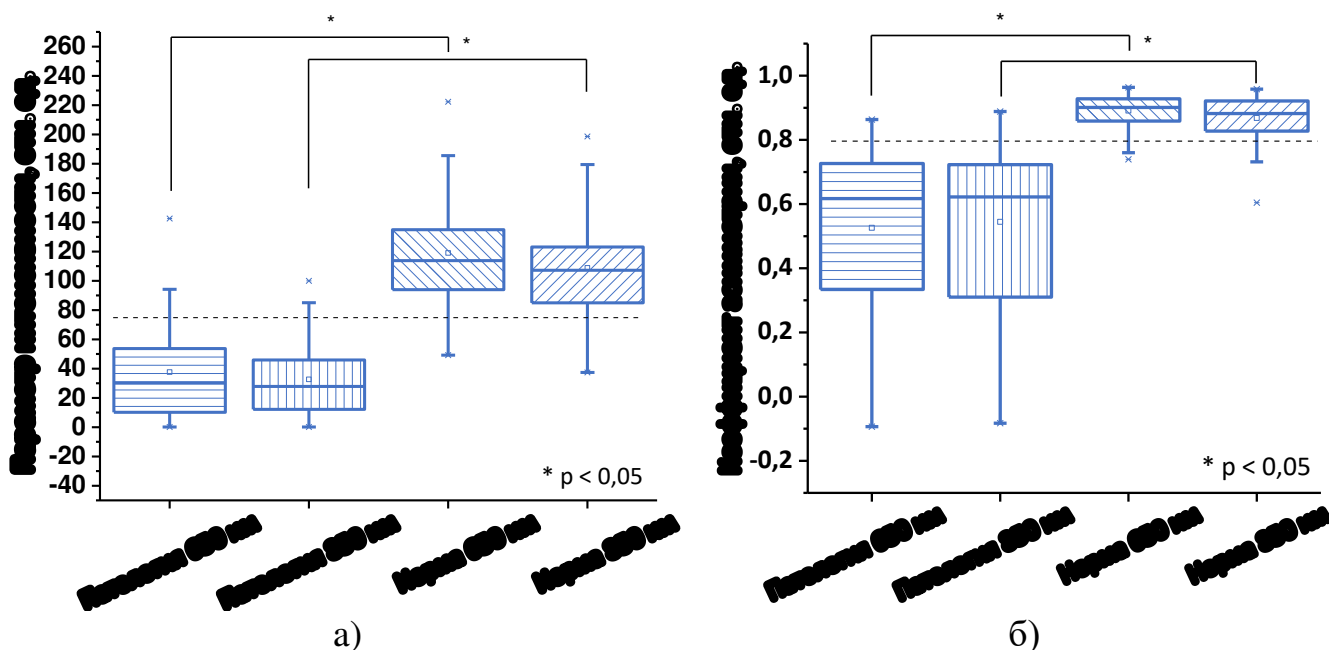


Рисунок 6 –  $PI$  (а) и  $KA$  (б) для длин волн зондирования 650 нм и 850 нм, рассчитанные по данным диафаноскопии для условно здоровых добровольцев и пациентов с подтверждёнными патологиями ВЧП

**Четвёртая глава** посвящена разработке модели классификации состояния тканей ВЧП, метода и обобщённой БТС цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП. Для разделения объектов исследования на два класса (здоровые и с наличием патологии) проведён сравнительный анализ двух подходов, а именно свёрточных нейронных сетей (СНС) и линейного дискриминантного анализа (ЛДА). Модель классификации на основе СНС имела в качестве входных данных набор зарегистрированных диафаногамм. Разделение на тестовые и обучающие выборки проводилось случайным образом в пропорции от 25% до 75%. Полученные результаты показали, что при регистрации диафаногамм на длине волны 650 нм чувствительность и специфичность метода составляют 0,91 и 0,92 соответственно, при регистрации на длине волны зондирования 850 нм – 0,82 и 0,92 соответственно.

Модель классификации, построенная на основе ЛДА, соответствующая наилучшим значениям чувствительности и специфичности (при длине волны зондирования 850 нм), имеет следующий вид:

$$f = (-0,07 \cdot PI) + (-7,26 \cdot KA) + 9,85, \quad (4)$$

где  $PI$  и  $KA$  – значения параметра интенсивности и коэффициента асимметрии соответственно.



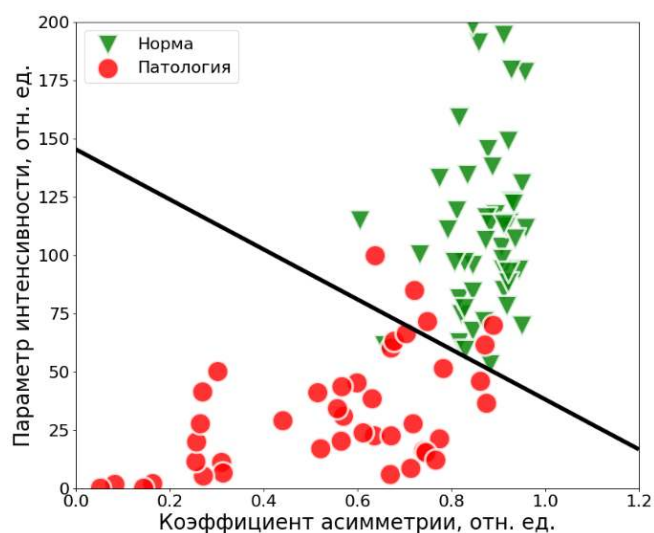


Рисунок 7 – Диаграмма рассеяния значений ПИ и КА с дискриминантной функцией

На рисунке 7 представлены результаты проведённого ЛДА в виде графика рассеяния экспериментальных данных, а также полученная дискриминантная функция, которая делит экспериментальные точки на две группы (здоровые добровольцы и пациенты с патологиями ВЧП). При этом чувствительность и специфичность метода составляют 0,88 и 0,98 соответственно (AUC=0,98).

Сравнение двух подходов к построению модели

классификации показало, что применение ЛДА значительно упрощает задачу и позволяет снизить вероятность ложноотрицательного результата по сравнению с традиционными подходами (например, назальной эндоскопией и УЗИ). Модель классификации позволила разработать алгоритм метода цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП (рисунок 8), который заключается в последовательности действий:

- 1) пациент располагается в положении сидя и производится дезинфекция светодиодного аппликатора, который затем помещается в ротовую полость исследуемого;
- 2) голова пациента помещается в блоке позиционирования под защитным от внешнего освещения экраном;
- 3) зондирование ВЧП с установлением значений оптической мощности 35 мВт (650 нм) и 65 мВт (850 нм) для диагностики пациентов женского пола, 60 мВт (650 нм) и 85 мВт (850 нм) для диагностики пациентов мужского пола;
- 4) регистрация диафаногамм и их псевдоокрашивание (формула 1);
- 5) расчёт ПИ (формула 2) и КА (формула 3);
- 6) с помощью решающего правила (формула 4) делается вывод о наличии или отсутствии патологии ВЧП.

Кроме того, проведена оценка возможности ранней диагностики состояния тканей ротовой полости путём обнаружения клеток с высокой интенсивностью автофлуоресценции ФАД (флавинадениндинуклеотид) в зелёно-синем спектре. Изучалась клеточная культура фибробластов кожи с применением лазерного сканирующего конфокального микроскопа ZEISS LSM 900 с системой Airyscan 2 (Carl Zeiss AG, Германия) при длине волны 488 нм. Полученные результаты показали перспективность применения предлагаемого подхода в качестве дополнительного канала флуоресцентной

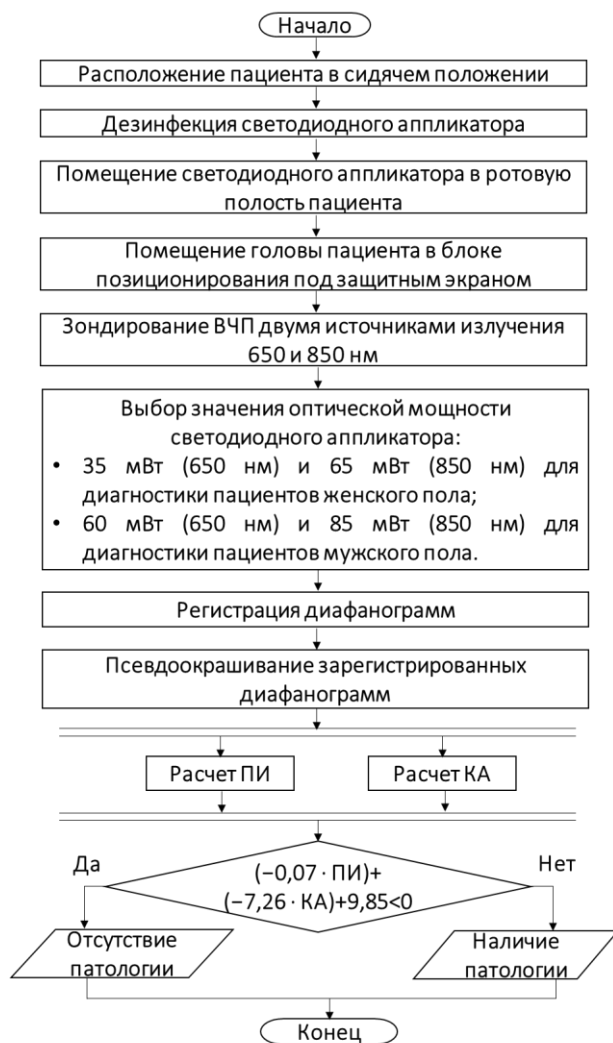


Рисунок 8 – Алгоритм метода цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП

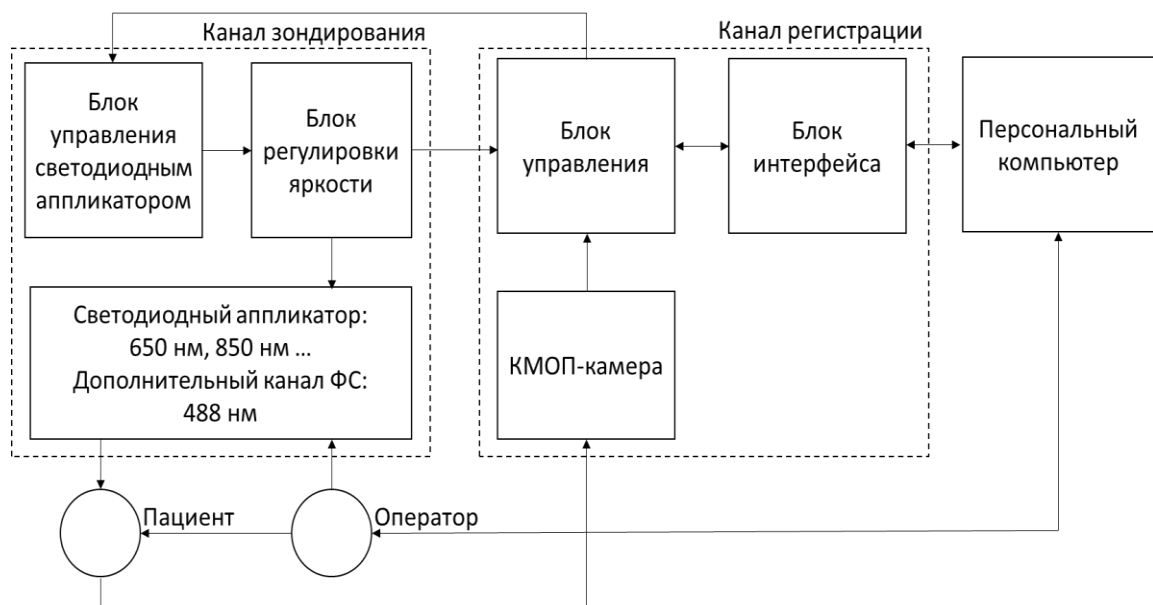


Рисунок 9 – BTS цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП

спектроскопии (ФС), при этом высокая интенсивность автофлуоресценции ФАД в зелёно-синем спектре может служить маркером, позволяющим осуществлять раннюю диагностику различных патологий тканей ротовой полости.

На основании разработанного метода и дополнительно проведённых исследований с учётом активно внедряемого в медицину мультимодального подхода, заключающегося в сочетанном применении нескольких неинвазивных технологий, синтезирована обобщённая БТС оптической диагностики для оценки состояния ВЧП (рисунок 9), включающая каналы зондирования (основной и дополнительный), каналы регистрации данных (основной и дополнительный), ПК, оператора и пациента.

**В заключении** сформулированы основные результаты диссертационной работы, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки направления.

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ**

Диссертационная работа посвящена решению научно-технической задачи разработки метода и устройства цифровой диафаноскопии для диагностики патологий ВЧП. В диссертационной работе получены следующие основные научные результаты:

1) Проведён анализ методов и устройств диагностики патологий ВЧП, изучены функции и строение ВЧП, а также рассмотрены основные патологические состояния.

2) Проведён литературный анализ анатомического строения ВЧП исследуемых разного пола, оптических характеристик слоёв биоткани исследуемой области и патологий ВЧП (кистозной жидкости и опухоли), а также экспериментальные исследования оптических характеристик гнойного содержимого, на основании которых проведено численное моделирование распространения оптического излучения через ткани ВЧП с учётом разницы анатомического строения исследуемых разного пола.

3) Сформированы специализированные МТТ, предъявляемые к устройству цифровой диафаноскопии, включающие длины волн зондирования – 650 нм и 850 нм, а также значения оптической мощности для зондирующего канала – для диагностики пациентов женского (35/40 мВт для 650 нм и 25/65 мВт для 850 нм) и мужского (55/60 мВт для 650 нм и 80/85 мВт для 850 нм) пола.

4) Разработано устройство цифровой диафаноскопии с учётом обоснованных специализированных МТТ, содержащее канал зондирования из последовательно соединённых светодиодного аппликатора, блока регулировки мощности, драйвера и блока питания, и канал регистрации из последовательно соединённых фотодиода, преобразователя ток-напряжение, неинвертирующего усилителя, фильтра нижних частот, аналого-цифрового преобразователя, микроконтроллера и интерфейса связи с персональным компьютером, а также объектива КМОП-камеры и защитного от внешнего освещения экрана.

5) Проведены клинические исследования с участием 49 условно здоровых добровольцев и 42 пациентов оториноларингологического профиля с подтверждением полученных результатов референтными методами диагностики (КТ и МРТ), которые показали чувствительность применения предлагаемого устройства для выявления патологий ВЧП за счёт визуализации снижения интенсивности зондирующего излучения в ВЧП с патологией.

6) Разработана модель классификации, позволяющая выявлять наличие патологии ВЧП и базирующаяся на линейном дискриминантном анализе параметра интенсивности и коэффициента асимметрии, рассчитанных для групп условно здоровых добровольцев и пациентов с патологиями ВЧП.

7) Разработан метод диагностики патологий ВЧП, базирующийся на применении цифровой диафаноскопии и разработанной модели классификации, позволяющий выявлять наличие патологии ВЧП с улучшенными показателями чувствительности и специфичности (0,88 и 0,98 соответственно) и сокращённой длительностью исследования (до 5 мин) в сравнении с традиционно применяемыми экономически доступными методами диагностики.

8) Разработана БТС диагностики патологий ВЧП с помощью цифровой диафаноскопии, реализующая предложенный метод.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Применение предлагаемого метода и устройства в условиях телемедицины, а также для скрининга населения. В целях разработки мультимодального подхода перспективно в разработанную технологию добавить дополнительный диагностический канал ФС для выявления патологических процессов в тканях ротовой полости на основе уровня автофлуоресценции в зелёно-синем спектре на основании проведённых предварительных экспериментальных исследований.

## **ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России**

1. **Брянская, Е.О.** Применение метода цифровой диафаноскопии для диагностики воспалительных заболеваний околоносовых пазух / **Е.О. Брянская, И.Н. Маковик, О.А. Бибикова, А.В. Дунаев, О. Минэ, У. Забарило, Е.Г. Феликсбергер, В.Г. Артюшенко** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2019. – Т.335, № 3. – С. 111-120.

2. **Брянская, Е.О.** Анализ влияния оптических свойств гнойного содержимого на результат диагностики в цифровой диафаноскопии [Текст] / **Е.О. Брянская** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2022. – Т. 352, № 2. – С. 160-167.

3. **Брянская, Е.О.** Возможности применения свёрточных нейронных сетей для классификации состояний верхнечелюстных пазух при цифровой диафаноскопии [Текст] / **Е.О. Брянская** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2022. – Т. 352, № 6 – С. 106-111.

4. **Дунаев, А.В.** Методы биомедицинской фотоники в решении задач диагностики [Текст] / **А.В. Дунаев, Е.В. Потапова, Ю.И. Локтионова, Е.О. Брянская, К.Ю. Кандурова, И.Н. Новикова** // *Медицинская техника.* – 2022. – Т. 5, № 335. – С. 27-31.

5. **Брянская, Е.О.** Метод и устройство цифровой диафаноскопии для диагностики патологий верхнечелюстных пазух [Текст] / **Е.О. Брянская, А.В. Дунаев** // *Медицинская техника.* – 2023. – №3. – С. 5-7.

### **Публикации в научных журналах и изданиях, индексируемых в наукометрических базах Scopus и Web of Science**

6. **Bryanskaya, E.O.** Diagnosis of inflammatory diseases of the paranasal sinuses using digital diaphanoscopy [Text] / **E.O. Bryanskaya, I.N. Makovik, A.G. Bukin, O.A. Bibikova, B.M. Shuraev, O. Minet, U. Zabarylo, A.V. Dunaev, V.G. Artyushenko** // *Proceedings of SPIE.* – 2019. – Vol. 11073. – P. 110731P.

7. **Bryanskaya, E.O.** Monte Carlo simulation of signals in digital diaphanoscopy of the maxillary sinuses [Text] / **E.O. Bryanskaya, R.Y. Gneushev, I.N. Makovik, V.V. Dremin,**

A.G. Bukin, O.A. Bibikova, B.M. Shuraev, O. Minet, U. Zabarylo, A.V. Dunaev, V.G. Artyushenko // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11457. – P. 114571K.

8. **Bryanskaya, E.O.** Optical Diagnostics of the Maxillary Sinuses by Digital Diaphanoscopy Technology [Text] / **E.O. Bryanskaya**, I.N. Novikova, V.V. Dremin, R.Y. Gneushev, O.A. Bibikova, A.V. Dunaev, V.G. Artyushenko // Diagnostics. – 2021, Vol. 77, Issue 1. – P. 77 (Q2, IF= 3,706).

9. **Bryanskaya, E.O.** Brightness controller optimization for the digital diaphanoscopy system [Text] / **E.O. Bryanskaya**, R.Y. Gneushev, I.N. Novikova, V.V. Dremin, A.V. Dunaev // Proceedings of SPIE. – 2021. – Vol. 11919. – P. 119191Z.

10. **Bryanskaya, E.O.** Simulation of the effect of purulent content of the maxillary sinuses on the transillumination signal [Text] / **E.O. Bryanskaya**, R.Y. Gneushev, I.N. Novikova, V.V. Dremin, A.V. Dunaev // Proceedings of SPIE. – 2021. – Vol. 11845. – P.118450U.

11. **Bryanskaya, E.O.** Digital diaphanoscopy in the diagnosis of maxillary sinus diseases for patients with different anatomical and gender features [Text] / **E.O. Bryanskaya**, I.N. Novikova, V.V. Dremin, Yu.O. Nikolaeva, V.G. Pil'nikov, A.V. Bakotina, A.Y. Ovchinnikov, D.N. Panchenkov, A.V. Baranov, V.G. Artyushenko, A.V. Dunaev // Proceedings of SPIE. – 2022. – Vol. 12192. – P. 121920A.

12. **Bryanskaya, E.O.** Digital diaphanoscopy data processing for differentiation of maxillary sinus pathologies [Text] / **E.O. Bryanskaya**, V.V. Dremin, I.N. Novikova, Yu.O. Nikolaeva, V.G. Pil'nikov, A.V. Bakotina, A.Y. Ovchinnikov, D.N. Panchenkov, A.V. Baranov, V.G. Artyushenko, A.V. Dunaev // International Conference Laser Optics (ICLO). – 2022. – pp. 1-1.

13. Dunaev, A.V. Biomedical Photonics Methods in Solving Diagnostic Tasks [Text] / A.V. Dunaev, E.V. Potapova, Yu.I. Loktionova, **E.O. Bryanskaya**, K.Yu. Kandurova, I.N. Novikova // Biomedical Engineering. – 2023. – Vol. 56, Issue 5. – P. 332-336 (Q3, IF = 3,903).

14. **Bryanskaya, E.O.** Digital diaphanoscopy of maxillary sinus pathologies supported by machine learning [Text] / **E.O. Bryanskaya**, V.V. Dremin, V.V. Shupletsov, A.V. Kornaeв, M.Yu. Kirillin, A.V. Bakotina, D.N. Panchenkov, K.V. Podmasteryev, V.G. Artyushenko, A.V. Dunaev // Journal of Biophotonics. – 2023. – e202300138 (Q1, IF = 3,39).

#### Научные работы в других изданиях

15. **Брянская, Е.О.** Оценка уровня сигнала методом Монте-Карло при цифровой диафаноскопии верхнечелюстных пазух носа [Текст] / **Е.О. Брянская**, Р.Ю. Гнеушев, А.Г. Букин, В.В. Дрёмин, И.Н. Маковик // Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации. – 2019. – С. 173-174.

16. **Брянская, Е.О.** Устройство для диагностики патологий околоносовых пазух на основе визуализации и анализа картины рассеяния низкоинтенсивного излучения [Текст] / **Е.О. Брянская**, Р.Ю. Гнеушев, И.Н. Маковик, В.В. Дрёмин, О.А. Бибилова, Б.М. Шураев, А.В. Дунаев, В.Г. Артюшенко // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020. – 2020. – Т.2. – С.153-157.

17. **Брянская, Е.О.** Оценка оптических характеристик гнойного синусита верхнечелюстной пазухи для модернизации устройства цифровой диафаноскопии [Текст] / **Е.О. Брянская**, Р.Ю. Гнеушев, В.В. Дрёмин, И.Н. Новикова // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. – 2020. – С. 125-128.

18. **Брянская, Е.О.** Цифровая диафаноскопия в диагностике патологических образований верхнечелюстных пазух [Текст] / **Е.О. Брянская**, Р.Ю. Гнеушев, И.Н. Новикова, Б.М. Шураев, В.В. Дремин, А.В. Дунаев // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25, № 3S. – С. 57-58.

19. **Брянская, Е.О.** Возможности метода цифровой диафаноскопии в диагностике патологий верхнечелюстных пазух [Текст] / **Е.О. Брянская**, Р.Ю. Гнеушев, И.Н. Новикова, Б.М. Шураев, В.В. Дремин, А.В. Дунаев // Материалы XX съезда оториноларингологов России. – 2021. – С. 9.

20. **Брянская, Е.О.** Диагностика патологий верхнечелюстных пазух на основе количественной оценки картин рассеяния света в цифровой диафаноскопии / **Е.О. Брянская**, В.В. Дрёмин, Ю.О. Николаева, В.Г. Пильников, А.В. Бакотина, А.В. Дунаев // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2022. – 2022. – Т.1. – С. 64-68.

21. **Брянская, Е.О.** Применение количественного анализа изображений в цифровой диафаноскопии верхнечелюстных пазух [Текст] / **Е.О. Брянская** // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. – 2022. – С. 78-80.

22. **Брянская, Е.О.** Возможности компактной цифровой диафаноскопии для диагностики патологий верхнечелюстных пазух [Текст] / **Е.О. Брянская**, А.В. Бакотина, Ю.О. Николаева, Д.Н. Панченков, Д.Н. Артюшенко, А.В. Дунаев // Медицинская физика. – 2023. – №2. – С. 31-32.

#### **Свидетельства о регистрации программ**

23. Новикова, И.Н. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2020667303. Программный модуль для управления работой регулятора мощности светодиодного аппликатора цифрового диафаноскопа / И.Н. Новикова, **Е.О. Брянская**, М.: РосПатент. – заявл. 26.10.2020; опубл. 22.12.2020.

24. **Брянская, Е.О.** Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023660330. Программный модуль для количественного анализа изображений цифровой диафаноскопии верхнечелюстных пазух носа (диафанограмм) / **Е.О. Брянская**, Р.Ю. Гнеушев, В.В. Дрёмин, А.В. Дунаев, М.: РосПатент. – заявл. 16.03.2023; опубл. 19.05.2023.

Подписано в печать \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.2023 г.

Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,3.

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.