

На правах рукописи



ЖАРКИХ Елена Валерьевна

**МЕТОД И ПОРТАТИВНОЕ УСТРОЙСТВО ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ
ФЛОУМЕТРИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАССТРОЙСТВ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВотоКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

Специальность 2.2.12. Приборы, системы и изделия
медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой 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: доктор технических наук, доцент
Дунаев Андрей Валерьевич

Официальные оппоненты: **Мачихин Александр Сергеевич**,
доктор технических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-технологический центр уникального приборостроения Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории акустооптической спектроскопии отдела акустооптических информационных систем (г. Москва)
Лапитан Денис Григорьевич,
кандидат технических наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований (г. Москва)

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (г. Самара)

Защита состоится «6» октября 2023 года в 14⁰⁰ 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/af2/ramtt5rkyj5wlqusb219kb69d4f26qvc/Dissertatsiya-ZNarkikh-E.V..pdf>.

Автореферат разослан _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 99.2.029.03

Милостная
Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Исследования функционирования системы микроциркуляции крови (МЦК) остаются в центре внимания учёных на протяжении многих десятилетий в связи с её вовлечённостью во многие жизненно-важные процессы в организме. Помимо основной функции по доставке к тканям питательных веществ и удалению продуктов распада, МЦК играет важную роль в обмене жидкостей между кровью и тканями, доставке гормонов к органам-мишеням и обеспечении защиты организма от патогенов. Вовлечённость системы МЦК во многие функции организма приводит к тому, что микроциркуляторное русло является одним из первых звеньев в патогенезе различных заболеваний. Оценка нарушений со стороны системы МЦК позволяет выявить проявления развивающихся сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующих нарушениям в крупных сосудах. Предыдущие работы (R. Ijzerman, V. Levy, S. Wheatcroft) показали, что системная микроциркуляторная дисфункция может быть связана с факторами риска ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, сахарного диабета (СД) и ряда других заболеваний.

Расстройства периферического кровотока возникают вследствие развития патологических процессов и связаны в первую очередь с изменением скорости или количества циркулирующей крови, её реологических свойств и т.д. Они различаются как по вызывающим их причинам, так и по клиническим проявлениям, вследствие чего актуальной является разработка новых эффективных методов диагностики расстройств периферического кровотока и их динамического наблюдения в процессе терапии.

Степень разработанности темы исследования. Методы оптической неинвазивной диагностики уже успешно зарекомендовали себя в вопросах диагностики расстройств периферического кровотока, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, СД, ревматических заболеваний и др. В диагностике МЦК наибольшее распространение получил метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), позволяющий оценить величину перфузии тканей кровью и работу физиологических механизмов, регулирующих периферический кровоток – посредством анализа амплитуд эндотелиальных (0,0095-0,21 Гц – $A_{Э}$), нейрогенных (0,021-0,052 Гц – $A_{Н}$), миогенных (0,052-0,145 Гц – $A_{М}$), дыхательных (0,145-0,6 Гц – $A_{Д}$) и сердечных (0,6-2 Гц – $A_{С}$) осцилляций. Большой вклад в развитие метода ЛДФ и его распространение в различных областях медицины сделали отечественные учёные – А.И. Крупаткин, В.И. Козлов, В.В. Сидоров, А.А. Федорович, А.В. Дунаев, Д.А. Рогаткин, А.В. Танканаг и др., а среди зарубежных учёных существенный вклад внесли R. Bonner, R. Nossal, A. Stefanovska, M. Leahy, P. Oberg, G. Nilsson, T. Stromberg, A. Liebert и др. Однако, большинство предлагаемых ранее решений основывалось на применении длительных протоколов с использованием функциональных (нагрузочных) проб (окклюзионных, тепловых, ортостатических и др.) и большого количества габаритного оборудования для их осуществления, что делало процесс измерения затянутым, некомфортным, иногда болезненным для пациента и методологически сложным для медицинского персонала (необходимость фиксации оптического зонда на коже пациента, высокая чувствительность к артефактам движения и т.д.). В связи с чем данные трудоёмкие методы не находят в настоящее время широкого применения в клинической практике.

Недавняя разработка миниатюрных источников лазерного излучения (прежде всего VCSEL-лазеров) позволила реализовать технологию ЛДФ в виде портативных (носимых) анализаторов, работающих без оптического волокна и передающих данные измерений на персональный компьютер по протоколам Bluetooth или Wi-Fi, что значительно упрощает их применение в сфере персонализированной медицины.

Таким образом, на сегодняшний день актуальными задачами диагностики расстройств периферического кровотока являются поиск и обоснование новых диагностических критериев на основе метода ЛДФ без проведения функциональных проб в целях повышения качества диагностики на более ранних стадиях развития патологии с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата, а также разработка новых методов и портативных устройств диагностики на их основе.

Объектом исследования являются методы и средства оптической неинвазивной диагностики расстройств периферического кровотока.

Предметом исследования являются портативное устройство ЛДФ и метод диагностики расстройств периферического кровотока на основе распределённой системы портативных устройств ЛДФ.

Целью работы является повышение качества диагностики расстройств периферического кровотока за счёт выявления патологических процессов с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата и сокращение длительности исследования посредством разработки метода диагностики на основе распределённой системы портативных устройств ЛДФ без применения функциональных проб.

Задачами работы являются:

1) Обзор и анализ расстройств периферического кровотока и применяемых в современной клинической практике инструментальных методов их диагностики.

2) Обоснование специализированных медико-технических требований (МТТ) к портативным устройствам ЛДФ, основанных на анализе диагностического объёма биоткани с учётом конструктивных особенностей устройств с помощью численного моделирования распространения оптического излучения в коже с различными характеристиками.

3) Разработка портативного устройства ЛДФ, позволяющего проводить диагностику расстройств периферического кровотока.

4) Апробация портативного устройства ЛДФ в клинических условиях с целью разработки новых диагностических критериев для выявления расстройств периферического кровотока.

5) Разработка новых диагностических критериев выявления расстройств периферического кровотока у пациентов с СД 2-ого типа, основанных на регистрации в различных точках организма человека параметров перфузии с помощью распределённой системы портативных устройств ЛДФ без проведения функциональных проб и их дальнейшей обработке, и разработка модели классификации расстройств периферического кровотока у пациентов с СД 2-ого типа на их основе.

6) Разработка метода диагностики расстройств периферического кровотока для пациентов с СД 2 типа на основе распределённой системы портативных устройств ЛДФ без проведения функциональных проб.

7) Разработка биотехнической системы (БТС) диагностики расстройств периферического кровотока на основе распределённой системы портативных устройств ЛДФ.

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

Научная новизна работы заключается в том, что при решении поставленных задач выявления расстройств периферического кровотока предложены:

1) Модель распространения оптического излучения в коже для портативного устройства ЛДФ, *основанная* на численном методе Монте-Карло, *отличающаяся* учётом разного уровня кровенаполнения и содержания меланина в ткани и *позволяющая* учесть конструктивные особенности устройства в виде расстояния между источником и приёмником излучения и обосновать специализированные МТТ к портативному устройству ЛДФ, обеспечивающие исследование периферического кровотока (регистрацию сигнала из слоя глубокого сосудистого сплетения);

2) Портативное устройство ЛДФ для диагностики расстройств периферического кровотока, *включающее* VCSEL-лазер с длиной волны 850 нм, два фотодиода, равноудалённых от источника излучения на расстояние 1200 мкм, каналы фильтрации и обработки данных, *отличающееся* портативным исполнением и беспроводной реализацией и *позволяющее* диагностировать расстройства периферического кровотока при различных патологических состояниях за счёт одновременной регистрации перфузии несколькими устройствами в верхних и нижних конечностях организма человека;

3) Модель классификации для выявления расстройств периферического кровотока для пациентов с СД 2 типа, *базирующаяся* на одновременной регистрации перфузии методом ЛДФ в верхних (тыльная сторона запястья) и нижних (подушечка большого пальца стопы) конечностях пациента и их вейвлет-анализе с расчётом нутритивного кровотока с учётом нейрогенных, миогенных и сердечных осцилляций, и *позволяющая* сократить время исследования до 10 мин и классифицировать состояние периферического кровотока на наличие и отсутствие нарушений без применения функциональных проб;

4) Метод диагностики расстройств периферического кровотока при СД 2 типа, *базирующийся* на применении распределённой системы портативных устройств ЛДФ с одновременной регистрацией сигналов в верхних и нижних конечностях пациента с их последующим вейвлет-анализом и вычислением параметра нутритивного кровотока, а также на предложенной модели классификации, *позволяющий* выявлять наличие или отсутствие расстройств периферического кровотока с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики, а также анализировать физиологические нарушения периферического кровотока, связанные с нарушением эндотелиальной функции, увеличением жёсткости сосудистой стенки и включением компенсаторного механизма, активирующего нутритивные пути кровотока.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что предложен новый метод диагностики расстройств периферического кровотока для пациентов с СД 2-ого типа, основанный на модели классификации и применении распределённой

системы портативных устройств ЛДФ с одновременной регистрацией перфузии в различных точках организма человека без применения функциональных проб и последующим их вейвлет-анализом для выявления наличия или отсутствия патологических изменений в системе МЦК, а также обоснованы специализированные МТТ к портативным устройствам, учитывающие их конструктивные особенности для оценки диагностического объёма биоткани.

Практическая значимость работы состоит в том, что:

1) предложен метод диагностики расстройств периферического кровотока, основанный на одновременном измерении сигналов ЛДФ в 4 точках тела и их последующем вейвлет-анализе и обработке в соответствии с разработанной моделью классификации, и позволяющий выявлять наличие или отсутствие расстройств периферического кровотока у пациентов с СД 2 типа;

2) обоснованы специализированные МТТ к портативным устройствам ЛДФ, основанные на анализе диагностического объёма биоткани с учётом конструктивных особенностей устройств с помощью численного моделирования распространения оптического излучения для кожи с разным уровнем кровенаполнения и содержания меланина;

3) проведена апробация метода диагностики расстройств периферического кровотока в клинических условиях эндокринологического отделения больницы на пациентах с СД 2 типа и условно здоровых добровольцах, подтверждающая преимущество применения предлагаемого метода по сравнению с традиционно применяемыми на данный момент в клинической практике.

Результаты диссертационного исследования прошли апробацию в эндокринологическом отделении БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл), в клинике «Медискан» (ООО «Диагностический медицинский центр», г. Орёл), в ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва), а также внедрены 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»). Все результаты, полученные соискателем, использованы при выполнении работ по темам: «Гибкая сенсорная матрица для регистрации капиллярного кровотока в задачах носимой электроники», выполненной в рамках гранта РФФИ № 18-79-00237 (2018-2020 гг.); «Митохондрии как мишени в механизме нейродегенеративных заболеваний», выполняемой в рамках гранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2022-1095 (2019-2023 гг.); «Двухканальный носимый оптический монитор микроциркуляции крови и тканевого метаболизма», выполняемой в рамках гранта Фонда содействия инновациям по программе «Студенческий стартап» (№ 80824, 2022-2023 гг.); «Оптическая тераностика гипергликемических осложнений», выполняемой в рамках гранта РФФИ № 22-75-10088 (2022-2025 гг.); «Исследование нарушений микроциркуляции крови и окислительного метаболизма в коже пациентов, перенёсших COVID-19», выполняемой в рамках гранта РФФИ № 23-25-00522 (2023-2024 гг.).

Личный вклад автора заключается в проведении обзора текущего состояния вопросов диагностики расстройств периферического кровотока, разработке математических моделей, планировании и проведении экспериментальных

исследований, разработке модели классификации и диагностических критериев для выявления расстройств периферического кровотока, формулировке требований к разрабатываемому методу диагностики расстройств периферического кровотока на основании проведённой аналитической работы, математического анализа и математической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1) Модель распространения оптического излучения в коже для портативного устройства лазерной доплеровской флоуметрии на основе численного метода Монте-Карло с учётом разного уровня кровенаполнения и содержания меланина в ткани *позволяет* учесть конструктивные особенности устройства в виде расстояния между источником и приёмником излучения в качестве обоснованных специализированных медико-технических требований для обеспечения исследования периферического кровотока до слоя глубокого сосудистого сплетения (до 2 мм);

2) Портативное устройство ЛДФ для диагностики расстройств периферического кровотока, *включающее* VCSEL-лазер с длиной волны 850 нм, два фотодиода, равноудалённых от источника излучения на расстояние 1200 мкм, каналы фильтрации и обработки данных и модуль беспроводной передачи данных, *позволяет* диагностировать расстройства периферического кровотока при различных патологических состояниях за счёт регистрации тканевой перфузии на любых участках кожи организма человека;

3) Модель классификации для выявления расстройств периферического кровотока при сахарном диабете 2 типа, *основанная* на одновременной регистрации перфузии методом ЛДФ в верхних и нижних конечностях пациента и вейвлет-анализе данных перфузии с расчётом нутритивного кровотока с учётом нейрогенных, миогенных и сердечных осцилляций, *позволяет* без применения функциональных проб выявлять различия между условно здоровыми добровольцами и пациентами с СД 2 типа с наименьшим уровнем ошибки первого рода.

4) Метод диагностики расстройств периферического кровотока при сахарном диабете 2 типа с применением распределённой системы портативных устройств ЛДФ и предложенной модели классификации *позволяет* уменьшить вероятность ложноотрицательного результата диагностики расстройств периферического кровотока до уровня менее 0,2, сократить длительность исследования до 10 мин и анализировать физиологические нарушения периферического кровотока, связанные с изменением функционирования механизмов регуляции микроциркуляторного русла.

Степень достоверности и апробация результатов. Апробация результатов диссертационной работы проводилась в клинических условиях на базе эндокринологического отделения Орловской областной клинической больницы (г. Орёл) и в клинике «Медискан» (ООО «Диагностический медицинский центр», г. Орёл).

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на 11 международных и 9 всероссийских конференциях, в том числе: Международная конференция Saratov Fall Meeting (2019-2022 – Саратов, Россия), Международная конференция European Conferences on Biomedical Optics (2021 – Мюнхен, Германия), Всероссийский конгресс молодых учёных (2020-2023 – 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» (2019-2022 – Рязань, Россия); Международная научно-техническая конференция «Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации» (2020, 2021 – Россия); XX Международная конференция «Laser Optics (ICLO 2022)» (2022 – Санкт-Петербург, Россия), IV Общероссийская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (2022 – Санкт-Петербург, Россия), Научно-практическая конференция с международным участием «Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее», посвященная 100-летию Олега Ксенофонтовича Скобелкина (2023 – Москва, Россия).

Публикации. По теме диссертации опубликована 31 работа, из которых 5 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 13 статей, индексируемых в БД Web of Science/Scopus (3 статьи в рецензируемых журналах 1-ого квартиля), опубликованы 3 главы в монографии. Получено 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ (№ 2019665950 и № 2022685785).

Структура и объём диссертационной работы. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованных источников, включающего 213 наименований, и изложена на 196 страницах машинописного текста, содержит 73 иллюстрации и 21 таблицу.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** раскрывается актуальность темы диссертационного исследования, определяются цели и задачи исследования, а также научная новизна и положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору расстройств периферического кровотока, анализу и краткому описанию современных методов, применяемых для их неинвазивной диагностики. На этапе аналитического обзора детально изучены расстройства периферического кровотока, возникающие на ранних стадиях патогенеза различных социально-значимых заболеваний, таких как СД, ревматические заболевания, артериальная гипертензия и др. Рассмотрены различные подходы и устройства для диагностики данных расстройств. На основании проведённого обзора, а также проведённой экспертной оценки с привлечением специалистов в области диагностики периферических расстройств, показано, что вероятность ложноотрицательного результата диагностики состояния системы МЦК на сегодняшний день довольно высока и составляет порядка 0,3-0,4 при допустимом уровне не выше 0,2. Сделан вывод об актуальности разработки метода, позволяющего неинвазивно осуществлять диагностику состояния МЦК и выявлять наличие нарушений на ранних этапах их развития. С помощью стационарных приборов ЛДФ проведены предварительные исследования по оценке информативности применения вейвлет-анализа и функциональных (нагрузочных) проб для диагностики расстройств системы МЦК при ревматических заболеваниях (на верхних конечностях) и СД 2 типа (на нижних конечностях). Проведённые исследования продемонстрировали потенциал метода ЛДФ в совокупности с вейвлет-анализом зарегистрированных сигналов в диагностике расстройств МЦК. Установлена перспективность для

поставленной в диссертационной работе цели применять метод ЛДФ, реализованный в виде распределённой системы портативных устройств с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ-сигналов и расчётом значений амплитуд колебаний периферического кровотока.

Вторая глава посвящена обоснованию специализированных МТТ к портативному устройству ЛДФ и разработке его функциональной схемы.

Для обоснования специализированных МТТ, предъявляемых к портативным устройствам ЛДФ, а также для оценки части микроциркуляторного русла, подвергающейся оптическому зондированию во время проведения исследования, с помощью численного метода Монте-Карло проведено моделирование величины ослабления зондирующего излучения при его распространении в биологических тканях в зависимости от геометрии источника и приёмника излучения (диаметры источника, приёмника и расстояние между их центрами – так называемая «база измерений», r), кровенаполнения биологических тканей и процентного содержания меланина в коже. Для осуществления моделирования разработана семислойная модель (включающая роговой слой, эпидермис, сосочковую дерму, верхнее сосудистое сплетение, сетчатую дерму, глубокое сосудистое сплетение и подкожную ткань), учитывающая поглощающие и рассеивающие свойства кожи человека. Модель адаптирована для учёта различного кровенаполнения и содержания меланина в ткани, значения концентрации крови для каждого слоя кожи изменялись с шагом 20 % в соответствии со следующей формулой:

$$C_{blood} = C_{blood}^i \cdot k, \quad (1)$$

где C_{blood}^i – базовое значение объёмного кровенаполнения каждого слоя кожи, $k = 0,2, 0,4 \dots 2$. Для учёта влияния содержания меланина диагностический объём оценивался при нормальном содержании крови ($k = 1$) и содержании меланина в эпидермисе, изменяющемся в пределах $C_{melanin} = 0,01, 0,05, 0,1, 0,15 \dots 0,4$.

Результаты проведённого моделирования представлены на рисунке 1.

Моделирование показало, что при заданных параметрах оптического зонда (диаметр источника излучения 35 мкм, диаметр приёмника излучения 500 мкм, расстояние между центрами источника и приёмника 1200 мкм) глубина распространения оптического излучения для канала ЛДФ при длине волны зондирования 850 нм составляет порядка 2-2,5 мм, что достигает слоя глубокого сосудистого сплетения. Также установлено, что глубина зондирования линейно сокращается при увеличении кровенаполнения биологических тканей. Увеличение содержания меланина в коже не приводит к значимым изменениям глубины проникновения зондирующего излучения, однако увеличивается поглощение излучения в эпидермисе, что приводит к уменьшению диффузного рассеяния света в приповерхностных слоях, и большее количество фотонов регистрируется с более глубоких слоёв кожи. Таким образом, установлено, что при заданной геометрии приёмника и источника излучения при зондировании ткани светом 850 нм диагностическая информация поступает со слоёв кожи вплоть до глубокого сосудистого сплетения.

Дополнительно изучено совместное влияние изменений базы измерений и оптических характеристик биоткани, связанных с изменением кровенаполнения (k) и

содержания меланина ($C_{melanin}$). Результаты анализа приведены на рисунке 2.

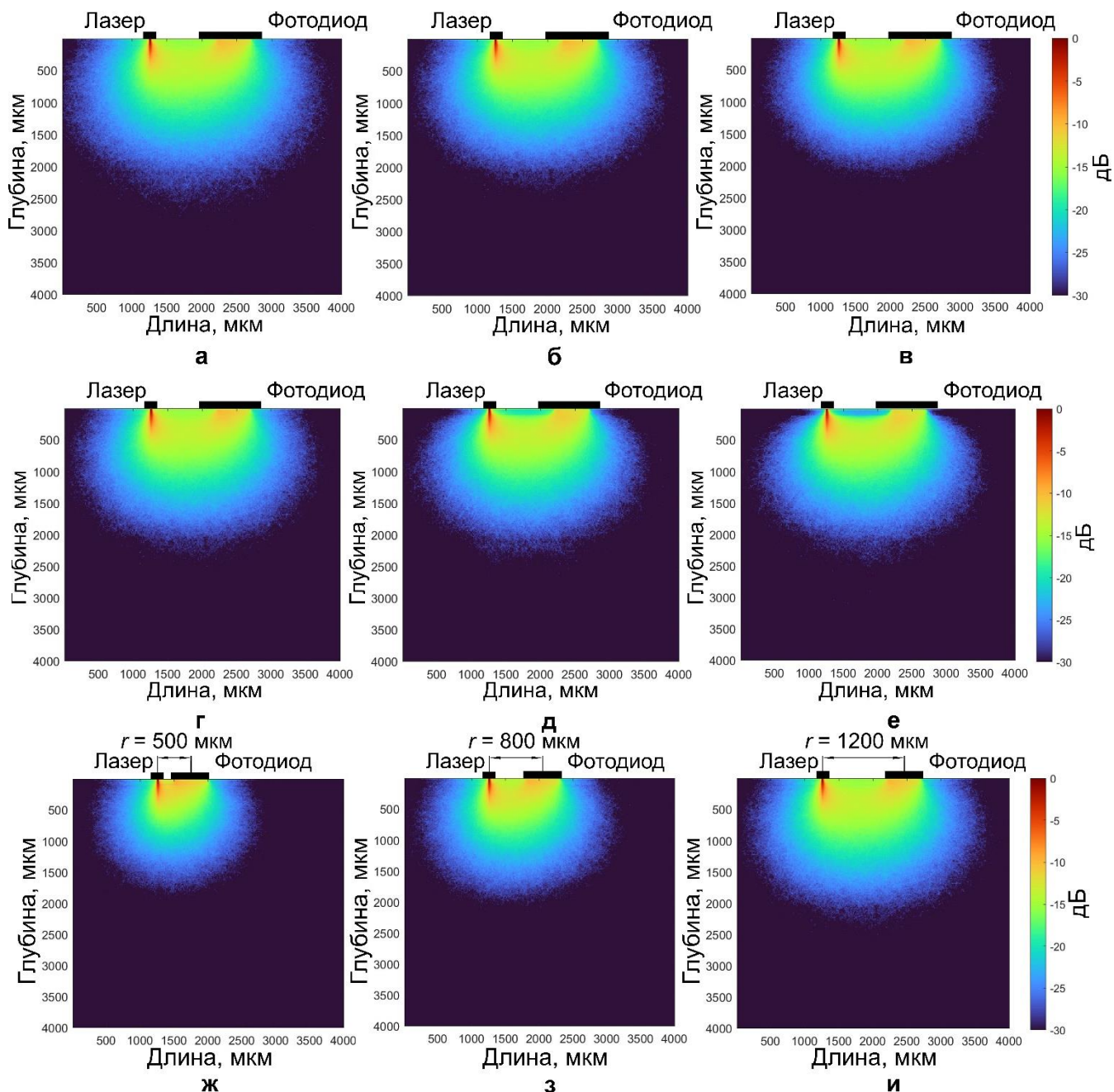


Рисунок 1– Результаты моделирования глубины проникновения зондирующего излучения с длиной волны 850 нм для $k=0,2$ (а), $k=1$ (б) и $k=2$ (в), $C_{melanin}=0,01$ (г), $C_{melanin}=0,2$ (д) и $C_{melanin}=0,4$ (е) и $r=500$ (ж), $r=800$ (з) и $r=1200$ мкм (и)

Из рисунка 2 видно, что глубина распространения излучения имеет выраженную зависимость от кровенаполнения исследуемой области. Наиболее значительные изменения происходят при $r=1200$ мкм. При этом содержание меланина оказывает существенное влияние на диагностический объём только при $r=300$ мкм. При больших значениях r большая часть излучения проходит через эпидермис напрямую в более глубокие слои кожи, тем самым нивелируя влияние меланина.

На основании проведённого численного моделирования и сформированных специализированных МТТ в виде длины волны зондирования (850 нм) и базы измерений ($r=1200$ мкм), разработана функциональная схема портативного устройства ЛДФ для диагностики расстройств периферического кровотока

(совместная НИР с ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва), представленная на рисунке 3.

Устройство содержит встроенный канал ЛДФ и беспроводной модуль сбора данных (Bluetooth/Wi-Fi). В качестве одномодового лазерного источника излучения для реализации прямого освещения тканей без использования оптического волокна в анализаторе используется вертикально излучающий лазер (VCSEL).

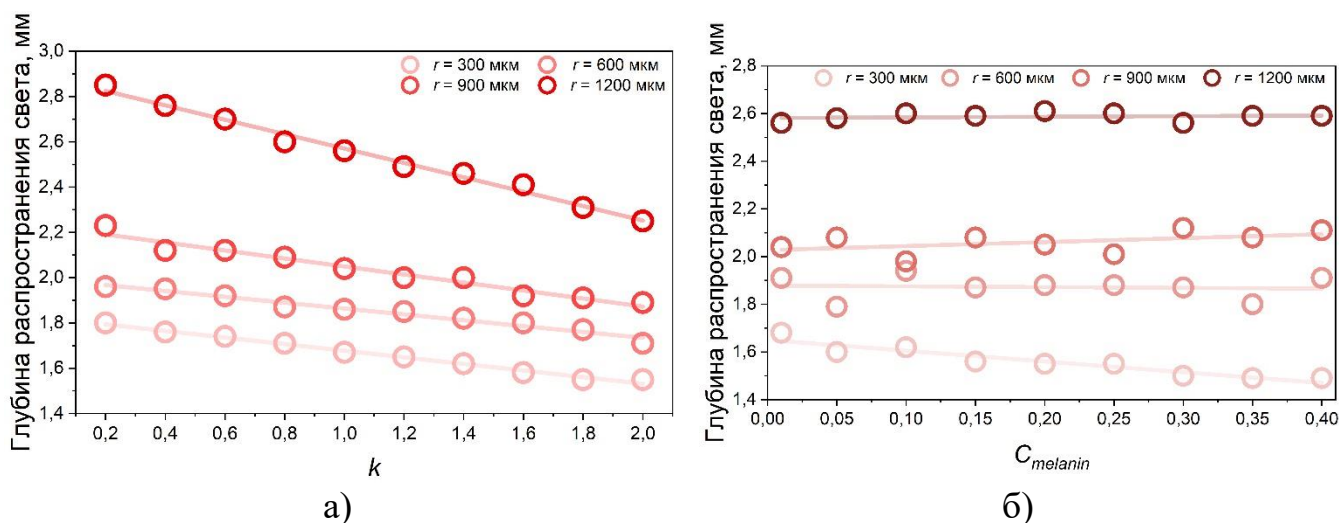


Рисунок 2 – Зависимость глубины распространения света в ЛДФ от объёмного кровенаполнения (а) и содержания меланина (б) в ткани

Устройство работает следующим образом. На одномодовый VCSEL-лазер (Л) подается ток от драйвера лазерного источника (ДЛ). В биологической ткани лазерное излучение ближнего ИК-диапазона частично рассеивается и частично отражается от движущихся эритроцитов, накапливая доплеровский сдвиг частоты. Интенсивность светового поля на поверхности кожи регистрируется фотодиодами (ФД), расположенными симметрично в линии, с лазерным источником в центре. Фотодиоды генерируют фототок, пропорциональный падающему излучению, который преобразователь ток-напряжение (ПТН) преобразует в напряжение. Далее сигнал передается на два фильтра – фильтр нижних частот (ФНЧ) и фильтр высоких частот (ФВЧ). Аналого-цифровой преобразователь (АЦП) преобразует отфильтрованный сигнал в цифровую форму, который затем передается по Bluetooth или Wi-Fi на персональный компьютер (ПК) или смартфон. С помощью специально разработанного программного обеспечения оператор управляет устройством (запуск и остановка записи, установка таймера измерения и др.).

Третья глава посвящена проведению экспериментальных исследований по оценке возможностей применения портативных устройств ЛДФ для диагностики расстройств периферического кровотока при различных социально-значимых заболеваниях. Совокупно во всех исследованиях приняло участие более 160 человек (условно здоровых добровольцев и пациентов различных отделений). Для регистрации перфузии крови в настоящей работе использовалась распределённая

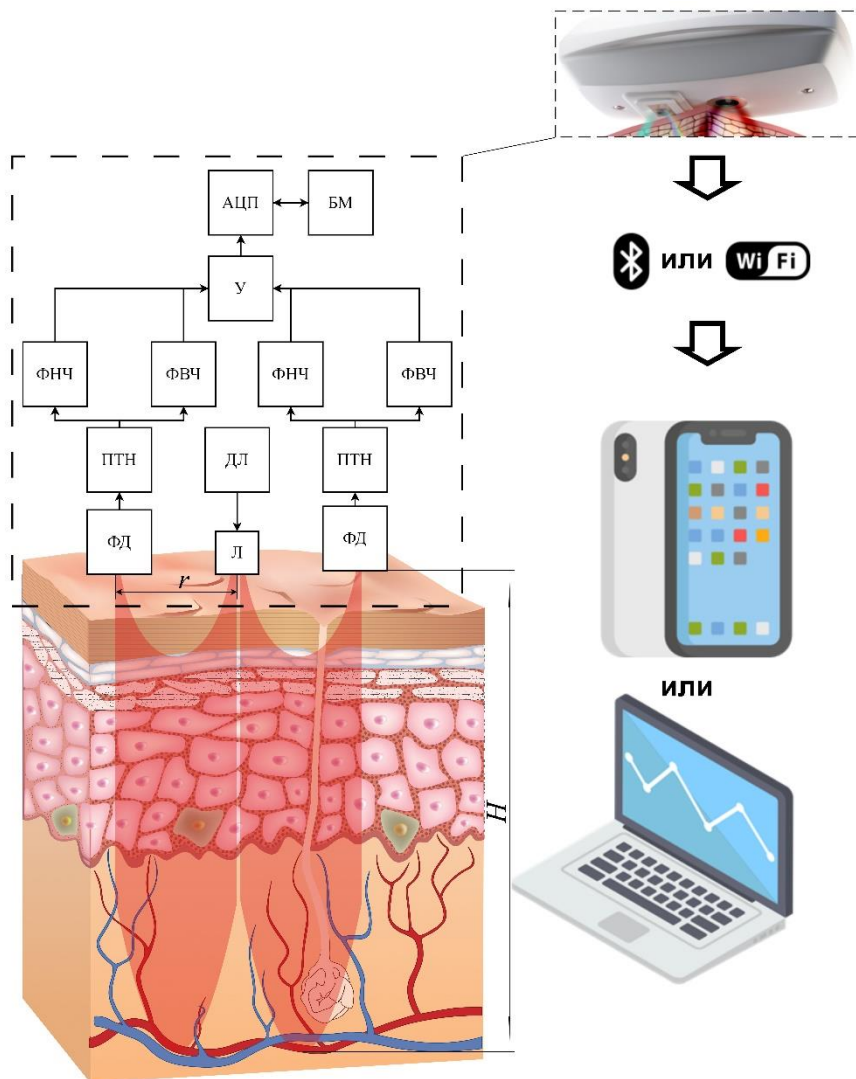


Рисунок 3 – Функциональная схема портативного устройства ЛДФ

система портативных лазерных доплеровских флоуметров «ЛАЗМА-ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА»), которая может включать от 1 до 8 носимых устройств.

На первом этапе исследований оценены возможности портативных анализаторов для оценки возрастных изменений в системе МЦК с участием 36 условно здоровых добровольцев молодого ($n = 18, 19 \pm 1$ год) и среднего ($n = 18, 53 \pm 10$ лет) возраста. Исследования показали более высокий уровень перфузии в старшей возрастной группе со статистически значимыми различиями при измерениях в области волярной поверхности пальцев рук, однако молодая группа добровольцев при этом характеризовалась большими амплитудами

колебаний микроциркуляторного кровотока в эндотелиальном и миогенном диапазонах и большей вейвлет-когерентностью в миогенном диапазоне.

Следующим этапом стало проведение исследований расстройств периферического кровотока у пациентов с диагнозом СД 2 типа. С этой целью применялся специально разработанный протокол (рисунок 4). В исследовании приняли участие контрольная группа, в которую вошёл 31 условно здоровый доброволец со средним возрастом 51 ± 10 лет, и основная группа, состоящая из 26 пациентов с диагнозом СД 2 типа, проходящих плановую госпитализацию на базе БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл), в возрасте 56 ± 13 лет.

Для регистрации параметров системы МЦК использовалась распределённая система, состоящая из 4 портативных устройств ЛДФ, которые закреплялись на подушечках средних пальцев рук, больших пальцев ног и на срединной линии тыльной стороны запястья в точке, расположенной на 2 см выше шиловидного отростка. Выбор областей исследования продиктован разной регуляцией кровотока этих областей исследования: кожа подушечек пальцев рук и ног имеет преимущественно терморегуляторную функцию и содержит большое количество артериоло-венулярных анастомозов (АВА), а кожа тыльной стороны запястий

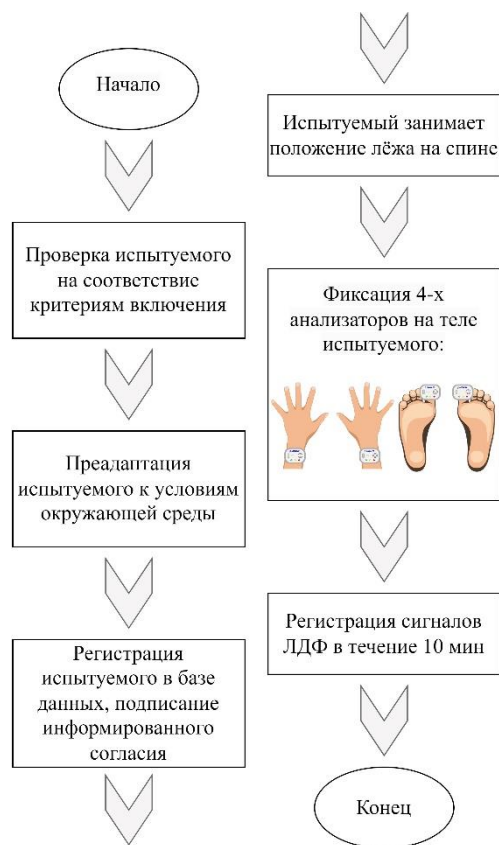


Рисунок 4 – Протокол проведения экспериментальных исследований

содержит очень мало АВА и выполняет в основном нутритивную функцию. Исследование заключалось в 10-минутной регистрации показателя микроциркуляции крови (ПМ) без оказания какой-либо функциональной нагрузки на систему МЦК.

В дальнейшем осуществлялся вейвлет-анализ зарегистрированных записей ЛДФ, и на его основе рассчитывались значения амплитуд колебаний кровотока. В качестве анализирующего вейвлета применялся комплекснозначный вейвлет Морле. Анализовались амплитуды кровотока ($A_{Э}$, $A_{Н}$, $A_{М}$, $A_{Д}$ и $A_{С}$), рассчитывался параметр нутритивного кровотока ($M_{нутр}$), позволяющий оценить часть кровотока, задействованную в обменных процессах, по формуле:

$$M_{нутр} = ПМ \cdot \frac{A_{М}}{A_{Н} + A_{С}} \quad (2)$$

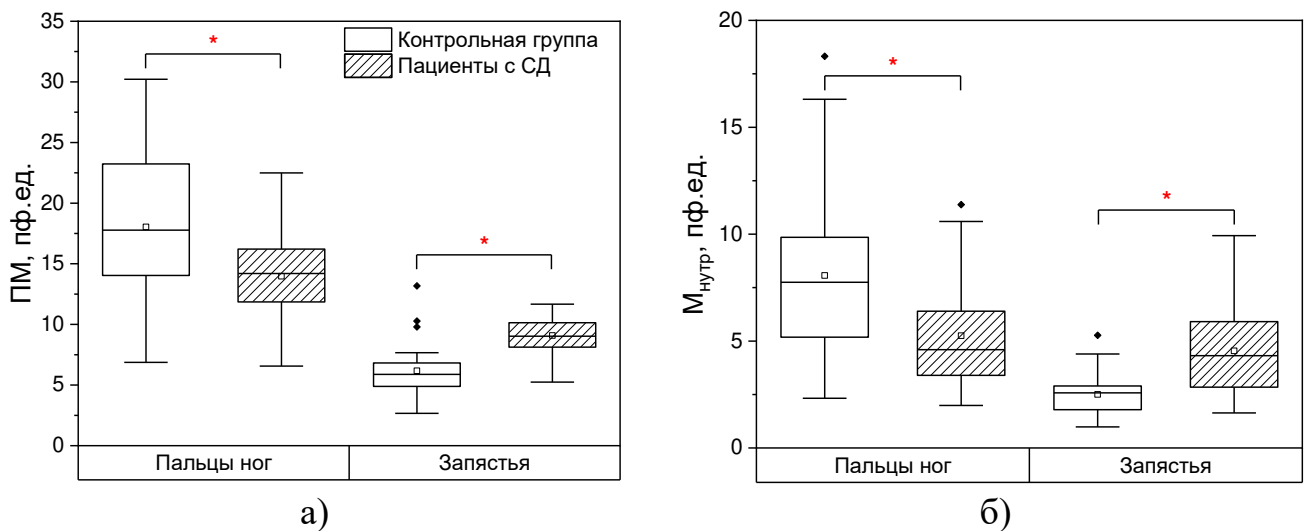
Статистический анализ измеренных и рассчитанных параметров выполнен с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для сравнения значений между группами. По результатам экспериментальных исследований выявлены сниженные значения ПМ и $M_{нутр}$ у пациентов в области пальцев ног по

сравнению с контрольной группой (рисунок 5), что связано с развитием расстройств периферического кровотока (микро- и макроангиопатии) у пациентов вследствие длительного влияния СД. Также обнаружены более высокие значения ПМ в верхних конечностях у пациентов по сравнению с контрольной группой. Данный результат может являться результатом попытки организма пациента скомпенсировать развивающиеся в периферическом кровотоке нарушения.

Таким образом, на основании проведённых экспериментальных исследований и их анализа выявлена наилучшая комбинация расположения портативных устройств ЛДФ для формирования распределённой системы мониторинга расстройств периферического кровотока (тыльная сторона запястий и плантарная поверхность первых пальцев ног). Выявлено сочетание параметров ЛДФ, имеющее наибольший потенциал в диагностике расстройств периферического кровотока: ПМ (в области запястий) и $M_{нутр}$ (в подушечках пальцев ног).

Так как в разрабатываемом методе для классификации предполагается использовать всего два диагностических параметра, то для подобного рода анализа целесообразным является использование наиболее простых методов классификации, таких как метод линейного дискриминантного анализа (ЛДА).

В таблице 1 приведены значения чувствительности и специфичности для полученных дискриминантных функций. Наименьший уровень ошибки удалось получить при комбинации ПМ запястий и $M_{нутр}$ в области пальцев ног.



* – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,01$

Рисунок 5 – Результаты анализа ПМ (а) и нутритивного кровотока (б) в области пальцев ног и запястий испытуемых

Таблица 1 – Значения чувствительности и специфичности для полученных дискриминантных функций

Параметр	ПМ ноги, M _{нутр} руки	M _{нутр} ноги, M _{нутр} руки	M _{нутр} ноги, ПМ руки	ПМ ноги, ПМ руки
Чувствительность	0,69	0,65	0,88	0,85
Специфичность	0,87	0,90	0,90	0,90
AUC	0,92	0,93	0,94	0,94

На рисунке 6 представлены результаты проведённого ЛДА в виде графика рассеяния экспериментальных данных с нанесением дискриминантной линии, которая делит экспериментальные точки на две группы (условно здоровые добровольцы и пациенты с наличием расстройств в периферическом кровотоке). Непосредственным диагностическим критерием является модель классификации в виде дискриминантной функции, позволяющая классифицировать данные на наличие или отсутствие расстройств периферического кровотока:

$$f(x) = -0,47 \cdot M_{\text{нутр}} + 1,30 \cdot \text{ПМ} - 7,09. \quad (3)$$

Из рисунка 6 видно, что сдвиг в верхнюю левую область свидетельствует о развитии расстройств периферического кровотока. Следовательно, применение устройств ЛДФ в виде распределённой системы позволяет синтезировать решающее правило, которое относит вновь измеренного человека к классу людей с наличием или отсутствием расстройств периферического кровотока с уровнем ошибки первого рода менее 0,2. Полученные для данного решающего правила параметры точности следующие: чувствительность 0,88, специфичность 0,90, значение площади (AUC) под ROC-кривой 0,94.

Дополнительно изучена возможность применения портативных устройств ЛДФ в оценке эффективности терапии осложнений СД с участием 10 пациентов эндокринологического отделения и группы контроля, состоящей из 10 условно здоровых добровольцев. В исследовании на протяжении 5 дней проводили измерения

ПМ пациентов при введении им внутривенных инфузий раствора альфа-липоевой кислоты. Анализ полученных результатов показал значительное приближение измеряемых параметров пациентов к контрольным значениям в результате оказываемой терапии, а проведённое исследование продемонстрировало информативность портативной реализации метода ЛДФ в оценке эффективности лечения расстройств периферического кровотока, возникающих при СД.

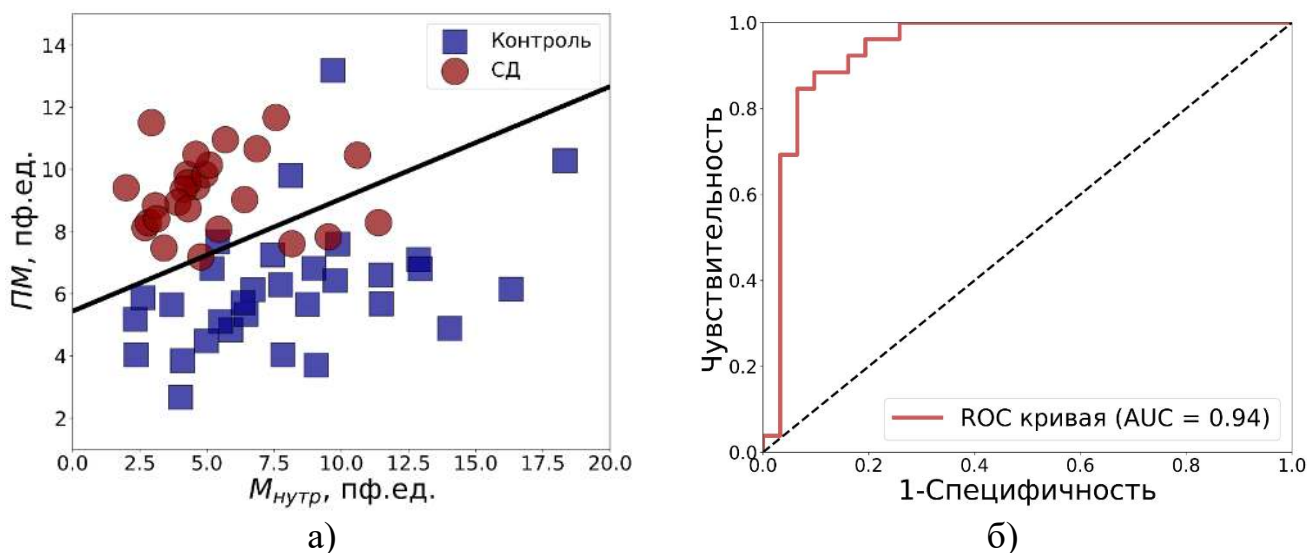


Рисунок 6 – Диаграмма рассеяния значений ПМ в области запястий и M_{нyтp} в области пальцев ног (а) и ROC-кривая для оценки эффективности модели классификации (б)

Другим социально-значимым заболеванием, поражающим систему МЦК и приводящим к развитию долговременных осложнений, является острая коронавирусная инфекция COVID-19. В связи с новизной заболевания его влияние на систему МЦК на данный момент остаётся мало изученным. Проведено пилотное исследование расстройств периферического кровотока у пациентов, проходящих реабилитацию после перенесённого COVID-19 с участием 23 пациентов. Исследование проходило по описанному ранее протоколу, но с расположением анализаторов на дорсальной поверхности запястий и верхней трети голени. Повышение общей колебательной активности кровотока отмечено как в верхних, так и в нижних конечностях у пациентов, со статистически значимыми различиями в нейрогенном, дыхательном и сердечном диапазонах в запястьях, а также эта группа характеризовалась сниженными уровнями ПМ и M_{нyтp}.

Таким образом, обоснованный принцип диагностики расстройств периферического кровотока показал эффективность в изучении возрастных и патологических изменений МЦК, а также в оценке эффективности лекарственной терапии, и станет основой метода диагностики расстройств периферического кровотока.

Четвертая глава посвящена разработке метода и БТС диагностики расстройств периферического кровотока с помощью портативных устройств ЛДФ. Предложенный метод диагностики основан на применении разработанной модели классификации, позволяющей выявлять наличие или отсутствие нарушений в работе системы МЦК.

Метод, схема алгоритма которого представлена на рисунке 7, основан на одновременной регистрации перфузии методом ЛДФ в областях кожи тыльной

стороны запястья и плантарной стороны первого пальца ноги при помощи распределённой системы, состоящей из 4-х портативных анализаторов, последующей обработке и анализе среднего ПМ, а также вейвлет-анализе зарегистрированных сигналов и вычислении значения $M_{\text{нутр}}$. Таким образом, на основании анализа ЛДФ-сигналов с применением модели классификации делают вывод о наличии или отсутствии расстройств периферического кровотока.

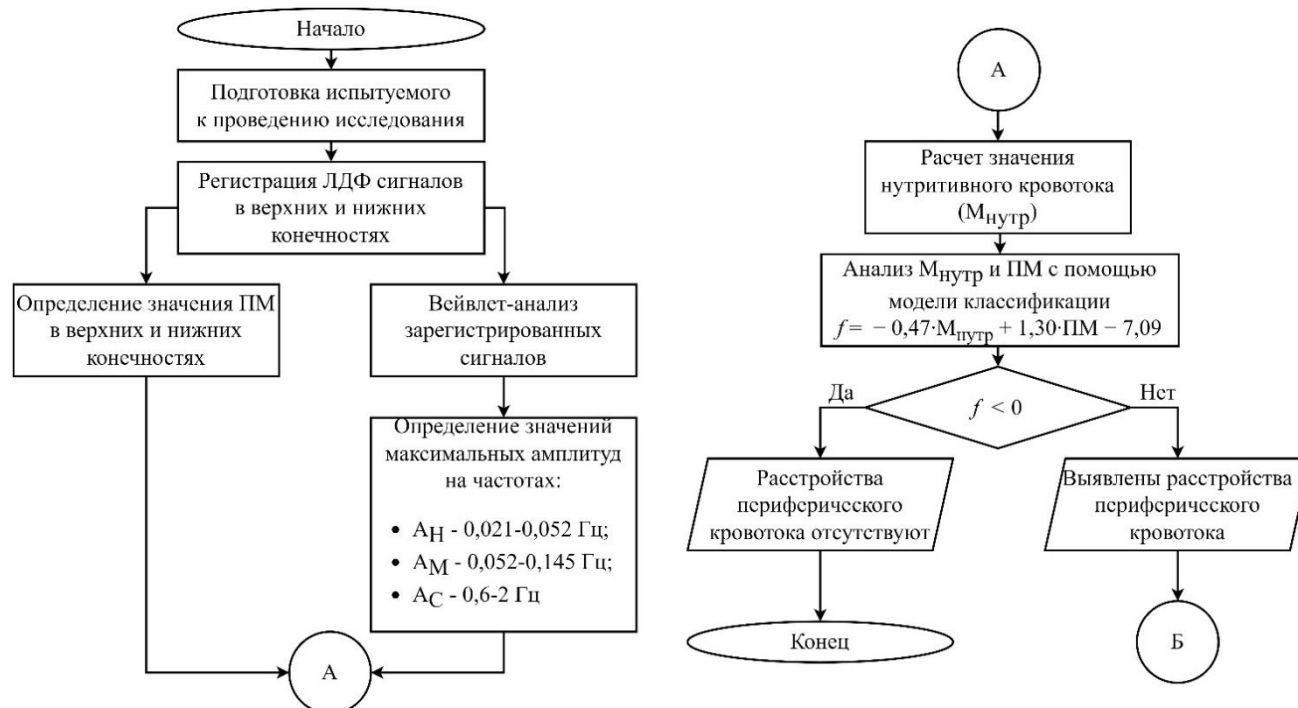


Рисунок 7 – Схема алгоритма метода диагностики расстройств периферического кровотока при СД 2 типа

В случае выявления наличия расстройств периферического кровотока осуществляется дополнительный анализ физиологических нарушений системы МЦК (рисунок 8), заключающийся в расчёте комплексных параметров, позволяющих судить о функционировании нутритивного русла, оценить функционирование отдельных механизмов регуляции сосудистого тонуса, и в случае наличия нарушений выявить их возможную причину. Рассчитываются значения нормированных амплитуд колебаний кожного кровотока, общая мощность амплитудно-частотного спектра сигналов ЛДФ, а также вклады отдельных ритмических составляющих в общую мощность спектра и значения эндотелиального, нейрогенного и миогенного компонентов сосудистого тонуса согласно известным формулам.

Результаты расчёта комплексных параметров выявили значительные различия во вкладе эндотелиальных, миогенных и сердечных колебаний в общую мощность спектра и амплитудах колебаний пульсового генеза между контрольной и основной группами. При осуществлении метода диагностики расстройств периферического кровотока при СД 2 типа в случае выявления наличия расстройств периферического кровотока на основании рассчитанных комплексных параметров осуществляется дополнительный анализ, оценивающий физиологические нарушения, возникающие в системе МЦК: эндотелиальную дисфункцию в верхних и нижних конечностях, включение компенсаторного механизма, активирующего нутритивный кровоток, и

увеличение жёсткости сосудистой стенки вследствие развития медиакальциноза.

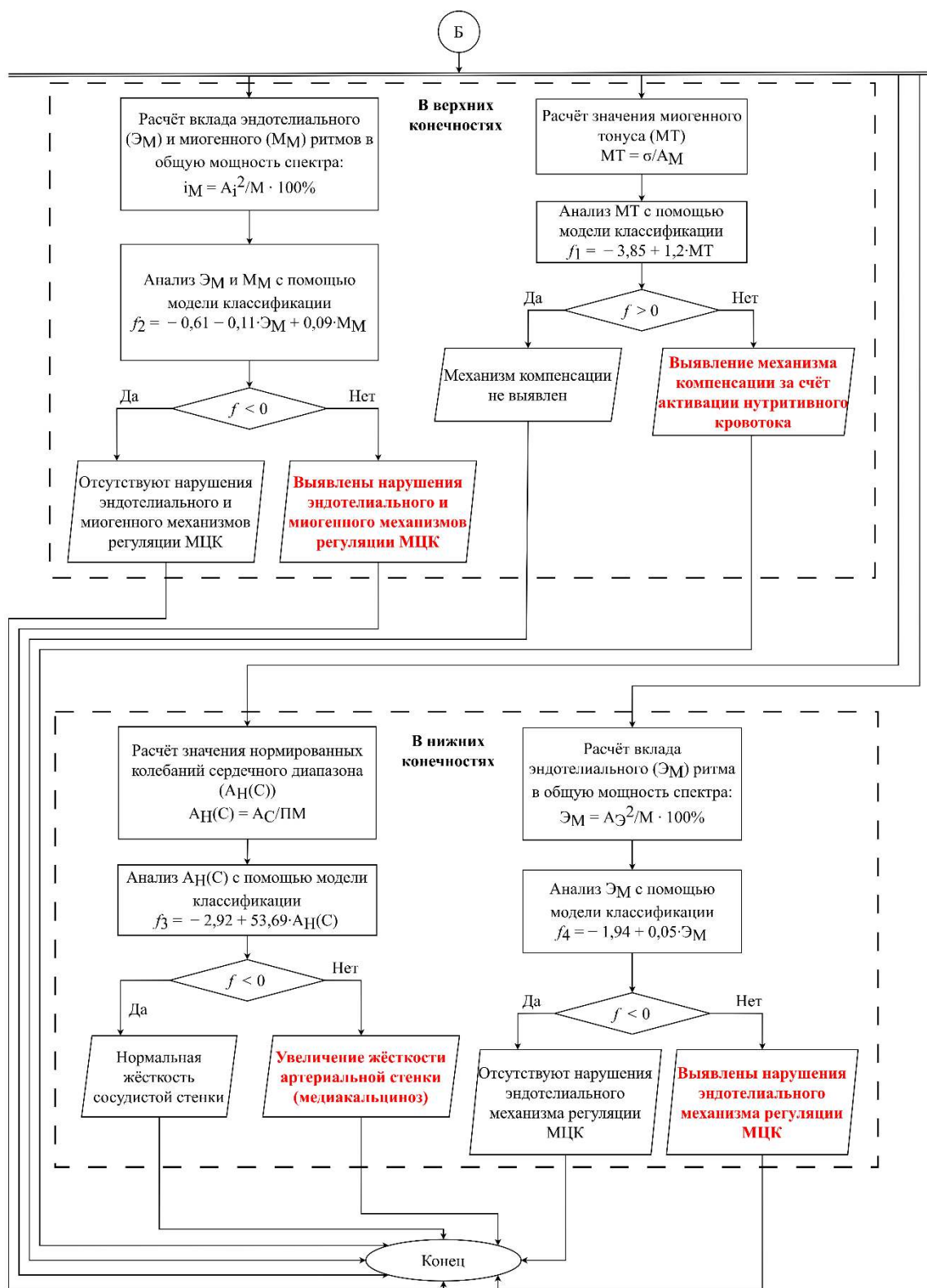


Рисунок 8 – Схема алгоритма анализа физиологических нарушений МЦК при СД 2 типа

На базе разработанного метода диагностики синтезирована БТС диагностики расстройств периферического кровотока (рисунок 9), включающая 4 портативных устройства ЛДФ, которые закрепляются на верхних и нижних конечностях пациента, модуль приёма и передачи данных по протоколу Bluetooth или Wi-Fi, и модуль управления и обработки данных (ПК).

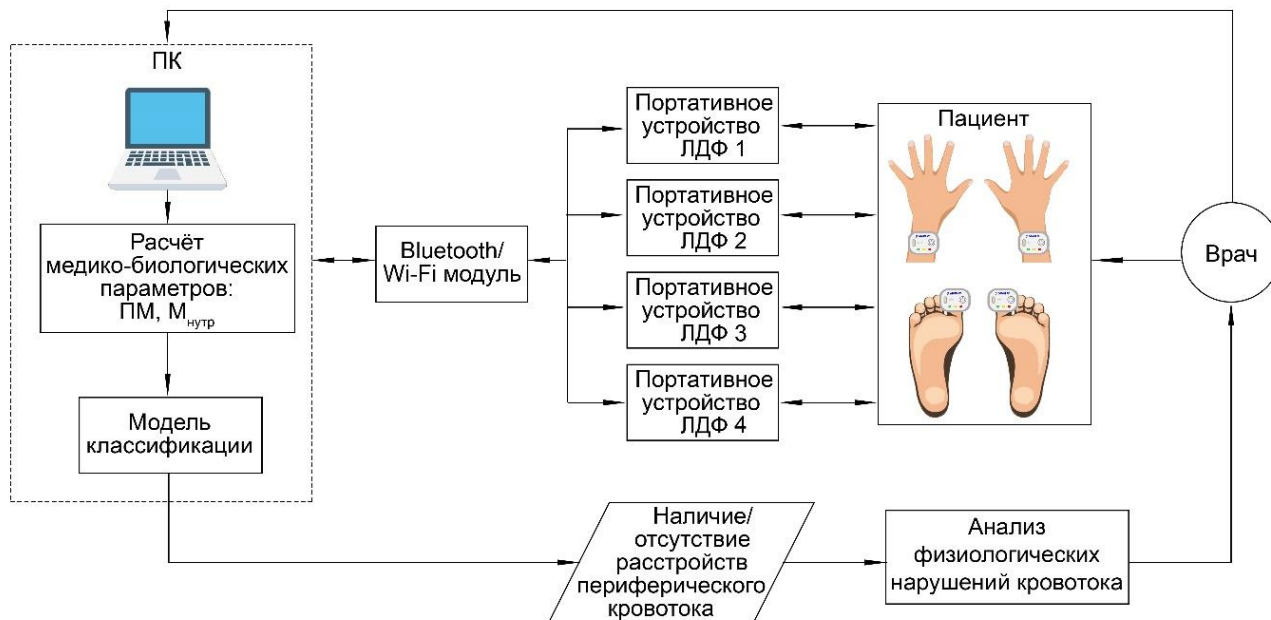


Рисунок 9 – БТС диагностики расстройств периферического кровотока

БТС работает следующим образом. Врач закрепляет портативные устройства ЛДФ на тыльной стороне запястий и плантарной поверхности первых пальцев ног пациента, после чего запускает процесс диагностики при помощи ПК. Устройства передают регистрируемые данные на ПК посредством протокола Bluetooth или Wi-Fi через специализированный модуль. После окончания регистрации данные подвергаются вейвлет-анализу и производится расчёт параметров ПМ и $M_{\text{нутр}}$. С помощью модели классификации формируется вывод о наличии или отсутствии расстройств периферического кровотока. После окончания диагностики данные передаются врачу, который выносит решение об оптимальном терапевтическом курсе для данного пациента.

Стоит отметить, что разработанная БТС диагностики расстройств периферического кровотока в дальнейшем может быть модернизирована до диагностико-терапевтической БТС с помощью введения дополнительного канала облучения биоткани светом с длиной волны 1267 нм, приводящим к прямой оптической генерации синглетного кислорода – активной формы кислорода, оказывающей положительное влияние на биоэнергетику митохондрий, так как в дополнительно проведённых исследованиях с лабораторными животными показано, что данное облучение приводит к увеличению продукции инсулина.

В заключении сформулированы основные результаты диссертационной работы, рекомендации и перспективы дальнейшего развития данной тематики.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Диссертационная работа посвящена решению научно-технической задачи разработки метода и портативного устройства ЛДФ для диагностики расстройств периферического кровотока при различных патологических состояниях.

В диссертационной работе получены следующие основные научные результаты:

1. Изучено строение системы микроциркуляции крови и выполняемые ей функции, рассмотрены основные патологические состояния, возникающие в периферическом кровотоке. Анализ состояния современных методов и устройств

диагностики расстройств периферического кровотока и существующих в этой области проблем показал, что применяемые в настоящий момент в клинической практике методы диагностики расстройств периферического кровотока не удовлетворяют предъявляемым к ним требованиям, а именно – обладают большой продолжительностью исследования (до 40 мин), болезненны или некомфортны для пациентов ввиду применения функциональных (нагрузочных) проб.

2. Проведено обоснование специализированных МТТ к портативным устройствам ЛДФ с помощью численного метода Монте-Карло в виде моделирования величины ослабления зондирующего излучения при его распространении в семислойной биоткани в соответствии с заданной геометрией приёмно-передающей части (диаметр источника излучения 35 мкм, диаметр приёмника излучения 500 мкм, расстояние между центрами источника и приёмника 1200 мкм) и различными параметрами кровенаполнения (от 20 до 200 %) и содержания меланина (от 1 до 40%).

3. Предложен принцип построения портативного устройства ЛДФ для диагностики расстройств периферического кровотока с учётом сформированных специализированных МТТ (глубина распространения оптического излучения составляет не менее 2,5 мм, величина диагностического объёма – до 6-7 мм³ для длины волны зондирования 850 нм и базы измерения 1200 мкм), заключающийся в применении одномодового VCSEL-лазера, 2-х фотодиодов, соответствующих каналов фильтрации и обработки данных и беспроводного модуля сбора данных (Bluetooth/Wi-Fi).

4. Предложен принцип получения диагностической информации, основанный на одновременной регистрации ЛДФ-грамм в верхних и нижних конечностях пациентов с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ-сигналов, который показал значительные преимущества в сравнении с традиционно применяемыми методами и признан перспективным с точки зрения разработки метода диагностики расстройств периферического кровотока как при возрастных изменениях, так и при наличии различных патологий, включая СД 2 типа и острую коронавирусную инфекцию COVID-19.

5. На основании проведённых клинических исследований и анализа экспериментальных данных разработана модель классификации, имеющая наименьший уровень ошибки 1-ого рода при выявлении расстройств периферического кровотока при СД и включающая вычисляемые по данным ЛДФ значения показателя микроциркуляции крови и нутритивного кровотока.

6. Разработан метод диагностики расстройств периферического кровотока при СД, основанный на измерении у пациентов тканевой перфузии в области верхних и нижних конечностей в течение 10 мин (что в 3-4 раза меньше, чем у применяемых в современной клинической практике методов) с использованием распределённой системы в виде 4-х портативных устройств, закрепляемых на тыльной стороне запястий и плантарной поверхности пальцев ног пациента, с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ-грамм и отличающийся возможностью выявления данных расстройств с помощью предложенной модели классификации с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,2.

7. Синтезирована БТС диагностики расстройств периферического кровотока, реализующая предложенный метод диагностики с применением распределённой системы портативных устройств ЛДФ.

Рекомендации. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в других областях медицины при разработке методов и портативных (носимых) устройств для оптической неинвазивной диагностики расстройств периферического кровотока (например, при сердечно-сосудистых, ревматических заболеваниях, других респираторных инфекциях, приводящих к повреждению эндотелия и др.).

Перспективы дальнейшей разработки темы. Применение совместно с предлагаемым методом других методов ОНД согласно мультимодальному подходу позволит осуществить углублённый анализ причин и оценивать степень развития расстройств периферического кровотока у пациентов, а динамические измерения позволят проводить оценку эффективности оказываемой терапии. На основе современного тренда в медицине – тераностики – перспективно в разработанный метод и портативное устройство добавить дополнительный терапевтический канал с воздействием на биологический объект светом с длиной волны 1267 нм для прямой оптической генерации синглетного кислорода.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень ВАК

1. **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.
2. 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.
3. Дрёмин, В.В. Математическое моделирование взаимодействия поляризованного света с биологическими тканями [Текст] / В.В. Дрёмин, **Е.В. Жарких** // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2020. – Т. 340, № 2. – С. 136-147.
4. **Жарких, Е.В.** Контроль параметров микроциркуляции крови при терапии альфа-липоевой кислотой у пациентов с сахарным диабетом [Текст] / Е.В. Жарких, Ю.И. Локтионова, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин, Г.И. Масалыгина, А.В. Дунаев // *Физиология человека.* – 2022. – Т. 48, № 4. – С. 120–130.
5. **Жарких, Е.В.** Моделирование диагностического объема для портативного устройства лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / Е.В. Жарких // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии.* – 2023. – Т. 357, № 1. – С. 140-147.

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

6. **Zharkikh, E.** Biophotonics methods for functional monitoring of complications of diabetes mellitus [Text] / E. Zharkikh, V. Dremine, E. Zherebtsov, A. Dunaev, I. Meglinski // *J. Biophotonics.* – 2020. – Vol. 13(10), Art. e202000203 (Q1, IF 3,390).
7. Loktionova, Y. Wearable laser Doppler sensors for evaluating the nutritive and shunt blood flow [Text] / Y. Loktionova, **E. Zharkikh**, E. Zherebtsov, I. Kozlov, V. Sidorov, A. Zherebtsova, S. Sokolovski, A. Dunaev, E. Rafailov // *Proc. SPIE.* – 2020. – Vol. 11457. – Art. 114570M.

8. **Zharkikh, E.** Optical noninvasive diagnostics of dynamic changes in the level of blood microcirculation and oxidative metabolism using temperature tests [Text] / E. Zharkikh, Y. Loktionova, G. Masalygina, A. Krupatkin, V. Sidorov, A. Dunaev // Proc. SPIE. – 2020. – Vol. 11363. – Art. 1136321.
9. **Zharkikh, E.** Wearable laser Doppler flowmetry for the analysis of microcirculatory changes during intravenous infusion in patients with diabetes mellitus [Text] / E. Zharkikh, Y. Loktionova, I. Kozlov, A. Zherebtsova, V. Sidorov, E. Zherebtsov, A. Dunaev, E. Rafailov // Proc. SPIE. – 2020. – Vol. 11363. – Art. 113631K.
10. Fedorovich, A. Body Position Affects Capillary Blood Flow Regulation Measured with Wearable Blood Flow Sensors [Text] / A. Fedorovich, Yu. Loktionova, **E. Zharkikh**, M. Mikhailova, J. Popova, A. Suvorov, E. Zherebtsov // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11. – P. 436 (Q2, IF 3,992).
11. Loktionova, Yu.I. Detection of masked hypertension based on laser Doppler flowmeter measurements [Text] / Yu.I. Loktionova, **E.V. Zharkikh**, M.A. Mikhailova, A.I. Korolev, V.A. Dadaeva, A.Yu. Gorshkov, O.T. Kim, A.V. Dunaev, A.A. Fedorovich, E.A. Zherebtsov // Proc. SPIE. – 2021. – Vol. 12192. – Art. 121920V.
12. **Zharkikh, E.V.** Comparison of wearable and bedside laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy monitors [Text] / E.V. Zharkikh, Yu.I. Loktionova, V.V. Dremin, K.V. Podmasteryev, V.V. Sidorov, E.U. Rafailov, A.V. Dunaev // Proc. SPIE. – 2021. – Vol. 12192. – Art. 121920J.
13. Loktionova, Y.I. Influence of the body position on skin blood microcirculation measured by wearable laser Doppler sensors [Text] / Y.I. Loktionova, **E.V. Zharkikh**, A.A. Fedorovich, M.A. Mikhailova, J.A. Popova, A.V. Suvorov, O.M. Drapkina, E.A. Zherebtsov // European Conference on Biomedical Optics (ECBO). – 2021. – Art. ETu2A-31.
14. **Zharkikh, E.V.** Control of Blood Microcirculation Parameters in Therapy with Alpha-Lipoic Acid in Patients with Diabetes Mellitus [Text] / E.V. Zharkikh, Yu.I. Loktionova, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, G.I. Masalygina, A.V. Dunaev // Human Physiology. – 2022. – Vol. 48(4). – P. 456-464.
15. Fedorovich, A.A. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data [Text] / A.A. Fedorovich, Y.I. Loktionova, **E.V. Zharkikh**, A.Yu. Gorshkov, A.I. Korolev, V.A. Dadaeva, O.M. Drapkina, E.A. Zherebtsov // Microvascular Research. – 2022. – Vol. 144. – Art. 104419 (Q2, IF 3,750).
16. **Zharkikh, E.V.** Assessment of Blood Microcirculation Changes after COVID-19 Using Wearable Laser Doppler Flowmetry [Text] / E.V. Zharkikh, Yu.I. Loktionova, A.A. Fedorovich, A.Y. Gorshkov, A.V. Dunaev // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13(5). – Art. 920 (Q2, IF 3,992).
17. Zherebtsov, E.A. Wireless Dynamic Light Scattering Sensors Detect Microvascular Changes Associated With Ageing and Diabetes [Text] / E.A. Zherebtsov, **E.V. Zharkikh**, Y.I. Loktionova, A.A. Zherebtsova, V.V. Sidorov, E.U. Rafailov, A.V. Dunaev // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2023 (Q1, IF 4,756).
18. **Zharkikh, E.V.** Sampling volume assessment for wearable multimodal optical diagnostic device [Text] / E.V. Zharkikh, V.V. Dremin, A.V. Dunaev // Journal of Biophotonics. – 2023. – Art. e202300139 (Q1, IF 3,390).

Главы в монографиях:

19. **Zharkikh, E.V.**, Fluorescent Technology in the Assessment of Metabolic Disorders in Diabetes [Text] / E.V. Zharkikh, V.V. Dremin, A.V. Dunaev // In “Biomedical Photonics for Diabetes Research” (Chapter 9). – CRC Press: Boca Raton, FL, USA. – 2022. – P. 197-212. ISBN 978-0-367-62830-7.
20. Zherebtsov, E.A. Diagnostics of functional abnormalities in the microcirculation system using laser doppler flowmetry [Text] / E.A. Zherebtsov, **E.V. Zharkikh**, Y.I. Loktionova, A.I. Zherebtsova, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, A.V. Dunaev // In “Biomedical Photonics for Diabetes Research” (Chapter 5). – CRC Press: Boca Raton, FL, USA. – 2022. – P. 107-135. ISBN 978-0-367-62830-7.
21. Mizeva, I.A. Diagnostics of functional abnormalities in the microcirculation system using laser doppler flowmetry [Text] / I.A. Mizeva, E.V. Potapova, **E.V. Zharkikh** // In “Biomedical Photonics for Diabetes Research” (Chapter 4). – CRC Press: Boca Raton, FL, USA. – 2022. – P. 81-105. ISBN 978-0-367-62830-7.

Публикации в материалах конференций, индексируемых в РИНЦ:

22. Локтионова, Ю.И. Оценка параметров системы микроциркуляции крови с использованием носимых лазерных доплеровских флоуметров [Текст] / Ю.И. Локтионова, **Е.В. Жарких**, И.О. Козлов, А.И. Жеребцова // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. – 2019. – С. 146-148.

23. Локтионова, Ю.И. Исследование возрастных особенностей параметров микроциркуляции крови условно здоровых добровольцев [Текст] / Ю.И. Локтионова, **Е.В. Жарких**, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, // Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации. – 2019. – С. 176-177.

24. **Жарких, Е.В.** Оценка динамических изменений микроциркуляции крови и окислительного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом с использованием температурных проб [Текст] / Е.В. Жарких, Ю.И. Локтионова, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии. – 2020. – С. 48-51.

25. **Жарких, Е.В.** Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике и мониторинге динамики лечения осложнений сахарного диабета [Текст] / Е.В. Жарких, Ю.И. Локтионова, К.В. Подмастерьев, А.В. Дунаев // Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации. – 2020. – С. 184-185.

26. Власов, И.Ю. Применение портативных анализаторов микроциркуляции крови для контроля параметров гемодинамики в реабилитационном периоде после COVID-19 [Текст] / И.Ю. Власов, **Е.В. Жарких**, Ю.И. Локтионова, Е.В. Шураева, А.А. Федорович, К.В. Подмастерьев, А.В. Дунаев // Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии. – 2022. – С. 315-318.

27. **Жарких, Е.В.** Моделирование диагностического объема биоткани для портативного анализатора перфузионно-метаболических нарушений [Текст] / Е.В. Жарких // Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы. – 2022. – С. 227-229.

28. Власов, И.Ю. Оценка параметров периферического кровотока в период реабилитации после острой коронавирусной инфекции [Текст] / И.Ю. Власов, Ю.И. Локтионова, **Е.В. Жарких**, Е.В. Шураева // Радиоэлектроника. Проблемы и перспективы развития. – 2022. – С. 165-167.

29. **Жарких, Е.В.** Портативные устройства лазерной доплеровской флоуметрии в диагностике расстройств периферического кровотока у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / Е.В. Жарких, А.В. Дунаев // Медицинская физика. – 2023. – Т. 2. – С. 51-52.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:

30. Жеребцов, Е.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2019665950 Программный модуль анализа данных многоканального носимого устройства регистрации уровня капиллярного кровотока / Е.А. Жеребцов, И.О. Козлов, А.И. Жеребцова, **Е.В. Жарких**, Ю.И. Локтионова, А.В. Дунаев, М.: РосПатент; – заявл. 25.10.2019; опубл. 03.12.2019.

31. Шуплецов, В.В. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023610866 Программный модуль для осуществления линейного дискриминантного анализа данных и автоматического построения дискриминантной функции / В.В. Шуплецов, **Е.В. Жарких**, Ю.И. Локтионова, М.: РосПатент; – заявл. 19.12.2022; опубл. 13.01.2023.

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.