

На правах рукописи

Локтионова Юлия Игоревна

**МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ НОСИМОЕ УСТРОЙСТВО
ДЛЯ МОНИТОРИНГА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВЫХ СИСТЕМ
ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

Направление 12.04.04 – Биотехнические системы и технологии

Направленность «Фотоника и электроника в медико-биологической практике»

АВТОРЕФЕРАТ

Магистерской выпускной квалификационной работы

Орел, 2023

Работа выполнена на кафедре приборостроения, метрологии и сертификации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Научный руководитель: доктор технических наук, доцент,
ведущий научный сотрудник
научно-технологического центра
биомедицинской фотоники,
профессор кафедры приборостроения,
метрологии и сертификации
Дунаев Андрей Валерьевич

Официальный рецензент: кандидат технических наук, инженер физико-
технического мегафакультета
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
национальный исследовательский
университет информационных технологий,
механики и оптики», (г. Санкт-Петербург)
Маргарянц Никита Борисович

Защита состоится 11 июля 2023 года в 10⁰⁰ часов на заседании Государственной экзаменационной комиссии по адресу: 302020, РФ, г. Орел, Наугорское шоссе, 29.

С выпускной квалификационной работой можно ознакомиться на кафедре приборостроения, метрологии и сертификации ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Микроциркуляторно-тканевая система (МТС) организма человека является структурно-функциональной единицей органов, обеспечивающей доставку питательных веществ и кислорода, их потребление при метаболизме и утилизацию продуктов жизнедеятельности клеток биологических тканей. Наличие регулирующих механизмов МТС приводит к тому, что именно МТС первыми вовлекаются в патологические нарушения и адаптационные изменения в комплексе защитно-приспособительных механизмов восстановления саморегуляции как отдельных органов, так и организма в целом. Нарушения в МТС играют ключевую роль в патогенезе осложнений различных заболеваний (например, ревматологических и эндокринологических, дерматологических, отоларингологических и др.). Патологии периферического кровотока и окислительного метаболизма тканей при отсутствии диагностики и соответствующего лечения прогрессируют и затрагивают более крупные сосуды, что ухудшает состояние человека и приводит к тяжелому течению заболеваний и их неблагоприятным исходам. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения ведущей причиной смерти по сей день являются заболевания сердечно-сосудистой системы – на их долю приходится порядка 33% всех смертей в мире, то есть ежегодно от проблем с сердцем, сосудами и их последствий в мире умирает более 17,5 млн. человек. В России заболевания сердечно-сосудистой системы уносят жизни более 850 тыс. человек каждый год, поэтому необходимо диагностировать нарушения работы МТС на ранних стадиях развития, когда патологические изменения происходят только на функциональном уровне и являются обратимыми при соответствующей терапии.

Существующие в настоящее время приборные реализации методов регистрации параметров кожного кровотока и метаболизма, такие как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и флуоресцентная спектроскопия (ФС) являются стационарными, для проведения измерений с их помощью необходим волоконно-оптический зонд. Разработка портативных устройств, реализующих данные методы, позволит получать больше диагностической информации, так как компактность устройств, отсутствие хрупкого оптического волокна и беспроводная передача данных позволят объединять приборы в распределенную систему регистрации микрокровотока различных анатомических зон, а также проводить измерения удаленно. Специализированное программное обеспечение с интегрированными диагностическими критериями сделает возможным использование таких устройств не только при стационарном, но и амбулаторном лечении пациента, а также в период его реабилитации.

Цели и задачи исследования.

Разработка мультимодального носимого устройства на основе методов лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека.

Задачи исследования:

1) патентный обзор и анализ портативных устройств диагностики состояния организма человека с целью выявления существующих технических решений в области носимой медицинской электроники;

2) обоснование принципа получения диагностической информации о микроциркуляторно-тканевых системах, основанного на совместном применении методов лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии;

3) разработка мультимодального носимого устройства для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека;

4) разработка конструкции корпуса электронного блока мультимодального носимого устройства для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека;

5) составление документации для осуществления постпродажного технического обслуживания разрабатываемого устройства;

6) исследование возможностей применения разработанных мультимодальных носимых устройств для решения диагностических задач в различных областях медицины (эндокринология, реабилитология, функциональная диагностика, кардиология, космическая медицина и др.).

Объектом исследования являются микроциркуляторно-тканевые системы организма человека.

Предметом исследования является мультимодальное носимое устройство для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека, реализующее методы лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии.

Методы исследования. При выполнении исследований применялись аналитические и экспериментальные методы, методы синтеза и математической статистики.

Научная новизна заключается в том, что при решении поставленных задач исследования предложены:

1) методика проведения мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека, основанная на совместном применении методов лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в портативной реализации;

2) алгоритм метода диагностики патологических нарушений системы микроциркуляции крови при сахарном диабете 2 типа.

Практическая значимость работы состоит в том, что:

1) предложен принцип построения мультимодального носимого устройства для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека;

2) продемонстрирована эффективность применения прототипа мультимодального носимого устройства для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека в различных областях медицины (эндокринология, реабилитология, функциональная диагностика, кардиология, сомнология, космическая медицина).

Личный вклад автора заключается в проведении обзора текущего состояния вопросов диагностики состояния МТС, формулировке требований к разрабатываемому устройству, планировании и проведении экспериментальных исследований, анализе полученных данных и оформлении результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1) принцип построения мультимодального носимого устройства для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека позволяет проводить диагностику микроциркуляторного русла и окислительного метаболизма биотканей без применения волоконно-оптических зондов;

2) предложенная методика КТС обеспечивает контроль метрологических характеристик устройства, что гарантирует его безопасное использование при соблюдении правил руководства по эксплуатации;

3) методика мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека в условиях невесомости.

Степень достоверности и апробация результатов:

Достоверность результатов обоснована использованием апробированных и подтвержденных методов и методик обработки результатов измерений. Результаты исследования включены в учебный процесс ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» в качестве выполнения лабораторной работы по дисциплине «Неинвазивные диагностические методы исследования системы микроциркуляции крови» магистрами, обучающимися по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» направленность «Фотоника и электроника в медико-биологической практике»).

Работы по теме исследования были поддержаны в рамках гранта РФФИ №18-79-00237 «Гибкая сенсорная матрица для регистрации капиллярного кровотока в задачах носимой электроники», гранта РФФИ № 20-08-01153 «Разработка фундаментальных основ создания и применения носимых многоканальных лазерных доплеровских сенсоров микроциркуляции крови для диагностики нарушений сердечно-сосудистой системы», гранта РФФИ №23-25-00522 «Исследование нарушений микроциркуляции крови и окислительного метаболизма в коже пациентов, перенесших COVID-19» и гранта Фонда содействия инновациям «Двухканальный носимый оптический монитор микроциркуляции крови и тканевого метаболизма».

Материалы исследования доложены и обсуждены на 25 международных и всероссийских конференциях, в том числе на: Неделе науки ОГУ им. И.С. Тургенева (Орел, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); Конгрессе молодых ученых (Санкт-Петербург, 2019, 2020, 2021, 2022); Международной конференции «Saratov Fall Meeting» (Саратов, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); Международном научно-техническом семинаре «Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации» (Алушта, 2019, 2020); Международной конференции по биофотонике European Conference on Biomedical Optics» (Мюнхен, 2019, 2023); II Всероссийской научно-технической конференции «Приборостроение: наука, техника, технологии – 2021» памяти профессора С.Ф. Корндорфа (Орел, 2021); Международной научно-практической конференции имени академика Е.В. Шмидта «Инженерные (Суздаль, 2020, 2022);

Международной Пушинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2022); Международной конференции Laser Optics ICLO (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийского молодежного научного форума «Наука будущего – наука молодых» (Новосибирск, 2022); Семинаре «Современные тренды в биофотонике 2023» (Нижний Новгород, 2023).

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 6 в ведущем рецензируемом научном издании, входящем в базу данных Scopus, и 3 в издании, рекомендованном ВАК.

Структура и объем выпускной квалификационной работы:

Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованных источников, включающего 117 наименований, 8 приложений и изложена на 227 страницах машинописного текста, содержит 76 рисунков, 58 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

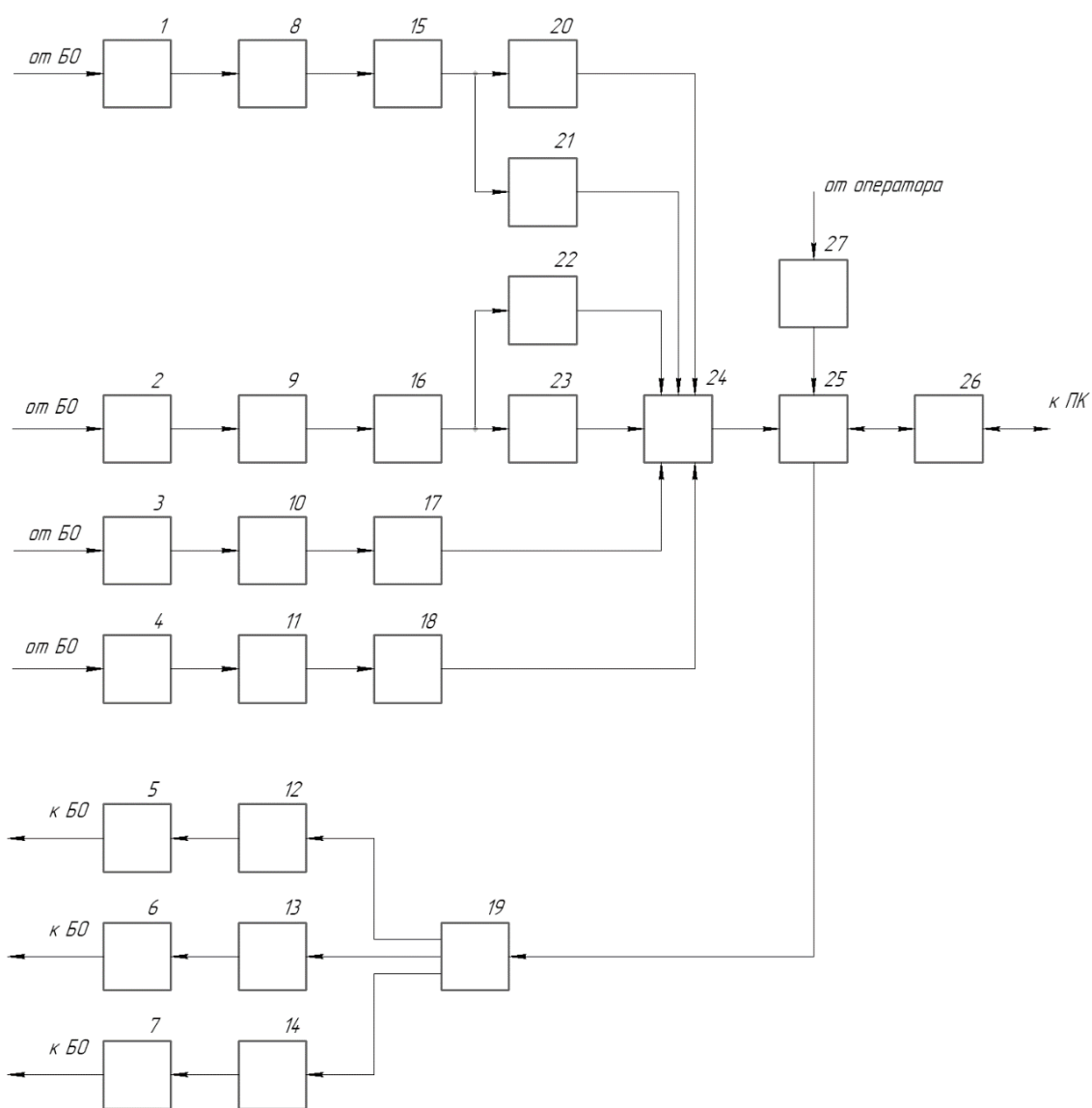
Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулирована цель и определены задачи проведения исследования, выделены объект и предмет проведения работы, приведена научная новизна и практическая значимость проведенного исследования.

В первой главе приводится медико-биологическое описание объекта исследования и обоснование разработки устройства, а также проводится патентный обзор существующих на сегодняшний день новых портативных устройств для диагностики состояния системы кровообращения человека и её патологий. По результатам анализа отмечено, что мобильные диагностические устройства для измерения биомедицинских показателей в большинстве своем направлены на регистрацию кардио-респираторных параметров, артериального давления и частоты сердечных сокращений. Однако такие устройств не способны диагностировать нарушения периферического кровотока и окислительного метаболизма тканей, а также для них отсутствуют диагностические критерии, что делает их применение в клинической практике невозможным. В этой связи особую актуальность приобретает разработка мультимодального подхода и реализующего его устройства, позволяющего проводить неинвазивный мониторинг МТС и выявлять патологические изменения на ранних стадиях развития.

Основой разработки носимого устройства для мониторинга МТС организма человека является мультимодальный подход, заключающийся в совмещении в одном устройстве методов ЛДФ для диагностики состояния микроциркуляторного русла и ФС для регистрации параметров метаболических процессов. ЛДФ является одним из наиболее распространенных неинвазивных методов оценки состояния микроциркуляции крови, позволяющим выявлять особенности работы механизмов регуляции периферического кровотока, его резервные возможности и адаптивные особенности. Метод ФС активно применяется для получения информации о содержании характеризующих метаболические процессы в биологических тканях веществ путем регистрации

эндогенной флуоресценции. Благодаря совмещению методов ЛДФ и ФС в одном устройстве возможно получать комплексную диагностическую информации об эффективности работы системы доставки питательных веществ сердечно-сосудистой системой и их утилизации при метаболизме.

Также в данной главе было сформулировано техническое задание, на основе которого разработано мультимодальное носимое устройство для мониторинга МТС организма человека. Была предложена его структурная схема, представленная на рисунке 1, на основе которой была разработана схема электрическая принципиальная каналов ЛДФ и ФС, произведен выбор и расчет их элементов, описан принцип работы устройства и составлено математическое описание, проведен анализ точности и надёжности.



1-4 – фотодиод; 5-7 – лазерный излучатель; 8-11 – преобразователь ток-напряжение; 12-14 – драйвер лазерного излучения; 15-18 – усилитель напряжения; 19 – блок питания; 20, 23 – полосовой фильтр; 21, 22 – фильтр нижних частот; 24 – АЦП; 25 – микроконтроллер; 26 – модуль Bluetooth; 27 – блок управления

Рисунок 1 – Структурная схема разрабатываемого устройства

Первая глава также включает обзор существующих на рынке корпусов для портативных устройств диагностики, на основании которого принято решение о проектировании собственного корпуса для электронного блока устройства, заключающееся в моделировании конструкции и описании алгоритма сборки.

Во второй главе представлены экспериментальные исследования по мониторингу МТС в различных областях медицины (функциональная диагностика, кардиология, реабилитология, эндокринология, сомнология, космическая медицина и др.).

Для проведения исследований использовались анализаторы лазерные микроциркуляции крови портативные «ЛАЗМА-ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва) в двух модификациях: первая модификация реализует метод ЛДФ, термометрию и имеет встроенный акселерометр, во второй модификации дополнительно внедрён метод ФС для регистрации амплитуды флуоресценции кофермента окислительного метаболизма NADH. В качестве источников излучения используется лазер поверхностного излучения с вертикальным резонатором на длине волны 850 нм (метод ЛДФ) и светодиод с рабочей длиной волны 365 нм (метод ФС). Мощности источников излучения не превышают 1 мВт.

Для получения дополнительной информации о состоянии микроциркуляторного русла активно применяются различные функциональные пробы, такие как, например, окклюзионная, дыхательная, ортостатическая, тепловая и холодовая прессорная. В проведенных испытаниях участники подвергались ортостатической пробе, исследования осуществлялись в следующем порядке: горизонтальное положение (положение 1), ортостаз (положение 2) и положение тела вниз головой (-15° , положение Тренделенбурга – положение 3). Объектом исследования явилась выборка из 10 условно здоровых добровольцев мужского пола, средний возраст которых составлял 44 ± 12 лет. Одноканальные анализаторы «ЛАЗМА-ПФ», реализующие только метод ЛДФ, были расположены в 6 точках на теле: 2 устройства были закреплены на лбу в области надглазничных артерий; 2 – на дистальной трети наружной поверхности предплечья (каждая рука), на 2-3 см проксимальнее лучезапястного сустава; и 2 – в дистальной трети голени вдоль передней поверхности большеберцовой кости, на 10 см проксимальнее медиальной лодыжки.

Статистически значимая разница была найдена в средней перфузии и амплитудах эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний в запястьях между положениями тела 2 и 3, (статистическая значимость подтверждена тестом Тьюки с уровнем доверительной вероятности $P=95\%$). В руках значимые отличия появились в среднеквадратическом отклонении между положениями 2 и 3 и в амплитудах сердечных колебаний между положениями 1 и 2 (статистическая значимость подтверждена тестом Тьюки с уровнем доверительной вероятности $P=99\%$). Статистически значимая разница была найдена в амплитуде миогенных колебаний при регистрации кровотока на лбу в области надглазничных артерий между положениями 1 и 2, при записи данных на ногах в средней перфузии и амплитудах сердечных колебаний между положениями тела 1, 2 и 3, а также в амплитудах сердечных колебаний в записях

с запястьей между положениями 2 и 3 (статистическая значимость подтверждена тестом Тьюки с уровнем доверительной вероятности $P=99,9\%$).

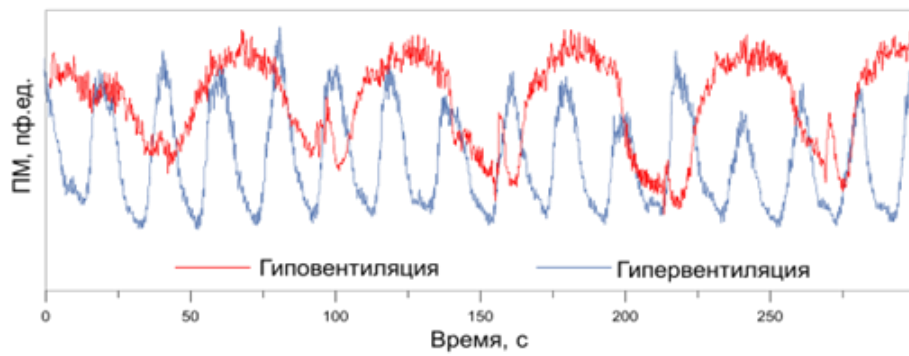
Таким образом, изучение параметров микроциркуляторного русла при ортостатических пробах способствует формированию более полной картины реакции кровотока на функциональные нагрузки. Найденные статистически значимые различия с отличающимися уровнями доверительной вероятности говорят о том, что при различных положениях тела работают разные механизмы регуляции кровотока.

Представленные результаты подтверждают раннюю перспективность методики измерения для ортостатического теста и диагностических процедур на его основе, а более конкретно, для использования этого типа носимого устройства вместе с физиологическими тестами. Полученные результаты могут представлять особый интерес для разработки новых протоколов исследования микроциркуляции крови, в том числе связанных с ежедневным мониторингом.

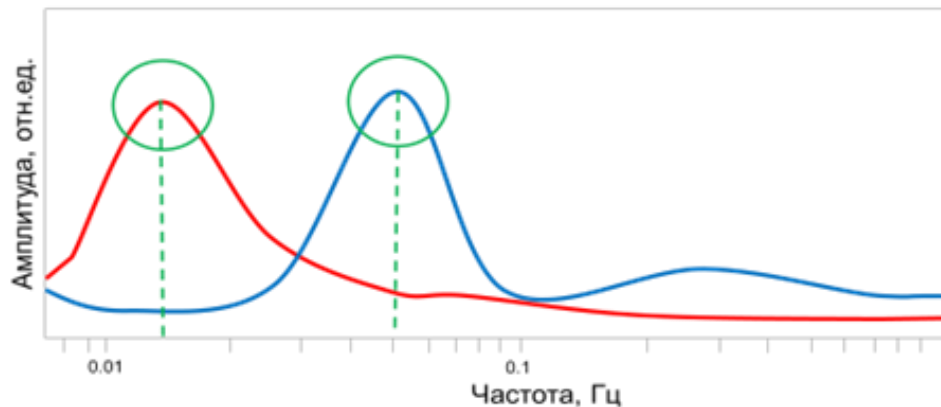
В связи с широким распространением новой коронавирусной инфекции, оказывающей негативное влияние на дыхательную систему, реабилитологи активно применяют полное йоговское дыхание для восстановления нормального функционирования легких. Однако, несмотря на широкое применение техник полного дыхания, в настоящее время отмечается потребность в проведении исследований, посвященных инструментальной оценке влияния такого дыхания на организм человека и его сердечно-сосудистую систему.

В исследовании принял участие 22 волонтера, владеющих техникой полного йоговского дыхания, которое заключается в поочередном диафрагмальном (нижнем), грудном (среднем) и ключичном (верхнем) дыхании на вдохе, выдох при этом осуществляется за счет релаксации мышц грудного отдела. Протокол исследования состоял из 3 этапов: на 1 и 3 этапах в течение 6 минут волонтеры выполняли обычное дыхание с частотой 15-17 раз в минуту, на 2 этапе – полное дыхание с частотой дыхания (ЧД) 3 или 2 раза в минуту (гипервентиляция), 1,5 или 1 раз в минуту (гиповентиляция) в течение 5 мин. Контроль гипо- и гипервентиляции осуществлялся с помощью спирометра. Для выявления реакции кожной микроциркуляции на полное дыхание проводилась одновременная регистрация параметров периферического кровотока в шести симметричных областях: бассейны надглазничных артерий, ладонная поверхность дистальных фаланг средних пальцев рук и больших пальцев ног.

Отмечается, что при выполнении полного дыхания внешний вид графиков показателя микроциркуляции сопоставим со спирографическими кривыми ввиду влияния работы дыхательного насоса, что изображено на рисунке 2а. Применение к зарегистрированным ЛДФ-граммам вейвлет-анализа с последующим усреднением по времени позволяет получать вейвлет-спектры, на которых отчетливо виден пик, локализованный на частоте дыхания, что представлено на рисунке 2б. Отсутствие побочных пиков на вейвлет-спектре при этом свидетельствует о правильной технике выполнения полного дыхания.



а)



б)

Рисунок 2 – Внешний вид ЛДФ-грамм (а) и их вейвлет-спектры (б) для гипо- и гиповентиляционного дыхания

После выполнения дыхательных упражнений йоги наблюдалось статистически значимое увеличение показателя микроциркуляции в коже бассейнов надглазничных артерий, в пальцах рук и пальцах ног при гиповентиляции (ЧД=1-1,5 раза/минуту) и в коже бассейнов надглазничных артерий, в пальцах рук и пальцах ног при гипервентиляционном (ЧД=3-3,5 раза/минуту) типе дыхания отмечается увеличение нутритивного кровотока в верхних и нижних конечностях при гипо- и гипервентиляционном типе дыхания, увеличение амплитуды эндотелиальных колебаний микрокровотока после гиповентиляционного режима дыхания и увеличение амплитуды нейрогенных колебаний после обоих типов дыхания в коже лба.

Таким образом, упражнения на гиповентиляцию и гипервентиляцию легких оказывают одностороннее воздействие на кожную перфузию крови во всех исследуемых областях (пальцы рук и ног, лоб), увеличивая ее, а также значительно увеличивают приток крови в нутритивное русло, но только на конечностях. Показатель микроциркуляции в областях бассейнов надглазничных артерий демонстрирует особенности с точки зрения питательного кровотока (отсутствие значимых реакций), что может быть связано с особенностями региональной регуляции. Изменения вентиляции легких и соответствующие сдвиги в газообмене влияют на активные механизмы регуляции микроциркуляции крови, стимулируя эндотелиальные механизмы при гиповентиляции с гипоксией и гиперкапнией, а также нейрогенные механизмы

как при повышенной, так и при пониженной вентиляции легких. Результаты этих исследований могут быть полезны для изучения особенностей механизмов доставки кислорода к биологическим тканям при различных режимах дыхания, для изучения адаптационных механизмов и триггерных параметров их активации, а также позволят разработать инструментальный метод мониторинга выполнения дыхательных упражнений и их эффективности при реабилитации.

Ещё одной областью применения портативных анализаторов является эндокринология. Так, проводились исследования на 2 группах условно-здоровых добровольцев (средний возраст составил 19 ± 1 лет и 52 ± 10 лет для младшей и старшей групп соответственно) и группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средний возраст 53 ± 11 лет). Исследования проводились на волярной поверхности пальцев рук и тыльных сторонах запястий. При сравнении полученных данных о микроциркуляции крови для каждой группы были выявлены возрастные и патологические изменения, а именно: рассогласованность работы прекапиллярных сфинктеров, увеличение общей параллельной длины сосудов, проявление нейропатии, эндотелиальная дисфункция.

На основе полученных данных запястий старшей возрастной группы волонтеров и группы пациентов с сахарным диабетом разработан классификатор, позволяющий выявлять патологические нарушения, характерные для сахарного диабета без функциональных тестов и нагрузочных проб, что представлено на рисунке 3.

$$f(x) = 0.79 \cdot \text{ПМ} - 5.92 \cdot A_M - 4,79.$$

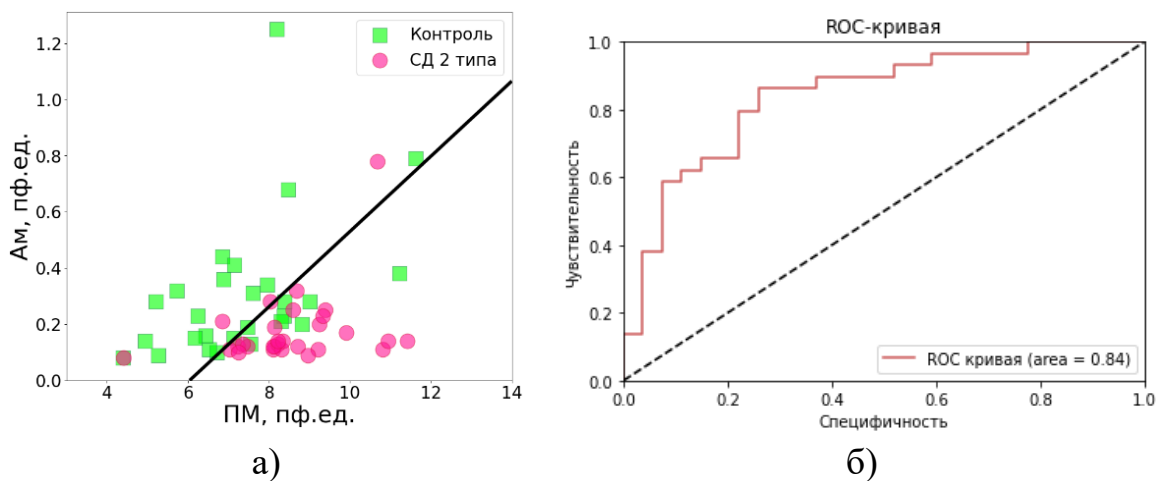


Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния значений показателя микроциркуляции крови и амплитуд миогенных осцилляций в области запястий (а) и ROC-кривая для оценки эффективности модели классификации (б)

Для данного решающего правила получены следующие параметры точности: чувствительность 0,86, специфичность 0,70, значение площади (AUC) под ROC-кривой 0,84. Параметры классификатора получены с помощью разработанного программного модуля (получено свидетельство о регистрации

программы для ЭВМ №№2023610866), реализующего линейный дискриминантный анализ данных и построение дискриминантной функции.

Также произведен синтез алгоритма метода диагностики нарушений микроциркуляции крови, изображенного на рисунке 4.



Рисунок 4 – Алгоритм метода диагностики нарушений микроциркуляции крови для пациентов с СД 2 типа

Нарушения сна лишают человека полноценного отдыха и восстановления, что приводит не только к снижению концентрации внимания, ухудшению трудоспособности, но и к возникновению нарушений работы сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Неоправданно мало внимания уделяется изучению функционального состояния организма во время сна на уровне перфузионно-метаболических процессов, поэтому следующий раздел работы посвящен изучению возможностей мониторинга МТС организма человека во время сна.

Регистрация параметров МТС проводилась во время ночного сна на тыльной стороне запястий и на ладонной поверхности проксимальных фаланг пальцев рук симметрично справа и слева с помощью анализаторов «ЛАЗМА-ПФ». Волонтерами явились 5 человек (2М, 3Ж, 20-46 лет) без хронических заболеваний и сомнологических расстройств.

Снижение амплитуд миогенных осцилляций и нутритивного кровотока в утренние часы обуславливается увеличением длительности фаз быстрого сна, который сопровождается повышением тонусов периферических сосудов.

Проведенные тестовые измерения показывают возможность проведения длительного мониторинга МТС организма человека во время сна и получения дополнительной диагностической информации. Использование опорных методов позволит диагностировать нарушения функционального состояния МТС организма человека в разных фазах сна и оценивать эффективность их терапии.

Проведение мониторинга МТС организма человека с помощью мультимодальных портативных устройств необходимо также и в условиях невесомости. При попадании человека в невесомость включаются адаптационные механизмы, направленные на компенсацию перераспределения объема крови в организме. Данная часть работы посвящена изучению изменений МТС в остром периоде адаптации к условиям невесомости при реальном космическом. Исследования проводились при участии экипажа миссии ЭП-20 в рамках выполнения эксперимента «ЛАЗМА» на борту Международной космической станции (9 дней, начиная со вторых суток полета), а также на Земле на этапах до (9 дней) и после (5 дней) полёта. В качестве областей интереса были выбраны виски, наружная поверхность дистальных отделов предплечья, волярная поверхность дистальной фаланги третьих пальцев рук и первых пальцев ног.

В пальцах ног показатель микроциркуляции крови снижается в первые несколько суток нахождения в невесомости и значительно возрастает на 5-е сутки вместе с амплитудами сердечных осцилляций, что говорит о постепенной адаптации организма в виде активации притока артериальной крови к ногам, что представлено на рисунке 5.

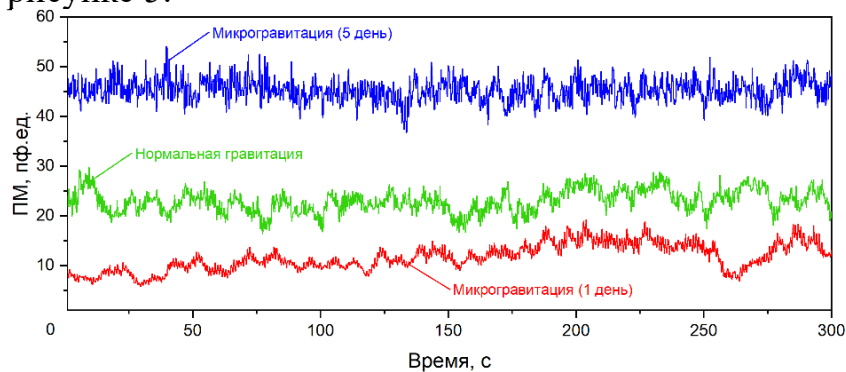


Рисунок 5 – Показатель микроциркуляции крови в большом пальце левой стопы космонавта №1 на Земле (зелёный), 1-е (красный) и 5-е (синий) сутки измерения в условиях невесомости

Снижение амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний микрокровотока в висках на 2-е сутки полёта (измерения начинались на 2-е сутки нахождения космонавтов в невесомости) является вазоконстрикторным механизмом борьбы с увеличением объема крови в верхней половине тела. Это подтверждается увеличением амплитуд миогенных колебаний на 5-6-е сутки полёта во время притока артериальной крови к пальцам ног, что отражено на рисунке 6.

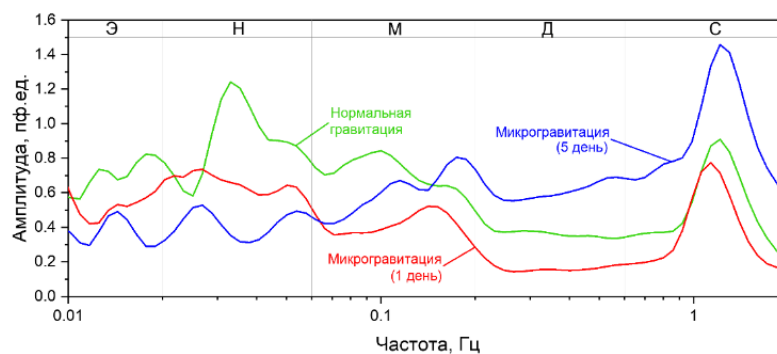


Рисунок 6 – Амплитудно-частотный вейвлет-анализ колебаний тканевой перфузии в большом пальце левой стопы космонавта №1 на Земле (зелёный), 1-е (красный) и 5-е (синий) сутки нахождения в условиях невесомости

В коже висков также наблюдается уменьшение нормированной амплитуды флуоресценции кофермента NADH (повышение активности окислительного метаболизма) с одновременным её увеличением (снижение активности окислительного метаболизма) в пальцах ног, что связано с перераспределением объёма циркулирующей крови в верхнюю часть тела. В руках изменения параметров МТС были незначительными.

На рисунке 7 представлен алгоритм разработанной на основе проведенных исследований методики мониторинга МТС в конечностях космонавтов в период острой адаптации к условиям микрогравитации и реадаптации после завершения космического полета.

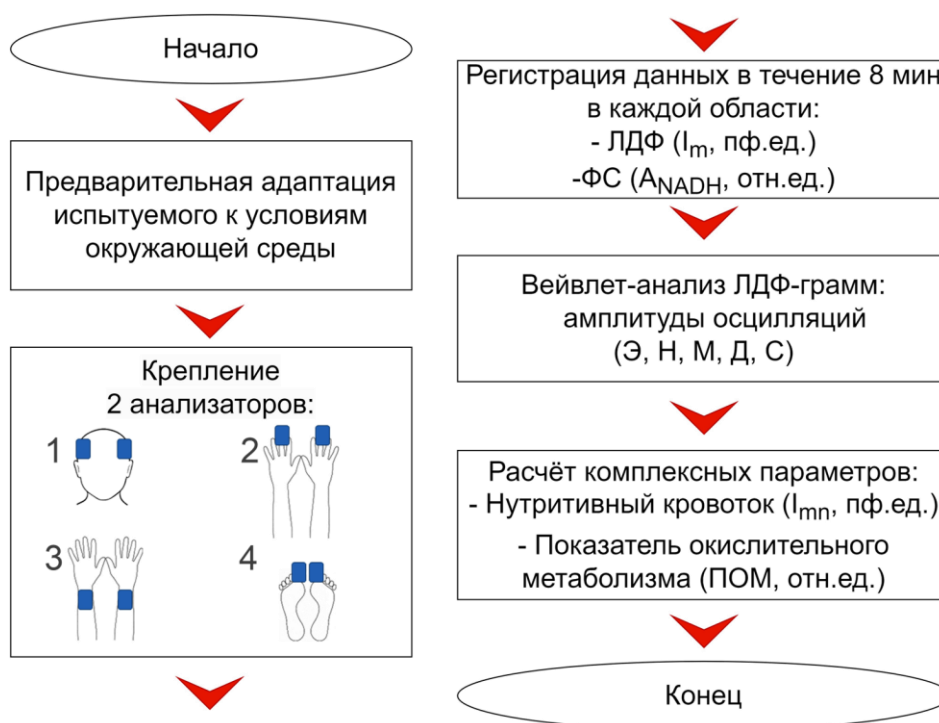


Рисунок 7 – Алгоритм методики мониторинга МТС в конечностях космонавтов

Таким образом, получение важнейшей физиологической информации в режиме реального времени в условиях невесомости позволит получить

совершенно новые данные о физиологии МТС у человека в условиях орбитального полета и разработать персонализированные методы коррекции с одновременной оценкой их эффективности.

В третьей главе составлена методика контроля технического состояния (КТС) разрабатываемого мультимодального носимого устройства для мониторинга МТС организма человека, а также технологический регламент технического обслуживания разрабатываемого устройства. Также проведено описание метрологических характеристик, определяемых при КТС разрабатываемого устройства, произведен выбор технических средств и определены условия КТС, составлено описание процедуры проведения КТС разрабатываемого устройства и предложена форма протокола КТС.

В заключении сформулированы основные выводы по результатам работы и описаны перспективы её дальнейшего развития.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1) проведённый патентный обзор и анализ портативных устройств диагностики состояния организма человека показал, что существующие технические решения в области носимой медицинской электроники в полной мере не решают проблему отсутствия мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем;

2) предложенный принцип получения диагностической информации о микроциркуляторно-тканевых системах, основанный на совместном применении методов лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии, получил экспериментальное подтверждение своей эффективности;

3) предложен принцип построения мультимодального носимого устройства для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека;

4) разработана конструкция корпуса электронного блока мультимодального носимого устройства для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека;

5) составлена документация для осуществления постпродажного технического обслуживания разрабатываемого устройства;

6) продемонстрированы возможности применения разработанных мультимодальных носимых устройств для решения диагностических задач в различных отраслях медицины (эндокринология, реабилитология, функциональная диагностика, кардиология, сомнология, космическая медицина).

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях

1. Локтионова, Ю.И. Исследование возрастных и патологических особенностей параметров микрогемодинамики в норме и при сахарном диабете 2 типа с помощью носимых лазерных доплеровских флоуметров /

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. – №6(338). – С.131-137.

2. Фролов, А.В. Исследование изменений кожной микроциркуляции крови при выполнении дыхательной техники хатха-йоги / А.В. Фролов, **Ю.И. Локтионова**, Е.В. Жарких, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин, А.В. Дунаев // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2021. – №20(4). – С.33-44.

3. Фролов, А.В. Реакция микроциркуляции крови в коже различных участков тела при выполнении дыхательных упражнений йоги / А.В. Фролов, **Ю.И. Локтионова**, Е.В. Жарких, В.В. Сидоров, А.В. Танканаг, А.В. Дунаев // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2023. – №22(1). – С.72-84.

Публикации в научных журналах и изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science Core Collection

4. Zherebtsov, E.A. Novel wearable VCSEL-based sensors for multipoint measurements of blood perfusion / E.A. Zherebtsov, E.V. Zharkikh, I.O. Kozlov, A.I. Zherebtsova, **Y.I. Loktionova**, N.B. Chichkov, I.E. Rafailov, V.V. Sidorov, S.G. Sokolovski, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // *Proc. SPIE 10877*, 2019. – P.1087708.

5. **Loktionova, Y.I.** Wearable sensor system for multipoint measurements of blood perfusion: pilot studies in patients with diabetes mellitus / E.A. Zherebtsov, E.V. Zharkikh, I.O. Kozlov, **Y.I. Loktionova**, A.I. Zherebtsova, I.E. Rafailov, S.G. Sokolovski, V.V. Sidorov, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // *Proc. SPIE 11075*, 2019. – P.1107910.

6. Fedorovich, A. Body Position Affects Capillary Blood Flow Regulation Measured with Wearable Blood Flow Sensors / Fedorovich A., **Loktionova Yu.**, Zharkikh E., Mikhailova M., Popova J., Suvorov A., Zherebtsov E. // *Diagnostics*, 2021. – №11. – P. 436.

7. **Loktionova, Y.I.** Influence of the body position on skin blood microcirculation measured by wearable laser Doppler sensors / 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*, 2021. – P. ETu2A-31.

8. Dunaev, A.V. Application of wearable multimodal devices to study microcirculatory-tissue systems under microgravity conditions / A.V. Dunaev, E.V. Zharkikh, **Y.I. Loktionova**, A.A. Fedorovich, V.V. Sidorov, A.V. Vasin, A.A. Misurkin, V.I. Dubinin // *International Conference Laser Optics*, 2022. – P.1-1.

9. Zherebtsov, E.A. Wireless Dynamic Light Scattering Sensors Detect Microvascular Changes Associated With Ageing and Diabetes / 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.

Прочие публикации

10. Zherebtsova, A.I. Study of changes in blood microcirculation in normal and pathological conditions using wearable photonics devices / A.I. Zherebtsova, E.V. Zharkikh, **Y.I. Loktionova**, I.O. Kozlov, E.A. Zherebtsov, V.V. Sidorov, S.G.

Sokolovski, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // VII International Symposium «Topical Problems of Biophotonics», 2019. – P. 273-274.

11. **Локтионова, Ю.И.** Применение лазерной доплеровской флоуметрии для изучения реакции организма на ортостатическую пробу / Ю.И. Локтионова, М.А. Михайлова, Е.В. Жарких, А.А. Федорович, Е.А. Жеребцов // Современные технологии в задачах управления, автоматики и обработки информации: сб. тр. XXIX Междунар. науч.-техн. конф., 14-20 сентября 2020, 191-192 (2020).

12. Жарких, Е.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике и мониторинге динамики лечения осложнений сахарного диабета / Е.В. Жарких, **Ю.И. Локтионова**, К.В. Подмастерьев, А.В. Дунаев // Современные технологии в задачах управления, автоматики и обработки информации: сб. тр. XXIX Междунар. науч.-техн. конф., 2020. – С.184-185.

13. **Локтионова, Ю.И.** Оценка перераспределения кровотока в микроциркуляторном русле при ортостатической и дыхательной пробах с использованием носимых лазерных флоуметров / Ю.И. Локтионова, Е.В. Жарких, М.А. Михайлова, А.И. Жеребцова, Е.А. Жеребцов, А.А. Федорович // Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание, 2020. – СПб: Университет ИТМО.

14. **Локтионова, Ю.И.** Портативные устройства лазерной доплеровской флоуметрии в оценке влияния дыхательных упражнений йоги на параметры периферического кровотока / Ю.И. Локтионова, А.В. Фролов, Е.В. Жарких, В.В. Сидоров, А.В. Танканаг А.В. Дунаев // Сборник 15 Международной научной конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2022», 2022. – Т.1. – С.454-458.

15. **Локтионова, Ю.И.** Носимые анализаторы для мониторинга микроциркуляторно-тканевых систем организма человека во время сна / Ю.И. Локтионова, Е.В. Жарких, В.Е. Паршакова, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин, А.В. Дунаев // Медицинская физика, 2023. – №2. – С.70.

16. Дунаев, А.В. Анализ микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма в условиях невесомости с помощью носимых флоуметров / А.В. Дунаев, **Ю.И. Локтионова**, Е.В. Жарких, А.А. Федорович, В.В. Сидоров, А.В. Васин, В.И. Дубинин // Медицинская физика, 2023. – №2. – С.49-50.

Свидетельства о регистрации программы для ЭВМ

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

18. 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