

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тамбовский государственный технический университет»

На правах рукописи



ПОТЛОВ АНТОН ЮРЬЕВИЧ

МЕТОДЫ И СРЕДСТВА
ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ
МЯГКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ ДЕФОРМИРУЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора технических наук

Научный консультант:
доктор технических наук
профессор
Фролов Сергей Владимирович

Тамбов – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 7 |
| ГЛАВА 1 АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОЛОГИИ И СИСТЕМ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ ОПТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ..... | 28 |
| 1.1 Актуальность оптической когерентной эластографии для реальной клинической практики..... | 30 |
| 1.2 Физическое и компьютерное моделирование биологических тканей..... | 33 |
| 1.3 Оптическая когерентная томография со стационарным плечом образца..... | 46 |
| 1.4 Оптическая когерентная томография сменными волоконно-оптическими зондами..... | 49 |
| 1.4.1 Зонды прямого обзора..... | 52 |
| 1.4.2 Зонды бокового обзора..... | 53 |
| 1.4.3 Общий уровень техники..... | 55 |
| 1.5 Эластография на основе оптической когерентной томографии..... | 63 |
| 1.6 Методы и технические средства для уменьшения негативного влияния спекл-шумов в задачах оптической когерентной томографии и эластографии..... | 81 |
| 1.7 Методы и технические средства для коррекции волнового фронта в задачах оптической когерентной томографии и эластографии..... | 86 |
| 1.8 Спектроскопические подходы к оптической когерентной томографии и эластографии..... | 92 |
| 1.9 Специфика сканирования внутрисосудистого пространства при оптической когерентной томографии и эластографии..... | 100 |
| 1.10 Многоканальные зонды и мультимодальные системы на основе оптической когерентной томографии и эластографии..... | 111 |
| 1.11 Текущее состояние дел и перспективы автоматизированной оценки внутренней структуры стенок кровеносных сосудов посредством оптической когерентной томографии и эластографии..... | 114 |

| | |
|--|-----|
| 1.11.1 Методология оценки факторов риска разрыва кровеносных сосудов с аневризмами..... | 122 |
| 1.11.2 Аппаратные и программные решения для контроля над процедурами атерэкомии и биопсии..... | 125 |
| 1.11.3 Аппаратные и программные решения для оптического контроля корректности эндоваскулярных вмешательств..... | 133 |
| 1.12 Выводы по первой главе..... | 136 |
| 1.13 Постановка задач исследования..... | 138 |
| ГЛАВА 2 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ТКАНЕИМИТИРУЮЩИЕ ФАНТОМЫ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ С ЭКЗОГЕННЫМИ И ЭНДОГЕННЫМИ ДЕФОРМИРУЮЩИМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ..... | 140 |
| 2.1 Построение геометрической модели исследуемого объекта..... | 140 |
| 2.2 Математическое моделирование фотонного транспорта в биологических тканях..... | 144 |
| 2.3 Моделирование процесса формирования интерференционных сигналов при ОКТ..... | 153 |
| 2.4 Моделирование гидродинамики в мягких биологических тканях..... | 161 |
| 2.5 Объединение разработанных математических моделей для комплексного описания процессов, происходящих при оптической когерентной томографии и эластографии..... | 165 |
| 2.6 Проверка адекватности разработанных математических моделей на фантомах оптических и механических свойств биологических тканей..... | 169 |
| 2.7 Разработка дополнительных мультимодальных фантомов и сопутствующих устройств..... | 172 |
| 2.8 Выводы по второй главе..... | 183 |
| ГЛАВА 3 РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ И ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ С КОРРЕКЦИЕЙ АРТЕФАКТОВ ОБЪЕМНЫХ ДВИЖЕНИЙ..... | 186 |

| | | |
|-----|--|------------|
| 3.1 | Разработка базовой версии системы для оптической когерентной томографии сменными волоконно-оптическими зондами..... | 186 |
| 3.2 | Разработка системы локального позиционирования волоконно-оптического зонда..... | 190 |
| 3.3 | Дополнительные опции для оптической когерентной томографии..... | 195 |
| 3.4 | Технические средства и программное обеспечение для коррекции волнового фронта..... | 202 |
| 3.5 | Методология снижения общего уровня спекл-шумов на изображениях оптической когерентной томографии..... | 209 |
| 3.6 | Построение и использование топологических скелетов для оценки артефактов объемного движения..... | 214 |
| 3.7 | Выводы по третьей главе..... | 226 |
| | ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ И ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ С ОЦЕНКОЙ ПРОФИЛЯ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ..... | 228 |
| 4.1 | Оценка величины деформирующего воздействия в заданных точках...228 | 228 |
| 4.2 | Построение профиля деформирующего воздействия..... | 230 |
| 4.3 | Методология оказания пригодных для количественной оценки деформирующих воздействий на исследуемый биообъект..... | 234 |
| 4.4 | Согласование метода коррекции артефактов движения и метода оценки профиля деформирующего воздействия..... | 239 |
| 4.5 | Учет особенностей использования движения систолического объекта крови в качестве деформирующего воздействия..... | 241 |
| 4.6 | Эксперименты по изучению влияния характеристик потока биологической жидкости сквозь плоскость ОКТ-сканирования на интерференционный сигнал. Анализ полученных данных. Выявленные закономерности..... | 242 |
| 4.7 | Режим ангиографии на основе оптической когерентной томографии...250 | 250 |
| 4.8 | Режим цветового доплеровского картирования на основе оптической | |

| | |
|---|-----|
| когерентной томографии..... | 254 |
| 4.9 Спектроскопический подход к оптической когерентной томографии. . | 263 |
| 4.10 Выводы по четвертой главе..... | 267 |
| ГЛАВА 5 МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖИВЫХ СИСТЕМ..... | 270 |
| 5.1 Оценка целесообразности учета модуля сдвига при определении биомеханических свойств стенок церебральных сосудов..... | 270 |
| 5.2 Базовая версия предложенного метода оптической когерентной эластографии..... | 271 |
| 5.3 Упрощенная версия предложенного метода оптической когерентной эластографии..... | 281 |
| 5.4 Неразрушающая оценка глубины инвазии областей атеросклеротических отложений на основе интраваскулярной оптической когерентной томографии. . | 286 |
| 5.5 Методология оценки вязкости сильно рассеивающих биологических жидкостей и фармацевтических препаратов..... | 291 |
| 5.6 Выводы по пятой главе..... | 297 |
| ГЛАВА 6 ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ И БИОМЕДИЦИНСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ СМЕННЫМИ ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИМИ ЗОНДАМИ БЕЗ МЕХАНИЧЕСКОЙ ФИКСАЦИИ ИССЛЕДУЕМОГО ОБРАЗЦА..... | 299 |
| 6.1 Зонд для совместного использования прицельной биопсии и оптической когерентной томографии..... | 299 |
| 6.2 Зонд для совместного использования ротационной атерэктомии и оптической когерентной томографии..... | 304 |
| 6.3 Методология выбора оптимальной модели потоконаправляющего стента для процедуры имплантации..... | 309 |
| 6.4 Разработка метода автоматизированной оценки структуры и состава областей атеросклеротических отложений при атерэктомии..... | 313 |
| 6.5 Разработка метода оценки стабильности атеросклеротических бляшек | |

| | |
|---|-----|
| | 323 |
| 6.6 Разработка способа оценки эффективности эндоваскулярных операций церебрального стентирования..... | 330 |
| 6.7 Оценка факторов риска разрыва церебральной аневризмы после установки потоконаправляющего стента..... | 338 |
| 6.8 Тестирование разработанных способов определения основных биомеханических характеристик на медицинских фантомах и на реальных биологических тканях <i>ex vivo</i> и <i>in vivo</i> | 347 |
| 6.9 Выводы по шестой главе..... | 358 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 362 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 365 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 366 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А. Патенты на изобретения и полезные модели..... | 419 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Основные свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ..... | 440 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В. Документы о практическом использовании результатов диссертационного исследования..... | 452 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Одним из наиболее перспективных направлений развития медицинской интроскопии является создание мультимодальных систем. Такие системы не просто комбинируют два метода медицинской визуализации, а обеспечивают получение дополнительной диагностической информации за счет совместной глубокой обработки получаемых разнодиапазонных данных. При этом один из методов чаще всего является доминирующим, а второй позволяет более эффективно раскрыть его потенциал. Типичным примером подобной мультимодальной медицинской визуализации является оптическая когерентная эластография, позволяющая оценивать не только оптическое строение исследуемого биообъекта, но и его биомеханические свойства. Основным источником полезной информации при этом является интерференционный сигнал, но методология его получения является более сложной, чем при классической оптической когерентной томографии. Исследуемый объект сканируется не только в недеформированном, а также в совокупности деформированных состояний. Получение изображения оптической структуры исследуемого биообъекта в обоих случаях во многом идентично, но функциональная визуализация (получение эластограмм по величине модуля Юнга, модуля сдвига, коэффициента Пуассона и т.п.) имеет явно выраженные сходства с компрессионной эластографией и эластографией сдвиговой волны при ультразвуковых исследованиях. Поскольку системы для оптической когерентной томографии довольно часто выполняются не только со стационарным, но и со сменным (выносным) плечом образца, имеются дополнительные сходства с техническими решениями для эндоскопии.

Оптическая когерентная эластография сменными волоконно-оптическими зондами позволяет с использованием относительно безвредного (при необходимой мощности порядка единиц милливатт) излучения ближнего инфракрасного диапазона, а также компактной и приемлемой по стоимости

аппаратной части получать структурные и функциональные изображения исследуемого биообъекта на глубину в несколько миллиметров с микронным пространственным разрешением. Вышесказанное делает системы для оптической когерентной эластографии весьма перспективными для широкого применения в мировой клинической практике, в частности в офтальмологии (для диагностики поражений тканей переднего отрезка глаза, особенно роговицы, а также передней части склеры и хрусталика), кардиологии (для оценки геометрии и состава атеросклеротических отложений, контроля над процедурами имплантации стента и ротационной атерэктомии), онкологии (для диагностики опухолей, оценки глубины их инвазии, контроля над процедурой прицельной биопсии), гастроэнтерологии (для оценки воспалительных процессов и стадий заживления язв), дерматологии (для диагностики злокачественных образований и паразитарных инвазий) и т.п.

Тем не менее системы для оптической когерентной эластографии относительно редко встречаются в медицинских учреждениях. Одной из ключевых трудностей, ограничивающих их массовое клиническое применение, является высокая чувствительность к объемным движениям. Из медицинской статистики достоверно известно, что физиологический тремор рук имеет среднеквадратичную амплитуду в диапазоне 50...200 микрон при частоте в диапазоне 8...12 Гц. В то же время пространственное разрешение современных систем для оптической когерентной томографии и эластографии составляет единицы микрон при частоте, в лучшем случае в несколько раз превышающей характерную для физиологического тремора (нередко такая частота достигается ценой существенной потери качества). Таким образом, аппаратная часть позволяет получать стабильными лишь одиночные В-сканы, а сбор пригодных для количественного сравнения совокупностей В-сканов требует точности позиционирования зонда, труднодостижимой даже для высококвалифицированного микрохирурга. Трансфер технологий из бытовой фототехники не дает нужного результата из-за типичных для низкокогерентной

интерферометрии спекл-шумов. В связи с этим большинство известных решений в области компрессионной эластографии на основе оптической когерентной томографии требуют как минимум жесткой фиксации сканируемого биообъекта, что существенно ограничивает возможные реальные клинические применения. Однако неровность границ реального биообъекта, а также эффекты прилипания приводят к заведомо неравномерному распределению внешнего (экзогенного) деформирующего воздействия в виде механического напряжения под нагруженной областью, что требует в дополнение к фиксации сканируемого объекта еще и особой фиксации сканирующего зонда в сочетании с более интенсивным по магнитуде деформирующим воздействием. При таком подходе сканирующий зонд играет роль «поршня», в частности неподвижен по двум координатам, но управляемо перемещается строго перпендикулярно сканируемому объекту для обеспечения заданного относительно стабильного, но существенного по магнитуде уровня деформирующего воздействия на вышеуказанный биообъект. Такой подход делает аппаратную часть более громоздкой и еще сильнее ограничивает возможные реальные клинические применения оптической когерентной эластографии. При оптической когерентной эластографии с использованием сдвиговой волны (например, инициированной одним или серией акустических импульсов) возникают сходные, с поправкой на волновую природу деформирующего воздействия, трудности (артефакты объемного движения и существенные расхождения между ожидаемой и реальной величинами деформирующего воздействия). Однако также возникает потенциал для использования естественных (обусловленных физиологическими причинами, т.е. эндогенных) деформирующих воздействий, таких как пульсовая волна или движение систолического объема крови. Такой подход намного безопаснее.

В связи с вышесказанным актуальной является разработка методологических и технических решений, позволяющих медицинскому персоналу более эффективно проводить диагностические процедуры с использованием систем для оптической когерентной эластографии, в частности: I)

по возможности применять обусловленные физиологическими процессами деформирующие воздействия; II) избегать недостаточного, чрезмерного, некорректного по форме профиля или неверно оцененного по магниту искусственного деформирующего воздействия на исследуемый биообъект; III) получать полезную информацию об оптическом строении и биомеханических свойствах исследуемых анатомических структур с приемлемым количеством артефактов в диалоговом режиме работы, а также в удобной для корректной интерпретации форме.

Степень разработанности темы исследования

Разнообразие систем для оптической когерентной эластографии, как правило, связывают с довольно обширным набором методов обработки «сырых данных». К тому же с аппаратной точки зрения технически осуществимо довольно много вариантов оказания деформирующего воздействия. Помимо вышеупомянутых тонкого подвижного стержня, акустических волн и деформирующих воздействий, вызванных деятельностью сердца, известны также варианты с использованием: поджатия сканирующим зондом, лазерного луча, силы Лоренца, магнитных наночастиц во внешнем переменном магнитном поле и т.п. Тем не менее благодаря работам выдающихся отечественных и зарубежных ученых, таких как: В. М. Геликонов, Г. В. Геликонов, Д. А. Зимняков, С. Ю. Ксенофонов, А. В. Приезжев, С. Г. Проскурин, Ю. М. Романовский, А. М. Сергеев, И. В. Турчин, В. В. Тучин, Ф. И. Фельдштейн, S. Arridge, D. Boas, B. Chance, D. Delpy, J. Fujimoto, M. Patterson, M. Tamura, R. Wang, B. Wilson и др., получение интерференционных сигналов, описывающих с оптической точки зрения исследуемый биообъект до, в течение и после деформирующего воздействия (вне зависимости от природы этого воздействия), представляет собой во многом рутинную задачу. Эффективный расчет биомеханических характеристик на базе полученных данных является основной трудностью. Наиболее весомый вклад в разработку методов корректного учета величины деформирующего воздействия, корректной оценки возникающих при этом

абсолютных смещений в толще исследуемого биообъекта и корректной интерпретации полученных результатов (в том числе с медицинской точки зрения) внесен следующими отечественными и зарубежными учеными: И. А. Виткин, Н. Д. Гладкова, Е. В. Загайнова, В. Ю. Зайцев, К. В. Ларин, А. Л. Матвеев, Н. М. Шахова, W. Berg, M. Doyley, Y. Fung, B. Kennedy, K. Miller, J. Rogowska, D. Sampson, J. Schmitt и др. Были проработаны многие аспекты, связанные с амплитудными и фазовыми подходами к выявлению и учету статических и динамических, локальных и глобальных деформаций, воспроизводимостью результатов вычислений, демонстрацией клинических возможностей оптической когерентной эластографии и т.п. Однако вопросы, связанные с учетом заведомо сложной (как в пространстве, так и по времени) формы профиля деформирующего воздействия и многоуровневой коррекцией артефактов объемного движения для обеспечения многомерной оптической когерентной эластографии без жесткой фиксации сканирующего зонда и (или) сканируемого биообъекта, во многом остались не изученными.

Цель и задачи исследования. Целью исследования является разработка методологического, аппаратного и программного обеспечения для повышения достоверности оценки и последующего пространственного картирования механических свойств биологических тканей при медицинской интроскопии на основе оптической когерентной эластографии с использованием экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий.

Для достижения поставленной цели в работе последовательно решаются следующие основные **задачи исследования**:

– формализация известных методов получения структурных и функциональных изображений в оптической когерентной томографии, учет специфики эластографии на основе оптической когерентной томографии, классификация известных технических решений для оптической когерентной эластографии со стационарным и сменным плечом образца, учет биофизических основ и медицинских реалий применения оптической когерентной эластографии и

смежных методов биомедицинской диагностики с высокой степенью визуализации;

– формирование теоретических основ оптической когерентной эластографии с использованием экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий, в том числе методологии оценки и учета механического напряжения, оказываемого на исследуемую биологическую ткань или ее фантом, как функции от времени и от координаты;

– разработка и практическая реализация методов изготовления мультимодальных биомедицинских фантомов, позволяющих имитировать не только геометрию границ анатомических структур биологических тканей, их оптические и механические свойства, но также и движение физиологических жидкостей;

– разработка математической модели, совместно описывающей оптические и биомеханические процессы, происходящие в исследуемой биологической ткани при оптической когерентной эластографии. Практическая реализация и проверка адекватности разработанной математической модели;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого биообъекта друг относительно друга;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия, оказываемого на исследуемый биологический объект или его отдельную часть;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для оценки основных биомеханических характеристик в псевдостатическом режиме, а также оценки динамики изменения профиля деформирующего воздействия по времени для построения кривых напряженно-деформированного состояния;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для клинических применений оптической когерентной эластографии в ситуациях, когда жесткая взаимная фиксация сканирующего зонда и сканируемого биообъекта невозможна или крайне нежелательна. Многосторонний анализ полученных результатов.

Объект исследования – биомедицинские сигналы и данные, несущие подходящую для качественного и особенно количественного анализа информацию об оптическом строении и механических свойствах исследуемых биологических тканей.

Предмет исследования – методы и технические средства для детектирования, передачи, приема, обработки, анализа, хранения, а также представления полезной информации об оптическом строении и механических свойствах биологических тканей в удобной для корректной интерпретации медицинским персоналом форме.

Научная новизна диссертационной работы:

1. Предложена и разработана научная идея оптической когерентной эластографии со сложной формой профиля деформирующего воздействия и многоуровневой коррекцией артефактов объемного движения для обеспечения многомерной структурной и функциональной визуализации без жесткой взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого биообъекта (*соответствует пп. 2, 7 и 19 паспорта специальности 2.2.12*).

2. Разработаны метод изготовления мультимодальных тканеимитирующих фантомов и специальное устройство для формирования пульсирующих потоков в них, при этом метод изготовления фантомов включает в себя трехмерную печать анатомически корректных форм для литья структур фантома, использование двухкомпонентного прозрачного силикона в качестве матрикса фантома, использование специальных добавок для варьирования оптических и механических свойств отдельных элементов фантома и отличается тем, что имитаторы кровеносных сосудов послойно изготавливаются на основе

анатомически корректных негативных моделей, проксимальные и дистальные концы имитаторов кровеносных сосудов снабжены раздвоенными катетерами, для формирования потоков кровеимитирующей жидкости используется специальное устройство, обеспечивающие воспроизводимые по времени физиологически корректные пульсации посредством управляемого перекручивания вибрирующей гибкой питающей трубки (*соответствует п. 10 паспорта специальности 2.2.12*).

3. Разработана математическая модель, совместно описывающая на основе метода статистических испытаний Монте-Карло оптические и биомеханические процессы, происходящие в исследуемой биологической ткани при оптической когерентной эластографии, отличающаяся фрактальным подходом к описанию поведения пучка фотонов, а также учетом влияния экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий посредством комбинирования асинхронного по временным координатам и синхронного по пространственным координатам перерасчета распределений основных оптических характеристик для множества сегментов моделируемой среды (*соответствует п. 15 паспорта специальности 2.2.12*).

4. Разработан метод коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого биообъекта друг относительно друга при оптической когерентной эластографии посредством «пересборки» исходных комплексных данных, отличающийся тем, что робастное сравнение последовательности оптических изображений производят посредством оценки векторов смещений точек «квенча» на топологических скелетах, построенных с учетом морфологических особенностей обрабатываемых изображений (*соответствует пп. 10 и 14 паспорта специальности 2.2.12*).

5. Разработаны метод и устройство для оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия при оптической когерентной эластографии, отличающиеся тем, что величина деформирующего воздействия оценивается не в окрестности сканирующего зонда, а по его контуру, что с аппаратной точки зрения выражается в

использовании гибкой тонкопленочной матрицы датчиков давления, окольцовывающей волоконно-оптический датчик зонда оптического когерентного томографа с функцией эластографии, а с программной – в применении кубической интерполяции преобразованных разреженных данных с использованием триангуляции Делоне (*соответствует п. 10 паспорта специальности 2.2.12*).

6. Разработаны методы оценки величин основных биомеханических характеристик при оптической когерентной эластографии с экзогенным и эндогенным деформирующим воздействием, включающие в себя расчет модуля Юнга, коэффициента Пуассона и модуля сдвига по классическим формулам, отличающиеся тем, что площадь деформирующего воздействия считают равной площади сканирования используемого волоконно-оптического зонда, величину деформирующей силы для соответствующего участка нагруженной области оценивают на основе профиля деформирующего воздействия, комбинируют амплитудный и фазовый подходы к оценке абсолютных смещений, продольные и поперечные размеры деформируемой области вычисляют посредством объединения проекций векторов смещения на соответствующие координатные оси (*соответствует пп. 7 и 19 паспорта специальности 2.2.12*).

7. Разработаны методы и устройства для контроля над процедурами атерэктомии и прицельной биопсии, а также методы оценки корректности стентирования, прогнозирования выраженности и продолжительности терапевтического эффекта после соответствующего эндоваскулярного вмешательства, включающие в себя поэтапное выполнение общепризнанных экспертных рекомендаций по чрескожным вмешательствам и отличающиеся одновременным учетом не только оптических, но и механических свойств исследуемых объектов как при идентификации материала стента, так и анатомических структур (*соответствует пп. 8, 19 и 20 паспорта специальности 2.2.12*).

Научная новизна подтверждается совокупностью публикаций в рецензируемых изданиях по теме диссертации и объектами правовой защиты интеллектуальной собственности.

Методы и методология исследований. Теоретическая часть диссертационной работы базируется на биомеханике, оптике рассеивающих сред, численном моделировании, теории принятия решений. Экспериментальные исследования в основном проводились в научно-исследовательской лаборатории «Медико-биологические аппараты, системы и комплексы» с использованием методов корректной постановки биофизического эксперимента, математической статистики, сжатия информации, многомерной медицинской визуализации. Работы по совершенствованию аппаратной части проводились с применением методов системного анализа, сбора и обработки данных, точного приборостроения. Обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью теории обнаружения сигналов и фильтрации шумов, а также методов технического зрения. Методы объектно ориентированного программирования и организации высокопроизводительных вычислений использованы при программной реализации разработанных алгоритмов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

1. Изложена и развита научная идея оптической когерентной эластографии с отслеживанием профиля экзогенного либо эндогенного деформирующего воздействия и многоуровневой коррекцией артефактов объемного движения.

2. Разработаны дополняющие друг друга методы мультимодального математического и физического (натурного) моделирования свойств биологических тканей, в частности совместного моделирования оптических и биомеханических свойств с учетом геометрии границ анатомических структур, а также экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий.

3. Изложена и развита научная идея робастной к спекл-структуре коррекции артефактов объемного движения на основе аппарата математической морфологии и топологии, а также динамического анализа изображений.

4. Изложена и развита научная идея реконструкции в оптической когерентной эластографии трехмерного профиля деформирующего воздействия, оказываемого на исследуемый биологический объект или его отдельную часть. Разработаны методы оценки величин экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий, а также, по необходимости, учета их суперпозиции.

5. Разработана методология оценки основных биомеханических характеристик в оптической когерентной эластографии без жесткой взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого биообъекта.

6. Разработана методология использования оптической когерентной эластографии для автоматизированной идентификации патологий, имплантированных инородных тел и анатомических структур в норме.

Практическая значимость исследования заключается в том, что:

1. Разработанные методы, устройства и программные продукты позволяют медицинскому персоналу осуществлять оптическую когерентную эластографию сменными эндоскопическими и интраваскулярными зондами *in vivo*, причем без строгой необходимости жесткой фиксации исследуемого биообъекта или его отдельной части.

2. Разработанные тканеимитирующие фантомы пригодны для оценки технического состояния многих систем для оптической томографии, эластографии, эндоскопии, ультразвуковой диагностики. Вышеуказанные фантомы в сочетании с математическими моделями оказались чрезвычайно полезными в процессе разработки нового медицинского оборудования, а также для обучения персонала работе с ним.

3. Программное обеспечение, реализующее метод коррекции артефактов объемных движений при оптической когерентной эластографии пригодно для практического применения в ультразвуковых системах (спекл-паттерны при

медицинской визуализации на оптических и акустических принципах во много сходны).

4. Устройство и программные продукты, реализующие методы оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия при эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной эластографии открывают новые возможности по комплексному сканированию исследуемого биообъекта.

5. Сменные волоконно-оптические зонды, а также программные продукты, реализующие отдельные алгоритмы в составе методов учета экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий, дополнительно позволяют решать задачи ангиографии, доплерографии, оценки деполяризирующих свойств и параметров двулучепреломления для исследуемых биологических объектов или их частей на основе оптической когерентной томографии.

6. Методы, устройства и программное обеспечение для потоковой оценки величин основных биомеханических характеристик при оптической когерентной эластографии с экзогенным и эндогенным деформирующим воздействием по сути представляют собой навигационную систему и поэтому, среди прочего, применимы в задачах контроля над процедурами ротационной атерэктомии и прицельной биопсии.

7. Разработанные методы, устройства и программные продукты частично освобождают медицинский персонал от трудоемких для ручного выполнения вычислительных операций посредством формирования на основе компьютерной обработки аргументированных выводов о точности позиционирования и правильности раскрытия стента, структуре и составе атеросклеротических бляшек, ожидаемом терапевтическом эффекте после эндоваскулярного вмешательства.

Практическая значимость результатов исследования подтверждена 7 актами о внедрении.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

1. Научная идея оптической когерентной эластографии со сложной формой профиля деформирующего воздействия и многоуровневой коррекцией артефактов объемного движения базируется на известных биофизических данных об оптических и механических свойствах биологических тканей, структурированных наблюдениях медицинского персонала об артефактах медицинских оптических изображений и действиях, предшествующих их возникновению, современных общепризнанных достижениях в области микроэлектронных технологий изготовления тонкопленочных датчиков, а также систем технического зрения и не противоречит известным результатам.

2. Метод изготовления мультимодальных тканеимитирующих фантомов и устройство для формирования пульсирующих потоков разработаны на основе известных технических решений в области 3D-печати жидкими фотополимерными смолами, технологий вакуумной и ротационной дегазации современных синтетических полимерных материалов для литья, а также специальных добавок, корректно подобранных с учетом авторитетных репрезентативных источников научной информации.

3. Математическая модель, совместно описывающая оптические и биомеханические процессы, происходящие в исследуемой биологической ткани при оптической когерентной эластографии, базируется на основе метода статистических испытаний Монте-Карло, фрактальной геометрии Мандельброта, а также современных общепризнанных представлениях о напряженно-деформированных состояниях биологических объектов и биотехнических систем.

4. Метод и программное обеспечение для коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого биообъекта друг относительно друга при оптической когерентной эластографии разработаны на основе общепризнанного аппарата математической морфологии и топологии, а также современных подходов к динамическому анализу изображений.

5. Метод, устройство и программное обеспечение для оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия при эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной эластографии разработаны на базе передовых достижений в области цифрового детектирования физических величин в натуральных экспериментах, общепризнанной методологии верификации и валидации результатов измерений, известных подходов к обработке репрезентативных выборок разнодиапазонных биомедицинских сигналов и данных, современных подходов к омологии в области точного приборостроения.

6. Методы и программные продукты для оценки величин основных биомеханических характеристик при оптической когерентной эластографии с экзогенным и эндогенным деформирующим воздействием разработаны с учетом современных биофизических представлений о биологических тканях и их физических свойствах, полученного из авторитетных источников информации уровня техники в предметной и смежной областях, а также передового опыта в области многомерной медицинской визуализации и разработки вычислительно эффективного программного обеспечения.

7. Методы и устройства для узкоспециализированных практических применений оптической когерентной эластографии разработаны на основе известных подходов к позиционированию в трехмерном пространстве, общепринятых в медицине протоколов снижения инвазивности и дискомфорта, современных представлений медицинской эргономики о высокой степени визуализации диагностической информации.

Личный вклад автора состоит в самостоятельной разработке основного объема методологического и аппаратного обеспечения для корректной работы с экзогенными и эндогенными деформирующими воздействиями при оптической когерентной эластографии сменными волоконно-оптическими зондами без жесткой фиксации исследуемого биообъекта и сканирующего зонда друг относительно друга. При этом технические решения, алгоритмы и программное

обеспечение для коррекции артефактов объемных движений и учета сложного профиля деформирующих воздействий в оптической когерентной эластографии разработаны автором лично. Биофизические и биомедицинские эксперименты проводились совместно с профильными специалистами. Разработка методов, экспериментальных моделей, алгоритмов и программных продуктов для контроля над процедурами атерэктомии и прицельной биопсии, а также оценки корректности стентирования, прогнозирования выраженности и продолжительности терапевтического эффекта после соответствующего эндоваскулярного вмешательства проводилась по большей части самостоятельно, но по запросам и под контролем профильных специалистов.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на международных конференциях: «Advanced Laser Technologies 2019» (г. Прага, Чехия, 2019 г.), «Advanced Laser Technologies 2018» (г. Таррагона, Испания, 2017 г.), «Advanced Laser Technologies 2017» (г. Пусан, Южная Корея, 2017 г.), «Фундаментальные основы механики» (г. Санкт-Петербург, 2024 г.), «Recent Scientific Investigation» (г. Шони, США, 2022 г.), «TIPTEKNO-2020: Medical Technologies Congress» (г. Стамбул, Турция, 2020 г.), «ЕНВ-2020: International Conference on e-Health and Bioengineering» (г. Яссы, Румыния, 2020 г.), «8th World Congress of Biomechanics» (г. Дублин, Ирландия, 2018 г.), «Developments in Optics and Communications 2018» (г. Рига, Латвия, 2018 г.), «Nanotechnology and Microsystems» (г. Рим, Италия, 2018 г.), «23rd Congress of the European Society of Biomechanics» (г. Севилья, Испания, 2017 г.), «World of Photonics Congress» (г. Мюнхен, Германия, 2017 г.), «Математические методы в технике и технологиях: ММТТ-33» (г. Минск, Белоруссия, 2020 г.), «IV Международная конференция по нейронным сетям и нейротехнологиям» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.), «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (г. Пенза, 2023 г.), «Автоматизированное проектирование в машиностроении» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.), «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии» (г. Нижний-Новгород, 2020 и 2021 гг.), «IEEE

EExPolytech – 2020: Electrical Engineering and Photonics» (г. Санкт-Петербург, 2020 г.), «SUMMA – 2020: 2nd International Conference on Control Systems, Mathematical Modeling, Automation and Energy Efficiency» (г. Липецк, 2020 г.), «Фундаментальные проблемы биомедицинской радиоэлектроники: междисциплинарные подходы и современные вызовы» (г. Москва, 2020 г.), «Chinese-Russian Workshop on Biophotonics and Biomedical Optics-2020» (г. Саратов, 2020 г.), «Towards Optical and Multimodality Translational Imaging» (г. Саратов, 2020 г.), «Российско-Германская научно-техническая конференция по биомедицинской инженерии» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), «International Multi-Conference on Industrial Engineering and Modern Technologies, FAREASTCON 2018» (г. Владивосток, 2018 г.), «Международная конференция по фотонике и информационной оптике» (г. Москва, 2018 г.); международных симпозиумах по оптике и биофотонике «Saratov Fall Meeting» (г. Саратов, 2017 – 2021 и 2023 гг.); всероссийских научно-технических конференциях «Биомедсистемы» (г. Рязань, 2017, 2019-2021, 2023 и 2024 гг.), всероссийских школах-семинарах «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2021» (г. Саратов, 2021 г.) и «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами» (г. Саратов, 2018 и 2019 гг.); VI Съезде биофизиков России (г. Сочи, 2019 г.).

Реализация результатов работы. Большая часть результатов, полученных в рамках диссертационного исследования, используется АО «Тулиновский приборостроительный завод» в рамках решения задачи импортзамещения в области биомедицинских диагностических систем с высокой степенью визуализации, а также перехода к 6-му технологическому укладу.

Результаты диссертационного исследования внедрены в ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова и практически используются: для цифровой пост-обработки интерференционных сигналов оптической когерентной томографии;

моделирования биомеханических свойств переднего отрезка глаза, изготовления фантомов оптических и механических свойств тканей глаза, а также гемодинамики в них; формирования пульсирующих потоков кровеимитирующей жидкости в них. Методы и технические средства для оптической когерентной эластографии, повышения качества структурной и функциональной визуализации, комплексных эндоскопических и интраваскулярных процедур, моделирования патофизиологических процессов *in vitro* и *in silico* внедрены и практически используются ООО «Биомедтех» (г. Тамбов).

ООО «Медтехника» (г. Тамбов) использует результаты диссертационного исследования для: оценки технического состояния целого ряда систем эластографии, оптической томографии, ангиографии и ультразвуковой диагностики; определения оптимальных значений пользовательских настроек к вышеуказанным системам; тестирования пульсоксиметрических устройств и датчиков к ним; обучения персонала работе с перспективными медицинскими технологиями. ООО «Интертехмед» (г. Тамбов) использует в своей текущей деятельности представленные в диссертационном исследовании: анатомически и физиологически корректные биомедицинские фантомы; способы и программное обеспечение для получения структурных и функциональных изображений в оптической когерентной томографии; полезные модели устройств для оптической когерентной эластографии, эндоскопических и интраваскулярных исследований на ее основе.

ООО «Доступная диагностика» (г. Тамбов) использует на практике разработанные в рамках диссертационного исследования методы, алгоритмы и программные продукты для обработки медико-биологических сигналов и данных (в первую очередь решения по сегментации, классификации и идентификации анатомических структур в оптической когерентной томографии и эластографии).

Результаты диссертационной работы также используются кафедрой «Биомедицинская техника» ФГБОУ ВО «ТГТУ» в процессе обучения бакалавров

(12.03.04) и магистров (12.04.04) по направлению подготовки «Биотехнические системы и технологии».

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Научная идея оптической когерентной эластографии, отличающейся отслеживанием профиля деформирующего воздействия и многоуровневой коррекцией артефактов объемного движения и позволяющей организовать многомерную структурную и функциональную визуализацию в диалоговом режиме работы с достоверностью $>96\%$ без жесткой взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого биообъекта.

2. Метод изготовления мультимодальных тканеимитирующих фантомов и совместно работающее с ними устройство для формирования пульсирующих потоков в имитаторах кровеносных сосудов, отличающиеся тем, что имитаторы кровеносных сосудов послойно изготавливаются на основе анатомически корректных негативных моделей, проксимальные и дистальные концы имитаторов кровеносных сосудов снабжены раздвоенными катетерами, воспроизводимые по времени физиологически корректные пульсации кровеимитирующей жидкости обеспечиваются посредством управляемого перекручивания вибрирующей гибкой питающей трубки, и позволяющие имитировать анатомические особенности реальных биообъектов с достоверностью $>93\%$ и характеристики кровотока в полостях в толще фантома с достоверностью $>91\%$.

3. Математическая модель оптических и биомеханических процессов, происходящих в исследуемой биологической ткани при оптической когерентной эластографии, отличающаяся фрактальным подходом к описанию поведения пучка фотонов, а также учетом влияния экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий посредством комбинирования асинхронного по временным координатам и синхронного по пространственным координатам перерасчета распределений основных оптических характеристик для множества сегментов моделируемой среды и позволяющая прогнозировать фотонный

транспорт и напряженно-деформированные состояния исследуемого биообъекта с достоверностью $>88\%$ в пакетном режиме обработки.

4. Метод коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого биообъекта друг относительно друга при оптической когерентной эластографии, отличающийся тем, что робастное сравнение последовательности оптических изображений производят посредством оценки векторов смещений точек «квенча» на топологических скелетах, построенных с учетом морфологических особенностей обрабатываемых изображений, и позволяющий стабилизировать оптические изображения в диалоговом режиме работы с точностью, равной удвоенному пространственному разрешению по соответствующей координатной оси.

5. Метод и устройство для оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия при оптической когерентной эластографии, отличающиеся тем, что величина деформирующего воздействия вычисляется посредством кубической интерполяции преобразованных разреженных данных с использованием триангуляции Делоне, причем в качестве источника разреженных данных используется гибкая тонкопленочная матрица датчиков давления, окольцовывающая волоконно-оптический датчик зонда оптического когерентного томографа с функцией эластографии, и позволяющие работать с переменным количеством точек детектирования и восстанавливать профиль деформирующего воздействия в конкретной реализации с точностью до 0,1 кПа.

6. Методы оценки величин основных биомеханических характеристик при оптической когерентной эластографии с экзогенным и эндогенным деформирующим воздействием, отличающиеся тем, что комбинируют амплитудные и фазовые подходы к оценке абсолютных смещений на стабилизированных оптических изображениях, величины вертикальных и горизонтальных смещений находят разложением векторов смещений контрольных точек по координатным осям, а продольные и поперечные размеры

деформируемой области вычисляют посредством объединения проекций векторов смещения на соответствующие координатные оси, и позволяющие оценивать величину модуля Юнга для мягких биологических тканей в диапазоне от 0,1 кПа до 8,0 МПа, величину коэффициента Пуассона в диапазоне от 0,1 до 0,9, величину модуля сдвига в диапазоне от 0,5 кПа до 3,0 МПа.

7. Методы и устройства для контроля над процедурами атерэктомии и прицельной биопсии, а также методы оценки корректности стентирования, прогнозирования выраженности и продолжительности терапевтического эффекта после соответствующего эндоваскулярного вмешательства, отличающиеся одновременным учетом при идентификации анатомических структур и материала стента, не только оптических, но и механических свойств исследуемых объектов, и позволяющие представлять диагностические данные медицинскому персоналу в диалоговом режиме работы и в удобной для интерпретации форме.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликованы более 100 печатных работ на русском и английском языках, в том числе 2 монографии, 17 статей в журналах из перечня ВАК, 34 статьи в зарубежных изданиях, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus. Получены 21 патент на изобретения и полезные модели, а также 42 свидетельства об официальной регистрации программ для ЭВМ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения, списка сокращений, библиографического списка из 378 наименований и трех приложений. Диссертация содержит 98 рисунков и 8 таблиц. Общий объем диссертационной работы 464 страницы, в том числе 365 страниц основного текста, 53 страницы библиографического списка, 46 страниц приложений.

Благодарности. Представленные результаты получены при финансовой поддержке грантов РФФИ 16-15-10327 и 16-15-10327-П «Разработка комплексного метода диагностики и оценки генеза аневризм сосудов головного мозга при установке потоконаправляющих стентов с использованием эндоскопической

оптической когерентной томографии и индивидуализированного высокоточного математического моделирования церебральной гемодинамики (2016 – 2020 гг.), гранта РФФИ № 18-01-00786 «Моделирование распространения низкокогерентного излучения ближнего инфракрасного диапазона в тканях глаза человека с учетом их кровоснабжения и последующая разработка метода цветового доплеровского картирования нарушений внутриглазного кровотока» (2018 – 2020 гг.), грантов Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (кандидатов наук) и аспирантов МК-231.2022.4 «Разработка метода количественной оценки биомеханических свойств стенок кровеносных сосудов и реологических свойств крови на основе спектральной оптической когерентной томографии сменными оптоволоконными зондами» (2022–2023 гг.) и СП-3041.2016.4 «Разработка метода бесконтактной диагностики нарушений кровообращения сетчатки и зрительного нерва на основе доплеровской оптической когерентной томографии» (2017 – 2018 гг.), а также областного гранта для докторантов Тамбовской области (2019 г.).

ГЛАВА 1 АНАЛИЗ ПРОБЛЕМ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОЛОГИИ И СИСТЕМ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ ОПТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

В этой главе подробно разбирается текущее положение дел в предметной области. Уточнена актуальность предлагаемых решений для реальной клинической практике. Рассмотрены наиболее общий подход к моделированию оптических свойств мягких биологических тканей на основе добавления в определенной пропорции рассеивающего и поглощающего компонента в матрикс фантома [1, 2].

Показано, что моделирование упругих свойств биологических тканей в большинстве случаев осуществляется за счет агар-агара, баллистического геля или желатина. Для имитации потоков биологических жидкостей в фантомах моделируемых биообъектов изготавливают полости, через которые прокачивают растворы с поглощающими и рассеивающими частицами [3–5].

Основные практические применения фантомов мягких биологических тканей включают в себя тестирование и калибровку медицинских диагностических систем и приборов неразрушающего контроля, фармацевтику, химическую промышленность, а также сферу научных исследований и разработок [2, 4].

Пояснены причины, того что авторские исследования направлены на получение фантомов одновременно имитирующих оптические и механические свойства стенки кровеносного сосуда, а также сложную структуру потока крови в нем.

Отдельное внимание уделено системам для эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной томографии (ОКТ), которые конструктивно отличаются от классических ОКТ-систем удлиненным и чаще всего сменным плечом образца [6–8]. Совмещение эндоскопии и ОКТ позволяет не только обнаружить патологическую структуру, но пространственно

локализовать ее границы и глубину инвазии, что делает метод эндоскопической ОКТ весьма востребованным при диагностике сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочеполовой системы и т.п. Варианты мультимодальной и поляризационно-чувствительной медицинской визуализации на основе эндоскопической ОКТ также весьма перспективны [9–13].

Подробно описано как квазистатическая и динамическая эластография позволяют оценить механические свойства исследуемого биообъекта [3, 11, 14]. Первая из них базируется на сравнении структурных изображений этого биообъекта до и после сжатия, а вторая – на оценке характера распространения в нем сдвиговых волн, причем в обоих случаях исходные данные получают методом ОКТ. Объединенный метод получил название оптической когерентной эластографии (ОКЭ). Варианты оказания квазистатического (маленькая стеклянная пластина, струя сжатого воздуха, термоупругое воздействие и т.п.) и динамического (ультразвук, вибрации, импульс лазерного излучения и т.п.) воздействий на исследуемый биообъект, как и варианты последующего анализа полученных данных (по контрольным точкам, наиболее четким контурам, спекл-структуре, фазовым сдвигам и т.п.) многочисленны и выбираются исходя из области практического применения конкретной системы и заданной точности определения модуля Юнга, модуля сдвига, коэффициента Пуассона и т. п. [16–20]

Указано, почему системы для эластографии на основе ОКТ востребованы не только для оценки опухолей мягких биологических тканей [3, 14], но также и состояния кровеносных сосудов, определения эластичности бронхов и кожных покровов, пред- и послеоперационной оценке механических свойств роговицы глаза, определении мышечного тонуса и т. п. Приведены аналогии с решениями для ультразвуковой диагностики (УЗИ).

Изложены направления и перспективы развития систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе эндоскопической и интраваскулярной ОКТ [4, 18].

Важно отметить, что ОКЭ-системы по всему миру находятся в стадии бурной коммерциализации, в связи с чем многие ключевые решения не публикуются в научных журналах, а патентуются. Особенно такой порядок касается перспективных аппаратных реализаций.

Представленный ниже обзор сделан с учетом вышеуказанного нюанса. В частности отдельные аспекты (например, вопросы связанные с компьютерным моделированием фотонного транспорта и объемных деформаций) разъясняются с опорой в основном на референтные статьи, в тоже время другие аспекты (например, многоканальные зонды с функциями прицельной биопсии и ротационной атерэкомии под ОКТ-контролем) изложены с явным акцентом на патентованные решения.

1.1 Актуальность оптической когерентной эластографии для реальной клинической практики

Пальпация является одним из наиболее известных и широко используемых методов обследования пациентов в реальной клинической практике. В дословном переводе с латинского языка пальпация означает «ощупывание», соответственно классический ее вариант осуществляется в ручную (пальцами лечащего врача). Поскольку анатомические структуры отличаются по своим биомеханическим свойствам пальпация позволяет лечащему врачу сформировать субъективное представление о наличии/отсутствии областей патологических отклонений в структуре исследуемой биологической тканях, их размерах, расположении, консистенции, подвижности и поставить предварительный диагноз [1, 14]. Диссертационное исследование посвящено развитию метода ОКЭ, как инструментального аналога пальпации, позволяющего количественно оценить и визуализировать пространственные распределения биомеханических свойств исследуемой биологической ткани в привязке к фоновому оптическому изображению.

С другой стороны, забор биологического материала (биопсия) и последующее гистологическое лабораторное исследование являются «золотыми стандартами» постановки окончательного диагноза в многих разделах медицины, особенно в онкологии, офтальмологии, дерматологии, гастроэнтерологии [3, 17]. Характерная площадь области сканирования при эндоскопической или интраваскулярной ОКЭ составляет единицы миллиметров при пространственном разрешении получаемых оптических изображений в единицы микрон [1, 21]. При этом источниками диагностической информации являются оптические изображения анатомической структуры исследуемого биообъекта (являются фоном для картограмм, к тому же имеют отдельную диагностическую ценность как структурные ОКТ-изображения), ангиограммы и доплерограммы (необходимы для корректной интерпретации сигналов из областей внутрисосудистого пространства, к тому же имеют отдельную диагностическую ценность как функциональные ОКТ-изображения характеризующие кровоток), а также картограммы пространственных распределений величин модуля Юнга, коэффициента Пуассона и модуля сдвига [14]. Причем, вышеуказанные медицинские изображения формируются без нарушения целостности исследуемого участка биологической ткани (что особенно важно применительно к диагностике злокачественных опухолей). Таким образом, ОКЭ-изображения является своего рода аналогами гистологических срезов, что отражается в негласном именовании в медицинской среде метода ОКЭ – «оптической биопсией» [1, 22]. Соответственно, диссертационное исследование затрагивает аспекты развития метода ОКЭ, как неинвазивного, либо малоинвазивного (в зависимости от ситуации) оптического аналога биопсии.

Дополнительным аспектом является частичная взаимозаменяемость оптических и акустических методов медицинской диагностики. Внутрисосудистые ультразвуковые исследования (ВСУЗИ) позволяют оценить степень стеноза, а также морфологию атеросклеротических бляшек. ОКЭ интраваскулярными зондами имеет похожие функционал [3, 20], но отличается

более высоким качеством и разнообразием получаемых изображений (подробно описаны в предыдущем абзаце). Таким образом, оптическая томография и эластография стенок кровеносных сосудов востребованы в реальной клинической практике, что отражено в диссертационном исследовании разработкой сменных интраваскулярных волоконно-оптических зондов и методов корректной интерпретации получаемых при этом медицинских изображений.

Эластография на основе классической УЗИ также во многом сходна с ОКЭ. Однако пространственное разрешение классических УЗИ-систем (с рабочими частотами ультразвука не десятки МГц, как у ВСУЗИ-систем, а единицы МГц) по меньшей мере на порядок ниже, чем при ОКЭ. К тому же, скорость распространения ультразвука в различных средах во многом определяется априорно неизвестным параметром, а именно их плотностью. Области повышенной (пониженной) плотности, не эквиваленты областям повышенной (пониженной) величины модуля Юнга, модуля сдвига или коэффициента Пуассона. Соответственно, из-за специфики насыщения отдельных участков сканируемого образца водой возможны ситуации когда существенные изменения механических свойств мягких биологических тканей будет неразличимы на УЗИ-эластограммах [14, 22]. Поскольку траектории фотонов при ОКЭ во многом изменяются из-за смещения рассеивателей вышеуказанный дефект не характерен для ОКЭ [23]. Таким образом, ОКЭ является методом, дополняющим эластографию на основе УЗИ. В задачах оценки фиброзного повреждения печени эластографии на основе УЗИ будет предпочтительна, а при диагностике плоскоклеточной карциномы щечной области уже предпочтительнее ОКЭ. В рамках диссертационного исследования нюансы распространения ультразвука в мягких биологических тканях учтены при выборе наиболее эффективных способов оказания деформирующего воздействия.

1.2 Физическое и компьютерное моделирование биологических тканей

Оборудование для оптической томографии являются одним из наиболее перспективных секторов рынка медицинской техники. Бурный прогресс в области оптических методов биомедицинской диагностики [4, 14], особенно если речь идет о системах с высокой степенью визуализации, имеет совокупность причин. Совершенствуются источники излучения, детекторы, оптические интерферометры, системы синхронизации, вычислительные модули. Однако не стоит забывать о достижениях в области биофизики, материаловедения и методологии обработки оптических сигналов [1, 21–24]. Глубокое понимание биофизических основ взаимодействия оптического излучения с биологическими тканями и иными сильно рассеивающими средами в сложных условиях (например, в ситуациях движения или деформирующего воздействия) позволяет создавать более эффективные системы, сочетающие в себе оптическую томографию и эластографию, ангиографию, доплерографию и даже эндоскопию [21]. Одним из наиболее эффективных методов, помогающих при интерпретации результатов физических (натурных) экспериментов в подобных сложных условиях является математическое моделирование процесса распространения оптического излучения в биологических тканях.

Наиболее достоверными и универсальными математическими моделями фотонного транспорта в сильно рассеивающих средах с оптическими свойствами биологических тканей являются численные модели на основе метода статистических испытаний Монте-Карло [25–30]. Высокая достоверность вычислений достигается за счет расчета вероятностных траекторий движения достаточно большого (в современных исследованиях чаще всего фигурируют сотни миллионов фотонов) количества фотонов. Основной недостаток заключается в том, что уменьшение погрешности вычислений на один порядок требует увеличения количества моделируемых траекторий фотонов на два порядка [26, 28]. Таким образом, вышеуказанные модели требуют либо

многодневного моделирования для каждого отдельного случая, либо суперкомпьютерных вычислений. Оба варианта не очень удобны для задач совместного анализа результатов физических и компьютерных экспериментов. Резкое снижение количества рассматриваемых траекторий фотонов снижает достоверность вычислений ниже порогового уровня, необходимого для выявления каких-либо закономерностей, связывающих условия эксперимента и получаемых результатов. В качестве компромисса довольно часто при моделировании фотонного транспорта методом Монте-Карло используют пакетный подход, когда некоторое количество фотонов (в современных исследованиях чаще всего фигурирует число в десять тысяч) объединяют в пакет и их траектории считают практически идентичными [27].

Одним из ключевых моментов диссертационного исследования является разработка вычислительно эффективного варианта статистической модели фотонного транспорта на основе метода Монте-Карло посредством использования принципа самоподобия для описания траекторий фотонов в рамках одного пакета.

С другой стороны моделирование объекта не всегда осуществляется посредством его математического описания, модели могут быть натурными, т. е. представлять собой упрощенные физические копии имитируемого объекта. Такие модели принято называть медицинскими фантомами. Рисунок 1.1. и связанная с ним таблица 1.1 служат примером воспроизводимых при изготовлении медицинских фантомов типичных оптических свойств. В конкретном примере речь идет об анатомических структурах глаза человека.

Важнейшими направлениями использования тканеимитирующих фантомов являются подготовка медицинского персонала и контроль технического состояния систем медицинской визуализации [31–33]. В первом случае, акцент делается на имитации патологий, а во втором на способности биологических тканей к физическим взаимодействиям, в первую очередь с излучением заданного диапазона длин волн. Например, ослаблять рентгеновское излучение, отражать и

преломлять ультразвуковые волны, рассеивать и поглощать оптическое излучение [1, 22].

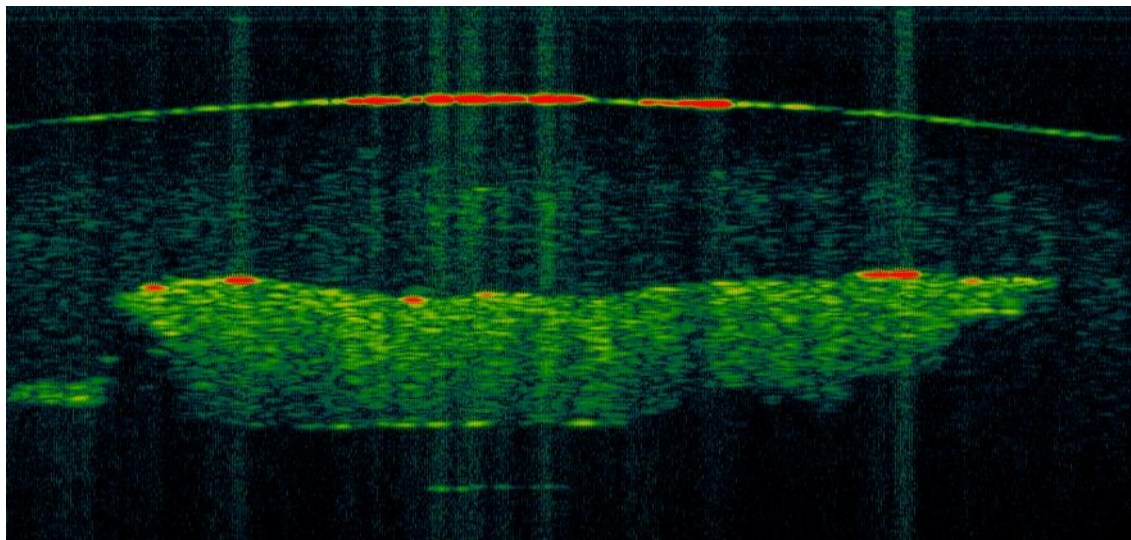


Рисунок 1.1 – ОКТ-изображение физического фантома глаза человека

В целом, имеется множество научных и технических трудностей с имитацией физиологических процессов. Например, фантомы для оценки технического состояния систем для ультразвуковой диагностики (УЗИ) в режиме получения структурных изображений коммерчески доступны, но адекватных решений для проверки режимов доплеровского картирования коронарного кровотока практически нет. Аналогичным образом обстоят дела с режимами УЗИ эластографии. То есть особенно актуальны работы по созданию мультимодальных фантомов [23, 34].

В настоящее время физическое моделирование упругих свойств биологических тканей чаще всего осуществляется за счет агар-агара, баллистического геля или желатина [23, 35]. Правильно подобранная концентрация этих компонентов в дистиллированной воде и четкое соблюдение стадий изготовления фантома (стадии перемешивания, нагрева и охлаждения) позволяют имитировать плотность, вязкость и сопротивление внешнему воздействию биологических тканей.

С точки зрения проводимых исследований интерес в первую очередь представляет физическое моделирование упругих свойств кровеносных сосудов. Механические свойства кровеносных сосудов в основном зависят от процентного содержания в них коллагена, эластина и гладких мышечных волокон. Модуль Юнга для коллагена находится в диапазоне $10^7 \dots 10^8$ Па, гладкая мышечная ткань характеризуется $E = 10^4 \dots 10^5$ Па, для эластина этот параметр находится в диапазоне $10^5 \dots 10^6$ Па. Существенный разброс в вышеуказанных величинах в основном связан с резким отличием в механических свойствах одной и той же исследуемой биологической ткани при экспериментах *in vivo* и *ex vivo*.

Важно отметить, что чем дальше кровеносный сосуд находится от сердца, тем выше доля гладких мышечных волокон. Например, в артериолах гладкие мышечные волокна – основа сосудистой ткани. В среднем для кровеносных сосудов человека модуль Юнга считается находящимся в диапазоне от $0,5 \times 10^6$ до 2×10^7 Па. Поскольку эта величина достаточно большая, кровеносные сосуды способны к значительным обратимым деформациям под воздействием давления крови [36–38].

По вышеуказанной причине фантомы механических свойств кровеносных сосудов часто изготавливают из раствора агар-агара в дистиллированной воде. Для получения формы можно использовать скульптурный пластилин, для отделения фантома от формы – разделительный воск [35]. Как и реальные кровеносные сосуды, фантом должен иметь трехслойное строение: адвентиция (наружный слой, соединительная ткань с примесью эластических и мышечных волокон), медиа (средний слой, гладкие мышечные волокна), интима (внутренний слой, плоский эпителий и эластические волокна). В зависимости от моделируемого кровеносного сосуда слои должны отличаться формой и размерами, а также концентрацией в них специальных добавок. Двухпроцентная концентрация агар-агара в дистиллированной воде в среднем соответствует модулю Юнга в 100 кПа, 3,5 %-ная концентрация придает фантому модуль Юнга порядка 0,55 МПа, а 5-типроцентная концентрация соответствует 1,35 МПа.

Толщины слоев моделируемого кровеносного сосуда в среднем составляют 0,2...1,2 мм. Для перемешивания специальных добавок (например, имитирующих оптические свойства фантома или способствующих его более долгому хранению) целесообразно использовать термостатические магнитные мешалки [37].

Таблица 1.1 – Анатомические структуры глаза человека, зондируемые при проведении рутинной диагностики на основе ОКТ и их усредненные характеристики в норме

| Название структуры | Коэффициент поглощения, μ_a [мм ⁻¹] | Коэффициент рассеяния, μ'_s [мм ⁻¹] | Толщина, d [мм] |
|----------------------------|--|--|----------------------|
| Роговица | 0.027 | 0.09 | 2.3 |
| Внутриглазная жидкость | | | |
| Хрусталик | | | |
| Стекловидное тело | | | |
| Слой нервных волокон | 0.025 | 0.073 | 0.04 |
| Слой ганглиозных клеток | 0.031 | 0.078 | 0.055 |
| Внутренний сетчатый слой | 0.028 | 0.084 | 0.048 |
| Внутренний зернистый слой | 0.031 | 0.21 | 0.046 |
| Наружный сетчатый слой | 0.034 | 0.28 | 0.053 |
| Фоторецепторный слой | 0.037 | 0.24 | 0.094 |
| Слой пигментного эпителия | 0.08 | 0.9 | 0.051 |
| Сосудистая оболочка | 0.09 | 0.13 | 0.3 |
| Белочная оболочка (склера) | 0.04 | 0.17 | 0.53 |

Для проведения экспериментов в области эндоскопической и интраваскулярной ОКТ и ОКЭ отдельные фантомы только оптических, только механических свойств мягких биологических тканей, только кровотока в сосудах подходят не очень хорошо. Идеальным вариантом является создание и использование мультимодальных фантомов, которые позволяют моделировать все вышеуказанные свойства мягких биологических тканей одновременно [36]. На рисунке 1.2 показаны схемы простейшего мультимодального фантома сосуда человека.

Фантом по рисунку 1.2 изготавливается из агар-агара с добавлением частиц диоксида титана и чернил (имитация и оптических и механических свойств) так, как описано в предыдущих пунктах. Сосудистое русло формируется с использованием силиконовой трубки.

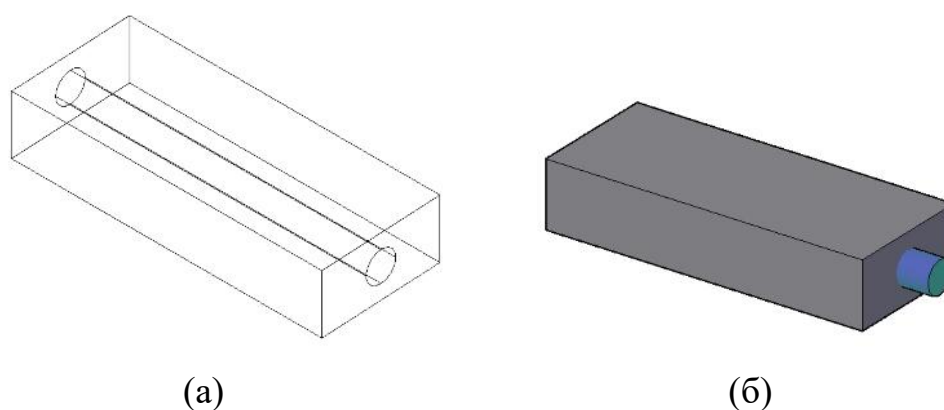
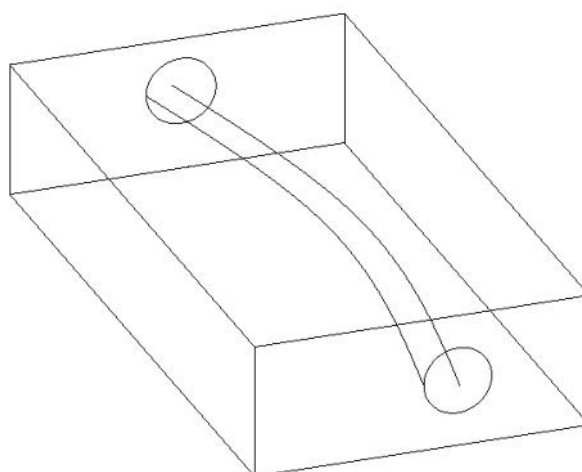


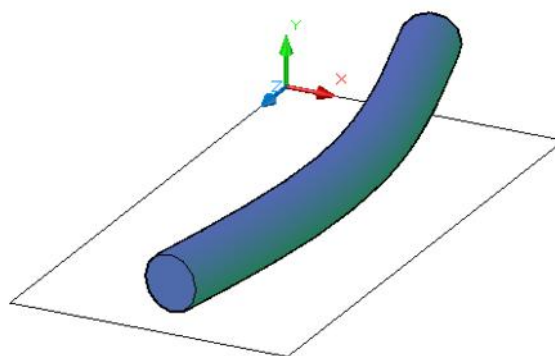
Рисунок 1.2 – Структурная схема мультимодального фантома биологической ткани с залегающим в ней эластичным сосудом простейшей формы

На рисунке 1.3 показаны схемы более сложного фантома с изогнутым сосудистым руслом постоянного диаметра. Материалы для изготовления фантома по рисунку 1.3 аналогичны использованным для фантома по рисунку 1.2.

На рисунке 1.4 показаны схемы фантома сосуда с бифуркацией, залегающего в толще биологической ткани. Материалы для изготовления фантома по рисунку 1.4 аналогичны использованным для фантома по рисунку 1.2. Диаметр сосуда постоянен на всей его протяженности.



(a)



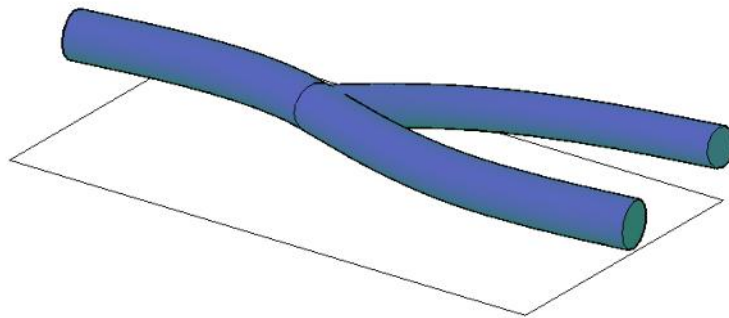
(б)

Рисунок 1.3 – Структурная схема мультимодального фантома биологической ткани с залегающим в ней эластичным сосудом

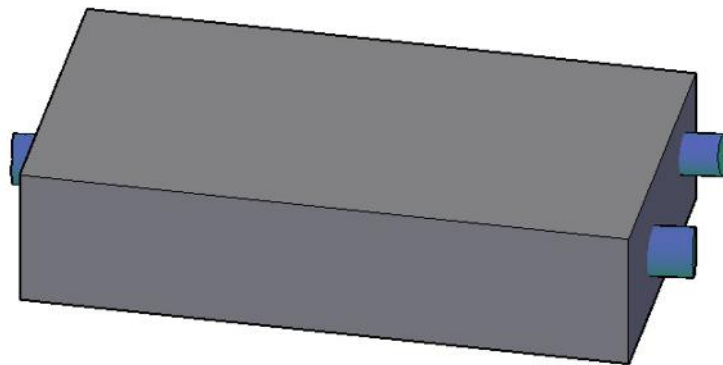
На рисунках 1.5 и 1.6 показаны более сложные фантомы сосудов человека. Схема по рисунку 1.5 отличается наличием деформации в сосуде. Схема по рисунку 1.6 содержит две бифуркации и диаметр сосуда является переменным [27]. Оба фантома изготавливаются из тех же материалов, что и вышеописанные.

Таким образом, многофункциональные фантомы биологических тканей, моделирующие оптические и механические свойства этих биообъектов, а также кровотоков в них являются важным инструментом для проведения многочисленных экспериментов в области эндоскопической ОКТ и ОКЭ. Этому способствует отсутствие необходимости подвергать живой субъект риску, высокая

достоверность и воспроизводимость результатов сканирования, доступность подобных изделий и возможность изготовления фантома под конкретную ситуацию [23, 38].



(a)



(б)

Рисунок 1.4 – Структурная схема мультимодального фантома биологической ткани с залегающим в ней эластичным сосудом с бифуркацией

Ниже приведен обзор основных патентов по вышеописанной тематике. По патенту US 8926333 B2, МПК G09B 23/28 и G09B 23/30, опубл. 06.01.2015г. известны устройство, система и способ для моделирования потоков крови. Устройство для моделирования потоков крови содержит анатомический блок и генератор колебаний специальной формы, причем анатомический блок включает в себя герметичный корпус, предназначенный для воспроизведения анатомических условий в организме человека, а генератор колебаний

специальной формы включает в себя насос, способный перекачивать текучую среду через, по меньшей мере, одну линию течения жидкости (трубку для жидкости), таким образом, чтобы форма волны заданная генератором колебаний специальной формы передавалась с течением жидкости. Известны варианты устройства для моделирования потоков крови, в которых: совокупность линий течения жидкости расположена внутри и снаружи анатомического блока; имеется точка бифуркации, способная разбивать каждую линию течения жидкости на две или множество линий течения жидкости, при этом совокупность линий течения жидкости содержит как минимум основную линию течения жидкости и параллельную линию течения жидкости; имеется множество клапанов способных, по меньшей мере, частично перекрывать поток жидкости; множество клапанов включает в себя, по меньшей мере, два пережимных клапана и, по меньшей мере, один пропорциональный клапан; основная линия течения жидкости и параллельная линия течения жидкости включают в себя по одному из, по меньшей мере, двух пережимных клапанов; основная линия течения жидкости включает в себя, по меньшей мере, один пропорциональный клапан; один из, по меньшей мере, двух пережимных клапанов способен динамически модулировать падение давления на пропорциональном клапане; по меньшей мере, один пропорциональный клапан способен модулировать статическое сопротивление колебаниям жидкости в, по меньшей мере, одной линии течения жидкости. Система для моделирования потоков крови содержит: вариант устройства для моделирования потоков крови, резервуар для жидкости, систему управления работой линий течения жидкости, ультразвуковой аппарат и воздушный карман, причем этот карман пересекает все линии течения жидкости на выходе из анатомического блока, таким образом, чтобы скрыть блоки системы для моделирования потоков крови расположенные ниже воздушного кармана от ультразвукового аппарата.

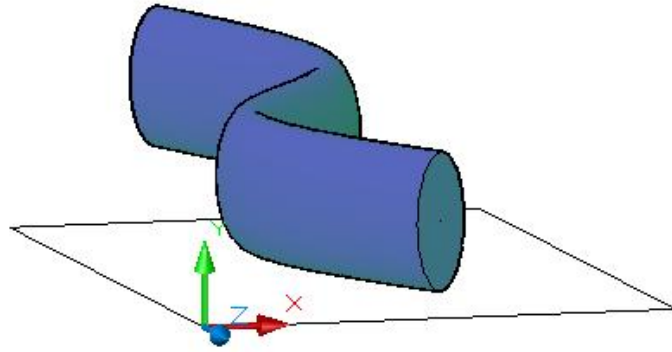


Рисунок 1.5 – Фантом деформированного сосуда человека

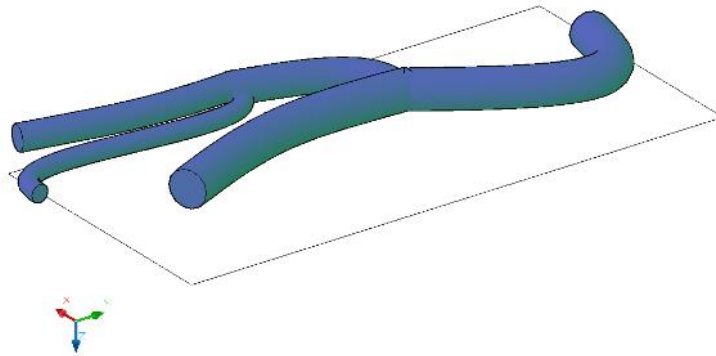


Рисунок 1.6 – Фантом сосудистого русла с двумя бифуркациями и переменным диаметром сосуда

Устройство и система для моделирования потоков крови предназначены для обучения медицинского персонала проведению УЗИ-исследований и пониманию связи получаемых при этом структурных изображений и доплеровских картограмм с формой потока крови, т.е. устройство предназначено для образовательных целей. Техническим результатом использования устройства и системы для моделирования потоков крови является разнообразие возможных вариантов потоков в линиях течения жидкости.

Недостатком устройства и системы для моделирования потоков крови являются проблемы с точностью формирования пульсирующих потоков, вызванные отсутствием блоков или элементов позволяющих имитировать

имеющие место в реальных живых объектах частичные пережатия (деформации) и вибрации стенок кровеносных сосудов [27], которые возникают в результате физической активности, рабочей деятельности, проблем с тонусом сосудов и т.п.

По патенту CN 101974405 А, МПК С12 М1/00, С12 М1/36, С12М 1/34 и С12N 5/071, опубл. 16.02.2011г. известно устройство для моделирования кровотока содержащее: резервуар для жидкости, перистальтический насос, камеру для моделирования и обратный клапан последовательно соединенные друг с другом в замкнутый контур с проточным каналом, причем камера для моделирования может иметь форму кровеносного сосуда размещенного в, по меньшей мере, одном герметичном эластичном мешке со стенкой имеющей два воздушных мешка, эти воздушные мешки соединены друг с другом трубкой с электромагнитными клапанами, дополнительная трубка соединяет одну из камер с вакуумным насосом, часть камеры для моделирования в форме кровеносного сосуда выполнена из эластомерного материала, а эластичный мешок из мембранного материала. Известны варианты устройства, в которых: дополнительно содержится датчик давления и датчика потока, необходимые для сбора информации о давлении потока и расходе жидкости, и использовании этой информации при управлении работой устройства; часть камеры для моделирования в форме кровеносного сосуда изготавливается с использованием технологий тканевой инженерии и представляет собой совокупность эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры.

Устройство для моделирования кровотока предназначено для научных целей, в первую очередь связанных с проведением исследований в области тканевой инженерии и культивирования живых клеток стенок кровеносных сосудов в условиях приближенных к физиологическим. Техническим результатом использования устройства для моделирования кровотока является имитация воздействия крови на стенки кровеносного сосуда.

Недостатком устройства для моделирования кровотока являются проблемы с точностью формирования пульсирующих потоков, вызванные отсутствием

блоков или элементов позволяющих имитировать вибрации стенок кровеносных сосудов [27], которые возникают в результате физической активности, рабочей деятельности, проблем с тонусом сосудов и т. п.

Микрогидродинамическое устройство для моделирования артерий и артериального кровотока с возможностью непосредственного наблюдения за ними детально описано в патенте CN 103805511 А, содержащее четыре прозрачных элемента: блок микроканалов для микропотоков, эластичную мембрану для этих каналов, блок формирования отрицательного давления и покровное стекло, причем эластичная мембрана, блок формирования отрицательного давления и покровное стекло последовательно уложены друг на друга, каждый микроканал в блоке микроканалов снабжен впускными и выпускными отверстиями для жидкости, эти отверстия позволяет микроканалам сообщаться с внешним пространством, блок формирования отрицательного давления сконструирован с полыми канавками таким образом, чтобы деформировать эластичную мембрану, которая в свою очередь деформирует стенки микроканалов. Известны варианты микрогидродинамического устройства для моделирования артерий и артериального кровотока с возможностью непосредственного наблюдения за ними в которых: эластичная мембрана, блок формирования отрицательного давления и покровное стекло последовательно соединены с использованием технологии плазменного оксидирования; впускные и выпускные отверстия для жидкости адаптированы для подключения полиэтиленовых трубок; впускные и выпускные отверстия для жидкости представляют собой круглые отверстия диаметром 0.5 мм; эластичная мембрана, блок формирования отрицательного давления и блок микроканалов для микропотоков выполнены из полидиметилсилоксанового материала; на стенки микроканалов нанесены специальные биологически активные вещества.

Микрогидродинамическое устройство для моделирования артерий и артериального кровотока с возможностью непосредственного наблюдения за ними предназначено для фармацевтических исследований в области патогенеза

сосудистых заболеваний и скрининга лекарственных веществ биологическими наборами для их обнаружения. Техническим результатом использования устройства является имитация условий артериального кровотока для изучения биохимических процессов в сосудах.

Недостатком микрогидродинамического устройства для моделирования артерий и артериального кровотока с возможностью непосредственного наблюдения за ними являются проблемы с точность формирования пульсирующих потоков, вызванные отсутствием блоков или элементов позволяющих имитировать вибрации стенок кровеносных сосудов [27], которые возникают в результате физической активности, рабочей деятельности, проблем с тонусом сосудов и т.п.

Устройство для моделирования динамически изменяющегося пульса известно по патенту US 8241042 B2, МПК G09B 23/28, опубл. 14.08.2012г. и содержит исполнительный механизм с валом, неподвижную основу, расположенную на заданном расстоянии от исполнительного механизма и гибкую трубку, первый конец которой сочленен с валом, а второй с неподвижной основой, причем исполнительный механизм сконструирован таким образом, чтобы вращать вал и вместе с ним скручивать часть гибкой трубки, а затем позволять ей вернуться к первоначальному положению. Известны варианты устройства для моделирования динамически изменяющегося пульса, в которых: исполнительный механизм соединен с блоком управления вращением вала и, соответственно, деформацией трубки; блок управления представляет собой контроллер, выполненный с возможностью управления углом, продолжительностью и скоростью вращения вала; исполнительный механизм представляет собой электромотор или роторный шаговый электродвигатель; диапазон вращения вала составляет от 45 до 315 градусов.

Устройство для моделирования динамически изменяющегося пульса предназначено для нужд тестирования работоспособности медицинской техники, в первую очередь прикроватных мониторов. Техническим результатом

использования устройства является снижение стоимости и габаритов имитатора динамически изменяющегося пульса.

Недостатком устройства для моделирования динамически изменяющегося пульса является низкая точность формирования пульсирующих потоков, вызванная отсутствием блоков или элементов позволяющих имитировать вибрации стенок кровеносных сосудов [27], которые возникают в результате физической активности, рабочей деятельности, проблем с тонусом сосудов и т. п.

1.3 Оптическая когерентная томография со стационарным плечом образца

ОКТ представляет собой метод медицинской визуализации с микронным пространственным разрешением и миллиметровой глубиной зондирования [1, 39]. По этим двум основополагающим характеристикам ОКТ занимает промежуточное место между конфокальной микроскопией (выше пространственное разрешение, ниже глубина зондирования) и УЗИ (ниже разрешающая способность, но выше глубина визуализации). ОКТ базируется на зондировании исследуемой биологической ткани излучением с длиной волны, находящийся в пределах одного из терапевтических окон прозрачности биологических тканей: NIR I (650 – 950 нм), NIR II (1000 – 1400 нм) или NIR III (1550 – 1870 нм). Детектируются в основном обратно отраженные, рассеянные назад и многократно рассеянные фотоны [39, 40]. Конечным результатом компьютерной обработки собранных интерференционных сигналов являются изображения оптической структуры исследуемого объекта (структурные изображения), но также имеется возможность функциональной визуализации, в частности контрастной оценки пространственного положения и глубины залегания кровеносных сосудов (ангиографии), а также цветового доплеровского картирования направлений и скоростей потоков биологических жидкостей (в первую очередь крови и лимфы).

ОКТ-системы из-за специфической комбинации разрешающей способности и глубины визуализации нашли основное клиническое применение в офтальмологии и дерматологии [1, 40], сформировав при этом мировой рынок объемом приблизительно 1.5 млрд. долларов США (на 2023 год). ОКТ-системы с эндоскопическими и интраваскулярными зондами пока еще встречаются относительно нечасто, но считаются наиболее логичным направлением развития метода [1, 21]. Также перспективна эластография на основе ОКТ.

Чаще всего ОКТ организована в виде системы работающей во временной (Рисунок 1.7) или в частотной области (рисунок 1.8).

Большинство систем для ОКТ построены по схеме интерферометра Майкельсона [39–43]. Источником излучения чаще всего является суперлюминесцентный диод (СЛД), позволяющий получать пучок излучения низкой когерентности.

Системы разрешенной по времени (в том, числе эндоскопической и интраваскулярной) ОКТ имеют следующий принцип действия (рисунок 1.7). С помощью светоделителя излучение СЛД расщепляется на два пучка, один из которых посредством эндоскопического зонда фокусируется на исследуемый биологический объект или его часть, а второй – в опорное плечо. Отразившееся от точки внутри исследуемого объекта и от сканирующего зеркала (предназначено для выравнивания оптического пути, пройденного двумя волнами) опорного плеча излучение рекомбинируют и направляют на фотодетектор, который регистрирует значение интенсивности суммарного оптического поля. Аналоговый сигнал фотодетектора оцифровывается, усиливается, фильтруется и обрабатывается компьютерной системой. Далее сканеры в опорном плече и в плече образца синхронно смещаются, регистрируется сигнал, отразившийся от другой точки внутри исследуемого объекта и т.п. При таком подходе структурное ОКТ изображение фактически формируется из отдельных точек за счет сканирования по пространству и по глубине [1].

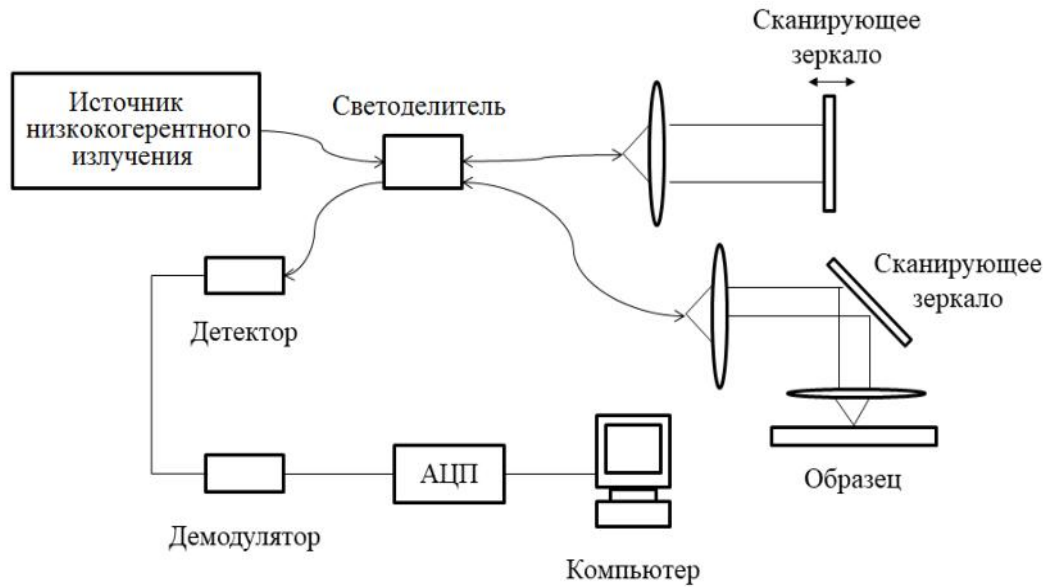


Рисунок 1.7 – Упрощенная структурная схема ОКТ-системы во временной области

Главным недостатком ОКТ-систем во временной области является низкая скорость сканирования, вызванная наличием механического движения в опорном плече. Поскольку высокая скорость сканирования критически важна для ОКТ, время-разрешенные системы постепенно вытесняются с рынка [44–47].

В системах разрешенной по частоте (спектральной) ОКТ излучение источника излучения также делится на две части. Один пучок излучения посредством эндоскопического зонда фокусируется на исследуемый биологический объект или его часть, а второй направляется в опорное плечо [21]. Но опорное плечо вместо сканирующей системы содержит жестко фиксированное зеркало. Отразившееся от исследуемого объекта и от зеркала опорного плеча излучение рекомбинируют и направляют в спектрометр. Цифровой сигнал спектрометра обрабатывается компьютерной системой. Далее сканер в плече образца смещается, регистрируется сигнал отразившейся от другой части исследуемого объекта и т.п. При таком подходе каждая итерация пространственного сканирования дает отдельный А-скан, а сканирование по глубине фактически отсутствует (заменено математической обработкой сигнала

со спектрометра), что обеспечивает высокую скорость сканирования при достаточно высоком качестве получаемых структурных изображений [1, 44].

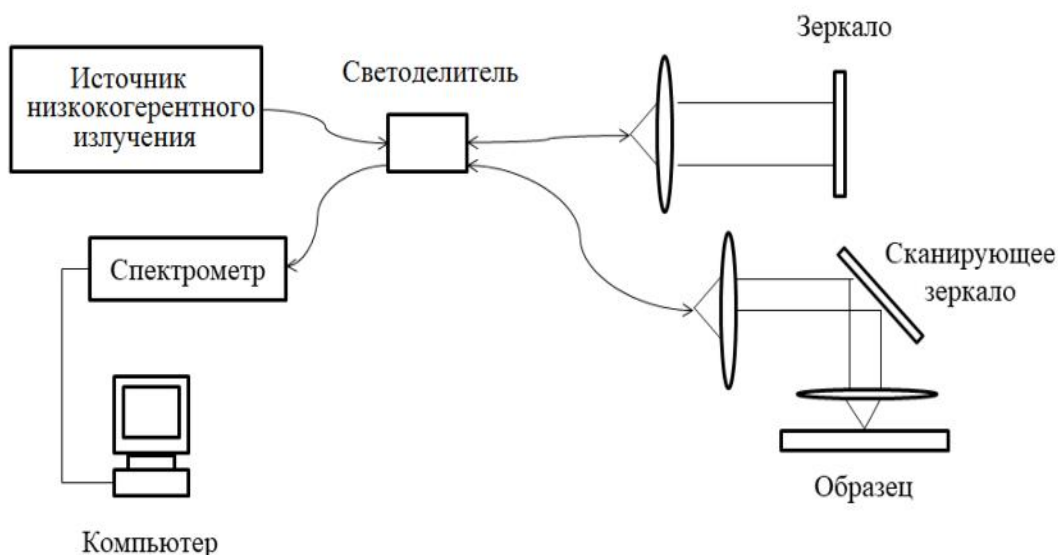


Рисунок 1.8 – Упрощенная структурная схема ОКТ-системы в спектральной области

Большая часть производящихся в настоящее время ОКТ-систем работают с разрешением по частоте [1, 45].

1.4 Оптическая когерентная томография сменными волоконно-оптическими зондами

Многочисленные применения эндоскопической ОКТ в реальной клинической практике включают в себя [21, 22, 48] диагностику желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочеполовой системы, оториноларингологию, стоматологию и т.п.

Наиболее изученным применением метода эндоскопической ОКТ в медицине является диагностика заболевания под названием пищевод Барретта. Оно представляет собой предраковые изменения нормальной слизистой оболочки

пищевода и является чрезвычайно опасным (5-летняя выживаемость пациентов только в 15 – 20% случаев).

Ключевой проблемой, связанной с лечением больных с пищеводом Барретта является то, что большинство из них не знают, что у них есть факторы риска, требующие постоянного скринингового обследования [1, 14]. Для пациентов с пищеводом Барретта обследования должны проводиться довольно часто, чтобы определить, развивается ли у них дисплазия или ранний рак. Как известно, лечение онкологии на ранней стадии более эффективно [22].

Классический подход к диагностике пищевода Барретта основан на эндоскопии с биопсией. Это довольно дорогостоящее и сложное сочетание для скрининговых исследований, поэтому заболевание чаще всего диагностируется уже на поздних стадиях. Однако использование метода эндоскопической ОКТ позволяет диагностировать структурную морфологию стенок пищевода, в том числе дисплазию. С развитием методов 3D-сканирования в эндоскопической ОКТ также появилась возможность визуализации всего пищевода в микроскопическом масштабе [49–52], что еще более повышает диагностическую ценность эндоскопической ОКТ применительно к пищеводу Барретта. Также весьма ценными с диагностической точки зрения являются доплеровские изображения стенок пищевода. Такие изображения позволяют дифференцировать здоровые и паталогические ткани по особенностям микроциркуляции [53–58].

Известны варианты применения эндоскопической ОКТ для диагностики заболеваний тонкого кишечника. Результаты многочисленных клинических испытаний свидетельствуют о принципиальной возможности диагностики новообразований, по уровням гомогенности, обратного рассеяния ИК излучения тканями эпителия и васкуляризации. К тому же пространственное разрешение метода эндоскопической ОКТ является достаточным для четкой визуализации кишечных ворсинок, состояние которых является важным параметром в диетологии [58–61].

Среди клинических применений эндоскопической ОКТ для диагностики дыхательной системы можно выделить диагностику рака легких (наиболее распространенной причины смерти от онкологического заболевания). Эндоскопическая ОКТ позволяет обнаружить неоплазию как область с более высоким обратным рассеянием ИК излучения и потерей или истончением слизистого и подслизистого слоя [13]. Пример ОКТ-скана слизистой оболочки ротовой полости показан на рисунке 1.9. Другим важным применением эндоскопической ОКТ для диагностики дыхательных путей является их 3D-реконструкция с целью прогнозирования особенностей течения астмы и хронической обструктивной болезни легких. Также следует отметить перспективность использования доплеровских приложений эндоскопической ОКТ для оценки состояния дыхательной системы. Получение актуальной информации о состоянии трехмерной сосудистой сети в легочной ткани позволяет повысить эффективность мониторинга астмы, хронической обструктивной болезни и онкологических заболеваний [1, 13].

Клинические применения эндоскопической ОКТ для диагностики мочеполовой системы включают в себя обследование мочевого пузыря, уретры и простаты с целью диагностики новообразований [22, 39]. Причем доплеровские приложения эндоскопической ОКТ могут быть весьма полезны для оценки состояния кровеносных сосудов простаты при процедуре радикальной протектомии.

Оториноларингологические применения эндоскопической ОКТ в основном заключаются в визуализации микроструктуры различных гортанных патологий. К тому же эндоскопическая ОКТ фактически наиболее точный метод для количественной и качественной оценки изменений голосовых связок [1, 39].

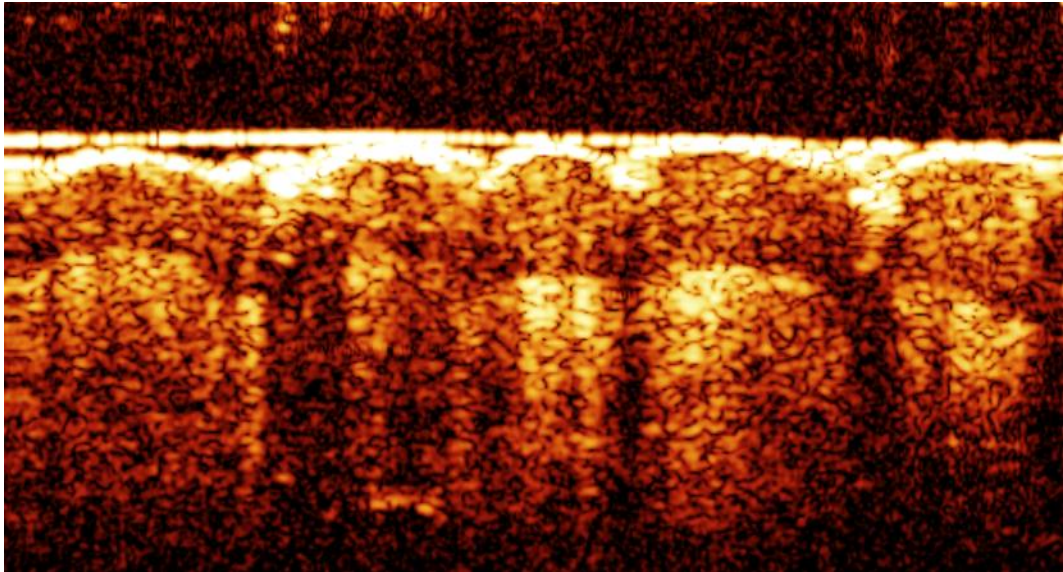


Рисунок 1.9 – Структурное ОКТ-изображение слизистой оболочки ротовой полости

1.4.1 Зонды прямого обзора

Зонды прямого обзора выполняют сканирование исследуемого образца в передней полусфере.

Сканирование на основе системы линз детально описано в работах [62–67]. Для поворотного сканирования исследуемого биологического объекта или его отдельной части используют пару противовращающихся угловых линз с градиентным показателем преломления. Линзы прикреплены к специальным иглам, причем линзы поворачиваются совместно с этими иглами.

Преимущество сканирования на основе системы линз заключается в компактности эндоскопического зонда, а недостаток в том, что веерообразное сканирование значительно искажает фактическую геометрию образца.

Пьезо-волоконное сканирование также широко известно в эндоскопической ОКТ [1, 21]. Дефлексия излучения при таком подходе осуществляется за счет управляемого механического отклонения световода при работе пьезоэлектрического преобразователя. Поскольку резонансная частота

кантилевера намного больше, чем скорость сканирования системы ОКТ, часто применяется подход с латеральным приоритетом сканирования.

Преимущество пьезо-волоконного сканирования заключается в высокой скорости получения данных, что упрощает позиционирование эндоскопического зонда и обеспечивает быстрый отклик при диагностическом обследовании, а недостатки заключаются в сложностях при реконструкции изображения, ограничениях поля обзора и фиксированной скорости сканирования [22, 40].

Различные подходы к прямому сканированию в эндоскопической ОКТ с использованием электростатических или магнитных сил широко описаны в научной литературе [39, 64], но достаточно редко используются в реальной клинической практике.

Электростатические зонды могут использовать диссипативный полимер для достижения консольных колебаний при постоянном напряжении. При применении высокого напряжения (1...3 кВ) возможным является получение углового диапазона в 33 градуса при прямом сканировании эндоскопическим зондом [50]. Известны зонды с магнитным преобразователем, волокнистым кантилевером и прикрепленным металлическим шариком [39, 40].

Преимущества электростатических зондов заключаются в широком угловом диапазоне сканирования, а недостатки – в необходимости подачи высокого напряжения на дистальную часть зонда для обеспечения его нормальной работы. Преимущества зондов с магнитным приводом заключаются в низком электропитании, а недостатки в громоздкости этой конструкции [51, 64].

1.4.2 Зонды бокового обзора

Зонды бокового обзора являются наиболее распространенным типом катетеров для эндоскопической ОКТ [39, 65].

Ключевым недостатком проксимального сканирования является то, что трение по длине катетера может приводить к неравномерному вращательному

движению, что приводит к очевидному растяжению (в случае отрицательного ускорения) или сжатию (в случае положительного ускорения) ткани на ОКТ изображении. Но существуют методы (использование специальных смазок, покрытий, многослойные катушки) для уменьшения этого эффекта. В целом, проксимальные катетеры являются надежными и универсальными и поэтому широко используются [40].

Оптическая система эндоскопического зонда бокового обзора с дистальным сканированием чаще всего содержит зеркальную поверхность призмы или стержня, установленную на двигателе и используемую для дефлексии излучения, а также линзу с градиентным показателем преломления для передачи излучения. Для электропитания двигателя и управления его работой вместе с оптическим волокном в эндоскопическом зонде проложены тонкие электропровода.

Ключевыми недостатками эндоскопических зондов бокового обзора с дистальным сканированием являются вибрации, вызванные работой микромотора и узкий угловой обзор. Однако использование ультразвукового двигателя может полностью устранить второй недостаток.

Использование в эндоскопическом зонде бокового обзора микроэлектромеханической системы (МЭМС) позволяет организовать высокоточное растровое сканирование в прямоугольных координатах с получением квази-кубических объемных данных. Оптическая система таких зондов, как правило, устроена следующим образом: излучение фокусируется объективом, изготовленным из материала с градиентным показателем преломления, на зеркало, как и в других конструкциях, но вместо поворота зеркало наклоняется. МЭМС могут приводиться в движение электростатически, электромагнетически и электротермически, причем каждый подход имеет свои преимущества и недостатки [66–68].

Преимущества эндоскопических зондов бокового обзора на основе МЭМС состоят в относительно небольших искажениях, возможности получения информации о поляризации излучения, удобстве позиционирования.

Недостатками таких зондов является относительно сложная их конструкция и высокая стоимость.

1.4.3 Общий уровень техники

Зонд для получения оптических изображений известен по патенту US 9574870 В2 (МПК А61В5/00, G01В9/02, G02В6/26, опубл. 21.02.2017г.). Вышеуказанный зонд содержит: неподвижное оптическое волокно, жестко закрепленное в трубчатый катетер, первый блок изменения оптического пути, расположенный рядом с наконечником неподвижного оптического волокна и приводимый в движение первым двигателем для вращения таким образом, чтобы направлять оптическое излучение радиально, вращающееся оптическое волокно, расположенное между неподвижным оптическим волокном и первым блоком изменения оптического пути, оптически связанное с вращающимся оптическим соединителем и приводимое в движение вторым двигателем для вращения, второй блок изменения оптического пути, расположенный таким образом, чтобы путем наклона оптического пути к наконечнику вращающегося оптического волокна на минутный угол относительно центра вращения испускать излучение при вращении, причем неподвижное оптическое волокно, первый блок изменения оптического пути, вращающееся оптическое волокно и второй блок изменения оптического пути лежат на одной прямой. Известны варианты зонда для получения оптических изображений, в которых: вращающийся вал первого двигателя имеет полый профиль, причем первый блок изменения оптического пути закреплен на нем, а вращающееся оптическое волокно при вращении проникает в полость вращающегося вала первого двигателя, вращающийся вал второго двигателя также имеет полый профиль, причем вращающееся оптическое волокно расположено в его полости; первый блок изменения оптического пути закреплен на вращающемся вале первого двигателя, причем вращающийся вал расположен ближе к наконечнику неподвижного оптического волокна

относительно первого блока изменения оптического пути, вращающийся вал второго двигателя также имеет полый профиль, причем вращающееся оптическое волокно расположено в его полости; по меньшей мере, один из двигателей устройства является ультразвуковым; скорость вращения первого и второго двигателей одинаковая.

Зонд для получения оптических изображений предназначен к использованию в эндоскопической ОКТ, в частности для получения трехмерных изображений исследуемого биологического объекта или его части с высоким пространственным разрешением. Техническим результатом использования зонда для получения оптических изображений является уменьшение потерь крутящего момента и задержек при передаче вращения.

Недостатком зонда для получения оптических изображений являются проблемы с точность его позиционирования в исследуемом биологическом объекте или его части [51, 52].

Волоконно-оптический зонд к устройству низкокогерентной интерферометрии в частотной области для получения обратно рассеянного излучения известен по патенту US 8860945 B2, МПК G01B9/02, G01J 3/45, G01N 21/31, A61B 5/00 и G01N 21/47, опубл. 14.10.2014г. Вышеуказанный зонд содержит оптический элемент с оптической осью, приемно-выводное волокно, волоконный жгут (приемник расслоенного пучка), включающий в себя множество оптических волокон и имеющий проксимальный и дистальный конец, причем дистальный конец волоконного жгута расположен в фокусном расстоянии от оптического элемента с оптической осью, а приемно-выводное волокно является одномодовым и смещено относительно оптической оси оптического элемента таким образом, чтобы пучок излучения, падающий на исследуемый образец перемещался от приемно-выводного волокна через оптический элемент с оптической осью под углом относительно этой оси, волоконный жгут выполнен таким образом, чтобы принимать пучок рассеянного от исследуемого объекта излучения на множество оптических волокон, получая угловое распределение

рассеянного пучка по аналогии с результатом Фурье-преобразования. Известны варианты волоконно-оптического зонда, в которых: оптический элемент с оптической осью представляет собой преломляющий оптический элемент, отражающий оптический элемент или их комбинацию; дополнительно содержится прозрачная оболочка, позволяющая размещать исследуемый объект в передней фокальной плоскости оптического элемента с оптической осью; угловое распределение рассеянного пучка приближенно составляет 30° ; приемно-выводное волокно является поляризационно-стабилизированным волокном.

Волоконно-оптический зонд к устройству низкокогерентной интерферометрии в частотной области предназначен для получения диагностической информации *in vivo*, с высокой скоростью и в режиме одиночного сканирования. Техническим результатом использования волоконно-оптического зонда является повышение быстродействия. Время, затрачиваемое на получение структурного изображения исследуемого объекта, в среднем снижено до 40 миллисекунд.

Недостатком волоконно-оптического зонда к устройству низкокогерентной интерферометрии в частотной области для получения обратно рассеянного излучения является недостаточная точность позиционирования этого эндоскопического зонда в исследуемом объекте.

По патенту US 10022046 B2, МПК А61В 5/05 и А61В 3/10, опубл. 17.07.2018г. известен многоканальный зонд для медицинских приложений ОКТ, содержащий: первое множество оптических волокон, второе множество оптических волокон, сканирующую систему и корпус, причем первое множество оптических волокон представляет собой двумерную матрицу и выполнено с возможностью оптического соединения с источником излучения ОКТ-системы, второе множество оптических волокон также представляет собой двумерную матрицу и располагается в корпусе перпендикулярно первому множеству оптических волокон, таким образом чтобы обеспечить возможность попарной радиальной оптической связи отдельных оптических волокон в составе первого и

второго множеств оптических волокон, сканирующее устройство содержит исполнительный механизм и зеркало, причем исполнительный механизм выполнен с возможностью вращения второго множества оптических волокон и зеркала относительно первого множества оптических волокон, зеркало расположено на оптическом пути между первым и вторым множествами оптических волокон таким образом, чтобы при его совместном вращении с вторым множеством оптических волокон попарные радиальные оптические связи отдельных волокон первого и второго множества оптических волокон синхронно сдвигались, но не нарушались. Известны варианты многоканального зонда для медицинских приложений ОКТ в которых: дополнительно содержится по меньшей мере одна линза с градиентным показателем преломления для первого множества оптических волокон, причем эта линза расположена между торцами оптических волокон первого множества и зеркалом, и сконфигурирована для фокусировки излучения от первого множества оптических волокон на зеркало; дополнительно содержится по меньшей мере одна линза с градиентным показателем преломления для второго множества оптических волокон, причем линза с градиентным показателем преломления для второго множества оптических волокон расположена между зеркалом и торцами оптических волокон второго множества, и сконфигурирована для фокусировки излучения от зеркала на второе множество оптических волокон; дополнительно содержится по меньшей мере одна линза с градиентным показателем преломления для исследуемого объекта, причем эта линза расположена между вторым множеством оптических волокон и исследуемым объектом и предназначена для фокусировки излучения на заданном участке этого объекта; исполнительный механизм содержит гальванометр; первое и второе множества оптических волокон содержат одномодовые световоды; первое и второе множества оптических волокон содержат многомодовые световоды; первое и второе множества оптических волокон содержат волоконные пучки; корпус и второе множество оптических волокон являются сменными и предназначены для однократного использования.

Техническим результатом использования многоканального зонда для медицинских приложений ОКТ является коммерчески целесообразное получение структурных изображений исследуемого объекта с высокой чувствительностью к неоднородностям в его оптической структуре и высоким разрешением.

Недостатком многоканального зонда для медицинских приложений ОКТ является низкая информативность результатов сканирования, вызванная тем, что второе множество оптических волокон и зеркало вращаются только в одной плоскости [40] с осью вращения совпадающей с центром двумерной матрицы оптических волокон первого множества.

По патенту US 20190150715 A1, МПС А61В 1/00, А61В 1/05, А61В 1/06, А61В 1/07, А61В 5/00, опубл. 23.05.2019г. известен эндоскопический зонд с МЭМС-зеркалами в иммерсионной жидкости для ОКТ, содержащий: оболочку, средство захвата электромагнитного излучения и промежуточный слой между средством захвата электромагнитного излучения и оболочкой эндоскопического зонда, причем промежуточный слой содержит по меньшей мере одну иммерсионную жидкость или гель. Известны варианты эндоскопического зонда с МЭМС-зеркалами в иммерсионной жидкости для ОКТ в которых: дополнительно содержится первое зеркало, причем это зеркало расположено таким образом, чтобы излучение проникающее через оболочку эндоскопического зонда отражалось от первого зеркала и попадало на средство захвата электромагнитного излучения; первое зеркало является МЭМС; первое зеркало выполнено с возможностью подниматься и опускаться; первое зеркало содержит биморфный исполнительный механизм или пьезоэлектрический кристалл для дефлексии излучения; средство захвата электромагнитного излучения представляет собой волокно или камеру; средство захвата электромагнитного излучения представляет одномодовое волокно; между первым зеркалом и средством захвата электромагнитного излучения дополнительно содержится линза; линза характеризуется градиентным показателем преломления; дополнительно содержится второе зеркало, сконфигурированное таким образом, чтобы отражать

электромагнитное излучение от первого зеркала на средство захвата электромагнитного излучения; электромагнитное излучение представляет собой, или содержит видимый свет; электромагнитное излучение представляет собой, или содержит ИК-излучение; электромагнитное излучение представляет собой, или содержит ультрафиолетовое излучение; поперечное сечение оболочки эндоскопического зонда является овальным или круглым; оболочка эндоскопического зонда содержит уплощенное оптическое окно; дополнительно содержится уплотнительное кольцо; дополнительно содержится средство доставки электромагнитного излучения в эндоскопический зонд, при этом средство доставки электромагнитного излучения содержит оптическое волокно, либо светодиод, либо волоконный жгут. Техническим результатом использования эндоскопического зонда с МЭМС-зеркалами в иммерсионной жидкости для ОКТ является получение высококачественных структурных изображений исследуемого объекта при компактных размерах зонда и боковом сканировании.

Недостатком эндоскопического зонда с МЭМС-зеркалами в иммерсионной жидкости для ОКТ [40] является низкая информативность результатов сканирования, вызванная тем, что сканирующие зеркала не имеют возможности вращаться.

По патенту US 7450244 B2, МПК G01В 9/02, опубл. 11.11.2008г. известен зонд с полным круговым сканированием внутрисосудистого пространства посредством ОКТ с использованием МЭМС-зеркала, содержащий: опорное плечо, плечо образца, МЭМС сканирующее зеркало и полую трубку, причем плечо образца расположено в полый трубке и включает в себя МЭМС сканирующее зеркало, сочлененное со стенкой этой полый трубки таким образом, чтобы обеспечивать боковое сканирование первым и вторым оптическими пучками, при этом верхняя и нижняя поверхности МЭМС сканирующего зеркала обладают высокой отражательной способностью, первый оптический пучок падает на верхнюю поверхность МЭМС сканирующего зеркала, а второй оптический пучок, соответственно, падает на нижнюю поверхность МЭМС сканирующего зеркала,

МЭМС сканирующее зеркало поворачивается по меньшей мере на 90° вдоль своей оси, чтобы обеспечить 180° градусное сканирование верхней и нижней поверхностью своей правой части и 180° градусное сканирование верхней и нижней поверхностью своей левой части, что эквивалентно 360° полному круговому сканированию исследуемого объекта перпендикулярно оси вращения МЭМС сканирующего зеркала. Известны варианты зонда с полным круговым сканированием внутрисосудистого пространства посредством ОКТ с использованием МЭМС-зеркала в которых: дополнительно содержатся первое оптическое волокно для доставки первого оптического пучка на верхнюю поверхность МЭМС сканирующего зеркала, и второе оптическое волокно для доставки второго оптического пучка на нижнюю поверхность МЭМС сканирующего зеркала; в полой трубке дополнительно содержатся оптическое волокно плеча образца и первый разделитель пучка, причем первый разделитель пучка расщепляет пучок излучения на первый и второй оптические пучки; первый разделитель пучка из оптического волокна плеча образца представляет собой МЭМС-зеркало; дополнительно содержится МЭМС-акселерометр, сконфигурированный таким образом, чтобы обеспечивать контроль положения зонда и возникающих вибраций; опорное плечо расположено в полой трубке совместно с плечом образца; в полой трубке дополнительно содержатся оптическое волокно опорного плеча и второй разделитель пучка, причем второй разделитель пучка расщепляет пучок излучения на первый и второй опорные оптические пучки; второй разделитель пучка из оптического волокна опорного плеча представляет собой МЭМС-зеркало с большим вертикальным смещением. Техническим результатом использования зонда с полным круговым сканированием внутрисосудистого пространства посредством ОКТ является получение высококачественных структурных изображений стенок исследуемого кровеносного сосуда.

Недостатком зонда с полным круговым сканированием внутрисосудистого пространства посредством ОКТ с использованием МЭМС-зеркала является низкая

информативность результатов сканирования, вызванная тем, что МЭМС сканирующее зеркало вращается только в одной плоскости, перпендикулярно стенке полой трубки с которой оно сочленено.

Известны варианты вращающегося катетера ОКТ-системы с наконечником по патенту US 8989849 B2, МПК А61В 8/00 и А61В 1/06, опубл. 25.03.2015г., в которых: турбина содержит лопасти выступающие наружу от центрального отверстия в радиальных направлениях и обеспечивающие вращающий момент относительно центральной оси; для передачи излучения от отражающего элемента внутрь катетера используется оптический волновод или оптическое волокно; оптический волновод или оптическое волокно располагаются в центральном отверстии; дополнительно используется фокусирующий элемент, который располагается между отражающим элементом и оптическим волноводом или оптическим волокном, находясь с ними в оптической связи; фокусирующий элемент прикреплен к специальному углублению в турбине по контуру центрального отверстия; узел катетера выполнен из биосовместимого прозрачного пластика; узел катетера дополнительно содержит призму или жидкий кристалл; узел катетера содержит специальный бугорок для указания углового положения катетера. Техническим результатом использования вращающегося катетера ОКТ и наконечника к нему является получение высококачественных изображений внутреннего просвета кровеносного сосуда.

Недостатком вращающегося катетера ОКТ с наконечником является низкая информативность результатов сканирования, вызванная тем, что отражательный элемент вращается только в одной плоскости, с осью вращения совпадающей с центральным отверстием.

Следует отметить, что задачу повышения тканевого контраста (в целом) можно решить программно. С этой точки зрения весьма перспективным является использование операций математической морфологии (типичные цифровые маски подобных операций приведены на рисунке 1.10). Морфологическая эрозия «разъедает» на изображении структуры имеющие уровень сходства с маской

выше порогового, а морфологическая дилатация обеспечивает заполнение образовавшихся участков аппроксимированным полезным сигналом от окружающих пикселей.

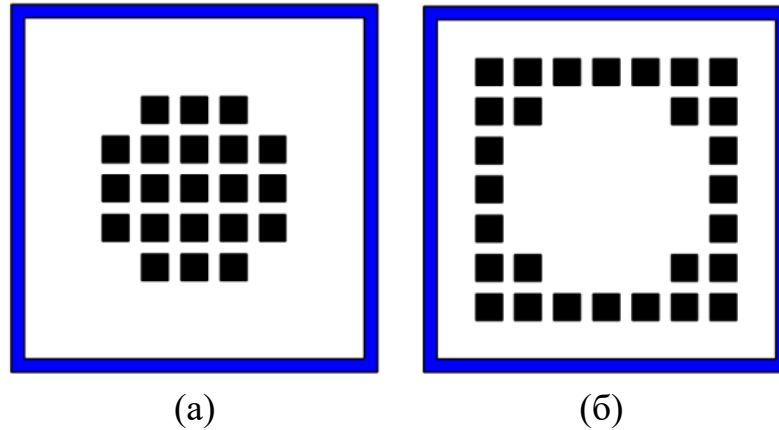


Рисунок 1.10 – Маска операции морфологическая эрозия (а) и морфологическое расширение (б)

1.5 Эластография на основе оптической когерентной томографии

Метод ОКЭ впервые был предложен в 1998 году [3, 71] для оценки биомеханических свойств тканей путем измерения локализованной деформации в образце [72–76].

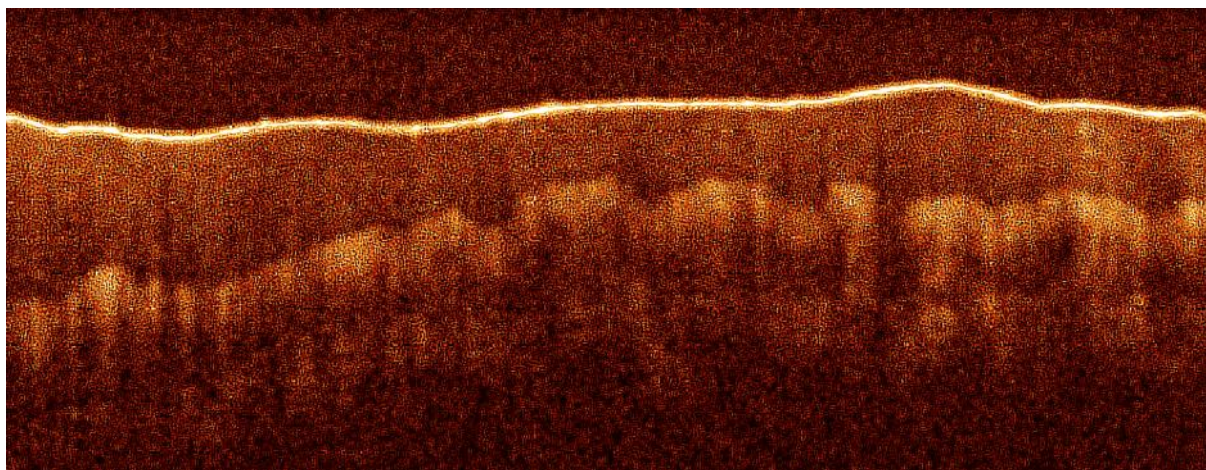
Наиболее информативной количественной оценкой индивидуальных биомеханических свойств ткани является модуль Юнга и коэффициент Пуассона, пространственное распределение которых с высокой точностью могут быть определены *in vivo* с помощью метода ОКЭ. Оценка этих параметров на основе исследований методами ОКЭ возможна на микронном уровне [77–79], которая недоступна для методов УЗИ и магнитно-резонансной эластографии. Модуль Юнга, модуль сдвига и коэффициент Пуассона являются ключевыми параметрами для многих направлений исследований в биомеханике, особенно для решения задач индивидуализированного высокоточного математического моделирования. Например, в большинстве исследований по моделированию гемодинамики имеются трудности по определению механических свойств сосудов, и стенка

сосуда моделируется жесткой, что существенно влияет на расчет гемодинамических параметров. Актуальные сведения о величине модуля Юнга, модуле сдвига и коэффициента Пуассона для стенки сосуда (артерии) могут быть определены *in vivo* на основе метода ОКЭ, где пульсовая волна используется в качестве внутреннего механического деформирующего воздействия на стенку артерии [71, 81].

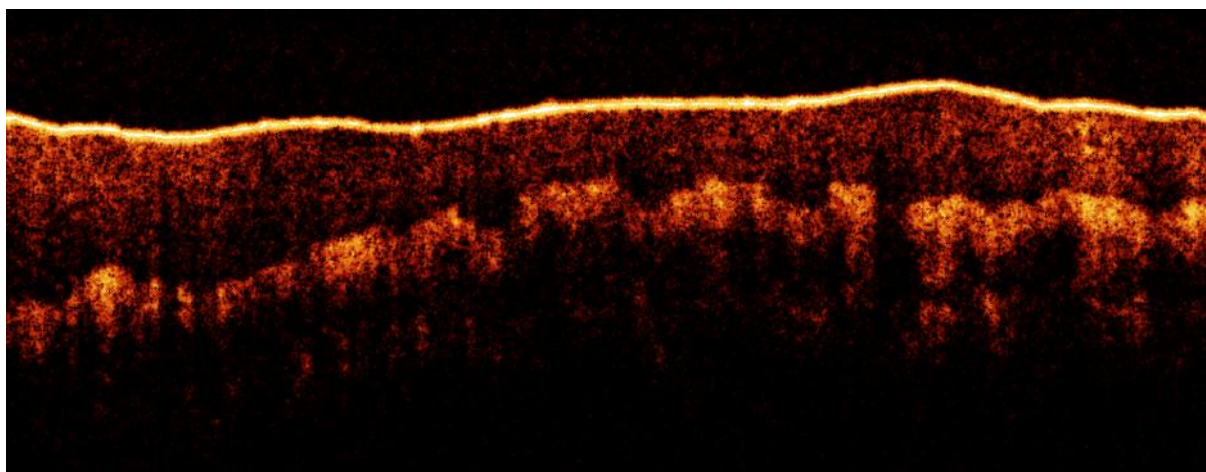
Высокая разрешающая способность ОКЭ обеспечивает возможность проводить диагностические исследования и оценку индивидуальных биомеханических свойств ткани на основе определения модуля Юнга и коэффициента Пуассона в офтальмологии, кардиологии, сосудистой хирургии, онкологии (оценка состояния роговицы, эластичности сосудов, наличие новообразований и т.п.) [82–84].

Также как и оптические свойства биологических тканей, их биомеханические характеристики даже для одного и того же объекта варьируют в широком диапазоне. Полученный результат сильно зависит от условий измерений. Например, на рисунке 1.11 показано влияние оптического просветления на ОКТ-сигнал. Применительно к биомеханическим свойствам особенно важно, то что измерения *in vivo*, как правило, дают более высокие величины, чем *ex vivo*.

Под квазистатической (статической) или компрессионной ОКЭ понимается процедура оценки механических свойств исследуемого биообъекта или его части в результате сравнения сигналов, полученных методами эндоскопической ОКТ и характеризующих деформацию тканей до и после сжатия исследуемого образца. В рассматриваемом случае речь идет о сравнении двух структурных изображений, полученных методом эндоскопической ОКТ. Такие изображения строятся на основе рассеянного назад и обратно отраженного излучения ближнего инфракрасного (ИК) диапазона [3, 22].



(a)



(б)

Рисунок 1.11 – Структурное изображение кожных покровов человека в области запястья: (а) без оптического посветления, (б) с повышенным контрастом

В работах [83–85] отмечается, что одновременное использование одноосного и однородного уровня деформирующего воздействия на всем нагружаемом участке является наиболее предпочтительным вариантом исследования. Наиболее разработанными методами в компрессионной ОКЭ являются методы сжатия, основанные на отслеживании спекл-эффекта, которые используются в методологии корреляции [71] цифровых изображений. Эта методология включает цифровую объемную корреляцию, что позволяет измерять полный тензор деформации в ОКТ. В методах отслеживания спеклов требуется, чтобы поле спекла в обоих изображениях оставалось коррелированным, поэтому

смещение между измерениями должно быть ограничено примерно половиной размера спекла, обычно соответствующее деформации в диапазоне 1 – 2%. Ядра корреляционного усреднения должны содержать такие спеклы для измерения смещения, которые представляют собой компромисс между пространственным разрешением и чувствительностью к деформации. Размер ядра по спекл-треку на сегодняшний день в среднем составляет от 7 до 16 пикселей (от нескольких вокселей до несколько десятков вокселей). Это ухудшение разрешения должно быть противопоставлено фазочувствительному, сжимающему ОКЭ, в котором поддерживается боковое разрешение ОКТ, но измеряется только компонент осевой деформации и с осевым разрешением, близким к осевому отслеживанию.

Применение метода компрессионной эластографии можно продемонстрировать на примере определения механических свойств стенки церебральной артерии. На рисунке 10 показаны изображения ОКЭ, полученные с использованием квазистатического сжатия и отслеживания деформации структур по контрольным точкам.

В динамической эластографии оценка механических свойств исследуемой биологической ткани проводится на основе исследования распространения в образце сдвиговых волн. Скорость распространения таких волн в тканях с различными механическими свойствами будет существенно отличаться. Глубина изображения ОКТ ограничена первыми несколькими миллиметрами в биологической ткани, анализ упругих волн ограничивается поверхностными слоями [71, 83].

Большинство методов генерации упругих волн в биологической ткани создают точечное осевое продольное смещение, которое запускает сдвиговую волну. Такие волны, распространяющиеся вблизи поверхности (волны Рэлея), содержат как продольные, так и вертикальные компоненты сдвига относительно направления движения.

При анализе распространения поверхностных упругих волн используются временной и пространственный подходы. Временной подход включает в себя

анализ смещения как функцию времени путем количественной оценки таких параметров, как амплитуда смещения, скорость восстановления и частотную зависимость [84]. Пространственный подход заключается в анализе распространяющихся упругих волн в зависимости от положения путем количественного определения параметров, таких как затухание амплитуды, групповые и фазовые скорости и их частотные зависимости. Все эти методы и их комбинации предоставляют информацию о вязкоупругих свойствах с помощью соответствующих аналитических моделей.

Пространственная оценка распространения упругих волн широко используется в УЗИ и в магнитно-резонансной эластографии и была принята в ОКЭ. Скорость упругой волны может быть вычислена из отношения расстояния распространения к временной задержке, которое обычно получается путем взаимной корреляции локальных профилей осевого смещения ОКЭ вдоль пути распространения волны. Измерение скорости волны в разных пространственных координатах позволяет отображать и быстро оценивать механические свойства [94].

Для расчета скорости волны требуются измерения только в двух пространственных координатах. На практике для получения надежных скоростей упругих волн используются измерения от 20 до 30 пространственных местоположений, что уменьшает достигнутое пространственное разрешение. Так скорости упругих волн в большинстве мягких тканей варьируются от 1 до 5 м/с. Время прохождения волны, движущейся со скоростью 5 м/с для перемещения 3 мм, составляет примерно 0,6 мс. Для изображения распространения волны с поперечным пространственным разрешением 100 мкм, требующим 30 кадров в отображаемой области, необходима частота кадров В-сканирования ОКЭ, равная 50 кГц. Чтобы поддерживать такое же поперечное разрешение в В-режиме (100 мкм), требуется скорость А-сканирования 1,5 МГц. Современные достижения в лазерной технологии с фазовой синхронизацией с Фурье-доменом позволили достичь такой высокой частоты кадров [1, 21, 39]. Однако этот сверхбыстрый

метод ОКЭ подразумевает присущий компромисс между временными и поперечными пространственными разрешениями. Совершенствование как временных, так и поперечных пространственных разрешений абсолютно необходимо в будущих клинически ориентированных разработках ОКЭ. Осевое разрешение методов ОСЭ на основе сдвиговых волн ограничено теоретически осевым разрешением ОКТ (7...15 мкм).

Для расчета общего смещения ткани, Δx , по разности фаз, $\Delta\Phi$ в работах [82, 85] используется следующее уравнение:

$$\Delta x = \Delta\Phi \frac{\lambda_0}{4\pi n}, \quad (1.1)$$

где λ_0 – центральная длина волны зондирующего излучения; n – средний показатель преломления сканируемого объекта.

Расчет скорости, v , искусственно созданной поверхностной акустической волны на сканируемом объекте осуществляется на основе формулы 1.1 следующим образом [86]:

$$v = \frac{(x_1 - x_2)2\pi f}{\Delta\varphi}, \quad (1.2)$$

где $(x_1 - x_2)$ – расстояние между двумя соседними точками измерения; f – частота; $\Delta\varphi$ – разность фаз искусственно созданных поверхностных акустических волн для тех же точек x_1 и x_2 .

Далее абсолютное значение средней величины модуля Юнга для сканируемого объекта оценивается как:

$$E = 3.3\rho v_R^2, \quad (1.3)$$

где ρ – плотность сканируемой ткани; v_R – скорость искусственно созданной поверхностной акустической волны. Средняя плотность биологической ткани, как правило, берется из справочных таблиц. Для мягких биологических тканей, ρ чаще всего считают равной 1050 кг/м³ (таблица 1.2).

В работе [86] представлены система и метод для оптической когерентной микроэластографии. Механическая контрастная визуализация микроструктуры

тканей организована на основе фазочувствительной спектральной ОКТ предварительной нагруженных образцов в трехмерной области пространства.

Исходными данными для обработки являются пары комплексных сигналов до, C_U , и после, C_L , деформирующего воздействия, соответствующих В-сканам исследуемой области [86] с шагом $k = 1, 3 \dots 2q - 1$:

$$C_{U,k} = SNR_{U,k} e^{i\phi_{U,k}},$$

$$C_{L,(k+1)} = SNR_{L,(k+1)} e^{i\phi_{L,(k+1)}},$$

где ϕ – фаза обрабатываемого интерференционного сигнала. Тогда межкадровая разность фазы $\Delta\phi$ соответственно равна:

$$\Delta\phi_k = \phi_{L,(k+1)} - \phi_{U,k}. \quad (1.4)$$

Далее посредством использования весового коэффициента, W_k :

$$W_k = \frac{1}{\left(\frac{1}{SNR_{L,(k+1)}} + \frac{1}{SNR_{U,k}} \right)},$$

равенство 1.4 приводится к виду комплексного частного Q_k следующим образом [14, 86]:

$$Q_k = W_k e^{i\Delta\phi_k}. \quad (1.5)$$

Средневзвешенная разность фазы вычисляется на основе 1.5 посредством усреднения q -го количества комплексных частных Q_k :

$$\forall Q_{av} = \sum Q_k, \quad \Delta\phi_{av} = \angle Q_{av}. \quad (1.6)$$

Следующая стадия соответствует преобразованию средневзвешенной (формула 1.6) относительной фазы в абсолютную, т. е. развертыванию фазы:

$$\Delta\phi_{inv} = \Delta\phi_{av} - 2\pi m,$$

где m – целочисленный массив средневзвешенной разности фазы.

Наконец, микроэластограмма в форме В-скана строится на основе скорости изменения развернутой разности фазы (формула 1.6) с глубиной s

использованием взвешенной линейной регрессии наименьших квадратов [22, 86] в латеральном направлении Δz :

$$E_L = \frac{\Delta\phi_{inv}\lambda_0}{4\pi n\Delta z}. \quad (1.7)$$

Причем локальный переход разности фазы в отрицательную область (формула 1.7) указывает на локальное уменьшение смещения с глубиной, а увеличение отрицательной деформации указывает на увеличение степени сжатия образца в ответ на деформирующее воздействие.

Метод динамической ОКЭ имеет много аналогий и схожих проблем с динамической эластографией при УЗИ. Например, при проведении УЗИ необходимо иметь очень высокую частоту кадров, чтобы получить информацию в достаточно широкой зоне обзора о перемещении максимума сдвиговых волн на всех глубинах. Для решения этой проблемы для ультразвуковой динамической эластографии разработан специальный способ сканирования. Необходимость использования в динамическом методе эластографии высокой частоты кадров в УЗИ и ОКЭ приводит к снижению разрешающей способности. Однако преимуществом этого метода по сравнению с компрессионной эластографией является более высокая точность определения механических характеристик биологической ткани [81].

Методы компрессионной и динамической ОКЭ находятся в настоящее время в развитии. Требуется решения проблема точности определения механических характеристик биологической ткани, представление эластограмм в 3D-формате, развитие эндоскопической ОКЭ и др.

Модуль Юнга является одной из ключевых мер жесткости исследуемого объекта. Основываясь на законе Гука для упругих сред, модуль Юнга, E , можно вычислить как [14, 71]:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{Fl}{S\Delta l}, \quad (1.8)$$

где σ и ε – соответственно механическое напряжение и деформация, F – нормально направленная по отношению к деформируемому объекту компонента деформирующего воздействия, S – площадь нагружаемой поверхности, т. е. площадь поверхности по которой распределено вышеуказанной деформирующее воздействие, l – длина деформируемого образца (его продольный габарит), Δl – количественная характеристика продольной компоненты возникшей деформации (удлинение или сжатие объекта) [71].

Таблица 1.2 – Справочные сведения о плотности биологических тканей и отдельных материалов, а также скорости распространения в них медицинского диагностического ультразвука

| <i>Среда</i> | <i>Плотность (кг/м³)</i> | <i>Скорость распространения ультразвука (м/с)</i> |
|---|---|---|
| Воздух | 1.2 | 330 |
| Легочная ткань | 300 | 600 |
| Жировая ткань | 924 | 1450 |
| Вода | 1000 | 1480 |
| Ткани почек | 1041 | 1565 |
| Мягкие биологические ткани (в целом) | 1050 | 1540 |
| Кровь | 1058 | 1560 |
| Ткани печени | 1061 | 1555 |
| Мышечная ткань | 1068 | 1600 |
| Кости черепа | 1912 | 4080 |
| Цирконат-титанат свинца (материал пьезоэлементов) | 7500 | 4000 |

Более сложные вычисления можно произвести на основе моделей Кельвина-Фойгта и Максвелла. Они описывают поведение биологических тканей с точки зрения биомеханики, при этом следующее дифференциального уравнения

второго порядка используется для связи между приложенной силой и полученным смещением:

$$m \frac{d^2 x(t)}{dt^2} + R \frac{dx(t)}{dt} + kx(t) = F(t),$$

где $F(t)$ – динамически изменяющаяся величина приложенной силы; R – коэффициент динамической вязкости; m – масса образца; $x(t)$ – динамический аналог Δl ; k – коэффициент, характеризующий жесткость.

Вышеприведенное уравнение позволяет оценить связь между механическим напряжением и деформацией и построить кривую напряженно-деформированного состояния [22, 71].

Важно отметить, что $x(t)$ не обязательно массив данных из эксперимента. Динамически изменяющееся сжатие или удлинение элементарного участка моделируемого объекта можно найти на основании собственной частоты, f , его колебаний. Жесткость, k , в ситуации постоянной вязкости считается линейно связанной с квадратом собственной частоты f^2 :

$$x(t) = B e^{-\frac{R}{2m} t} \cos(2\pi f t + \varphi)$$

и

$$f = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m} - \frac{R^2}{4m^2}},$$

где φ – фазовый коэффициент колебаний; B – амплитуда колебаний.

Классическая формула для расчета модуля сдвига выглядит следующим образом:

$$G = \frac{\tau}{\gamma} = \frac{F_{sh} / S}{\Delta x / l}, \quad (1.9)$$

где τ – касательное напряжение; γ – сдвиговая деформация; F_{sh} – сдвигающая сила; S – площадь приложения сдвигающей силы; Δx – смещение; l – продольный размер.

Моделируя образец как однородное изотропное тело Кельвина-Фогта, и делая предположения о пренебрежимо малой вязкости исследуемой биологической ткани, о несжимаемости для образцов мягких тканей, скорость распространения c_s плоской сдвиговой волны можно связать [71, 81] с модулем Юнга E и плотностью ρ по формуле [113]:

$$E = 3\rho c_s^2. \quad (1.10)$$

Это уравнение позволяет оценить механические свойства образца с помощью простого соотношения, основанного на скорости сдвиговой волны (не обязательно акустической), которая может быть измерена методом ОКЭ на основе получаемых эластограмм. При этом внешнее противоречие формул 1.3 и 1.10 связано с различным представлением о плотности исследуемой биологической ткани.

Детектирование сдвиговой волны в ткани производится посредством анализа фазовой информации из комплексных сигналов ОКТ. В частности, скорость сдвиговой волны рассчитывается по отношению расстояния распространения к временной задержке, которое обычно получается через кросс-корреляцию профилей локальной деформации вдоль распространения волны. Кроме того, фазовая задержка распространения волны и частота сдвиговой волны также могут быть использованы для количественной оценки времени распространения волны среди позиций измерения. В случае неплоской поверхности образца могут дополнительно использоваться гониоскопические устройства [14].

Коэффициент Пуассона μ определяется с использованием следующей формулы:

$$\mu = \left| \frac{\Delta d}{d} \cdot \frac{l}{\Delta l} \right|, \quad (1.11)$$

где d – поперечные размеры деформируемой области, Δd – усредненное значение относительной поперечной деформации.

Таким образом, формулы 1.8, 1.9 и 1.11 представляют собой наиболее достоверный способ нахождения соответствующих биомеханических величин, т. к. базируются на классическом представлении о модуле Юнга, модуле сдвига и коэффициенте Пуассона. Косвенные расчеты через плотность исследуемой биологической ткани (1.3 и 1.10), проще в реализации, но заметно уступают в достоверности.

Далее рассмотрим основные тематические патенты. Высокоэффективная версия способа ОКЭ представлена в патенте US 20180042480 A1 и включает в себя: использование миниатюрной системы количественной ОКЭ с оптоволоконным датчиком усилия на базе интерферометра Фабри-Перо, воздействие внешней деформирующей силы на исследуемый объект, заключающееся в компрессии участка исследуемого объекта кончиком волоконно-оптического зонда системы количественной ОКЭ, измерение деформирующего воздействия и смещений в исследуемой ткани, вычисление модуля Юнга. Известны варианты способа ОКЭ в которых: дополнительно производится калибровка системы количественной ОКЭ с оптоволоконным датчиком усилия на базе интерферометра Фабри-Перо; производится моделирование биомеханических свойств исследуемого объекта; дополнительно учитываются сведения об эластичности подобных исследуемых объектов, полученные *in situ*; исследуемый объект представляет собой мягкую биологическую ткань, такую как ткань молочной железы, мозговая ткань, легочная ткань, ткань печени и т.п. и любая их комбинация.

Способ ОКЭ предназначен для вычисления модуля Юнга для биологической ткани, посредством одновременного измерения деформирующей силы и смещения возникающих в исследуемом объекте под ее воздействием.

По патенту US 20170107558 A1, МПК C12Q 1/56 и A61B 5/00, опубл. 20.04.2017г. известен способ оценки свертывания крови с использованием ОКЭ на базе акустических деформирующих воздействий, включающий в себя: индуцирование возбуждающей волны в образце крови с использованием

ультразвука от ультразвукового преобразователя, многократное сканирование образца крови с использованием пучка ОКТ, причем направление движение сканирующего пучка поперечно направлению воздействия ультразвуковых волн, многократное вычисление механических свойств образца крови для динамического измерения изменений механических свойств образца крови во время ее коагуляции, оценку кинетики образования и прочности сгустка. Известны варианты способа оценки свертывания крови с использованием ОКЭ на базе акустических деформирующих воздействий в которых: возбуждающая волна в образце крови формируется посредством индуцированных в нем вибраций с помощью силы акустических деформирующих воздействий, а измерение механических свойств предусматривает обнаружение этих вибраций с помощью ОКТ; измерение механических свойств образце крови с помощью ОКТ предусматривает использование доплеровской ОКТ на основе фазовых сдвигов или дисперсии фазовых сдвигов; возбуждающая волна представляет собой сдвиговую волну, поверхностную волну или волну Лэмба; для регистрации вибраций с помощью ОКТ последовательно меняют частоту и амплитуду этих вибраций; регистрация вибраций включает в себя измерений из амплитуды по смещениям в исследуемом образце крови; вычисляемые механические свойства включают в себя: модуль сдвига, модуль Юнга, скорость движения сдвиговой волны, скорость движения поверхностной волны, скорость движения волны Лэмба или скорость движения другой упругой волны; дополнительно вычисляют временной отклик на возбужающую волну, скорость образования сгустка крови и максимальную жесткость сгустка крови; рассчитывают теоретическое время необходимое для растворения сгустка в статических условиях и в условиях потока.

Способ оценки свертывания крови с использованием ОКЭ на базе акустических деформирующих воздействий предназначен для выявления нарушений в свертываемости крови, которые могут вызвать опасные для жизни

кровотечения или наоборот тромбозы [23]. Техническим результатом способа является высокоточная оценка биомеханических свойств сгустка крови.

Недостатком способа оценки свертывания крови с использованием ОКЭ на базе акустических деформирующих воздействий является то, что он не позволяет оценивать величину динамической вязкости крови, а также коэффициент Пуассона для сгустка исследуемого биоматериала [14, 40].

По патенту US 20190125185 A1, МПК А61В 3/16 и А61В 3/10, опубл. 02.05.2019г. известны система и способ измерения внутриглазного давления, биомеханических свойств и геометрии тканей глаза. Способ измерения внутриглазного давления, биомеханических свойств и геометрии тканей глаза включает в себя: сканирование тканей глаза лазерным излучением ОКТ-системы, получение структурных ОКТ-изображений, вычисление внутриглазного давления с помощью аппланационного тонометра, измерение геометрии тканей глаза на основе структурных ОКТ-изображений, количественную оценку биомеханических свойств тканей глаза на основе данных о внутриглазном давлении и структурных ОКТ-изображений. Известны варианты способа измерения внутриглазного давления, биомеханических свойств и геометрии тканей глаза в которых: визуализируются одно или несколько структурных ОКТ-изображений в исходном виде или на этапах обработки; производится выявление одной или нескольких аномалий (патологий) в тканях глаза с использованием расчетных значений внутриглазного давления, визуализированной геометрии тканей глаза, а также измеренных биомеханических свойств; этап вычисления внутриглазного давления с помощью аппланационного тонометра включает в себя подачу непрерывной струи воздуха на исследуемые ткани глаза с силой достаточной для того, чтобы вызвать их деформацию и аппланацию, формирование временного профиля давления посредством измерения давления струи воздуха для по меньшей мере нескольких дискретных моментов времени в течении процессов деформации и аппланаций, оценку корреляции между величиной давления струи воздуха и временем аппланации; калибровку

оценочной величины внутриглазного давления с учетом геометрии исследуемых тканей глаза; этап количественной оценки биомеханических свойств тканей глаза на основе данных о внутриглазном давлении и структурных ОКТ-изображений включает в себя подачу сфокусированного микро-импульса воздуха на исследуемую ткань глаза для индуцирования в ней смещения с малой амплитудой, измерение характеристик смещения с малой амплитудой в нескольких пространственных точках для обнаружения упругой волны вызванной микро-импульсом воздуха, количественную оценку одной или нескольких биомеханических характеристик исследуемых тканей глаза по профилям движения упругой волны, корректировку измеренных биомеханических свойств с использованием сведений о геометрии исследуемых тканей; количественно оцениваемые биомеханические свойства включают в себя смещения по координатным осям, время релаксации, частоту собственных колебаний, модуль Юнга, вязкость, модуль сдвига, абсолютную величину максимальной деформации, скорость распространения волны по поверхности исследуемого объекта, скорость распространения волны в толще исследуемого объекта, демпфирование. Техническим результатом способа измерения внутриглазного давления, биомеханических свойств и геометрии тканей глаза является сверхбыстрая аппланационная ОКЭ тканей глаза.

Недостатком вышеописанного способа измерения внутриглазного давления, биомеханических свойств и геометрии тканей глаза является безальтернативное использование только экзогенных деформирующих воздействий [14, 71].

Способы, система и программное обеспечение для измерения механического напряжения и упругих свойств образца представлены в работах [43-47] и патенте US 8965487 B2. Способ измерения механического напряжения и упругих свойств образца включает в себя: считывание первого интерференционного сигнала (в контексте патента US 8965487 B2 является синонимом к термину «структурного изображения»), несущего полезную информацию на первом уровне деформации, считывание второго

интерференционного сигнала, несущего полезную информацию на втором уровне деформации, сравнение первого интерферометрического сигнала и второго интерферометрического сигнала, определение по меньшей мере одной характеристики, связанной со структурными изменениями в исследуемой ткани, причем эта характеристика должна быть связана либо с изменением в пространственном распределении специальной контрастирующей добавки в исследуемой ткани, либо является пространственным распределением модуля Юнга в этой ткани. Известны варианты способа измерения механического напряжения и упругих свойств образца в которых: содержится этап вычисления скоростей смещения отдельных участков исследуемой ткани на основе доплеровского сигнала; второй уровень деформации отличается от первого уровня деформации в большую сторону; либо первый, либо второй интерференционный сигнал представляет собой структурное изображение исследуемой ткани с деформацией пригодной для количественного и качественного анализа; определение по меньшей мере одной характеристики, связанной со структурными изменениями в исследуемой ткани производится посредством сравнения первого интерференционного сигнала и второго интерференционного сигнала; используется дополнительная информация, характеризующая тип и структуру исследуемой ткани; перед вычислением по меньшей мере одной характеристики, связанной со структурными изменениями в исследуемой ткани, но после сравнения двух интерференционных сигналов дополнительно формируется численная модель исследуемой ткани, причем эта модель может уточняться с использованием дополнительной информации. Техническим результатом предложенного способа является высокоточное измерение механического напряжения и упругих свойств исследуемого образца.

Недостатком способа измерения механического напряжения и упругих свойств образца является невысокая точность определения механических свойств исследуемой ткани, вызванная отсутствием доплеровского сигнала при деформациях перпендикулярных (90°) или под углами близким к 90°

относительно направления ОКТ-сканирования, к тому же не учитывается тот факт, что специальные контрастирующие добавки обычно усиливают полезных сигнал только от отдельных структур, не изменяя, а порой и снижая полезных сигнал от остальных структур (например, сильное отражение от структуры с высокой концентрацией отражающей добавки ограничивает возможность излучения проходить вглубь исследуемой ткани).

По патенту US 20160242650 A1, МПК А61В 5/00 и А61В 3/10, опубл. 25.08.2016г. известен способ ОКЭ с использованием акустического излучения в качестве деформирующего воздействия и методов оптической когерентной доплерографии, включающий в себя: генерирование сканирующих пучков излучения ОКТ-системы направленных в исследуемую ткань, генерирование вибраций в исследуемой ткани посредством акустического деформирующего воздействия таким образом, чтобы направление их движения было перпендикулярным или приближенно перпендикулярным к множеству сканирующих пучков излучения ОКТ-системы, детектирование вызванных вибраций в исследуемой ткани посредством анализа доплеровских сдвигов и спекл-контраста, визуализация модуля сдвига для совокупности структурных ОКТ-изображений, характеризующих стадии распространения сдвиговой волны. Известны варианты способа ОКЭ с использованием акустического излучения в качестве деформирующего воздействия и методов оптической когерентной доплерографии в которых: для сбора большего количества структурных ОКТ-изображений дополнительно используют боковое и поперечное сканирование; дополнительно вычисляют и визуализируют модуль Юнга, а также скорости продольного и поперечного движения волны; генерирование и детектирование вибраций в исследуемой ткани вызванных акустическим деформирующим воздействием осуществляется с использованием эндоскопа; используется мультимодальный подход к ОКТ, заключающийся, например, в сочетании классической ОКТ и флуоресцентной визуализации; исследуемая биологическая ткань является раковой тканью, тканью глаза, сосудистой тканью; исследование

производится с научной целью или с целью диагностирования заболевания. Техническим результатом способа ОКЭ с использованием акустического излучения в качестве деформирующего воздействия и методов оптической когерентной доплерографии является высокоточное количественное отображение модуля сдвига в исследуемой ткани.

Недостатком вышеописанного способа ОКЭ является безальтернативное использование только экзогенных деформирующих воздействий [71, 81].

Способ диагностики заболеваний глаз посредством построения и визуализации эластограмм по сдвиговым волнам с использованием трехмерной сегментации известен по патенту US 20190335996 A1, МПК А61В 3/12, А61В 3/10, А61В 8/10, А61В 8/8, А61В 3/14, А61В 8/00, G06Т 7/12, А61В 5/00 и G06К 9/62, опубл. 07.11.2019г. и включает в себя: генерирование сдвиговых волн в исследуемом участке сетчатки глаза с использованием акустического импульса, получение структурных ОКТ-изображений для множества местоположений латеральных к исследуемому участку сетчатки глаза, выполнение трехмерного сегментного анализа структурных ОКТ-изображений, обнаружение на сегментированных слоях структурного ОКТ-изображения сетчатки глаза и входящих в ее состав структур, отслеживание распространения сдвиговой волны в сегментированных слоях, соответствующих структурам сетчатки глаза, вычисление скорости распространения сдвиговой волны в сегментированных слоях структур сетчатки глаза, генерирование картограммы скоростей сдвига в привязке к каждому сегментированному слою сетчатки глаза, определение модуля сдвига и модуля упругости для каждого сегментированного слоя структур сетчатки глаза, построение эластограмм по модулю сдвига и модулю упругости для обеспечения ранней диагностики заболеваний сетчатки глаза. Известны варианты способа диагностики заболеваний глаз посредством построения и визуализации эластограмм по сдвиговым волнам с использованием трехмерной сегментации в которых: акустические импульсы имеют форму соответствующую сигналам кольцевого, либо матричного ультразвукового преобразователей; при

выполнении трехмерного сегментного анализа структурных ОКТ-изображений используются метод на основе алгоритмов кластеризации, теории графов или компьютерного зрения; построение и визуализация эластограмм по сдвиговым волнам с использованием трехмерной сегментации производится не только для структур сетчатки глаза, но и для всего глазного яблока в целом, включая роговицу, радужную оболочку, хрусталик, стекловидное тело и диск зрительного нерва. Техническим результатом способа диагностики заболеваний глаз посредством построения и визуализации эластограмм по сдвиговым волнам с использованием трехмерной сегментации является выявление заболеваний сетчатки глаза на ранних стадиях на основе высокоточной оценки механических свойств отдельных ее слоев.

Недостатком способа диагностики заболеваний глаз посредством построения и визуализации эластограмм по сдвиговым волнам с использованием трехмерной сегментации является использование только экзогенных деформирующих воздействий, что в следствии трудно поддающегося количественной оценке снижения величины деформирующей силы по сравнению с излучаемой, вызванной прохождением сфокусированных акустических импульсов к заданным участкам сетчатки глаза через оптические структуры глаза (например, хрусталик глаза по своему строению и функциональному назначению представляет собой биологическую линзу, вносящую свои aberrации в проходящие через нее лучи) существенно снижает точность определения механических свойств [81].

1.6 Методы и технические средства для уменьшения негативного влияния спекл-шумов в задачах оптической когерентной томографии и эластографии

Детектируемый при ОКТ сигнал $p[I(x)\theta(x)]$ характеризуется специфичной спекл-структурой [37, 40]:

$$p[I(x)\theta(x)] = \frac{1}{\theta(x)} \exp\left\{-\frac{I(x)}{\theta(x)}\right\}, \quad (1.12)$$

где $I(x)$ – интенсивность интерференционного сигнала (А-скана) без учета спекл-шумов, $\theta(x)$ – среднеквадратичные отклонения в интерференционном сигнале вызванные спеклами, P – вероятность детектирования $I(x)$ для одного конкретного варианта геометрии спекл-структур [87–92]. Отсюда для всего множества L вариантов геометрии спекл-структур [22, 67]:

$$p_L[I(x)\theta(x)] = \frac{L^L}{\Gamma(L)\theta(x)^L} I(x)^{L-1} \exp\left\{-L\frac{I(x)}{\theta(x)}\right\}. \quad (1.13)$$

Снижение общего уровня спекл-шумов (формулы 1.12 и 1.13) актуальная задача ОКТ и ОКЭ. Известны системы для сопряженно-апертурной ОКТ [1, 47], в которой комбинируются, как активные (детектирование непосредственно при сканировании), так и пассивные каналы (частично независимое малоугловое детектирование) получения интерференционного сигнала. Такой подход обеспечивает увеличение чувствительности ОКТ-системы без повышения мощности излучения. Более того из-за одновременного сбора углового распределения интерференционных сигналов ОКТ-система отличается достаточно высокой скоростью работы.

Известны ОКТ-системы с угловым компаундированием для уменьшения уровня спекл-шумов [40, 87]. Исследуемый объект сканируется тремя световыми пучками с разными углами падения, детектирование интерференционного сигнала производится с использованием трехканального спектрометра. При обработке интерференционного сигнала за реальные структуры исследуемого объекта принимаются те структуры, что присутствуют в результатах всех трех сканирований.

Известна установка для ОКТ с дополнительным (помимо обязательных гальвано-сканеров) резонансным сканером в плече образца, используемым для сглаживания ортогонального пучка [87, 92]. Установлено, что при амплитуде

колебаний резонансного сканера около 75 микрон уровень спекл-шумов минимален, а величина отношения сигнал-шум максимальна.

Известны подходы к попиксельному анализу структурных изображений в ОКТ на предмет наличия спекл-шумов и последующей обработки отдельных пикселей [88–91]. Попиксельный анализ основан на том, что спекл-шумы вносят нелинейные искажения в распределения фазы интерференционного сигнала по глубине и могут быть обнаружены при взятии первой и второй производных фазы [87]. Обработка, например, отдельных пикселей производится посредством сочетания дискретного вейвлет-преобразование двойной плотности и дискретного вейвлет-преобразования с двойным деревом [40, 92].

Альтернативой вышеописанным решениям является подход к определению и снижению уровня спекл-шумов посредством использования весового критерия подобия с двумерным или трехмерным окном поиска. Реализация этого подхода заключается в проверке двух гипотез:

$$\mathfrak{N}_0 = \theta(x) = \theta(x') \equiv \theta(x, x') \quad (1.14)$$

$$\mathfrak{N}_1 = \theta(x) \neq \theta(x') \quad (1.15)$$

При этом формула 1.14 соответствует нулевой гипотезе, а формула 1.15 – альтернативной гипотезе.

Интенсивность $\tilde{I}(\vec{x})$ интерференционного сигнала, очищенного от спеклов вычисляется следующим образом [89, 92]:

$$\tilde{I}(\vec{x}) = \frac{\sum_{\vec{x}' \in \vec{v}} w(\vec{x}, \vec{x}') I(\vec{x}')}{\sum_{\vec{x}' \in \vec{v}} w(\vec{x}, \vec{x}')},$$

где w – весовой коэффициент по интенсивности, рассчитанный для всех пикселей в окрестности найденного пикселя со спекл-структурой.

Также весьма перспективен метод снижения уровня спекл-шумов с использованием усадочного фильтра на основе преобразования «волновых

элементов» [47, 87]. Этот геометрический подход, по сути, является аналогом вейвлет-преобразования, в котором пиксели с интенсивностью выше пороговой выделяются в так называемые «области элементов волны» и обрабатываются по трансляционно-инвариантной схеме шумоподавления.

Известен подход к снижению общего уровня спекл-шумов на основе использования двойного спектрального окна [92–94]. При этом первое ОКТ-изображение содержит относительно небольшое количество спеклов, а второе сохранило высокое пространственное разрешение [1, 88]. Соответственно, результирующее изображение получают довольно качественным.

Оригинальный подход к снижению спекл-шумов при структурной и функциональной визуализации на основе ОКТ представлен в патенте CN 102800064 В (МПК G06T5/00, опубл. 04.02.2015г.). Способ основан на адаптивном подходе к двухсторонней фильтрации.

Реальное структурное ОКТ-изображение $I_{(x,y)}$, (x и y – координаты по осям абсцисса и ордината) интерпретируется, как произведения двух неотъемлемых составляющих:

$$I_{(x,y)} = S_{(x,y)} \cdot N_{(x,y)},$$

где S – идеализированный В-скан (без спекл-шумов) и совокупность спекл-шумов, N .

Спекл-паттерны имитируются следующим образом:

$$N^0 = \ln(N_{(x,y)}) = \ln(I_{(x,y)}) - \ln(S_{(x,y)}).$$

тогда пространственная функция Рэлея, F может быть использована для определения весового коэффициента, $W[k,i]$, к адаптивному двухстороннему (реверсивному фильтру) через стандартное отклонение, σ , и специальную константу k :

$$F = f(N_{(x,y)}) = \frac{e^{2N^0}}{k\sigma^2} \exp\left(\frac{e^{2N^0}}{2k\sigma^2}\right)$$

и

$$W[k,i] = W_r[k,i] \cdot W_d[k,i] = \exp \quad (1.16)$$

соответственно.

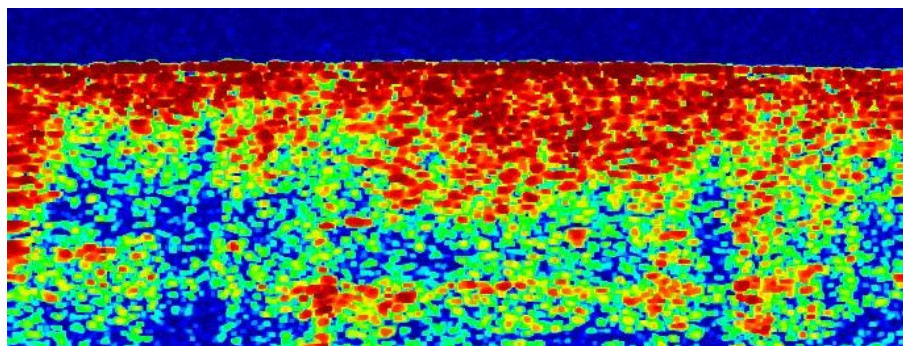
Реверсивность работы фильтра обеспечивается посредством перерасчета весового коэффициента, $W^0[k,i]$, на основании величин стандартного отклонения по интенсивности, σ_r и по пространству σ_d с использованием следующей формулы:

$$W^0[k,i] = W_r^0[k,i] \cdot W_d[k,i] = \exp \left[-\frac{X[k] - X[k-i]}{2\sigma_r^2} \cdot F \right] \exp \left[\frac{-i^2}{2\sigma_d^2} \right],$$

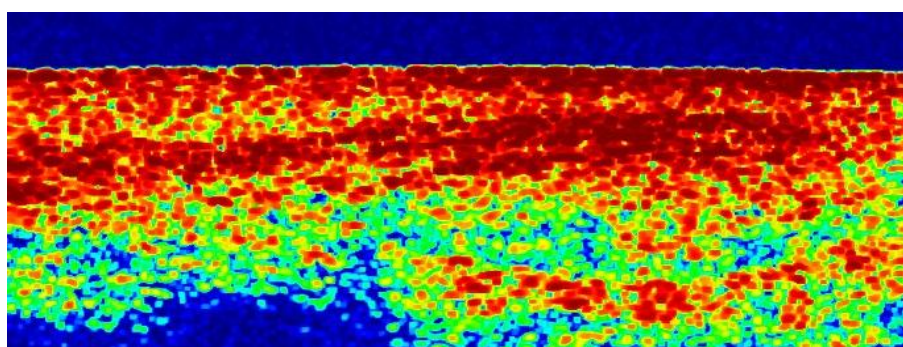
где $W_d[k,i]$ – первоначальное значение пространственного весового коэффициента (формула 1.16); $W_r^0[k,i]$ – его версия, скорректированная для серой шкалы; $X[k]$ – обрабатываемое изображение; $[k,i]$ – коэффициент преобразования.

Таким образом, известны многочисленные аппаратные и программные подходы к снижению негативного влияния спекл-шумов на качество медицинской визуализации при ОКТ и ОКЭ (рисунок 1.12). Тем не менее, спекл-паттерны имманентны низкокогерентной интерферометрии [93, 94]. Их первопричиной является интерференция волн от соседних рассеивателей, расстояние между которыми ниже пространственного разрешения используемой ОКТ-системы [22].

Следовательно, эффективность аппаратных подходов в основном связана с повышением пространственного разрешения используемой системы (спеклы не исчезают, но становятся меньше). Программные подходы в основном базируются на аналогиях с обработкой фотографических изображений. Пороговые ограничения и обработка в частотной области дают определенный эффект, но динамический диапазон ОКТ (около 40 дБ) делает этот эффект в большинстве случаев не стабильным по глубине (рисунок 1.14). В связи с вышесказанным, весьма перспективны морфологические подходы к обработке ОКТ-изображений [88].



(a)



(б)

Рисунок 1.12 – Пример частично очищенного от спекл-шумов структурного изображения силиконового (а) и пластикового (б) фантомов

1.7 Методы и технические средства для коррекции волнового фронта в задачах оптической когерентной томографии и эластографии

По патенту US 8696122 B2, МПК А61В 3/10, А61В 3/12, опублик. 15.04.2014г. известно многофункциональное устройство для визуализации сетчатки на основе адаптивной оптики (АО) представляющее собой совокупность оптических компонентов, способных работать как в режиме сканирующей лазерной офтальмоскопии, так и в режиме ОКТ, причем совокупность оптических компонентов включает в себя: функционально связанные первый источник излучения, приспособленный для обеспечения излучения необходимо для формирования изображения в режиме сканирующей лазерной офтальмоскопии, первый блок детектирования, выполненный с возможностью приема сигнала, связанного с изображением сетчатки глаза в режиме сканирующей лазерной

офтальмоскопии; функционально связанные второй источник излучения, приспособленный для обеспечения излучения необходимо для формирования изображения в режиме ОКТ, второй блок детектирования, выполненный с возможностью приема сигнала, связанного с изображением сетчатки глаза в режиме ОКТ; первый сканирующий блок, сконфигурированный для перемещения пучков излучения от первого источника излучения вдоль сетчатки по оси медленного сканирующего движения, таким образом, что обеспечить получение данных для структурного изображения в режиме сканирующей лазерной офтальмоскопии и для перемещения пучков излучения от второго источника излучения вдоль сетчатки по оси быстрого сканирующего движения, таким образом, чтобы обеспечить получение данных для структурного изображения в режиме ОКТ; второй сканирующий блок выполненный с возможностью перемещения пучка излучения от первого источника излучения вдоль сетчатки по оси быстрого сканирования, таким образом, что обеспечить получение данных для структурного изображения в режиме сканирующей лазерной офтальмоскопии; третий сканирующий блок, выполненный с возможностью перемещения пучка излучения от второго источника излучения вдоль сетчатки по оси медленного сканирования, таким образом, что обеспечить получение данных для структурного изображения в режиме ОКТ. Известны варианты многофункционального устройства для визуализации сетчатки на основе АО в которых: первый сканирующий блок, второй сканирующий блок и третий сканирующий блок представляют собой систему оптических компонентов, расположенную на конъюгатах зрачка; первый сканирующий блок установлен на третьем сканирующем блоке, который в свою очередь расположен в конъюгате зрачка; пучок излучения второго источника излучения вводится через зрачок чтобы обеспечить получение данных для структурного изображения в режиме ОКТ посредством светоделителя, расположенного между глазом и блоком компонентов, отвечающих за получение структурного изображения в режиме сканирующей лазерной офтальмоскопии; первый компенсатор волнового фронта

и второй компенсатор волнового фронта расположены между светоделителем и глазом; совокупность оптических компонентов выполнена с возможностью одновременного отображения изображений сетчатки в одинаковых координатах, как в режиме сканирующей лазерной офтальмоскопии, так и в режиме ОКТ; третий сканирующий блок выполнен таким образом, чтобы иметь возможность сканировать пучком излучения от первого источника излучения для формирования мозаичного изображения глаза.

Многофункциональное устройство для визуализации сетчатки на основе АО предназначено для получения структурных изображений сетчатки глаза в режимах сканирующей лазерной офтальмоскопии и ОКТ. Техническим результатом использования устройства является повышение информативности медицинской диагностики за счет комплексирования двух методов визуализации.

Недостатком многофункционального устройства для визуализации сетчатки на основе АО является проблемы с качеством получаемых изображений, вызванные тем, что для получения одного структурного изображения в режиме сканирующей лазерной офтальмоскопии или в режиме ОКТ необходимы данные собранные с использованием как минимум двух расположенных в разных точках пространства сканирующих блоков [95, 96].

По патенту US 20140160484 A1, МПК G01В 9/02, опубл. 12.08.2015г. известна система для ОКТ с коррекцией изображений содержащая: детектор, источник излучения, волоконно-оптическую основу, оптически связывающую источник излучения с детектором и имеющую опорное плечо и плечо образца, плечо детектирования, предназначенное для предварительной обработки интерференционного сигнала и перенаправления его на детектор, блок обработки данных, выполненный таким образом, чтобы находиться связанным с плечом детектирования и детектором, а также принимать А-сканы и создавать структурное изображение (В-скан) из множества А-сканов, причем блок обработки данных сконфигурирован на исправление искажений в формируемых структурных изображениях, вызванных осевым движением детектора или

исследуемого биологического объекта, посредством вычисления осевого смещения на основе доплеровского сдвига и последующего сдвига А-сканов для корректировки указанного осевого смещения. Известны варианты системы для ОКТ с коррекцией изображений в которых: для вычисления осевого смещения вычисляется фазовый сдвиг первого А-скана текущего изображения относительно первого А-скана предыдущего изображения того же участка исследуемого биологического объекта; при вычислении фазового сдвига дополнительно производятся усреднения сдвигов каждого из пикселей с использованием следующей формулы:

$$\Delta\varphi = \int \tan^{-1} \left[\frac{\operatorname{Im} \left[\tilde{I}_n(z) \cdot \tilde{I}_{n-1}^* \right]}{\operatorname{Re} \left[\tilde{I}_n(z) \cdot \tilde{I}_{n-1}^* \right]} \right] dz, \quad (1.17)$$

где I_n – интенсивность пикселей первого А-скана текущего изображения в осевой позиции z , I_{n-1} – интенсивность пикселей первого А-скана предыдущего изображения в осевой позиции z ;

дополнительно вычисляется скорость $v(t)$ осевого движения детектора на основе фазового сдвига $\Delta\varphi$ (был предварительно рассчитан по формуле 1.17) с использованием следующей формулы [40, 97]:

$$v(t) = \frac{\lambda_0}{\Delta t} \left(\frac{\Delta\varphi}{4\pi} \right), \quad (1.18)$$

где λ_0 – центральная длина волны источника излучения, а Δt – временной интервал между моментом получения первого А-скана текущего и предыдущего изображений; осевое смещение детектора оценивается с использованием данных скорости $v(t)$ (формула 1.18) его осевого движения, вычисленных с использованием фазовых сдвигов для множества А-сканов по следующей формуле [39, 98]:

$$d(t) = \int_0^t v(t') dt'.$$

Система для ОКТ с коррекцией изображений предназначена для получения структурных изображений объектов подверженных тремору [99–101]. Техническим результатом использования устройства является повышение качества получаемых изображений, за счет компенсации движений исследуемого биологического объекта [87, 96].

По патенту US 9247874 B2, МПК А61В 3/12 и А61В 3/10, опубл. 02.02.2016г. известна система для коррекции aberrаций на основе метода вычисления субапертур при получении интерферометрических изображений содержащая: широкополосный источник излучения, выполненный с возможностью генерировать пучки излучения, светоделитель для разделения пучка излучения от источника излучения на пучки излучения опорного плеча и плеча образца, при этом плечо образца содержит оптические элементы, которые фокусируют излучение на исследуемый биологический объект и производят сканирующие движения этого пучка, а опорное плечо содержит оптические элементы для сканирования по глубине, плечо детектирования, содержащее оптические элементы для обеспечения интерференции пучков излучения опорного плеча и плеча образца, детектор для регистрации интерференционного сигнала, блок обработки для формирования изображений со скорректированной aberrацией, причем процессор преобразует сигналы детектора в плоскость для которой должна быть вычислена aberrация, разделяет полученные сигналы на отдельные блоки, формирует несколько изображений, каждое на основе данных по меньшей мере двух отдельных блоков, определяет корреляцию между этим изображениями и учитывая уровень корреляции корректирует aberrацию, получая тем самым результирующее изображение исследуемого объекта.

Система для коррекции aberrаций на основе метода вычисления субапертур при получении интерферометрических изображений предназначена для получения структурных изображений методами когерентной интерферометрической визуализации. Техническим результатом использования системы является программная коррекция aberrаций расфокусировки [97–99].

Устройство для визуализации сетчатки глаза с высоким пространственным разрешением посредством использования ОКТ в частотной области с элементами АО известно по патенту US 20070258095 A1, МПК G01B 9/02 и G01B 11/02, опубл. 07.09.2010г. и представляет собой волоконно-оптическую версию интерферометра Майкельсона и содержащее: плечо источника излучения, опорное плечо, плечо образца и плечо детектирования, причем плечо образца содержит корректор волнового фронта и датчик волнового фронта, а плечо детектирования содержит блок сравнения и анализа излучения из опорного плеча и плеча образца, а также блок интерференции с излучением из плеча источника излучения. Известны варианты устройства для визуализации сетчатки глаза с высоким пространственным разрешением посредством использования ОКТ в частотной области с элементами АО в которых: корректор волнового фронта содержит элементы АО; одним из элементов АО является деформируемое зеркало; дополнительно содержится второй корректор волнового фронта; один из корректоров волнового фронта содержит деформируемое биморфное зеркало; одним из элементов АО является МЭМС; дополнительно содержатся два блока управления, причем первый из них сконфигурирован для управления корректором волнового фронта, а второй из них сконфигурирован для управления блоком сравнения и анализа излучения из опорного плеча и плеча образца; блок сравнения и анализа излучения из опорного плеча и плеча образца содержит в себе спектрометр; датчик волнового фронта представляет собой датчика Шака-Гартмана; плечо детектирования содержит дифракционную решетку или голографическую дифракционную решетку; спектрометр представляет собой ПЗС-матрицу.

Устройство для визуализации сетчатки глаза с высоким пространственным разрешением посредством использования ОКТ в частотной области с элементами АО предназначено для получения структурных изображений в офтальмологии. Техническим результатом работы устройства является повышение осевого разрешения и скорости сканирования [1, 86].

Недостатком устройства для визуализации сетчатки глаза с высоким пространственным разрешением посредством использования ОКТ в частотной области с элементами АО является низкое качество получаемых изображений, вызванное расположением элементов АО в плече образца, что позволяет скорректировать искажения волнового фронта вызванные оптической системой глаза, но не позволяет скорректировать искажения волнового фронта вызванные эндоскопическим зондом (вытянутое плечо образца) ОКТ-системы

1.8 Спектроскопические подходы к оптической когерентной томографии и эластографии

Спектроскопические алгоритмы не часто используются в современных промышленно производимых ОКТ-системах [102–104]. Технология считается перспективной, но еще не отработанной [1, 104]. При использовании источника излучения с существенной шириной спектра (рисунок 1.13) появляется возможность использовать сразу две особенности спектра кровенасыщенных мягких биологических тканей: изобестическую точку (805 нм) в спектрах окси- и дезоксигемоглобина и пик поглощения воды (980 нм).

ОКТ-система на основе перестраиваемого источника излучения известна по патенту US 9696471 B2, МПК G01B 9/02 и G02D 5/22, опубл. 04.07.2017г. и содержит блок перестраиваемого источника излучения и интерферометр, причем блок перестраиваемого источника излучения включает в себя оптический столик, генератор широкополосного излучения, перестраиваемый оптический фильтр Фабри-Перо и усилитель сигнала, причем перестраиваемый оптический фильтр Фабри-Перо и усилитель сигнала расположены на оптическом столике, оптический фильтр Фабри-Перо сконструирован таким образом, чтобы проводить спектральную фильтрацию широкополосного излучения с максимальной шириной полосы пропускания менее 20 гигагерц, а усилитель сигнала содержит поменьше мере одну увеличивающую сигнал линзу предназначенную для

усиления излучения получаемого от перестраиваемого оптического фильтра Фабри-Перо, интерферометр сконструирован таким образом, чтобы обеспечивать передачу усиленных сигналов от блока перестраиваемого источника излучения в опорное плечо и плечо образца для последующего формирования интерференционного сигнала.

Известны варианты ОКТ-системы на основе перестраиваемого источника излучения в которых: блок перестраиваемого источника излучения дополнительно содержит второй усилитель, причем второй усилитель расположен на оптической столике и оптически связан с первым усилителем; блок перестраиваемого лазера дополнительно содержит второй перестраиваемый оптический фильтр Фабри-Перо, причем второй перестраиваемый оптический фильтр Фабри-Перо расположен на оптической столике и оптически связан с первым усилителем и интерферометром; дополнительно содержится герметичный контейнер, причем оптический столик и расположенные на нем оптические элементы находятся в этом герметичном контейнере; дополнительно на тыльной стороне перестраиваемого источника излучения содержится термоэлектрический охладитель; перестраиваемые оптические фильтры Фабри-Перо представляют собой МЭМС-структуры; первый и второй усилители представляют собой полупроводниковые оптические усилители; блок перестраиваемого источника излучения дополнительно содержит оптический изолятор, причем этот изолятор находится в оптической связи с первым перестраиваемым оптическим фильтром Фабри-Перо и первым усилителем. Техническим результатом использования ОКТ-системы на основе перестраиваемого источника излучения является высокая производительность и стабильность при получении структурных изображений исследуемых объектов.

Недостатком ОКТ-системы на основе перестраиваемого лазера являются проблемы с точностью детектирования интерференционного сигнала (и, как следствие из этого, низкая информативность получаемых изображений),

вызванные отсутствием блоков или элементов синхронизирующих работу блока перестраиваемого источника излучения с блоком детекторов.

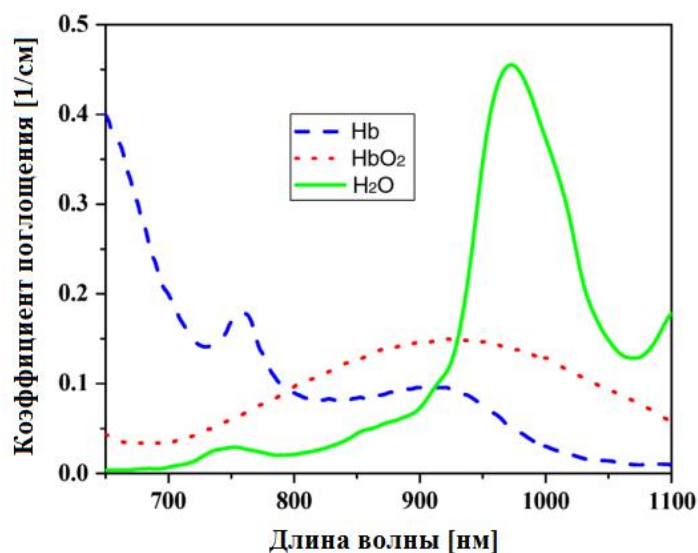


Рисунок 1.13 – Спектр поглощения для основных хромофоров мягких биологических тканей

По патенту US 9823127 B2, МПК G01J 3/28 и G01B 9/02, опублик. 21.11.2017г. известны устройство и способ для глубокой спектроскопической визуализации биологических образцов с использованием интерферометра и спектрометра. Устройство для глубокой спектроскопической визуализации биологических образцов с использованием интерферометра и спектрометра содержит широкополосный источник излучения, интерферометр, светоделитель спектрометра, спектрометр и процессор, причем интерферометр содержит светоделитель широкополосного источника излучения и оптический элемент, причем светоделитель широкополосного источника излучения выполнен таким образом, чтобы обеспечивать прием и разделение пучка излучения от широкополосного источника излучения на опорный пучок и зондирующий пучок, а оптический элемент расположен таким образом, чтобы принимать зондирующий пучок излучения со смещением относительно оптической оси, и сконфигурирован таким образом, что фокусировать зондирующий пучок на

заданном расстоянии под поверхностью исследуемого биологического образца, а также принимать рассеянное этим биологическим образцом излучение, светоделитель спектрометра сконфигурирован таким образом, чтобы обеспечивать интерференцию рассеянного от биологического образца излучения с опорным пучком, при этом пространственная протяженность опорного пучка ограничивает принимаемую порцию рассеянного излучения, спектрометр сконфигурирован для приема интерференционной карты от светоделителя спектрометра и последующей передачи оцифрованного интерференционного сигнала процессору, который выполнен таким образом, чтобы обрабатывать интерференционный сигнал в спектральной области для оценки разрешенных по глубине свойств исследуемого биологического образца. Известны варианты устройства для глубокой спектроскопической визуализации биологических образцов с использованием интерферометра и спектрометра в которых: в качестве широкополосного источника излучения используется источник суперконтинуума, вольфрамовая лампа, СЛД или перестраиваемый лазер; спектрометр содержит в своем составе прибор с зарядовой связью (точнее, ПЗС-матрицу) и дифракционную решетку; зондирующий пучок излучения и рассеянный пучок излучения проходят сквозь разные апертуры; зондирующий пучок излучения и рассеянный пучок излучения собираются с использованием одного или нескольких оптических волокон; оптические волокна, используемые для сбора зондирующего пучка излучения и рассеянного пучка излучения, являются одномодовыми или многомодовыми; спектрометр имеет возможность одновременно генерировать один или несколько интерференционных сигналов, соответствующих одному или нескольким слоям исследуемой ткани; спектроскопическая информация выделяется из интерференционного сигнала посредством метода двойного окна, при этом одно или несколько окон применяются для создания одного или нескольких кратковременных преобразований Фурье, а комбинирование результатов этих преобразований обеспечивает получение высокого разрешения по длине пути и спектральной

плотности; спектрометр сконфигурирован на усреднения результатов нескольких одномерных сканирований по глубине, таким образом чтобы повысить отношение сигнал/шум; дополнительно используется модулятор оптического излучения с регулируемой частотой модуляции; дополнительно содержится движущееся зеркало, расположенное и сконфигурированное таким образом, чтобы менять величину смещения относительно оптической оси для зондирующего пучка излучения и пучка рассеянного излучения; исследуемый биологический образец представляет собой кожный покров с сильными ожогами. Техническим результатом использования устройства для глубокой спектроскопической визуализации биологических образцов с использованием интерферометра и спектрометра является высокоточное получение спектроскопической информации об исследуемом объекте.

Недостатком устройства для глубокой спектроскопической визуализации биологических образцов с использованием интерферометра и спектрометра является низкая точность детектирования интерференционного сигнала (и, как следствие из этого, низкая информативность получаемых изображений), вызванная отсутствием блоков или элементов синхронизирующих работу широкополосного источника излучения и спектрометра [39, 40].

По патенту US RE42497 E1, МПК G01В 9/02, опубл. 28.06.2011г. известны способ и устройство низкокогерентной интерферометрии в Фурье-области для спектроскопического анализа рассеянного излучения. Устройство для низкокогерентной интерферометрии в Фурье-области для спектроскопического анализа рассеянного излучения содержит источник белого света, плечо образца, опорное плечо, детектор и блок обработки данных, причем плечо образца выполнено таким образом, чтобы доставлять излучение к исследуемому образцу и принимать отраженное и рассеянное этим образцом излучение, опорное плечо сконфигурировано таким образом, чтобы сформировать опорный пучок излучения и обеспечить корреляцию опорного пучка с отраженным и рассеянным излучением, детектор выполнен так, чтобы получать спектрально-разрешенный

поперечно-коррелированный профиль отражения и спектр рассеяния, блок обработки данных сконфигурирован таким образом, чтобы сгенерировать профиль спектра отражения с разрешением по глубине, сформировать одно или несколько спектральных окон, соответствующих заданной центральной длине волны и восстановить спектральную информацию для исследуемого объекта на всех заданных длинах волн одновременно. Известны варианты устройства для низкокогерентной интерферометрии в Фурье-области для спектроскопического анализа рассеянного излучения в которых: блок обработки данных сконфигурирован таким образом, чтобы измерять частоты спектральной модуляции; блок обработки данных сконфигурирован таким образом, что формируемые спектральные окна являются Гауссовыми; плечо образца содержит разветвитель; разделитель плеча образца состоит из разделителя луча в свободном пространстве и разделителя для оптического волокна; опорный пучок излучения является коллимированным; в качестве источника белого света используется дуговая лампа или раскаленный нагревательный элемент; длина пути опорного пучка излучения жестко зафиксирована; плечо образца не содержит подвижных и перестраиваемых элементов; плечо образца собрано на кронштейне; детектор состоит из одного или нескольких дисперсионных элементов; дисперсионный элемент представляет собой спектрограф. Техническим результатом использования устройства низкокогерентной интерферометрии в Фурье-области для спектроскопического анализа рассеянного излучения является высокоточное определение структуры исследуемого объекта посредством измерения характеристик упругого рассеяния для отдельных участков этого объекта.

Недостатком устройства низкокогерентной интерферометрии в Фурье-области для спектроскопического анализа рассеянного излучения является низкая точность детектирования интерференционного сигнала (и, как следствие из этого, низкая информативность получаемых изображений), обусловленная тем, что источник белого света и используемая интерферометрическая схема (совокупность оптических связей между источником излучения, детектором и

исследуемым объектом посредством опорного плеча и плеча образца) сконструированы с расчетом на получение спектроскопической информации в ущерб пространственному разрешению и глубине зондирования структурного изображения [51, 87].

Устройство синхронизированной двухрежимной ОКТ известно из патента US 9958253 B2, МПК G01B 9/02, A61B 5/00 и A61B 10/04, опубл. 01.05.2018г. и содержит: узкополосный источник излучения с регулируемой частотой, светоделитель для формирования пучков излучения опорного плеча и плеча образца из излучения узкополосного источника излучения с регулируемой частотой, узкополосный детектор излучения с регулируемой частотой, сконфигурированный таким образом, чтобы принимать пучки излучения из опорного плеча и плеча образца, контроллер, сконфигурированный таким образом, чтобы управлять частотой и шириной полосы излучения, синхронизировать работу узкополосного источника излучения и узкополосного детектора излучения и анализировать интерференционный сигнал для оценки распределений отражательной способности по глубине. Известны варианты устройства синхронизированной двухрежимной ОКТ в которых: узкополосный источник излучения с регулируемой частотой является вертикально излучающим лазером; узкополосный источник излучения с регулируемой частотой является источником когерентного излучения; узкополосный детектор излучения включает в себя дефлектор излучения и матрицу датчиков, причем дефлектор излучения характеризуется зависимым от частоты углом отклонения пучка, а матрица датчиков включает в себя множество датчиков, каждый из которых соответствует узкой полосе детектируемого излучения, дефлектор излучения находится в оптической связи с матрицей датчиков, перенаправляя излучение из опорного плеча и плеча образца на датчик, соответствующий используемой длине волны; контроллер сконфигурирован таким образом, чтобы регулировать частотную чувствительность узкополосного детектора излучения посредством активации датчика, соответствующего используемой длине волны; дополнительно

содержится система для перевода датчиков из активного состояния в базовое; рабочие режимы дефлектора излучения конфигурируются посредством использования специального переключателя, чувствительного к электрическим сигналам контроллера; узкополосный источник излучения сконфигурирован таким образом, чтобы ширина полосы излучения была менее 10% от полного спектра используемого источника излучения; узкополосный детектор излучения сконфигурирован таким образом, чтобы ширина полосы детектирования была менее 10% от диапазона длин волн детектируемых матрицей датчиков. Техническим результатом использования устройства синхронизированной двухрежимной ОКТ является получение структурных изображений с высоким пространственным разрешением.

Недостатком устройства синхронизированной двухрежимной ОКТ является низкая точность детектирования интерференционного сигнала (и, как следствие из этого, низкая информативность получаемых изображений), обусловленная получением полезного сигнала для структурной визуализации в ущерб полезному сигналу для функциональной визуализации, что выражается в использовании узкополосного источника излучения с регулируемой частотой, обеспечивающего высокое пространственное разрешение структурных изображений, но плохо подходящего для получения спектроскопической информации (требует широкополосного излучения).

Таким образом, перспективным является повышение точности детектирования интерференционного сигнала (и, как следствие из этого, информативности получаемых изображений), посредством использования совокупности узких полос излучения для получения структурной информации и широкой полосы излучения для получения спектроскопической информации.

1.9 Специфика сканирования внутрисосудистого пространства при оптической когерентной томографии и эластографии

ОКТ позволяет получать не только структурные, но и функциональные изображения. Наиболее распространенными вариантами функциональной диагностики на основе ОКТ являются ангиография и цветное доплеровское картирование (ЦДК) кровотока в исследуемых биологических объектах или их отдельных частях [1, 40].

Важно отметить, что пространственное разрешение в режимах ангиографии и ЦДК не уступает разрешению в режиме получения структурных изображений.

Из работы [105] известны подходы к ангиографии на основе ОКТ, основанные на высокочастотной фильтрации комплексного сигнала вдоль медленной оси. В базовой версии расчеты проводятся по следующей формуле:

$$V_{k,j,n} = \sum_{m=0}^{m=2 \cdot N} b_m B_{k,j-N+m,n}, \quad (1.19)$$

где k – индекс отсчета по быстрой оси; $j, j - N + m$ – индекс отсчета по медленной оси; n – аксиальный индекс; $B_{k,j,n}$ – В-скан в виде совокупности комплексных чисел; $B_{k,j,n}$ – ангиограмма (ангиографический В-скан) в виде j -го поперечного среза сосудистой сети; b_m – коэффициент импульсного отклика фильтра верхних частот.

В качестве дальнейшего развития вышеописанного подхода (формула 1.9) в работе [105] показана высокая эффективность использования В-скана, построенного на основе абсолютных значений интенсивности интерференционного сигнала вместо В-скана в виде совокупности комплексных чисел. При таком подходе существенно повышается производительность вычислений и снижается чувствительность к объемным сдвигам сканируемого объекта.

Проекция максимальной интенсивности (ПМИ), была использована для визуализации трехмерного распределения сосудов в сканируемом объекте, в обоих случаях:

$$\text{МР}_{k,j} = \max_n |V_{k,k,n}|. \quad (1.20)$$

Анализ артефактов получаемых функциональных изображений (ангиограмм) показал, что высокочастотная фильтрация логарифмированного интерференционного сигнала не визуализирует кровеносные сосуды, а визуализация ПМИ (1.20) с использованием логарифмической шкалы мало информативна в силу слишком высокого уровня шумов. В связи с этим целесообразна нормализация обрабатываемого сигнала перед стадией ангиографии. Вышеуказанная нормализация в работах [39, 105] проводилась следующим образом:

$$S_{k,j_0,n} = \frac{B_{k,j_0,n}}{\sqrt{\left(\frac{1}{N} \sum_{j=j_0-N}^{j=j_0+N} |B_{k,j,n}| \right)^2 + T^2}},$$

где T – пороговый уровень, чаще всего равный средней амплитуде сигнала. Ситуации когда, T не является константой, а варьирует от сегмента к сегменту в составе обрабатываемого объема данных также допустимы. Для дальнейших расчетов $B_{k,j,n} = S_{k,j_0,n}$, что обеспечивает сопоставимую видимость сосудов в областях с существенно отличающимся уровнем интерференционного сигнала.

Следует отметить, что ОКТ имеет динамический диапазон около 40 дБ [39, 106–108], что означает различие в интенсивности полезного сигнала, как минимум в несколько порядков при селекции по глубине (рисунок 1.11). Эта разница сохраняется после большинства операций по цифровой обработке как во временной, так и в частотной области [105]. Такая ситуация является причиной многих артефактов ОКТ изображений, например уменьшенной видимости одних сосудов (тусклые объекты) по сравнению с другими (яркие объекты) даже если они в реальности имеют одинаковую геометрию [109–115].

Способ улучшенной визуализации сосудов при ангиографии на основе ОКТ детально описан в патенте US 20170035286 A1, включающий в себя: сбор исходных данных (интерференционных сигналов) для множества поперечных

положений глаза; обработку исходных данных для определения и контрастирования движений (смещений); использование информации о движениях для идентификации одного или нескольких сосудов; обработку исходных данных для определения одной или нескольких неподвижных, т.е. опорных поверхностей в ткани; анализ ориентации одного или нескольких сосудов относительно одной или нескольких опорных поверхностей; идентификацию сосудов представляющих диагностический интерес на основе их ориентации относительно одной или нескольких опорных поверхностей; сохранение или визуализацию сосудов, представляющих диагностический интерес. Известны варианты известен способ улучшенной визуализации сосудов при ангиографии на основе ОКТ в которых: стадия анализа ориентации одного или нескольких сосудов включает в себя определение метрики между одним или несколькими сосудами и одной или несколькими поверхностями; имеется дополнительная стадия отображения и визуализации метрик; перед стадией анализа ориентации одного или нескольких сосудов имеется дополнительная стадия уменьшения артефактов ("хвостов") декорреляции; представляющие диагностический интерес сосуды отображают в виде цветного изображения; имеется дополнительная стадия идентификации представляющих диагностический интерес областей, содержащих множество сосудов, при этом идентификация производится на основе информации об ориентации этих сосудов; представляющие диагностический интерес сосуды идентифицируются, как пересекающие одну и ту же плоскость.

Способ улучшенной визуализации сосудов при ангиографии на основе ОКТ предназначен для эффективного предоставления потенциально значимой диагностической информации врачу.

Недостатком вышеописанного способа является невысокое качество получаемых ангиограмм, вызванное тем, что для идентификации кровеносных сосудов используется только информация о движениях в исследуемой области,

т.е. только фазовые сдвиги в спектре обратного рассеяния для интерференционного сигнала [57-60].

Способ получения ангиограмм в ОКТ с оптимизированной процедурой обработки сигнала известен из патента US 9984459 B2 (МПК G06T 7/00 и A61B 5/00, опубл. 29.05.2018г). Этот способ базируется на вычислении значений коэффициентов для каждого из множества структурных ОКТ-изображений, сформированных из интерференционных сигналов, которые в свою очередь получены при многократном последовательном сканировании некоторого участка исследуемого биологического объекта, значения коэффициентов рассчитываются на основе сравнения соответствующих пикселей последовательности структурных ОКТ-изображений, производится формирование ангиографических изображений на основе значений этих коэффициентов, полученные ангиографические изображения сохраняются и визуализируются, при этом значения коэффициентов пересчитываются путем деления значения интенсивности для первого пикселя структурного ОКТ-изображений в первый раз на значение второго пикселя того же структурного изображения, но полученного во второй раз. Известны варианты способа получения ангиограмм в ОКТ с оптимизированной процедурой обработки сигнала в которых: значения коэффициентов вычисляются как функция, аргументом которой является отношение двух интенсивностей; отношение двух интенсивностей вычисляется как разность между данными об интенсивности, представленными в логарифмической шкале для двух структурных ОКТ-изображений; значения коэффициентов вычисляются на основе отношения двух интенсивностей; значения коэффициентов эквиваленты отношениям пары или пар интенсивностей структурных изображений, пересчитанным много раз подряд; значения коэффициентов вычисляют по меньшей мере два раза подряд; дополнительно содержится стадия усреднения значений коэффициентов для отдельного пикселя; дополнительно содержится стадия усреднения значений до момента выполнения некоторого критерия, а также исключения значений коэффициентов не

соответствующих некоторому критерию; усреднения производятся по А-сканам; дополнительно содержится стадия фильтрации структурных изображений перед формированием ангиографических изображений; обрабатываются только пиксели, значения интенсивностей для которых выше некоторого порогового уровня; А-сканы регистрируются с частотой от 25 до 800 кГц.

Способ получения ангиограмм в ОКТ с оптимизированной процедурой обработки сигнала предназначен для визуализации сосудов сетчатки глаза [71, 115]. Техническим результатом способа является повышение качества визуализации кровеносных сосудов в ОКТ [62-65].

Недостатком данного способа является невысокое качество получаемых ангиограмм, вызванное тем, что для идентификации кровеносных сосудов используется только информация об интенсивности отдельных составляющих интерференционного сигнала.

Способ ангиографии в ОКТ на основе фазовых градиентов представлен в патенте US 20160317020 A1, включающий в себя: разбиение первого и второго структурных изображений (В-сканов) на отдельные А-сканы, преобразование каждого А-скана для первого и второго структурных изображений в наборы данных, как функции по глубине, вычисление массива разностей фаз для наборов данных, как функций по глубине, вычисление массива фазовых градиентов на основе массива разности фаз. Известны варианты способа ангиографии в ОКТ на основе фазовых градиентов в которых: для преобразования каждого А-скана для первого и второго структурных изображений в наборы данных, как функции по глубине используется быстрое преобразование Фурье; сосудистый кровоток визуализируется в ОКТ с перестраиваемым лазером в качестве источника излучения; вычисление массива фазовых градиентов производится по следующей формуле:

$$PG(x, z) = \frac{d(\Delta\phi(x, z))}{dz} = \frac{d(\Delta\phi_v(x, z))}{dz} + r(x), \quad (1.21)$$

где PG – осевой фазовый градиент, $\Delta\phi(x, z)$ – разность фаз, x – латеральная координата, z – координата по глубине, $r(x) = \frac{2\pi\delta(x)}{N}$ – фазовая неопределенность, N – количество отсчетов; дополнительно содержится этап на котором вычисляют массивы амплитуд для наборов данных, как функций по глубине для первого и второго структурных изображений; дополнительно на основе массива амплитуд и массива фазовых градиентов вычисляется комбинированный сигнал; комбинированный сигнал (т. е. с учетом 1.21) вычисляется с использованием следующей формулы [66-70]:

$$\tilde{S}(x, z) = A(x, z) \cdot \exp(i \cdot p \cdot PG(x, z)), \quad (1.22)$$

где $A(x, z)$ – массив амплитуд, P – безразмерный коэффициент для масштабирования фазовых градиентов;

дополнительно вычисляется функция декорреляции с использованием следующей формулы:

$$Decor(x, z) = 1 - \left| \sum_{x=1}^X \frac{2\tilde{S}(x, z) \cdot \tilde{S}(x+1, z)}{|\tilde{S}(x, z)|^2 + |\tilde{S}(x+1, z)|^2} \right|,$$

где X – количество усредненных кадров.

Способ ангиографии в ОКТ на основе фазовых градиентов предназначен для визуализации кровотока в хориоидальной области и в целом сетчатке глаза с помощью ОКТ-системы [1, 115]. Техническим результатом способа является повышение значения отношения сигнал/шум для контрастных изображений сосудов (ангиограмм)

Недостатком данного способа является невысокое качество получаемых ангиограмм, вызванное тем, что для идентификации кровеносных сосудов используется только анализ фазы сигнала и амплитудной декорреляции его спектра.

Способ реверсивной функциональной ОКТ известен по патенту US 20150092195 A1, МПК G01B 9/02, A61B 3/10 и A61B 5/026, опубл. 02.06.2015г.) и включает в себя: получение первого набора данных ОКТ, содержащего результаты многократных сканирований участка исследуемого объекта под первым углом, получение второго набора данных ОКТ, содержащего результаты многократных сканирований того же участка исследуемого объекта, но под вторым углом, определение характеристик движения аксиально направленного потока на основе анализа первого набора данных, определение характеристик движения аксиально направленного потока на основе анализа второго набора данных, вычисление действительного направления движения потока на основе комбинации найденных ранее двух вариантов характеристик движения аксиально направленного потока, визуализацию или сохранение полученных результатов. Известны варианты способа реверсивной функциональной ОКТ в которых: используется ОКТ-система с перестраиваемым лазером в качестве источника излучения; используется система спектральной ОКТ; используется система доплеровской ОКТ с фазовым разрешением, и характеристики аксиального потока определяются путем вычисления разности фаз между двумя или более измерениями, выполненными для одного и того же участка исследуемого биологического объекта.

Способ реверсивной функциональной ОКТ предназначен для получения совмещенных изображений о кровеносных сосудах (ангиограммы) и потоках в них (доплеровские картограммы). Техническим результатом способа является повышение достоверности количественной и качественной информации о потоках в исследуемом биологическом объекте [116–118].

Недостатком данного способа является невысокое качество визуализации потоков крови, вызванное тем, что для идентификации кровеносных сосудов и потоков крови в них используется только информация о фазовых сдвигах в спектре обратного рассеяния для интерференционного сигнала.

Основным направлением практического использования классической ОКТ с функцией ЦДК является получение структурных и функциональных изображений сетчатки глаза и зрительного нерва [40, 87], а для ОКТ волоконно-оптическими зондами – это визуализация микропористой поверхности стенок желудочно-кишечного тракта [1, 39].

Информация о кровоснабжении исследуемых тканей помогает выявить скрытые патологии. Например, кровеносные сосуды и слизистые железы часто трудноразличимы в структурных изображениях, но четко различимы на доплеровских картограммах. Кровеносные сосуды дают доплеровский сдвиг в несущей частоте, в то время как слизистые железы такого воздействия на интерференционный сигнал не оказывают. При доплеровском картировании важным является размещение катетера в положении устойчивого контакта с исследуемым биообъектом, чтобы с одной стороны получить высококачественные структурные и функциональные изображения, а с другой стороны – чтобы предотвратить нарушения микроциркуляции из-за чрезмерного давления зонда на исследуемую ткань. Такой подход позволяет идентифицировать дисплазию желудка, в том числе обнаруживать пищевод Баррета [53, 58].

ОКТ с функцией ЦДК [1] может быть использована для оценки эффективности лечения и рисков внутренних кровотечений *in vivo*.

Классические алгоритмы доплеровского картирования чаще всего применяются в офтальмологических приложениях ОКТ и базируются на расчете авто- и кросскорреляционных функций (в том числе автокорреляционной функции Касаи) для соседних А-сканов [116–118]. Более совершенные методы отличаются сочетанием выравнивания фазы (компенсация фазового набега) с адаптивным подходом к фильтрации фазового шума и разворачиванием фазы [119–124].

Использование функций разворачивания фазы для восстановления пропорциональности сдвигов в фазе скоростям соответствующих потоков

биологических жидкостей является широко известным из радиотехники приемом (рисунок 1.14)

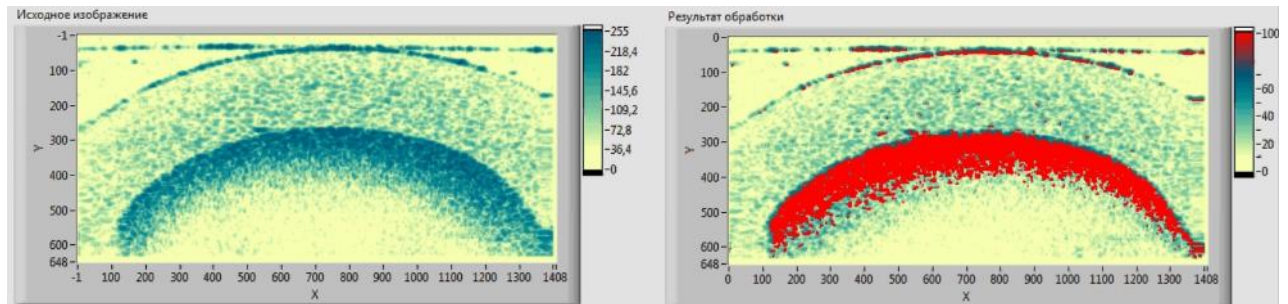


Рисунок 1.14 – Пример идентификации и картирования положительно направленных потоков кровеимитирующей жидкости в микротрубках

Весьма перспективными являются адаптивный подход к фильтрации фазового шума с учетом величины роста некогерентной составляющей интерференционного сигнала при сканировании по глубине [39], а также выполнение выравнивания фазы, перед использованием функции разворачивания фазы.

По патенту СА 2863667 С, А61В 5/02 и G01В 9/02, опубл. 07.04.2020г. известны способ и система для визуализации потоков в оптическом диапазоне длин волн *in vivo*. Способ визуализации потоков в оптическом диапазоне длин волн *in vivo* включает в себя: сканирование с помощью ОКТ-системы исследуемого образца с потоком жидкости для получения интерференционного сигнала в спектральной области (имеется ввиду ОКТ на основе перестраиваемого лазера), детектирования интерференционного сигнала в спектральной области в виде характеризующей оптический спектр последовательности М-В-сканов, разложение М-В-сканов на спектральные полосы, формирование декорреляционных изображений для каждой спектральной полосы, объединение декорреляционных изображений всех спектральных полос для создания изображения потока жидкости в толще исследуемого образца. Известны варианты способа визуализации потоков в оптическом диапазоне длин волн *in vivo* в

которых: разложение М-В-сканов на спектральные полосы производится посредством создания и использования цифровых перекрывающихся фильтров спектра ОКТ; формирование декорреляционных изображений производится посредством определения информации об амплитуде для каждого спектрального диапазона и вычисление декорреляции амплитуды интерференционного сигнала между В-сканами всей временной последовательности, но в пределах одной спектральной полосы; объединение декорреляционных изображений всех спектральных полос для создания изображения потока жидкости в толще исследуемого образца производится посредством усреднения декорреляционных изображений для каждой спектральной полосы (т.е. усреднения по длинам волн) для создания изображения среднего уровня декорреляции текущего В-скана и усреднения изображений среднего уровня декорреляции текущего В-скана для имеющейся фиксированной временной последовательности В-сканов (т.е. усреднения по времени); дополнительно удаляются фоновые шумы; дополнительно удаляются декорреляционные изображения спектральных полос с артефактами движения выше порогового уровня. Техническим результатом способа визуализации потоков в оптическом диапазоне длин волн *in vivo* невосприимчивая к фазовому и пульсирующему шуму объемного движения высококачественная неинвазивная визуализация кровотока в исследуемом биообъекте.

Недостатком способа визуализации потоков в оптическом диапазоне длин волн *in vivo* является низкая эффективность идентификации потоков биологических жидкостей (крови, лимфы и т.п.), вызванная неселективной обработкой амплитудной информации (амплитуда интерференционного сигнала несет информацию одновременно об анатомической структуре исследуемого объема и физиологических процессах, т.е. потоках в нем, причем информация о потоках состоит в особенностях флуктуаций спекл-структуры) при формировании декорреляционных изображений [47].

Способ измерения кровотока в участке исследуемого образца с помощью ОКТ представлен в патенте US 10485423 В2 (МПК А61В 3/10 и А61В 3/12, опубл. 26.11.2019г). и включает в себя: получение цифровых М-В-сканов для ОКТ в спектральной области, причем отдельные М-В-сканы представляют собой совокупности В-сканов последовательного сканирования одного и того же исследуемого образца, спектральное разложение полученных цифровых М-В-сканов на соответствующие В-сканы для совокупности спектральных полос в составе спектра интерференционного ОКТ-сигнала, формирование изображения потока с учетом количественных значений декорреляции М-В-сканов для совокупности спектральных полос, формирование изображения (картограммы) интенсивности отражения из цифровых М-В-сканов, идентификацию одной или нескольких меток (ориентиров) на изображении интенсивности отражения, сегментацию изображения потока на основе идентифицированных одной или нескольких меток для получения сегментированного изображения потока, определение характеристик потока и плотности сосудистой сети в толще исследуемого образца. Известны варианты способа измерения кровотока в участке исследуемого образца с помощью ОКТ в которых: получение изображения (картограммы) обратного отражения из изображения интенсивности отражения; идентификацию одной или нескольких меток на изображении обратного отражения; определение характеристик потока и плотности сосудистой сети в толще исследуемого образца производится на основе анализа сегментированного изображения потока, причем на используемом сегментированном изображении потока сегментированы не только внутренний просвет потока (имеется ввиду сечение потока, или внутрисосудистого пространства), но и окружающее пространство; получение изображения обратного отражения производится посредством определения максимального коэффициента отражения для каждой точки сканирования; получение сегментированного изображения потока производится посредством определения максимального значения декорреляции для каждой точки сканирования; одна или

несколько меток (ориентиров) представляют собой анатомические структуры глаза человека, такие как внутренняя пограничная мембрана, пигментный эпителий сетчатки, слой нервных волокон и т.п.; эллиптическая маска используется при сегментации потока и идентификации одной или нескольких меток; плотность сосудистой сети вычисляется как процентная доля сегментированного внутреннего просвета потока в общем объеме сегментированного изображения; дополнительно определяется скорость кровотока; объемная скорость кровотока вычисляется на основе плотности сосудистой сети и индекса потока, причем индекс потока соответствует среднему значению декорреляции сегментированного изображения внутреннего просвета потока. Техническим результатом способа измерения кровотока в участке исследуемого образца с помощью ОКТ является надежная количественная оценка внутриглазного кровотока для исследования сосудистых факторов патофизиологии глазных заболеваний.

Недостатком способа измерения кровотока в участке исследуемого образца с помощью ОКТ является низкая эффективность идентификации потоков биологических жидкостей (крови, лимфы и т.п.) и определения их количественных характеристик, вызванная неселективной обработкой амплитудной информации (амплитуда интерференционного сигнала несет информацию одновременно об анатомической структуре исследуемого объекта и физиологических процессах, т.е. потоках в нем, причем информация о потоках состоит в особенностях флуктуаций спекл-структуры) [47].

1.10 Многоканальные зонды и мультимодальные системы на основе оптической когерентной томографии и эластографии

Контрастность структурных ОКТ изображений определяется поглощающими и рассеивающими свойствами исследуемой ткани. При этом есть два принципиальных ограничения: отсутствие молекулярной чувствительности и

ограниченная глубина сканирования [51, 98]. Преодолеть эти ограничения возможно за счет объединения ОКТ с другими методами медицинской визуализации в мультимодальную систему [125–131]. В частности весьма перспективными являются системы, сочетающие эндоскопическую ОКТ и флуоресцентную диагностику [4, 51], а также эндоскопическую ОКТ и УЗИ диагностику [40, 51]. Рассмотрим эти варианты подробнее.

Совмещение эндоскопической или интраваскулярной ОКТ и флуоресцентной визуализации может быть реализовано посредством множества различных технических решений. Например, бимодальный эндоскоп [52] на дистальном конце может содержать зонд для получения ОКТ изображения и зонд диффузной флуоресцентной спектроскопии. Посредством перемещения зонда в прямом и обратном направлении выполняется визуализация поперечного сечения методом ОКТ (латеральная глубина) и 1D-спектроскопия флуоресценции (без информации о глубине). Чтобы свести к минимуму размер зонда можно убрать из зонда систему сканирования и выполнять визуализацию посредством физического перемещения зонда [1, 4].

В случаях использования ОКТ зондов бокового обзора могут возникнуть проблемы с вращающимся соединением. В работах [49, 54] описаны системы мультимодальной диагностики со специальным волоконно-оптическим объединителем, который может производить эффективную селекцию интерференционного сигнала ближнего ИК диапазона и флуоресцентного излучения.

Бимодальные системы, объединяющие в себе УЗИ и ОКТ диагностику в последние время пользуются особенной популярностью. Конструктивно возможным является близкое пространственное размещение УЗИ датчика и системы оптического сканирования, однако совместно регистрировать обратно отраженный акустический и интерференционный сигналы довольно сложно. Изображения получаются немного смещенными друг относительно друга. Улучшенная конструкция бимодального эндоскопа предусматривает совместную

систему сканирования [49]. И оптическое и акустическое излучение отклоняется одним и тем же сканирующим зеркалом для обеспечения единого бокового обзора. Оптическая система дистального конца зонда и ультразвуковой преобразователь заключены в латунную трубку с окном для прохождения луча. Боковое сканирование методом ОКТ и визуализация методом УЗИ выполняются путем вращения всего зонда с помощью волоконно-оптического поворотного соединения (для ОКТ), интегрированного с токосъемным контактным кольцом (для УЗИ) на проксимальном конце [1, 51].

Важно отметить, что одной из ключевых проблем использования волоконно-оптических зондов в ОКТ, а также ОКЭ являются артефакты объемного движения [39, 105, 107]. Аппаратные подходы к борьбе с артефактами объемного движения в ОКТ и ОКЭ в основном сводятся к повышению скорости сканирования, использованию специального маркера, либо применению комбинации особого (чаще всего лазерного) датчика движения и миниатюрной камеры [71, 87]. Однако, повышение скорости сканирования особенно для сложных эндоскопических и интраваскулярных ОКТ и ОКЭ-систем может привести к потере части полезного сигнала. Металлический маркер ограничивает поле зрения и создает трудности при оценке актуальной величины деформирующей силы и вызванных ее воздействием смещений в структурах исследуемого биообъекта. Получение с помощью миниатюрной камеры эталонного изображения и отслеживание тремора лазерным датчиком эффективны в бесконтактных офтальмологических приложениях (хотя и усложняют систему). Применительно к сканированию слизистых оболочек, а также стенок кровеносных сосудов эффект сомнителен. Программные подходы в основном включают в себя сканирование с существенным перекрытием, комбинацию многократного сканирования и мозаичной сборки [39], коррекцию на основе контрольных точек, а также идентификацию тремора спекл-корреляционным методом [87]. Программное изменение настроек сканера для сбора избыточных интерференционных сигналов существенно замедляет систему,

при этом соответствовать визуализации в режиме реального времени становится сложнее. К тому же, артефакты объемного движения – это не обязательно латеральные смещения, это могут быть малоугловые аксиальные повороты. Аналогия с методами оптической стабилизации в видимом диапазоне длин волн также не в полной мере уместна, так как для ОКТ и, особенно ОКЭ, характерная выраженная спекл-структура. Подходы на основе идентификации объемного движения по изменению средней частоты мелькания спеклов для данного изображения, относительно всей последовательности позволяют выявить соответствующий артефакт, но наименьшая средняя частота мелькания спеклов сомнительное основание для использования соответствующего изображения в качестве эталонного.

1.11 Текущее состояние дел и перспективы автоматизированной оценки внутренней структуры стенок кровеносных сосудов посредством оптической когерентной томографии и эластографии

Атеросклероз является одним из наиболее серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это заболевание сочетает в себе сложность диагностики, плохую предсказуемость протекания и ограниченность в вариантах лечения [132]. Существует по меньшей мере три чрезвычайно опасных исхода этого заболевания:

1) атеросклеротическая бляшка снижает кровоток в пораженном сосуде настолько, что дистально расположенные ткани перестают получать достаточное количество кислорода. Этот вариант наиболее опасен применительно к коронарным (инфаркт миокарда) и церебральным (ишемический инсульт) сосудам;

2) атеросклеротическая бляшка ослабляет подлежащую сосудистую стенку настолько, что возникает ее выпячивание (аневризма). Этот вариант

особенно опасен применительно к церебральным сосудам (геморрагический инсульт);

3) часть атеросклеротической бляшки отрывается (либо рядом с ней формируется и отрывается тромб) с последующей закупоркой одного их дистально расположенных по отношению к этой бляшке кровеносных сосудов. Далее аналогично пункту 1-му.

В связи с вышесказанным, атеросклероз косвенно связан с высокой смертностью от инфаркта и инсульта, что объясняет целесообразность совершенствования методов его диагностики и терапии [1, 40]. Актуальными являются разработки в области медикаментозной терапии атеросклеротических бляшек, а также их механического удаления в тяжелых случаях [132–135]. Атерэктомия – это метод восстановления просвета крупных кровеносных сосудов с использованием специального интраваскулярного зонда. Катетер зонда может представлять собой бур, разрушающий атеросклеротическую бляшку на множество мелких, естественно выводящихся из организма фрагментов. В других вариантах катетер содержит в своем составе вращающиеся лезвия и специальные приспособления (отсек для хранения биологического материала или вакуумное устройство) для удаления срезанных участков бляшки из кровотока. Атерэктомия – довольно эффективная медицинская процедура, тем не менее ее применяют относительно редко, т.к. есть существенный уровень риска случайного повреждения стенки оперируемого кровеносного сосуда [134].

Внутрисосудистая эластография, в частности, используется для корреляции эластограмм с гистологическими характеристиками стенки кровеносного сосуда [49, 70]. Внутрисосудистая ультразвуковая эластография используется для определения радиальных деформаций артерии с пространственным разрешением 200 мкм, для исследования деформаций стенок сонной артерии, вызванных естественной сердечной пульсацией на основе применения обратной задачи для восстановления модуля упругости стенки на частоте пульсации крови. Метод динамической микроэластографии адаптирован для изучения радиальных

вязкоупругих свойств стенки сосуда. Однако атеросклеротические бляшки имеют структурные компоненты (например, фиброзные утолщения) порядка 50...200 мкм, которые лежат ниже разрешаемого предела ультразвуковой эластографии.

Таким образом, недостаточная эффективность современных подходов к диагностике и терапии областей атеросклеротических отложений на стенках кровеносных сосудов очевидна.

Для этого случая метод ОКЭ является потенциальным техническим решением для преодоления этих ограничений из-за присущего ему высокого разрешения и возможности неинвазивной визуализации для количественной оценки механических свойств сосудов. Обладая высоким пространственным разрешением и способностью визуализировать структуры, соизмеримые по размеру с тонкими фиброзными утолщениями, внутрисосудистая ОКЭ имеет возможность визуализировать характеристики деформаций с высокой разрешающей способностью в тканях размером 1,0...1,5 мм и получать сопоставимые количественные результаты наряду с гистологическими методами анализа напряжений и деформаций при атеросклерозе.

Еще одной из актуальных клинических проблем, связанных с сердечно-сосудистой системой, является отсутствие регенеративной способности после ишемической болезни сердца [134, 135]. Однако известные методы в основном ориентированы на визуализацию и измерение механических свойств скелетных мышц. Поскольку функциональность мышечных тканей [133] в значительной степени зависит от их механических свойств, актуальны ОКЭ-зонды для определения характеристик сердечной мышцы, например для выбора оптимального места забора пробы при миокардите.

Важным дополнением к использованию ОКЭ при диагностике атеросклероза является автоматизированный анализ состава атеросклеротических бляшек. Основные компоненты атеросклеротической бляшки имеют различные биомеханические свойства и включают большой внеклеточный некротический сердечник с тонким фиброзным утолщением, инфильтрированным макрофагами.

При этом разрыв фиброзного утолщения вызывает образование тромба, который может заблокировать коронарную артерию, вызывая острый сердечный приступ, часто приводящий к смерти пациента. Детальная характеристика биомеханики артериальной стенки может предоставить дополнительную информацию для количественной оценки устойчивости атеросклеротического поражения. *In vitro* и *in vivo* исследования показали, что компоненты жировой ткани характеризуются большей деформацией по сравнению с фиброзными бляшками. Визуализация методами ОКЭ характера деформации исследуемого образца позволяет идентифицировать уязвимую бляшку и сопоставить результаты с клиническими симптомами и маркерами воспаления [135]. С методологической точки зрения, конечно-элементный анализ на основе ОКЭ может быть перспективным инструментом для исследования коронарного атеросклероза и выявления уязвимых бляшек и обладает конкурентными преимуществами по сравнению с другими технологиями, такими как ультразвуковая эластография.

По патенту US 7242480 B2, G01B 9/02 и G01B 11/02, опубл. 10.07.2007г. известны способ и система для определения характеристик бляшек и налета на биологических тканях. Способ определения характеристик бляшек и налета на биологических тканях включает в себя: направление широкополосного излучения с помощью чувствительного к длине пути элемента на первую глубину, прием широкополосного излучения, отраженного от исследуемой биологической ткани и доставленного посредством чувствительного к длине пути элемента, перенаправление принятого широкополосного излучения посредством отражательного элемента, детектирование перенаправленного широкополосного излучения, модуляция направляемого широкополосного излучения, детектирование модулированного излучения как функции произведения косинусов интерференционных сигналов на разных уровнях модуляции, определение фазовой составляющей первого сигнала как аргумента функции произведения косинусов, изменение характеристик чувствительного к длине пути элемента для направления второй порции широкополосного излучения на вторую

глубину, обработка отраженного сигнала со второй глубины по аналогии с сигналом с первой глубины, определении количественного значения характеристики исследуемой биологической ткани как модуля разности фазовых составляющих. Известны варианты способа определения характеристик бляшек и налета на биологических тканях в которых дополнительно содержатся этапы калибровки световых путей и этапы идентификации границ относительно однородных участков в составе исследуемого объекта на основе вычисленной характеристики исследуемой биологической ткани. Техническим результатом способа определения характеристик бляшек и налета на биологических тканях является идентификация границ структур с сильно отличающимися оптическими свойствами (бляшка или налет с одной стороны и нетронутая ткань с другой).

Недостатком способа определения характеристик биологических тканей является низкая эффективность идентификации атеросклеротических бляшек и их структурных составляющих вызванная отсутствием мультимодальности [49, 51], в частности учетом только оптических свойств сканируемых сильно рассеивающих сред.

По патенту US 20050043614 A1, МПК А61В 5/05, опубл. 24.02.2005г. известен способ автоматической оценки степени атеросклероза сосудистой сети или ее отдельной части, включающий в себя: компьютерную обработку исходных данных по крайней мере одного поперечного сечения по крайней мере одного кровеносного сосуда из состава сосудистой сети исследуемого живого организма, причем исходные данные получены посредством системы медицинской визуализации и степень атеросклероза оценивается индивидуализировано (т.е. участок кровеносного сосуда с атеросклеротической бляшкой оценивается относительно здоровых участков того же сосуда того же живого организма). Известны варианты способа автоматической оценки степени атеросклероза сосудистой сети или ее отдельной части в которых: система медицинской визуализации является системой либо неинвазивного типа, либо инвазивного типа; в качестве системы медицинской визуализации используется КТ-система,

либо магнитно-резонансный томограф (МРТ), либо позитронно-эмиссионный томограф, либо система для термографии, либо система для УЗИ-диагностики; исследуемым живым организмом является человек; исследуемый кровеносный сосуд является коронарным, либо церебральным; идентификация атеросклеротической бляшки производится посредством статистической классификации тканей; статистическая классификация производится методами логической регрессии, непараметрической регрессии, дискриминантного анализа Фишера, нечеткой логики; экспертная оценка используется на этапе верификации полученного решения; идентифицируемые структуры включают в себя отложения кальция, холестерина, фиброзный налет, адвентицию, тромб; просвет кровеносного сосуда оценивается посредством вычисления центраида; используется трехмерная модель кровеносного сосуда; дополнительно оценивается стабильность атеросклеротической бляшки; процесс получения исходных данных для обработки продолжителен во времени; учитывается влияние лекарственных средств; обработчиком исходных данных является компьютерная система; система медицинской визуализации и компьютерная система расположены в разных местах; результаты автоматической обработки исходных данных получается и передаются с использованием специальных интерфейсов. Техническим результатом способа автоматической оценки степени атеросклероза сосудистой сети или ее отдельной части является идентификация атеросклеротических бляшек.

Недостатком способа автоматической оценки степени атеросклероза сосудистой сети или ее отдельной части является низкая эффективность идентификации атеросклеротических бляшек и их структурных составляющих вызванная отсутствием мультимодальности [49, 51], в обработке данных только о способности исследуемой ткани ослаблять рентгеновское излучение (КТ-система, как источник данных), откликаться на возбуждение электромагнитными волнами (МРТ-система, как источник данных) и т. п.

По патенту US 8150496 B2, A61B5/05 опубл. 03.04.2012г. известны способ и устройство для определения типа атеросклеротической бляшки посредством измерения оптических свойств биологических тканей. Способ определения типа атеросклеротической бляшки посредством измерения оптических свойств биологических тканей включает в себя: получение по меньшей мере одного (первого) интерферометрического сигнала ассоциированного с по меньшей мере одним электромагнитным излучением, возвращаемым от исследуемой бляшки, получение по меньшей мере одного (второго) интерферометрического сигнала ассоциированного с по меньшей мере одним электромагнитным излучением, возвращенным от эталона, генерирование по меньшей мере одного дополнительного сигнала, который связан с по меньшей мере одним интерферометрическим сигналом, при этом дополнительный сигнал ассоциирован с двулучепреломлением в по меньшей мере одной из составных структур исследуемой бляшки, причем ассоциированное с первым интерферометрическим сигналом электромагнитное излучение по меньшей мере частично возвращается с первой глубины по меньшей мере одной анатомической структуры, при этом ассоциированное со вторым интерферометрическим сигналом электромагнитное излучение по меньшей мере частично возвращается со второй глубины по меньшей мере одной анатомической структуры, причем первая глубина отличается от второй, определение (восстановление в результате вычислений) данных, связанных с пространственным расположением анатомической структуры в исследуемом образце на основе первого и второго из по меньшей мере одного интерференционного сигнала ассоциированного с каждым из использованных электромагнитных излучений. Техническим результатом способа определения типа атеросклеротической бляшки посредством измерения оптических свойств биологических тканей является высокоточное определение состава атеросклеротических бляшек посредством измерения коэффициента отражения для множества длин волн, низкокогерентной интерферометрии и измерения поляризации для анализируемых структур.

Недостатком способа определения типа атеросклеротической бляшки посредством измерения оптических свойств биологических тканей является отсутствие мультимодальности [49, 51], в частности игнорирование биомеханических свойств структур атеросклеротической бляшки (стабильность бляшки прежде всего зависит от упругих свойств входящих в ее состав структур, и в меньшей мере от их пространственного расположения).

Способ автоматического анализа структуры кровеносных сосудов для выявления патологий в виде кальцийсодержащих и мягких бляшек известен из патента на способ и систему для автоматического анализа структуры кровеносных сосудов для выявления патологий в виде кальцийсодержащих и мягких бляшек US 7940977 B2, G06K 9/00, опубл. 10.05.2011г. Вышеуказанный способ включает в себя: применение порогового ограничения к обрабатываемым трехмерным исходным данным для определения вокселей с уровнем сигнала выше порогового, определение сигнала от кровеносного сосуда, как сигнала с максимальной интенсивностью из совокупности вокселей с уровнем сигнала выше порогового, вычисление расстояния от вокселя с максимальной интенсивностью до центра кровеносного сосуда, сравнение найденного расстояния с пороговым значением для подобных расстояний, если рассчитанное расстояние больше порогового значения для расстояний, то производится идентификация кальциевых отложений, выполнение второго порогового ограничения для определения вокселей ниже второго порога, если обнаружены кальциевые отложения, то производится идентификация мягкой части атеросклеротической бляшки, как вокселей с уровнем сигнала ниже второго порогового значения, если отложения кальция не идентифицированы, то уточняется, имеют ли определенные воксели (ниже второго порогового уровня) форму полумесяца, если определенные воксели имеют форму полумесяца, то они идентифицируются как мягкая часть атеросклеротической бляшки, площадь идентифицированных кальциевых отложений вычисляется, площадь мягкой части атеросклеротической бляшки также вычисляется, вычисляются параметры препятствия (области

атеросклеротического поражения) на основании известных площадей мягкой атеросклеротической бляшки и кальциевых отложений. Известны варианты способа автоматического анализа структуры кровеносных сосудов для выявления патологий в виде кальцийсодержащих и мягких бляшек в которых: дополнительно вычисляется параметр, характеризующий область атеросклеротических отложений в виде суммы площадей мягкой атеросклеротической бляшки и отложений кальция, дополнительный параметр нормируется посредством деления на площадь кровеносного сосуда, дополнительно содержится этап визуализации картограммы исследуемой атеросклеротической бляшки, исследуемым объектом является коронарный сосуд. Техническим результатом предложенного способа является высокоточное определение патологий кровеносных сосудов (кальциевых отложений и мягких частей атеросклеротических бляшек) и оценки их стабильности (процентная доля площади кальциевого отложения в составе всей атеросклеротической бляшки) за счет анализа данных медицинских диагностических исследований (в первую очередь КТ).

Недостатком способа автоматического анализа структуры кровеносных сосудов для выявления патологий в виде кальцийсодержащих и мягких бляшек является отсутствие мультимодальности [49, 51], в частности игнорирование биомеханических свойств структур атеросклеротической бляшки (стабильность бляшки прежде всего зависит от упругих свойств входящих в ее состав структур, и в меньшей мере от их пространственного расположения).

1.11.1 Методология оценки факторов риска разрыва кровеносных сосудов с аневризмами

Весьма перспективный способ прогнозирования риска возникновения тромбов известен из патента US 10748659 B2, включает в себя: получение одним или несколькими процессорами (блока вычислений) входного значения базовой

ангиографической переменной, характеризующей пациента до имплантации стента, определение блоком вычислений оценочной величины вероятности риска тромбоза стента у пациента на основе базовой ангиографической переменной, при этом базовая ангиографическая переменная представляет собой параметр целевого (пораженного) сосуда, передача врачу оценочной величины вероятности тромбоза стента у пациента, выполнение имплантации стента, при этом имплантация включает в себя выбор стента из групп без покрытия и с лекарственным покрытием, причем стент выбирается исходя из оценочной величины вероятности тромбоза у пациента и мнения врача, определение схемы приема противотромбовых препаратов на основании оценочной величины вероятности тромбоза стента у пациента, при этом схема приема противотромбовых препаратов должна четко включать продолжительность их приема и тип проводимой терапии (одним препаратом, двойная и т.п.), получение блоком вычислений входного значения процедурной переменной, характеризующей состояние пациента во время приема курса противотромбовых препаратов, причем режим приема этих препаратов может быть прерван с учетом величины этой процедурной переменной, обновление блоком вычислений оценочной величины вероятности тромбоза стента у пациента на основе входного значения процедурной переменной, что позволит врачу оценить риск тромбоза у пациента после имплантации стента. Известны варианты способа прогнозирования риска возникновения тромбов в которых: определение оценочной величины вероятности тромбоза стента у пациента производится с учетом эмпирических сведений о уже имевшихся у этого пациента тромбозах; оценочной величины вероятности тромбоза стента у пациента представляет собой не одну переменную, а цифровой файл с базовыми характеристиками (включая факторы свертываемости крови); блок вычислений наделен функцией обучения (нейронная сеть). Техническим результатом способа прогнозирования риска возникновения тромбов является высокоточная оценка вероятности тромбоза

эндопротеза на основании результатов биохимических анализов и высокоточный подбор фармакологических препаратов для снижения этой вероятности.

Недостатком способа прогнозирования риска возникновения тромбов является низкое быстродействие, связанное с затратами времени на неоднократное проведение совокупности биохимических анализов и отклик организма пациента на назначенную противотромбовую терапию [136–138].

Способ расчета кровотока в сосуде с имплантированным эндопротезом (US 8965084 B2, МПК G06K 9/00, G06K 9/36, G06F 9/00, G06T 9/00, A61B 6/03 и A61B 6/00, опубл. 24.02.2015г.), включает в себя: получение медицинского изображения, содержащего сведения о кровеносных сосудах, извлечение геометрии интересующего кровеносного сосуда из медицинского изображения, маркировка входного и выходного отверстий в границах извлеченной геометрии сосуда, выбор коммерческой модели эндопротеза (потокон направляющего стента), создание виртуальной модели выбранного потокон направляющего стента внутри геометрии кровеносного сосуда, при этом потокон направляющий стент моделируется в виде трубки, имеющей пористую поверхность и характеризующейся вязким и инерционным сопротивлением, прогнозирование кровотока через потокон направляющий стент на основе его виртуальной модели, геометрии интересующего кровеносного сосуда, маркированных входного и выходного отверстий. Известны варианты способа расчета кровотока в сосуде с имплантированным эндопротезом, в которых: дополнительно используются данные о характеристиках потока, причем эти данные извлекаются из того же или дополнительного медицинского изображения; медицинское изображение представляет собой результат сканирования исследуемого биообъекта методом МРТ, КТ, цифровой субтракционной ангиографии, причем направление сканирования и пространственное разрешение должны обеспечивать извлечения геометрии пораженного аневризмой сосуда; коммерческая модель потокон направляющего стента выбирается автоматически или полуавтоматически из базы данных; коммерческая модель потокон направляющего стента выбирается

вручную; потоконаправляющий стент изготовлен из нитинола; потоконаправляющий стент содержит проволочные конструкции диаметром в диапазоне от 0.01 мм до 0.1 мм.; вязкое сопротивление и инерционное сопротивление заранее известны; прогнозирование потока через потоконаправляющий стент производится посредством решения уравнений Навье-Стокса; прогнозируемый кровоток является характеристикой по которой оценивают эффективность установки потоконаправляющего стента. Техническим результатом способа расчета кровотока в сосуде с имплантантированным эндопротезом является подбор оптимальной модели потоконаправляющего стента для конкретного пациента посредством использования вычислительной гидродинамики.

Недостатком способа расчета кровотока в сосуде с имплантантированным эндопротезом является низкое быстродействие, связанное с высокими затратами машинного времени на многомерное моделирование гемодинамики на значительный интервал времени в пораженном аневризмой церебральном сосуде с дополнительным перебором множества коммерческих моделей потоконаправляющих стентов.

1.11.2 Аппаратные и программные решения для контроля над процедурами атерэктомии и биопсии

ОКТ и ОКЭ могут использоваться не только как самостоятельные методы медицинской диагностики, но также и как методы локального позиционирования многоканальных зондов. Например, для подбора оптимального места забора пробы (при биопсии) или оценке расстояния до неповрежденных участков стенки кровеносного сосуда (при атерэктомии). Первый пример справедлив, как для эндоскопической, так и для интраваскулярной ОКТ, второй только для интраваскулярной ОКТ с функцией эластографии [139, 140].

Ниже приведен обзор ключевых патентов в области многоканальных зондов. По патенту US 9498247 B2, МПК А61В 17/22, А61D 1/02, А61В 17/3207 и А61В 17/03, опубл. 22.11.2016г. известно устройство катетера для атерэктомии и пересечения области окклюзии, содержащее: удлиненный корпус, имеющий находящиеся на одной оси дистальный и проксимальный концы, носовую часть, располагающуюся у дистального конца удлиненного корпуса и соединенную с ним посредством шарнира своей первой боковой стороны, режущий узел с дистальной режущей кромкой, режущее окно в проксимальном конце первой боковой стороны носовой части, первый баллон (газонепроницаемая оболочка), сконфигурированный таким образом, чтобы прижимать дистальную режущую кромку к стенке кровеносного сосуда, при этом первый баллон прикреплен к удлиненному корпусу проксимально по отношению к шарниру и дистально по отношению к режущему окну, причем первый баллон не выходит за пределы режущего окна и в надутом состоянии имеет С-образный профиль поперечного сечения с радиусом кривизны, превышающим радиус кривизны режущего узла, второй баллон, сконфигурированный таким образом, чтобы на короткий момент времени перекрывать кровоток в оперируемом сосуде, причем второй баллон расположен на удлиненном корпусе рядом с первым баллоном. Известны варианты устройства катетера для атерэктомии и пересечения области окклюзии в которых: дополнительно содержится блок визуализации с датчиком для получения медицинского изображения; первый баллон выполнен с возможностью смещения носовой части для обнажения дистальной режущей кромки; первый баллон по габаритам охватывает примерно 50% удлиненного корпуса; первый баллон по габаритам охватывает примерно 50% носовой части; первый и второй баллоны имеют единый внутренний канал для надувания; дополнительно содержится проводник для направления катетера во внутрисосудистом пространстве; датчик для получения медицинского изображения является плечом образца ОКТ-системы; диаметр первого баллона от 2-х до 6-и миллиметров; давление наполнения первого баллона менее 5 фунтов на квадратный дюйм

(примерно 3.48 Ньютона на квадратный сантиметр). Техническим результатом использования катетера для атерэктомии и пересечения области окклюзии является эффективное удаление атеросклеротических бляшек в пораженных кровеносных сосудах посредством тянущих, толкающих и вращательных движений с надутыми или спущенными первым и вторым баллонами.

Недостатком катетера для атерэктомии и пересечения области окклюзии является существенный уровень риска случайного повреждения стенки оперируемого кровеносного сосуда, вызванный отсутствием блоков или элементов для учета биомеханических свойств удаляемых атеросклеротических бляшек (бляшки, состоящие преимущественно из липидов являются относительно эластичными и легко срезаются; твердые области кальцинации при воздействии режущей кромки могут частично смещаться, оказывая повреждающее воздействие на соседние ткани) [70, 139].

Устройство катетера для атерэктомии с комбинированной визуализацией на основе ОКТ и внутрисосудистой ультрасонографии известно по патенту US 7753852 В2, МПК А61В 8/12, опубл. 13.07.2010г.) и содержит: вращающийся элемент (нож или бур), расположенный в дистальной части катетера, датчик (опорное плечо) интраваскулярной ОКТ, расположенный во фронтальной части катетера рядом с вращающимся элементом (ножом или буром), датчик ВСУЗИ, расположенный во фронтальной части катетера рядом с вращающимся элементом (ножом или буром), датчик пространственного положения, находящийся в функциональной связи с датчиком интраваскулярной ОКТ и датчиком ВСУЗИ, блок обработки изображений, функционально связанный с датчиком интраваскулярной ОКТ и датчиком ВСУЗИ посредством шины данных, и сконфигурированный для создания объемного комбинированного структурного изображения на основе получаемых данных, при этом датчик пространственного положения представляет собой электромагнитный датчик на основе передающей катушки, которая расположена в катетере для атерэктомии, и внешней приемной катушки, либо на основе приемной катушки, расположенной в катетере для

атерэктомии и внешней передающей катушки, при этом датчик интраваскулярной ОКТ и датчик ВСУЗИ расположены на одной стороне относительно продольной оси катетера для атерэктомии. Известны варианты устройства катетера для атерэктомии с комбинированной визуализацией на основе ОКТ и ВСУЗИ в которых: датчик пространственного положения расположен во фронтальной части катетера; управление движением кончика катетера осуществляется механически с помощью тянущих проводов (компактный вариант ременной передачи); дополнительно содержится постоянный магнит или электромагнит, расположенные внутри катетера и позволяющие управлять движением катетера в ситуациях взаимодействия с внешним магнитным полем; приемная катушка, в не зависимости от места ее расположения, содержит железный сердечник и функционирует как приемная антенна, либо как электромагнит для магнитной навигации; приемная и передающая катушки расположены перпендикулярно, либо под заданным углом друг относительно друга; датчики интраваскулярной ОКТ и ВСУЗИ выполнены с возможностью смены пространственного положения, в частности вращения относительно оси катетера; датчики интраваскулярной ОКТ и ВСУЗИ при совместном функционирования с блоком обработки изображений формируют трехмерные медицинские изображения; катетер содержит рентгеновский маркер; трехмерные медицинские изображения, сформированные катетером передаются во внешнее устройство, где могут быть пространственно совмещены с результатами обследования всего пациента другими методами медицинской визуализации (например, с помощью компьютерной томографии – КТ); катетер изготовлен из специального материала, защищающего от воздействия магнитного поля; катетер снабжен покрытием уменьшающим сопротивление трению; катетер содержит надувной баллон для пространственного позиционирования. Техническим результатом работы катетера для атерэктомии с комбинированной визуализацией является эффективное удаление атеросклеротических бляшек под визуальным контролем посредством ОКТ и ВСУЗИ.

Недостатком катетера для атерэктомии с комбинированной визуализацией на основе ОКТ и ВСУЗИ является существенный уровень риска случайного повреждения стенки оперируемого кровеносного сосуда, вызванный отсутствием блоков или элементов для учета биомеханических свойств удаляемых атеросклеротических бляшек (бляшки, состоящие преимущественно из липидов являются относительно эластичными и легко срезаются; твердые области кальцинации при воздействии режущей кромки могут частично смещаться, оказывая повреждающее воздействие на соседние ткани).

По патенту WO 2010138448 A1, МПК А61В 8/12, опубл. 02.12.2010г. известен катетер для использования во внутрисосудистой и эндокардиальной терапии и метод его изготовления. Катетер для использования во внутрисосудистой и эндокардиальной терапии включает в себя: узел катетера (головка катетера) имеющий корпус с проксимальным и дистальным концом, причем дистальный конец имеет более тонкий выступ, а корпус является полым внутри, матрица преобразователей ультразвукового датчика расположена внутри полого корпуса в дистальном конце катетера, причем элементы матрицы (имеются в виду пьезоэлементы) обращены вперед (вглубь исследуемого биообъекта) относительно дистальной части катетера, матрица преобразователей сконфигурирована таким образом, чтобы обеспечивать преобразования электрических питающих сигналов в акустические, а также отраженных от исследуемого объекта эхо-сигналов в электрические, матрица преобразователей электрически связана с блоком управления работой катетера, приемный лоток (приемный элемент) расположен внутри полого корпуса катетера, занимая большую часть его объема и от проксимального конца до тонкого выступа на дистальном конце, приемный лоток сконфигурирован таким образом, чтобы при необходимости вступить в контакт с тканью пациента посредством выхода за пределы тонкого выступа на дистальном конце катетера. Известны варианты катетера для использования во внутрисосудистой и эндокардиальной терапии в которых: дополнительно содержится расширяющийся, звукопрозрачный

дистальный элемент расположенный поверх по меньшей мере части элементов матрицы преобразователей; приемный лоток выполнен с просветом, сконструированным для обеспечения гидравлической связи; приемный лоток сконструирован таким образом, чтобы прокалывать мягкие биологические ткани; приемный лоток сконфигурирован таким образом, чтобы частично открываться и закрываться; матрица преобразователей имеет кольцевую геометрию; матрица преобразователей включает в себя множество емкостных микромеханических элементов и по меньшей мере одну интегральную схему для обеспечения их корректного функционирования; внутренняя и внешние поверхности катетера покрыты разными материалами; между внутренней и внешней поверхностями катетера есть полость; в полости между внутренней и внешней поверхностями катетера располагаются все электрические элементы катетера. Технической задачей катетера для использования во внутрисосудистой и эндокардиальной терапии является миниинвазивное проведение биопсии стенок различных отделов сердечно-сосудистой системы.

Недостатком катетера для использования во внутрисосудистой и эндокардиальной терапии является низкая эффективность подбора места для забора биоматериала, вызванная отсутствием в составе устройства блоков или элементов, ответственных за пространственное позиционирование и оценку биомеханических свойств [125] стенок кровеносных сосудов (упругие свойства областей патологических отклонений, как правило, сильно отличаются от аналогичных характеристик для здоровых тканей).

Устройство для биопсии под контролем рентгеновского и оптического излучения (патент EP 2259716 B1, МПК А61В 5/00, А61В 5/055, А61В 6/00, А61В 6/12, А61В 8/08, А61В 17/34, А61В 10/02, и А61В 19/00, опубл. 02.07.2014г. на систему и устройство для биопсии под контролем рентгеновского и оптического излучения) содержит: блок общего позиционирования катетера в теле пациента, содержащий по меньшей мере одну рентгенконтрастную полосу для обеспечения возможности контроля над перемещением катетера к примерному

местоположению опухоли (патологии) посредством совокупности рентгеновских изображений (КТ), блок точного наведения катетера, содержащий оптический элемент и сконфигурированный таким образом, чтобы получать информацию о границах опухоли вдоль пути иглы для биопсии, блок анализа данных, функционально связанный с КТ-системой и блоком точного наведения катетера, игла для биопсии, жестко сочлененная с блоком позиционирования катетера в теле пациента и блоком точного наведения катетера, причем блок точного наведения катетера находится в окрестности кончика иглы для биопсии, блок анализа данных сконфигурирован таким образом, чтобы совместно анализировать рентгеновские и оптические медицинские изображения, формируя при этом трехмерное изображение границ инвазии исследуемой опухоли. Известны варианты устройства для биопсии под контролем рентгеновского и оптического излучения в которых: оптический элемент представляет собой волоконный жгут, способный испускать и принимать излучение; блок анализа данных, содержит оптически связанные спектрометр и приемно-выводное оптическое волокно; блок анализа данных, сконфигурирован таким образом, чтобы обеспечивать формирование оптических медицинских изображений на основе спектроскопии отражения, флуоресцентной спектроскопии, автофлуоресцентной спектроскопии, спектроскопии комбинационного рассеяния, спектроскопии многофотонной флуоресценции и спектроскопии оптической когерентности (в том числе ОКТ). Технической задачей устройства для биопсии под контролем рентгеновского и оптического излучения является высокоточное позиционирование биопсийной иглы в теле пациента.

Недостатком устройства для биопсии под контролем рентгеновского и оптического излучения является низкая эффективность подбора места для забора биоматериала, вызванная отсутствием в составе устройства блоков или элементов за оценку биомеханических свойств стенок кровеносных сосудов (опухоли, как правило, являются более упругими структурами, чем окружающих их ткани) [132, 134].

Применительно к интраваскулярным приложениям ОКЭ целесообразно в качестве наименее травматичного и в тоже время физиологичного деформирующего воздействия (компрессии) использовать движение систолического объема крови. Величину деформирующего воздействия движения систолического объема крови можно, например, оценить на основании актуальных сведений о кровяном давлении и скорости кровотока в окрестности интраваскулярного датчика. Смещения в исследуемой стенке кровеносного сосуда можно, например, оценить по контрольным точкам. Площадь анализируемого деформирующего воздействия из постановки задачи равна площади сканирования интраваскулярного зонда ОКТ-системы. Размеры деформируемой области можно найти, например, объединением проекций векторов смещений на соответствующие координатные оси [141].

Разрабатываемые методы и подходы позволят комплексно оценивать геометрию границ, глубину инвазии и внутреннее строение атеросклеротических бляшек по интенсивности интерференционного ОКТ-сигнала и основным биомеханическим характеристикам (модули упругости I-го и II-го рода, а также коэффициент поперечной деформации). Что теоретически позволит снизить уровень риска случайного повреждения стенки оперируемого кровеносного сосуда при атерэктомии и сделать эту процедуру более массовой. Те же рассуждения справедливы и для интраваскулярной биопсии.

Поскольку в пределах небольших по площади участков строение и свойства стенки кровеносного сосуда являются сходными, в качестве математического соотношения для связи между основными механическими характеристиками исследуемого объекта можно использовать следующую формулу [14, 71]:

$$G = \frac{E}{2(1+\mu)}. \quad (1.23)$$

Таким образом (формула 1.23), имеется возможность автоматического тестирования корректности оценки основных биомеханических характеристик

при ОКЭ интраваскулярными зондами, что дополнительно повышает надежность ОКЭ эндоскопическими и интраваскулярными зондами.

1.11.3 Аппаратные и программные решения для оптического контроля корректности эндоваскулярных вмешательств

По патенту US 9173591 B2, A61B5/06, A61B5/00, опубл. 03.11.2015г. известны система, устройство и способ визуализации стентов и обнаружения их неправильного раскрытия. Способ визуализации стента и обнаружения его неправильного раскрытия включает в себя: сохранение на одном или нескольких запоминающих устройствах порогового значения пространственных смещений при неправильном расположении стента, сохранение на одном или нескольких запоминающих устройствах множества изображений поперечного сечения исследуемого кровеносного сосуда, обнаружение одного или нескольких фрагментов каркаса стента (струтов) на множестве изображений поперечного сечения исследуемого сосуда с использованием модуля обработки данных, обнаружение границ просвета исследуемого кровеносного сосуда на множестве изображений его поперечного сечения с использованием модуля обработки данных, измерение расстояний между фрагментами стента и границами просвета исследуемого кровеносного сосуда на множестве изображений его поперечного сечения с использованием модуля обработки данных, сравнение полученных расстояний с имеющимися в памяти пороговыми значениями пространственных смещений при неправильном расположении стента, компенсация погрешностей при проведении вычислений связанных с эффектом "подсолнечника" (всплеск сигнала в следствии сильного переотражения на границе мягкой биологической ткани и стента), визуализация результатов вычислений. Известны варианты способа визуализации стента и обнаружения его неправильного раскрытия в которых: модуль обработки данных представляет собой компьютер; используется один или несколько модулей обработки данных; для ввода данных в

запоминающие устройства используются графические пользовательские интерфейсы; сравнение расстояний на которые сместились фрагменты стента от границ просвета сосуда с пороговым значением происходит с использованием дополнительных признаков; дополнительный признак позволяет учитывать тени от фрагментов стента; визуализация результатов вычислений включает в себя наложение сведений о смещениях на множество изображений поперечного сечения исследуемого кровеносного сосуда. Техническим результатом способа визуализации стента и обнаружения его неправильного раскрытия является высокоточная оценка пространственных смещений фрагментов стента посредством анализа двухмерных или трехмерных медицинских диагностических изображений просвета кровеносного сосуда.

Недостатком способа визуализации стента и обнаружения его неправильного раскрытия является идентификация стента только на основании информации о структуре исследуемого биообъекта (кровеносного сосуда с имплантированным стентом) без учета физиологических процессов (из-за различий в механических свойствах под воздействием движения систолического объема крови стенка кровеносного сосуда деформируется намного сильнее чем стент) [142–145].

Ближайшим аналогом (прототипом) разработанного способа является способ обнаружения каркаса стента и изменений в нем с использованием ОКТ (патент US 9462950 B2, МПК А61В5/55, А61В5/00, G06Т7/00, опубл. 11.10.2016г.), включающий в себя: сохранение на запоминающем устройстве набора ОКТ-изображений, причем набор изображений содержит множество линий сканирования и был сформирован в результате зондирования исследуемого кровеносного сосуда с помощью интраваскулярной ОКТ-системы, идентификация каркаса (или его отдельных фрагментов) стента посредством обнаружения с использованием специального процессора одномерных локальных сигналов на одной или нескольких линиях сканирования из набора ОКТ-изображений, визуализация поперечного сечения исследуемого кровеносного сосуда с

указанием фрагментов стента с использованием локальных ориентиров. Известны варианты способа обнаружения каркаса стента и изменений в нем с использованием ОКТ в которых: специальным процессором является процессор компьютера, каркас стента дополнительно аппроксимируется эллипсом; фрагменты стента не соответствующие эллиптической геометрии удаляются; для эллипса вычисляются малая и большая оси, угол наклона; значения интенсивности интерференционного сигнала усредняются в пределах небольших фрагментов обрабатываемых изображений; одномерный локальный сигнал представляет собой профиль интенсивности (А-скан); дополнительно определяются границы просвета исследуемого кровеносного сосуда; вычисляются расстояния от фрагментов каркаса стента до границ просвета исследуемого кровеносного сосуда; стент считается неправильно раскрытым в случае если по меньшей мере одно из вышеуказанных расстояний больше пороговой величины; цветовая информация используется для поиска теней фрагментов каркаса стента; вычисляется специальный параметр аперидичности фрагментов каркаса стента. Техническим результатом способа обнаружения каркаса стента и изменений в нем с использованием ОКТ является высокоточное определение эллиптической геометрии каркаса стента и отслеживание недопустимо больших смещений этого эллипса относительно границ просвета (стенок) кровеносного сосуда.

Недостатком способа обнаружения каркаса стента и изменений в нем с использованием ОКТ является идентификация стента только на основании информации о структуре исследуемого биообъекта (кровеносного сосуда с имплантированным стентом) без учета физиологических процессов (из-за различий в механических свойствах под воздействием движения систолического объема крови стенка кровеносного сосуда деформируется намного сильнее чем стент) [142–145].

1.12 Выводы по первой главе

Детальное изучение специфики оптических методов оценки биомеханических свойств биологических тканей позволило сделать следующие основные выводы:

1. Задачи повышения скорости сканирования в оптической когерентной томографии, пространственного разрешения получаемых структурных изображений, глубины когерентного зондирования, величины отношения сигнал/шум и т. п. являются актуальными, однако вышеуказанные характеристики у современных приборов находятся на таких уровнях, что резкое расширение диагностических возможностей метода за счет их улучшения крайне маловероятно.

2. Радикальное расширение ниши, занимаемой системами для оптической когерентной томографии в современной реальной клинической практике возможно за разработки новых и совершенствования известных мультимодальных систем, сочетающих в себе сбор и обработку разнодиапазонных биомедицинских сигналов и данных.

3. Системы для оптической когерентной эластографии эндоскопическими и интраваскулярными волоконно-оптическими зондами на данный момент являются наиболее перспективным мультимодальным вариантом на базе оптической когерентной томографии.

4. Фазовые подходы к анализу смещений, возникающих в биообъектах под воздействием деформирующей силы, являются значительно более эффективными по сравнению с амплитудными (корреляционными) в связи с характерными для оптической когерентной томографии спекл-шумами.

5. Фазовые подходы к оптической когерентной эластографии имеет важное ограничение, даже методы на основе получения и анализа распределения межкадрового изменения фазы отличаются сильной чувствительностью к объемным движениям.

6. Амплитудные подходы перспективны для организации системы оптической стабилизации и могут быть полезны для коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого объекта друг относительно друга в ситуациях, когда они взаимно жестко не зафиксированы, а также в качестве источника априорной анатомической информации для более эффективного развертывания фазы.

7. Корректная оценка величины деформирующей силы, в том числе ее отдельных составляющих (особенно, сдвигающей и направленной по нормали к сканируемому объекту) представляет собой одну из ключевых трудностей оптической когерентной эластографии даже в идеальном случае.

8. Величины эндогенных деформирующих воздействий, как правило, оцениваются с меньшей достоверностью, чем экзогенных, в реальных клинических ситуациях (суперпозиции нескольких деформирующих воздействий) достоверность вычислений существенно ниже потенциально возможной.

9. Аспекту, связанному с оценкой заведомо сложного профиля деформирующей силы, а также динамики его изменения в подавляющем большинстве работ по оптической когерентной эластографии внимание не уделяется.

10. Аспекты, связанные с использованием оптической когерентной эластографии в составе многоканальных зондов для прицельной биопсии и ротационной атерэктомии также практически не изучены.

11. Мультимодальные анатомически-корректные фантомы живых тканей являются наиболее эффективным вариантом отладки систем для оптической когерентной томографии и эластографии сменными волоконно-оптическими зондами.

1.13 Постановка задач исследования

На основе анализа результатов изучения специфики оптических методов оценки биомеханических свойств биологических тканей сформулирована цель исследования: разработка методологического, аппаратного и программного обеспечения для повышения достоверности оценки и последующего пространственного картирования механических свойств биологических тканей при медицинской интроскопии на основе оптической когерентной эластографии с использованием экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий.

Для достижения поставленной цели в работе поставлены и последовательно решаются следующие основные задачи исследования:

- формализация известных методов получения структурных и функциональных изображений в оптической когерентной томографии, учет специфики эластографии на основе оптической когерентной томографии, классификация известных технических решений для оптической когерентной эластографии со стационарным и сменным плечом образца, учет биофизических основ и медицинских реалий применения оптической когерентной эластографии и смежных методов биомедицинской диагностики с высокой степенью визуализации;

- формирование теоретических основ оптической когерентной эластографии с использованием экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий, в том числе методологии оценки и учета механического напряжения, оказываемого на исследуемую биологическую ткань или ее фантом, как функции от времени и от координаты;

- разработка и практическая реализация методов изготовления мультимодальных биомедицинских фантомов, позволяющих имитировать не только геометрию границ анатомических структур биологических тканей, их оптические и механические свойства, но также и движение физиологических жидкостей;

– разработка математической модели, совместно описывающей оптические и биомеханические процессы, происходящие в исследуемой биологической ткани при оптической когерентной эластографии. Практическая реализация и проверка адекватности разработанной математической модели;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого биообъекта друг относительно друга;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия, оказываемого на исследуемый биологический объект или его отдельную часть;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для оценки основных биомеханических характеристик в псевдостатическом режиме, а также оценки динамики изменения профиля деформирующего воздействия по времени для построения кривых напряженно-деформированного состояния;

– разработка и практическая реализация методов, технических средств и программного обеспечения для клинических применений оптической когерентной эластографии в ситуациях, когда жесткая взаимная фиксация сканирующего зонда и сканируемого биообъекта невозможна или крайне нежелательна. Многосторонний анализ полученных результатов.

ГЛАВА 2 ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ТКАНЕИМИТИРУЮЩИЕ ФАНТОМЫ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ С ЭКЗОГЕННЫМИ И ЭНДОГЕННЫМИ ДЕФОРМИРУЮЩИМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ

2.1 Построение геометрической модели исследуемого объекта

Предложен автоматизированный метод формирования геометрических моделей биологических тканей на основе поэтапного распознавания образов и кодирования найденных структур [146, 147]. Конкретная реализация этого метода (т.е. алгоритм его реализующий) представлена на рисунках 1 и 2. Рассмотрим предложенный алгоритм подробнее.

Выполнение алгоритма начинается с получения цифрового графического объекта для дальнейшего распознавания на нем анатомических структур. Таким объектом может быть результат медицинской визуализации с соизмеримым пространственным разрешением (изображение полученное методом конфокальной микроскопии, сверхвысокочастотного УЗИ, широкополосной микроскопии, фотография гистологического микропрепарата, гиперспектральный снимок хирургического разреза т.п.). На этом же этапе осуществляется получение совокупности управляющих параметров детализирующих специфику формируемой геометрической модели, в частности количество пространственных координат, размерность по ним (как для считываемого эскиза, так и для формируемой геометрической модели), тип накладываемых шумов, приоритет при комплексировании изображений и т.п.

Следующим действием является формирование фона для будущих геометрической модели или пространственных распределений отдельных оптических параметров. Фоновые изображения генерируются в соответствии с заданными типом картирования и размерностью. При этом на фон могут опционально накладываться различные помехи (шум Бернулли, Гауссов-шум,

биномиальный шум, дробовой шум, гамма-шум и т.п.). Такой подход имеет смысл, например, при моделировании спекл-структуры интерференционного сигнала, когда каждая флуктуация в параметрах поверхности становится источником вторичных сферических волн, интерференция которых и обеспечивает формирование спекл-структуры [147].



Рисунок 2.1 – Методология построения геометрической модели (начальные этапы)

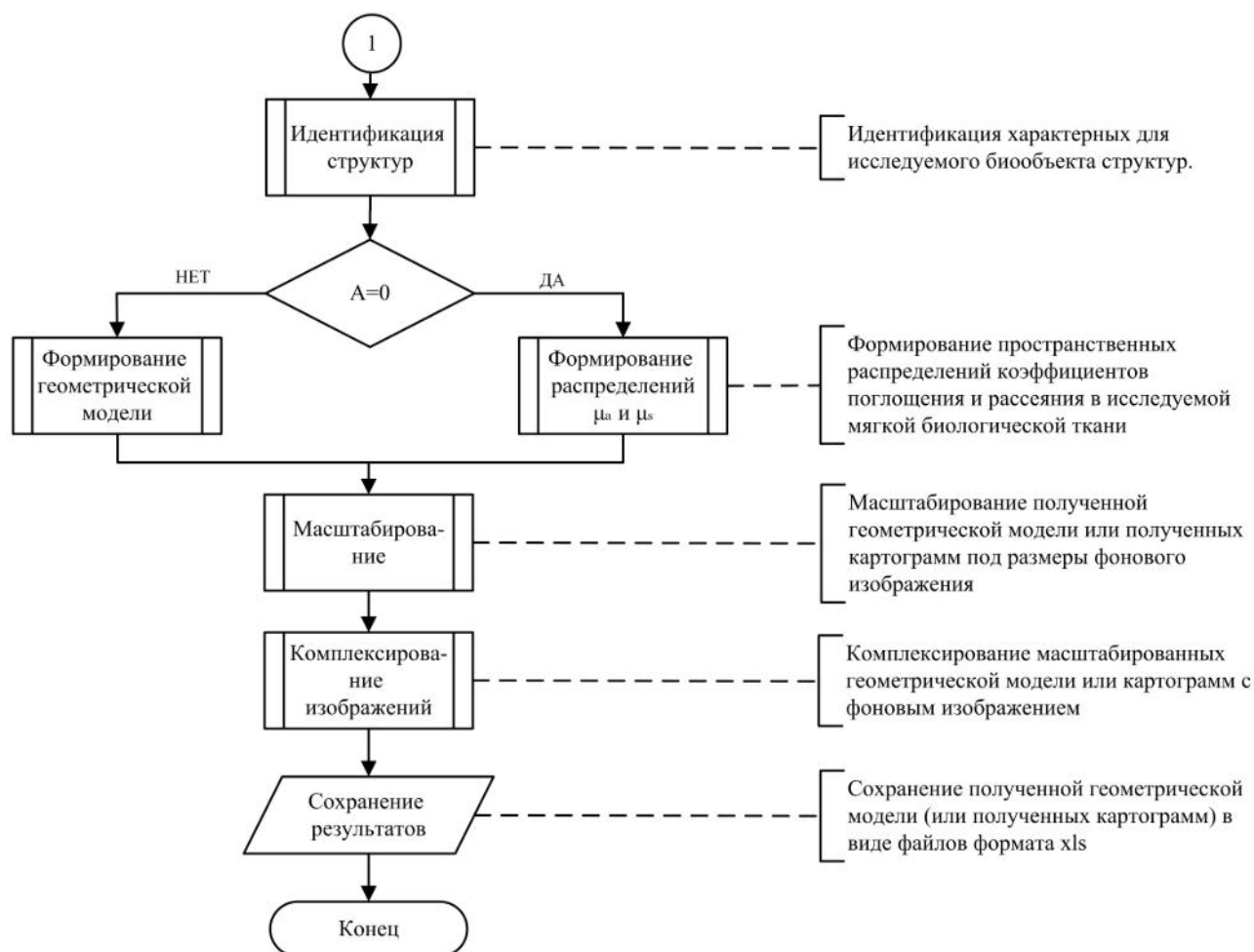


Рисунок 2.2 – Методология построения геометрической модели (заключительные этапы)

Эскизы подвергаются послойной обработке. Сформировавшиеся на эскизах протяженные зоны с равной оптической плотностью численно кодируются. Причем одному полутону в случае, когда он формирует несколько независимых протяженных зон, может соответствовать сразу несколько кодов [146, 147]. Числовые коды вручную ставятся в соответствие характерным для исследуемой биологической ткани структурам. Поскольку количество этих кодов является относительно небольшим, а список характерных структур для исследуемого биообъекта (сетчатка и зрительный нерв) известен заранее, ручная идентификация структур резко повышает достоверность моделирования и в тоже время не

является трудоемкой. Каждой структуре присваиваются табличные значения оптических параметров (таблица 1.1).

Далее в зависимости от выбранного вида и формата результатов моделирования производится генерирование массива геометрической модели (содержит локализации всех структур и ссылки на их оптические свойства), либо массивов пространственных распределений оптических параметров. Причем, в случае формирования картограмм, коэффициент рассеяния и параметр анизотропии могут быть объединены в единый массив редуцированного коэффициента рассеяния [148].

Сформированные массивы масштабируются таким образом, чтобы совпасть по размерности с фоновым изображением. Операция масштабирования производится классическим образом, т.е. посредством дублирования строк и/или столбцов массива. Производится комплексирование масштабированных массивов геометрической модели или пространственных распределений с фоном. Полученная геометрическая модель или эквивалентные ей картограммы сохраняются в формате «xls». Выполнение алгоритма завершается [146].

Представленный на рисунках 2.1 и 2.2 алгоритм был программно реализован в среде LabVIEW [149, 150]. Пример результатов его работы показан на рисунке 2.3.

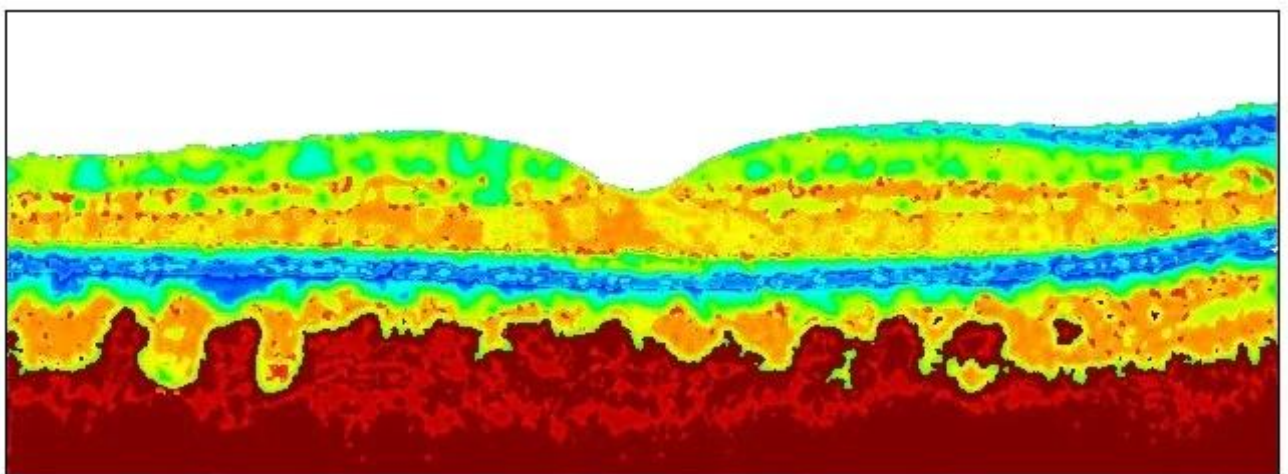


Рисунок 2.3 – Геометрическая модель сетчатки глаза, как совокупности слоистых структур со сложной геометрией границ

В качестве эскиза было использовано структурное ОКТ-изображение сетчатки глаза в норме. При обработке эскиза количество полутонов снижено до 17, что позволило описать оптическую структуру и геометрию с точностью 89 %. Шаг сетки составил 0,005 мм.

2.2 Математическое моделирование фотонного транспорта в биологических тканях

Предлагаемый подход к моделированию состоит из двух основных стадий: I) описание оптических свойств и геометрии моделируемого объекта; II) расчет траекторий пакетов фотонов. Дополнительными стадиями [146, 147] могут, например, быть: комплексирование полученных пространственных распределений фотонной плотности с геометрической моделью для оценки характеристик движения нормированного максимума фотонной плотности, формирование структурного ОКТ-изображения, переход к спектроскопическим моделям и т. п.

Геометрическая модель описывает контуры и оптические свойства (пространственные распределения коэффициентов поглощения, рассеяния, анизотропии, преломления) анатомических структур [147]. Как было указано в предыдущем пункте наиболее эффективным способ ее формирования – это распознавание уже имеющегося изображения и использование его как априорной информации [146]. Для упрощения дальнейших расчетов геометрическая модель дополнительно сегментируется на совокупность неперекрывающихся пространственных блоков по принципу однородности.

Вторая стадия для чрезмерно неоднородных участков геометрической модели ничем не отличается от классического моделирования фотонного транспорта методом статистических испытаний Монте-Карло [151–155]. Траектория каждого фотона в таком случае плохо предсказуема, и соответственно, чем больше траекторий было независимо рассчитано, тем точнее

моделирование [25–29]. Но, применительно к относительно однородным участкам для повышения вычислительной эффективности рассчитываются не все траектории а только опорные, с последующим восстановлением недостающих траекторий на основе принципа самоподобия (Рисунок 2.4).

Длина свободного пробега фотона, L , вычисляется с использованием псевдослучайного числа ξ по следующей формуле [3]:

$$L = -l_{ph} \ln(1 - \xi), \quad (2.1)$$

где l_{ph} – транспортная длина свободного пробега фотона, соответственно равная:

$$l_{ph} = [\mu_a(x, y, z) + \mu'_s(x, y, z)]^{-1},$$

где $\mu_a(x, y, z)$ и $\mu'_s(x, y, z)$ – коэффициент поглощения и коэффициент рассеяния (штрих справа сверху от символа в данном случае означает редуцированную форму), соответственно.

Вероятность акта поглощения, p_a , для известного фотона в известной точке моделируемого объекта вычисляется следующим образом [27, 152]:

$$p_a = p_s - 1 = \frac{\mu_s(x, y, z)}{\mu_a(x, y, z) + \mu_s(x, y, z)},$$

где p_s – вероятность акта рассеяния.

Закон Бугера-Ламберта-Бера используется для описания поведения фотона в случае акта поглощения. В соответствии с этим законом энергия фотона экспоненциально уменьшается следующим образом [25–27]:

$$W_{i+1} = W_i \cdot e^{-\mu_a(x, y, z)L}, \quad (2.2)$$

где W_i и W_{i+1} – «статистический вес» фотона до и после акта поглощения.

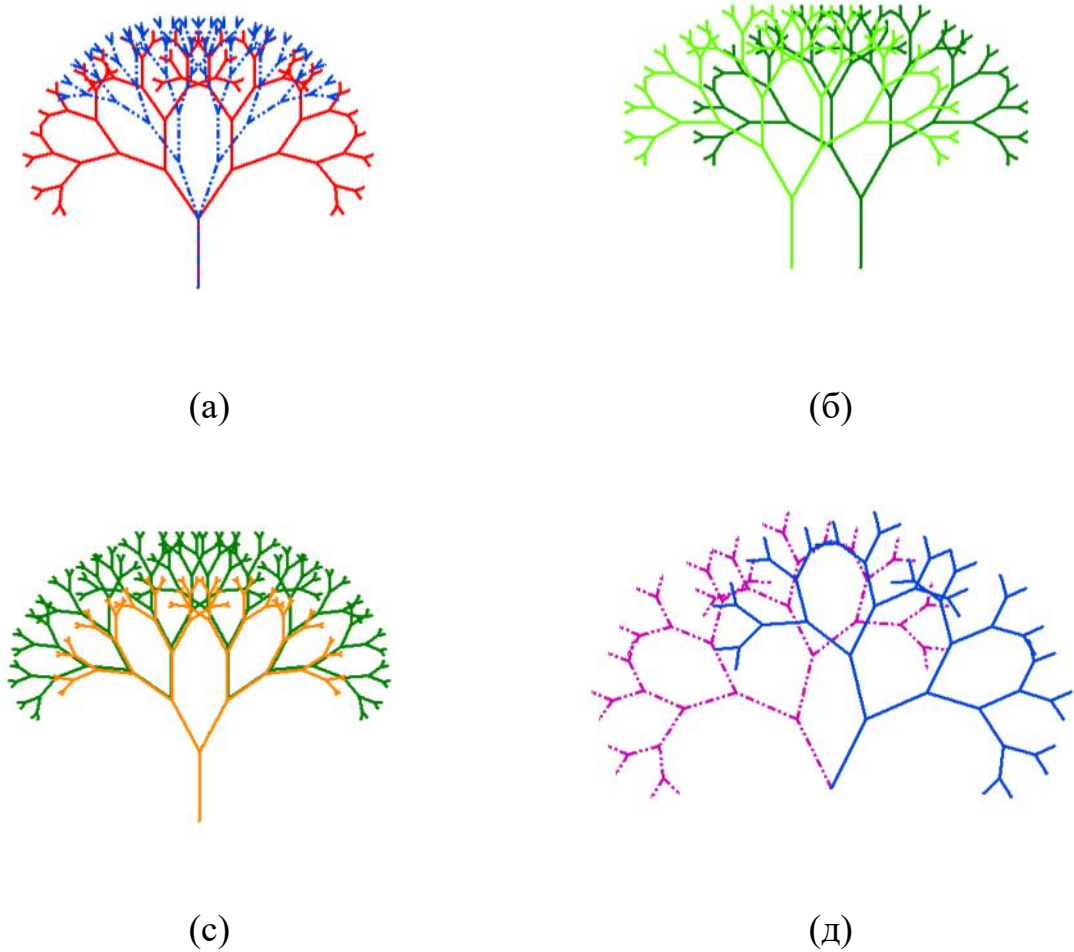


Рисунок 2.4 – Обоснование целесообразности использования древовидных фракталов для описания пакетов фотонов при: а) сужении сканирующего пучка; б) аксиальном смещении сканера; в) повторном сканировании; г) малоугловом растровом сканировании

В качестве альтернативы закону Бугера-Ламберта-Бера допустимо использование предположения о дискретном (при каждой акте поглощения на одну и ту же величину ΔW) характере уменьшения энергии фотона:

$$\Delta W = W \frac{\mu_a(x, y, z)}{\mu_a(x, y, z) + \mu_s(x, y, z)}. \quad (2.3)$$

В случае акта рассеяния фотон изменяет направление [28, 151–153] своего движения следующим образом:

$$\begin{cases} u'_x = \frac{\sin \theta (u_x u_z \cos \varphi - u_y \sin \varphi)}{\sqrt{1 - u_z^2}} + u_x \cos \theta \\ u'_y = \frac{\sin \theta (u_y u_z \cos \varphi - u_x \sin \varphi)}{\sqrt{1 - u_z^2}} + u_y \cos \theta, \\ u'_z = -\sqrt{1 - u_z^2} \sin \theta \cos \varphi + u_z \cos \theta \end{cases} \quad (2.4)$$

где φ и Θ – полярный и азимутальный углы, соответственно равные:

$$\phi = 2\pi\xi$$

и

$$p(\cos \theta) = \frac{1 - g^2}{2(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}},$$

где g – средний косинус угла рассеяния (параметр, характеризующий анизотропию рассеяния).

Акт преломления описывается с использованием формулы Френеля [152]:

$$R = \frac{1}{2} \left(\frac{\sin^2(\alpha_i - \alpha_t)}{\sin^2(\alpha_i + \alpha_t)} + \frac{\tan^2(\alpha_i - \alpha_t)}{\tan^2(\alpha_i + \alpha_t)} \right), \quad (2.5)$$

где α_i и α_t – углы падения и преломления, соответственно.

Поскольку свободный пробег фотона между актами взаимодействия с математической точки зрения представляет собой вектор, для удобства построения фрактального дерева (например, варианта дерева Пифагора) запишем его в комплексной форме и используем формулу Эйлера для связи комплексной экспоненты с тригонометрическими функциями [154]:

$$e^{\theta(u_x i + u_y j + u_z k)} = \cos \theta + (u_x i + u_y j + u_z k) \sin \theta,$$

, где $(u_x i, u_y j, u_z k)$ – единичный вектор. При таком подходе «самоподобие» векторов можно организовать посредством их дублирования, смещения и вращения (рисунок 2.5).

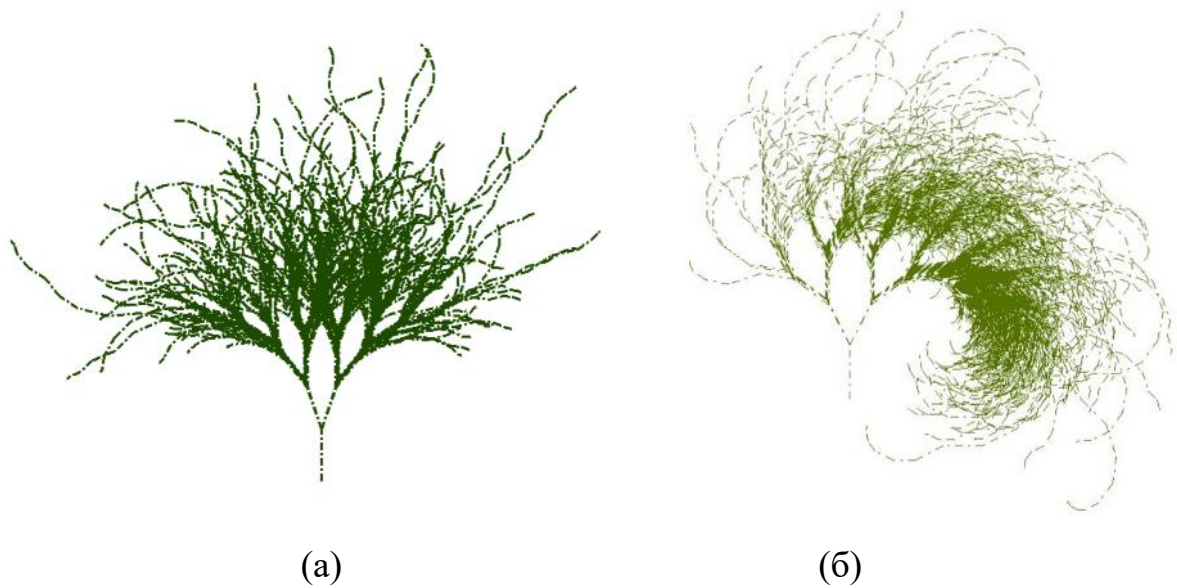


Рисунок 2.5 – Выполненные в виде фракталов пакеты фотонов в однородном: а) протяженном неперекрывающемся пространственном блоке; б) несимметричном блоке

Построение ветвей фрактального дерева (рисунок 2.5) строго подчиняется принципу коммутативности комплексных чисел и в основном сведено к одной из наиболее вычислительно эффективных операций умножения вектора на число. К тому же использование различных вариантов дерева Пифагора является общепризнанным подходом к математическому моделированию в биофизике и биомедицине, например при численном описании бронхиального дерева, оценке вариантов ветвления кровеносных сосудов, изучении особенностей анатомического строения коралловых полипов и т. п.

Для оценки эффективности предложенного подхода к моделированию фотонного транспорта была проведена серия компьютерных и физических экспериментов [154, 155]. Компьютерная модель была реализована в среде «National Instruments LabVIEW («Emerson Electric Co.», США) без использования дополнительных наборов инструментов [156]. Пример вычисленного на основе авторской модели пространственного распределения фотонной плотности в центральном сечении однородного объекта [157, 158] показан на рисунке 2.6. В качестве вычислительного модуля использован ноутбук «Acer Nitro 5» на базе

процессора «Intel i9-12900H» с тактовой частотой до 5 ГГц, 16 Гб оперативной (DDR4) и 12 Гб видеопамяти («GeForce RTX 3060»).

Затраты машинного времени на получение вышеуказанного распределения (рисунок 2.6) составили ≈ 16.3 секунды, при этом использовалось 25 тысяч пакетов по 100 фотонов. Фантом с геометрической точки зрения представлял собой сляб длиной 5 см, шириной 2.5 см и толщиной 2.25 см. Коэффициент поглощения составлял 0.008 мм^{-1} , а редуцированный коэффициент рассеяния был соответственно равен 0.6 мм^{-1} .

Для оценки уровня достоверности [159] результатом математического моделирования была разработана и изготовлена натурная модель [146, 154] с точно такими же геометрией и оптическими свойствами. Натурная модель представляла собой стабильный фантом из ювелирной эпоксидной смолы («Craft Crystal Resin», Словения). В качестве поглощающих и рассеивающих добавок, соответственно, использовались порошковые металлы, а также мелкодисперсный диоксид титана.

Достоверность результатов моделирования была подтверждена посредством сравнения расчетных и реальных уровней фотонной плотности для совокупности точек на границах исследуемого объекта. При этом для сбора экспериментальных кривых был использован спектрометр «Aurora 4000» («CNI», Китай). Серия сравнительных экспериментов показала, что уровень достоверности моделирования в среднем составляет 96%. Режим работы источника излучения (модуляционный, импульсный, непрерывный), временные задержки и накопительный эффект были учтены [155]. Так же была сделана поправка, связанная с использованием относительных единиц [146].

Пример рассчитанного с помощью авторской модели пространственного распределения фотонной плотности для неоднородного объекта (поглощающая неоднородность) приведен на рисунке 2.7.

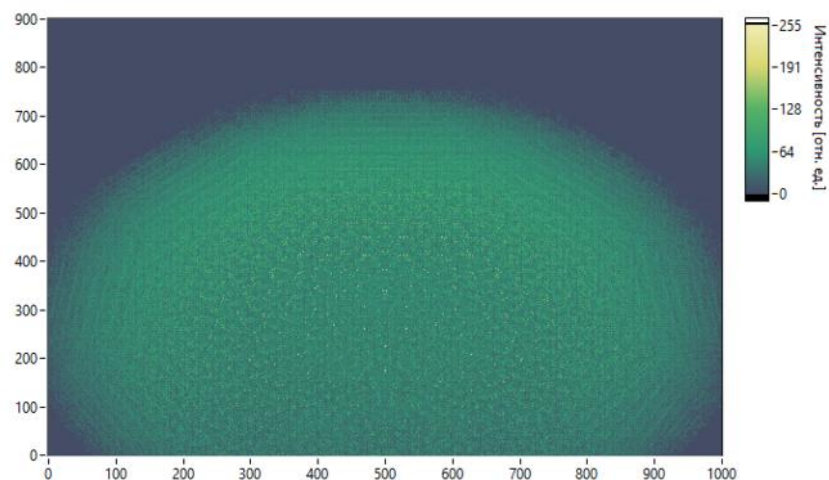
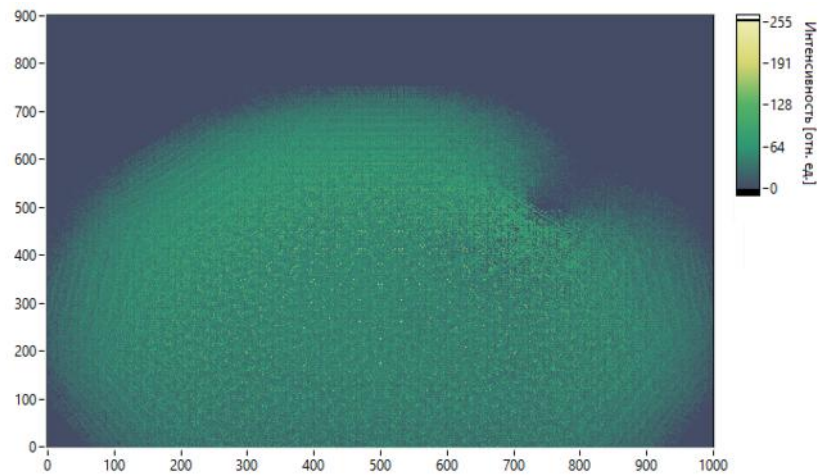


Рисунок 2.6 – Пространственное распределение фотонной плотности в однородном слябе

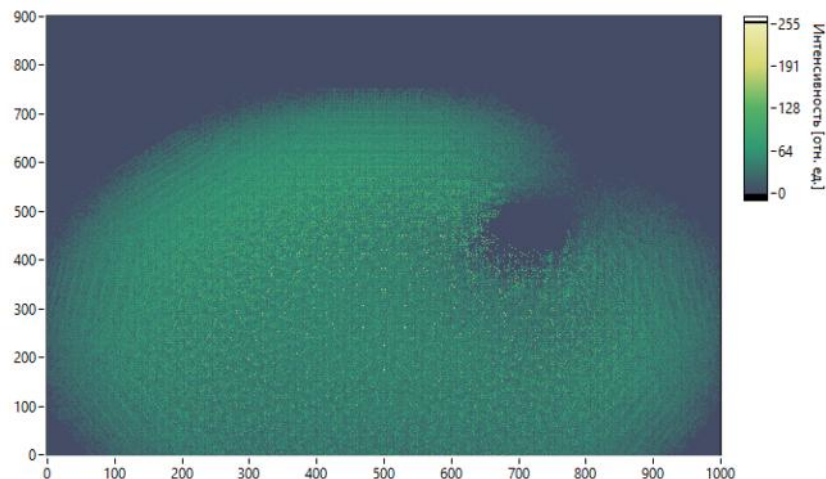
Коэффициент поглощения неоднородности составляет 0.024 мм^{-1} (в три раза выше, чем у однородной части), с точки зрения коэффициента рассеяния она ничем не отличается от остальной (однородной) части фантома. Резкая разница между распределениями фотонной плотности на рисунках 2.7 и 2.8 в значительной мере объясняется более быстрым убыванием энергии фотонов в области поглощающей неоднородности [155], что укоротило их траектории в окрестности этой неоднородности. Для сравнения на рисунке 2.8 показаны пространственные распределения фотонной плотности в неоднородном объекте с рассеивающей неоднородностью. Редуцированный коэффициент рассеяния неоднородной части также выбран втрое превышающим соответствующий показатель однородной части (1.8 мм^{-1} против 0.6 мм^{-1}). В этом случае (рисунок 5) в основном произошло уменьшение средней длины свободного пробега фотона [154] в области рассеивающей неоднородности, что удлинило траектории фотонов в окрестности этой неоднородности.

Затраты машинного времени на моделирование неоднородных случаев (рисунки 2.7 и 2.8) превысили аналогичные затраты в однородном случае, и соответственно составили ≈ 16.7 и ≈ 17.5 секунды. Разница в результатах при идентичном вычислительном модуле и количестве моделируемых фотонов

связана с бóльшим количеством сегментов в геометрической модели и более сложным контуром их границ, что соответственно усложнило формирование ветвей фракталов в виде деревьев Пифагора. Тем не менее, даже 17.5 секунд – это чуть более чем на 35% быстрее, чем тоже самое программное обеспечение в классическом случае, т.е. с отключенным режимом повышения производительности вычислений за счет использования принципа самоподобия.

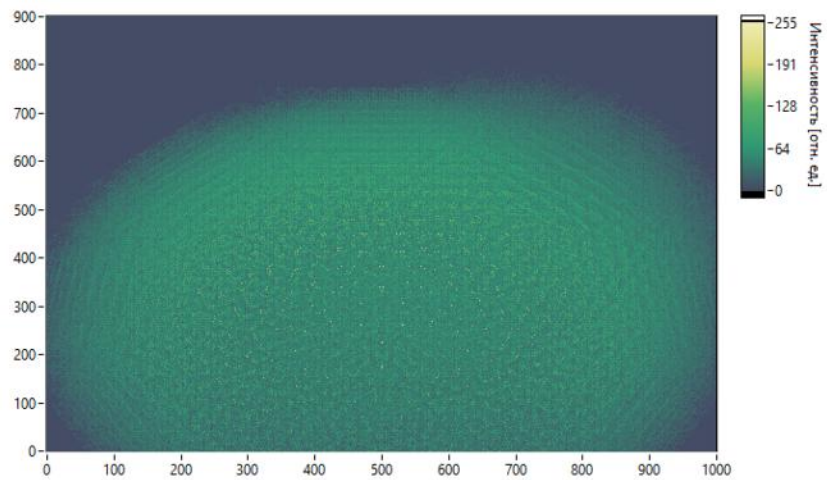


(a)

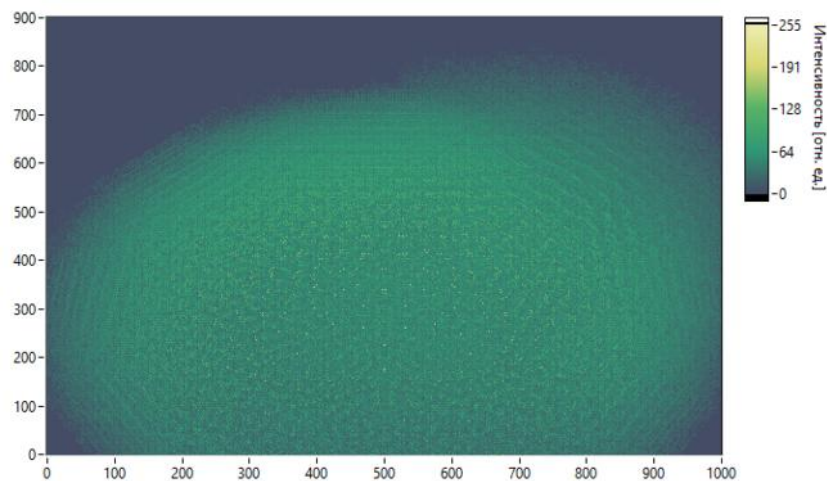


(б)

Рисунок 2.7 – Пространственное распределение фотонной плотности в слябе с одной сферической поглощающей неоднородностью. Ее диаметр для первого (а) и второго (б) случаев – 3 мм и 6мм, соответственно



(a)



(б)

Рисунок 2.8 – Пространственное распределение фотонной плотности в неоднородном слябе. Неоднородность является рассеивающей и имеет диаметр 3 мм в (а) и 6 мм (б)

Таким образом, был разработан вычислительно эффективный подход к численному описанию фотонного транспорта в сильно рассеивающих средах на основе метода статистических испытаний Монте-Карло и характерного для фракталов принципа самоподобия. Предложенная модель позволяет ускорить процесс численного моделирования пространственных распределений фотонной плотности в биологических тканях без существенных потерь в достоверности

получаемых результатов. Сравнение результатов математического моделирования с результатами натуральных экспериментов [146, 154] показало, что достоверность результатов численных расчетов по предложенной методике в среднем составляет 96%. В рассмотренных случаях, когда моделировались распределения фотонной плотности в однородном слябе, а также в том же слябе с одной относительно крупной поглощающей и рассеивающей неоднородностью удалось добиться 35% снижения затрат машинного времени.

Разработанная модель может быть полезна для совместного использования с результатами физических экспериментов, например, в задачах выявления закономерностей связывающих, изменения в оптических свойствах исследуемого биообъекта с характеристиками оказанного на него деформирующего воздействия [157].

2.3 Моделирование процесса формирования интерференционных сигналов при ОКТ

Моделирование интерференционного ОКТ-сигнала для система работающих в частотной области осуществляется следующим образом [27, 160]:

$$I_D(k) = |S(k) + R(k)|^2 - |S(k) - R(k)|^2, \quad (2.6)$$

где $I_D(k)$ – интенсивность интерференционного сигнала на ПЗС-матрице системы для ОКТ в частотной области; $S(k)$ – сигнал плеча образца интерферометра Майкельсона; $R(k)$ – сигнал опорного плеча интерферометра [146].

При этом интерферирующие сигналы плеча образца и опорного плеча интерферометра Майкельсона (основа ОКТ-системы), соответственно вычисляют как [25–27]:

$$S(k) = \sqrt{G(k)} \sum_{n=1}^N \sqrt{R_n} e^{i(2kl_n)},$$

где k – волновое число; N – общее количество использованных при моделировании пакетов фотонов; l_n и R_n – дистанция, пройденная n -ым пакетом

фотонов и статистический вес этого пакета, соответственно; $G(k)$ – Гауссов профиль спектра использованного источника низкокогерентного излучения (чаще всего СЛД), соответственно равный [28]:

$$R(k) = \sqrt{aG(k)},$$

где α – коэффициент, масштабирующий общую мощность излучения в плечах интерферометра.

Спекл-паттеры на структурных ОКТ-изображениях удобнее всего независимо сгенерировать и аддитивно наложить на уже имеющийся результат моделирования [25–28].

При моделировании интерференционного ОКТ-сигнала для систем, работающих во временной области интенсивность излучения, принимаемая детектором описывается следующей формулой [151–153]:

$$I(z) = I_0 \sum_{i=1}^N \sqrt{W} \exp\left(-\left(\frac{2z - L_i}{l_c}\right)^2\right) \cos\left(\frac{2\pi}{\lambda}(2z - L_i)\right), \quad (2.7)$$

где $I(z)$ – интенсивность излучения на балансном фотодетекторе ОКТ-системы, работающей во временной области; W и L_i – статистический вес и оптический путь фотонного пакета, соответственно; λ – длина волны источника низкокогерентного излучения (чаще всего СЛД); I_0 – поправочный коэффициент для учета aberrаций оптической системы; z – оптический путь, пройденный опорным пучком фотонов; l_c – длина когерентности, соответственно равная [27, 39]:

$$l_c = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda^2}{\Delta\lambda},$$

где $\Delta\lambda$ – полная ширина Гауссова профиль спектра использованного источника низкокогерентного излучения на полувысоте.

Важно отметить, что в ряде случаев (например, при необходимости учета спекл-структуры) в качестве альтернативы формуле (2.7) вычисления производятся с использованием следующего уравнения:

$$I_{ij} = \begin{cases} \sqrt{W} \exp\left(-\left(\frac{2z - L_i}{l_c}\right)^2\right) \cos\left(\frac{2\pi(2z - L_i)}{\lambda}\right) & \text{если } u_z > \theta; r < d; |2z - L_i| < l_c, \\ 0, & \text{иначе} \end{cases} \quad (2.8)$$

где i и j – индексы А-скана и пикселя в его составе, соответственно; d и θ – радиус и числовая апертура балансного фотодетектора, соответственно.

Множитель под знаком косинуса используется для моделирования спекл-структуры интерференционного сигнала. В случае отсутствия необходимости учета спекл-структуры, этот множитель может быть заменен единицей. Условие в формуле 2.1 необходимо исключительно для экономного использования ресурсов электронной вычислительной машины (ЭВМ) с целью ускорения процесса моделирования [146].

Вышеуказанный процесс моделирования, в целом, представлен на рисунке 2.9. Первым действием является ввод исходных данных. Это действие предусматривает загрузку файла геометрической модели или файлов пространственных распределений оптических характеристик исследуемой мягкой биологической ткани, а также выбор типа источника фотонов, его начального положения и направления движения, количества пакетов фотонов, количество фотонов в каждом пакете и т.п. Разработанный алгоритм позволяет использовать на выбор пользователя следующие типы источников фотонов: простейший точечный источник излучения, Гауссов пучок излучения и коллимированный Гауссов пучок излучения [25–29, 161].

В случае использования простейшего точечного источника излучения его местоположение итеративно пересчитывается с использованием следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} x_i = x_0 + A_i \cdot d_i \\ y_i = y_0 \\ z_i = z_0 \end{cases},$$

где x_0, y_0, z_0 , а также x_i, y_i, z_i – координаты начального и текущего местоположения источника излучения, соответственно; A_i и d_i – номер моделируемого А-скана и усредненное (за исключением первого и последнего А-сканов) расстояние между ним и соседними А-сканами.

При использовании Гауссова пучка излучения начальное положение пакета фотонов рассчитывается в соответствии с формулой:

$$x_i = \frac{w_0}{\sqrt{2}} \sqrt{-\ln(\xi)} \cdot \cos \phi_a + A_i \cdot d,$$

где w_0 – радиус пучка; ϕ_a – азимутальный угол, вычисляемый с помощью псевдослучайного числа ξ :

$$\phi_a = 2 \cdot \pi \cdot \xi.$$

И наконец, при использовании сфокусированного на определенной глубине внутри исследуемой мягкой биологической ткани коллимированного Гауссова пучка излучения, его начальное положение вычисляется как [146, 157]:

$$u_x = \frac{-x}{\sqrt{r^2 + z_f^2}},$$

$$u_y = \frac{-y}{\sqrt{r^2 + z_f^2}},$$

$$u_z = \frac{z_f}{\sqrt{r^2 + z_f^2}},$$

где u_x, u_y, u_z – начальные значения направляющих косинусов; z_f – глубина на которой сфокусирован Гауссов пучок излучения.

Открываются циклы обработки пакетов фотонов, соответствующих отдельным А-сканам и отдельным фотонов каждого такого пакета [28-30]. Для каждого фотона по формулам (2.1) и (2.4), соответственно вычисляются длина свободного пробега и направление движения. Далее проверяется условие вылета фотона за пределы сегмента геометрической модели:

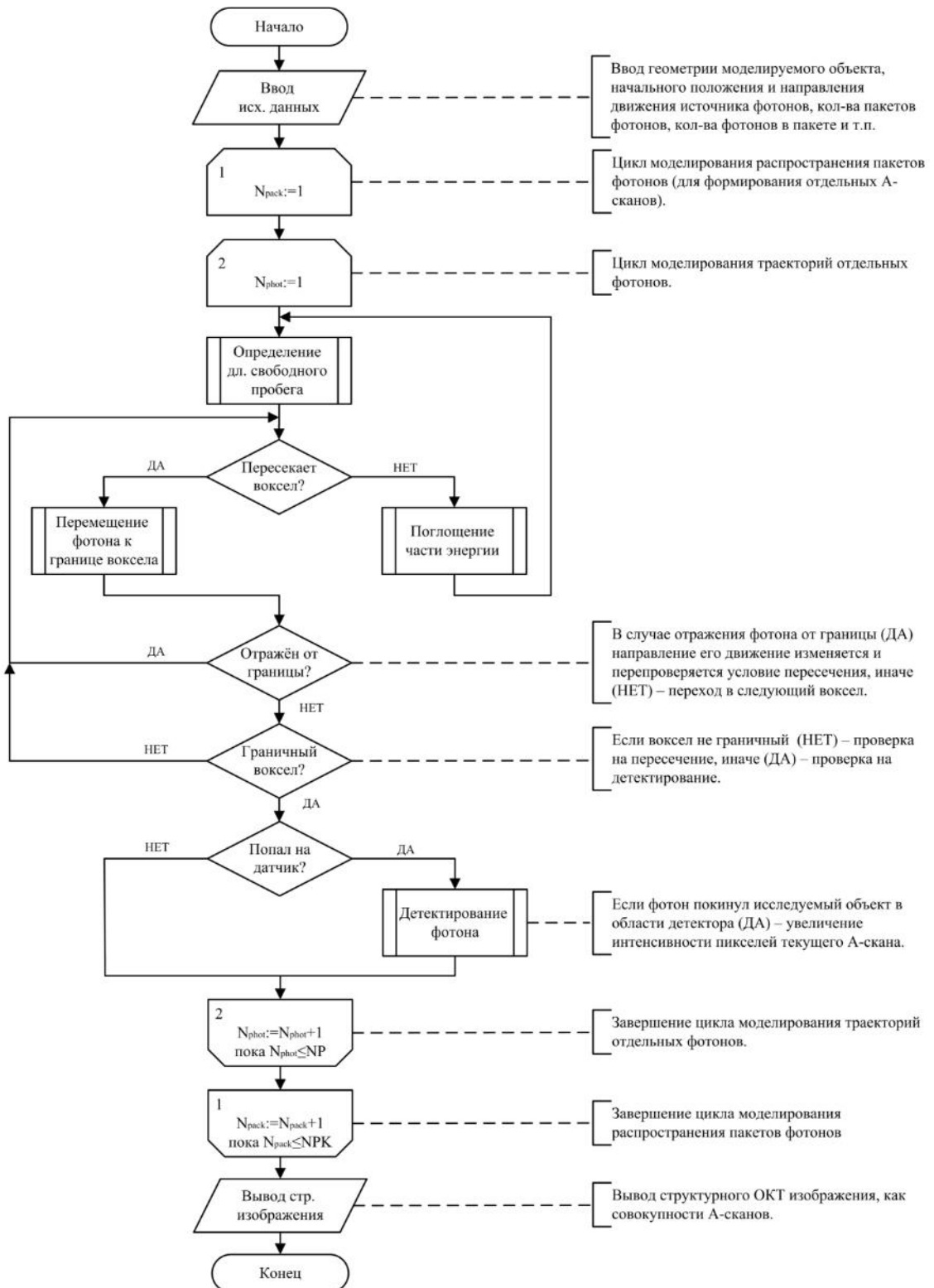


Рисунок 2.9 – Предложенный метод моделирование процесса формирования интерференционного ОКТ-сигнала

$$db_x = \begin{cases} \frac{y + d_y - y_c}{u_y} & \text{если } u_y > 0 \\ \frac{y - y_c}{u_y} & \text{если } u_y < 0 \end{cases},$$

$$db_y = \begin{cases} \frac{y + d_y - y_c}{u_y} & \text{если } u_y > 0 \\ \frac{y - y_c}{u_y} & \text{если } u_y < 0 \end{cases},$$

$$db_z = \begin{cases} \frac{z + d_z - z_c}{u_z} & \text{если } u_z > 0 \\ \frac{z - z_c}{u_z} & \text{если } u_z < 0 \end{cases},$$

где x_c, y_c, z_c – новые координаты фотона, db_x, db_y, db_z – проекции кратчайшего расстояния до границы сегмента в точке d_x, d_y, d_z .

В ситуации наличия дифференциала между показателями преломления сегмента из которого движется фотон и сегмента в который он попадает траектория может быть скорректирована с использованием формулы (2.5).

Действия повторяются итерационно. Но, на протяжении всей своей траектории движения каждый фотон теряет энергию (формулы 2.2 и 2.3). Такой подход позволяет ограничить количество актов взаимодействия на траекториях движения фотонов, а также исключить из рассмотрения фотоны, траектории движения имеют низкую вероятность попадания на балансный фотодетектор или ПЗС-матрицу.

В ситуациях, когда фотон все же попадает на детектор с использованием формулы 2.4 (для ОКТ-систем работающих в частотной области) или формулы 2.8 (для ОКТ-систем работающих во временной области) производится формирование интерференционного сигнала

Среда LabVIEW использовалась для практической реализации разработанной модели [161, 162]. Возможности разработанного программного

обеспечения по описанию движения сканирующего пучка излучения [163, 164] для нужд ОКТ и ОКЭ показаны на рисунке 2.10. В частности рисунок демонстрирует возможности, считающегося довольно эффективным, малоуглового растрового сканирования в плече образца [47].

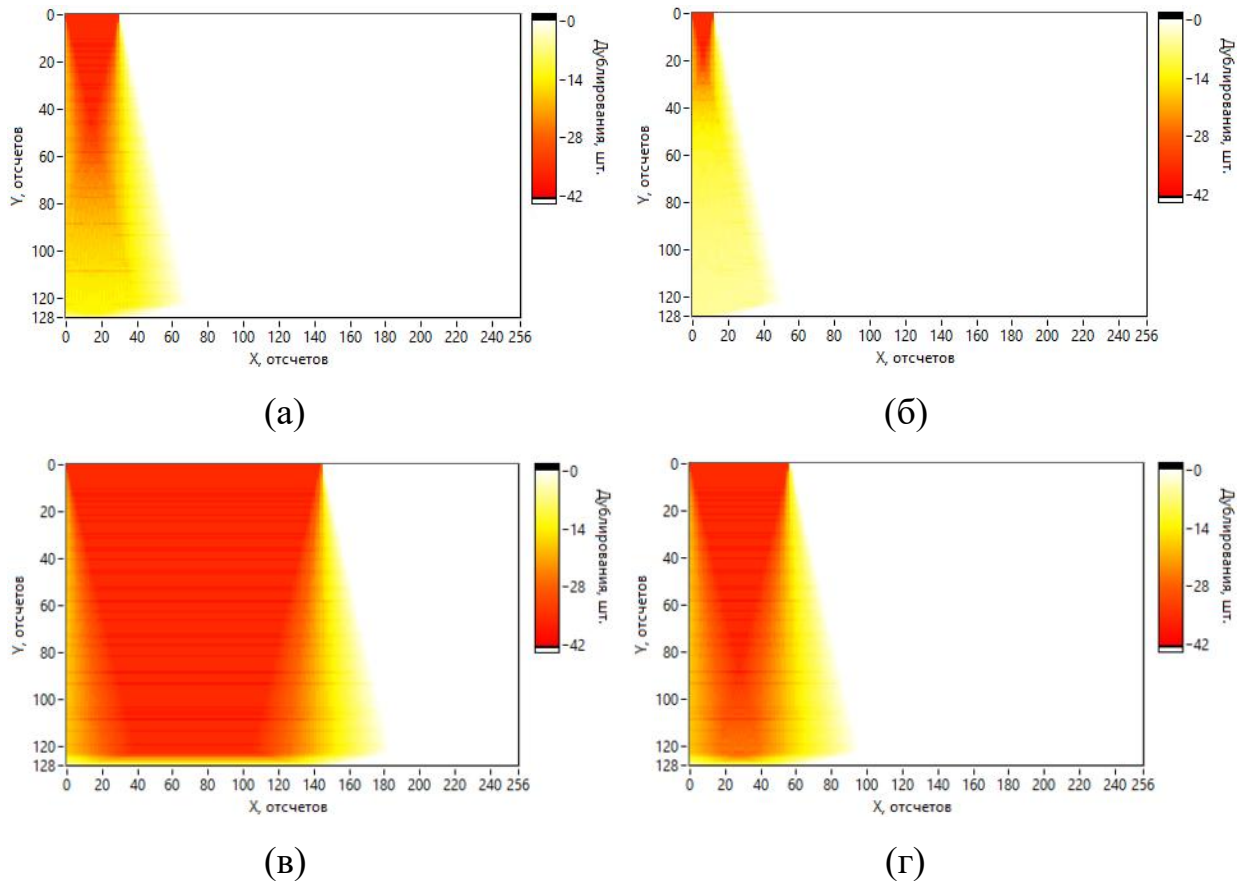
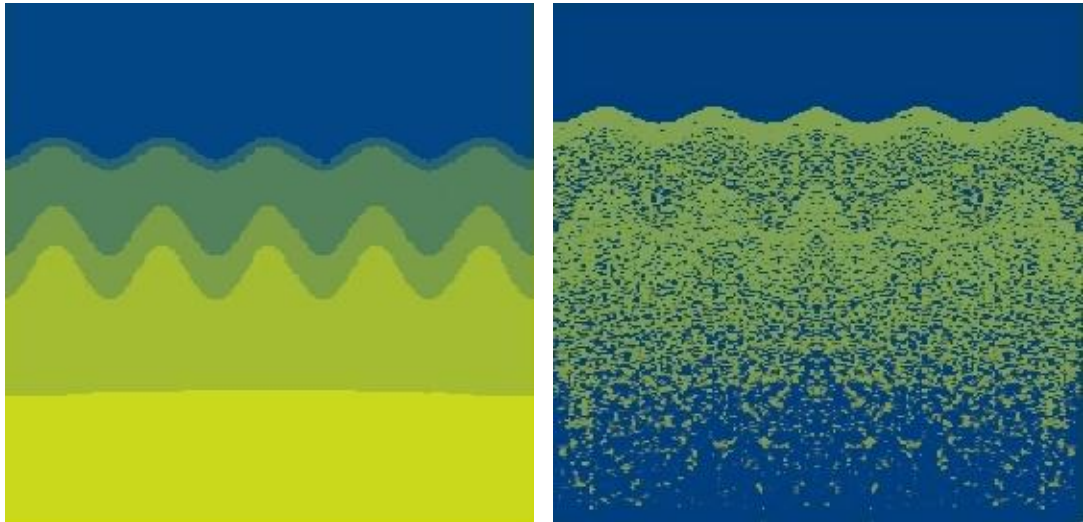


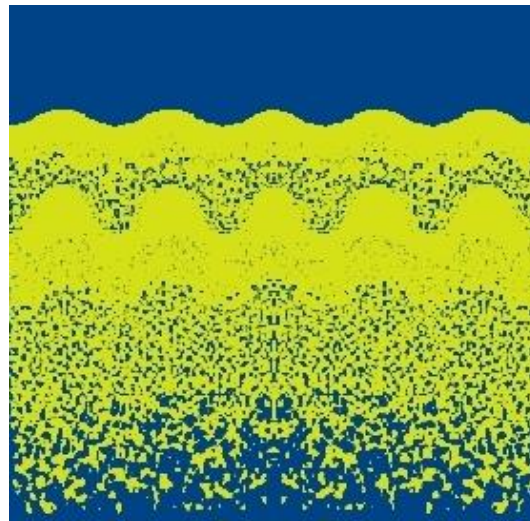
Рисунок 2.10 – Эксперименты по оптимизации режимов малоуглового растрового сканирования. Исходные данные: сканируемый сектор – 35° , шаг сканера – 1°

Эффективность непосредственно моделирования В-сканов наглядно демонстрируется на рисунке 2.11. Моделировалось сканирование верхних слоев кожных покровов человека ОКТ-системой на основе СЛД с центральной длиной волны в 1300 нм. Имитировался сбор 180 А-сканов, при этом длина когерентности Пространственная ширина производимого интерферометром поля автокорреляции составила 14.5 микрон [146].



(a)

(б)



(в)

Рисунок 2.11 – ОКТ верхних слоев кожи человека: геометрическая модель (а), идеальный вариант имитации В-скана (б), имитация реалистичного В-скана со статистически значимым спел-шумом (в). Аксиальные и латеральные размеры изображений: 2x2 мм.

2.4 Моделирование гидродинамики в мягких биологических тканях

Упрощенная блок-схема алгоритма моделирования влияния кровотока в сосудах проходящих под разными углами сквозь плоскость ОКТ-сканирования на получаемый при этом интерференционный сигнал представлена на рисунке 2.12. Рассмотрим ее подробнее [165, 166].

Работа алгоритма начинается с получения исходных данных, таких как содержащая совокупность вручную идентифицированных сегментов геометрическая модель исследуемого объекта (в виде одного файла или в виде совокупностей пространственных распределений базовых оптических свойств моделируемого объекта), а также набор пользовательских инструкций описывающих количество моделируемых потоков, процентные доли плазмы крови и эритроцитов в них, необходимую форму профилей вышеуказанных потоков (Гауссов, пробкообразный и т.п.) и характеристики ее изменения.

Далее сегмент геометрической модели, соответствующий внутрисосудистому пространству вручную соотносится с моделируемым потоком крови [167, 168]. Это действие выполняется на случай моделирования сразу нескольких потоков крови сквозь плоскость ОКТ-сканирования.

Осуществляется формирование профилей заданных потоков биологических жидкостей с опорой на их среднюю скорость и дисперсию. Любой ламинарный профиль формируется на основе нормального распределения скоростей, а любой турбулентный – на основе инвертированного бета-распределения (рисунок 4.13а). Сформированный профиль для придания ему большей реалистичности корректируется посредством нанесения шумов [169, 170], таких как белый шум, гамма-шум, шум на основе распределения Пуассона, биномиальный шум, шум Бернулли и т. п. (рисунок 4.13б)

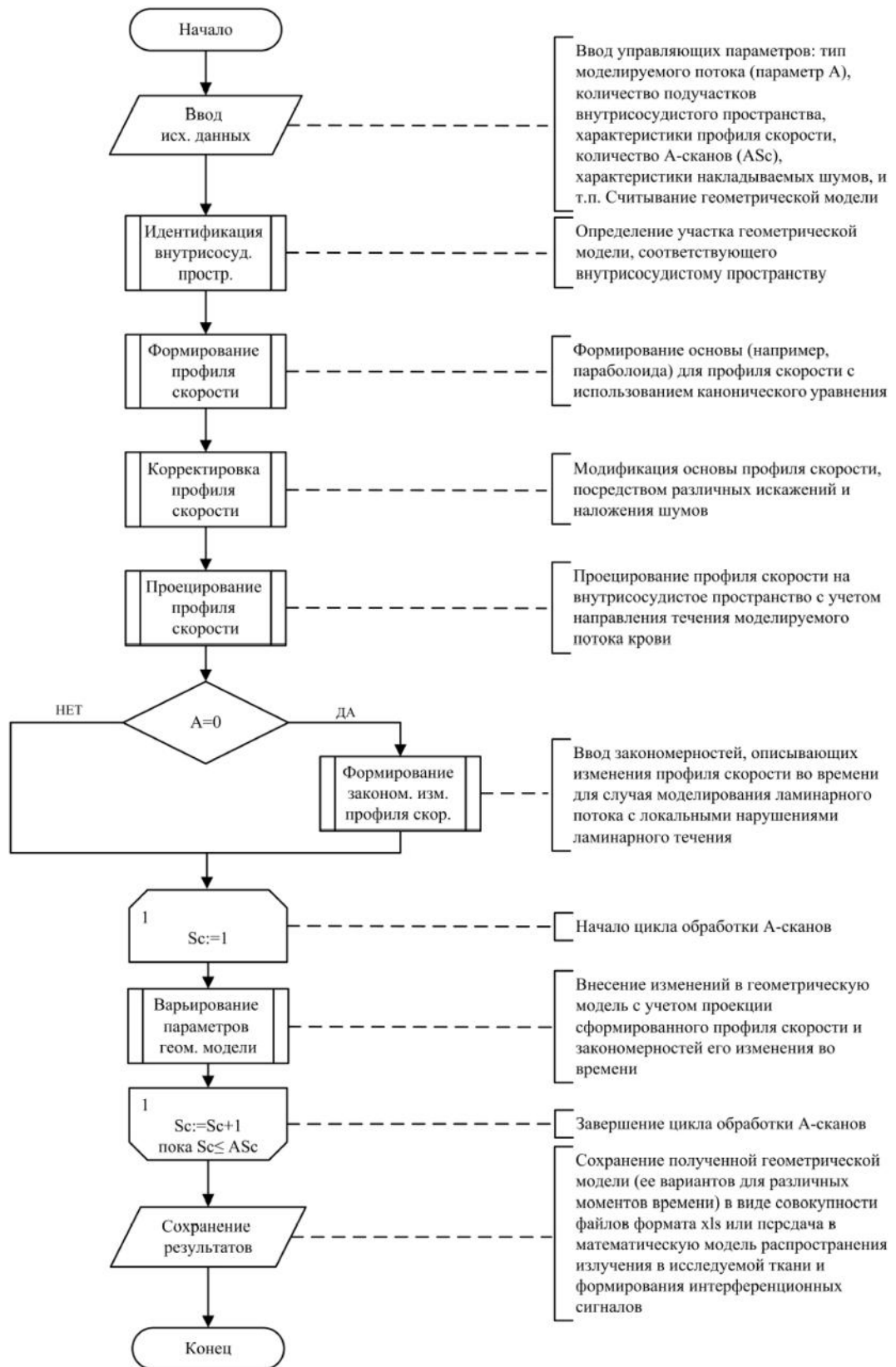
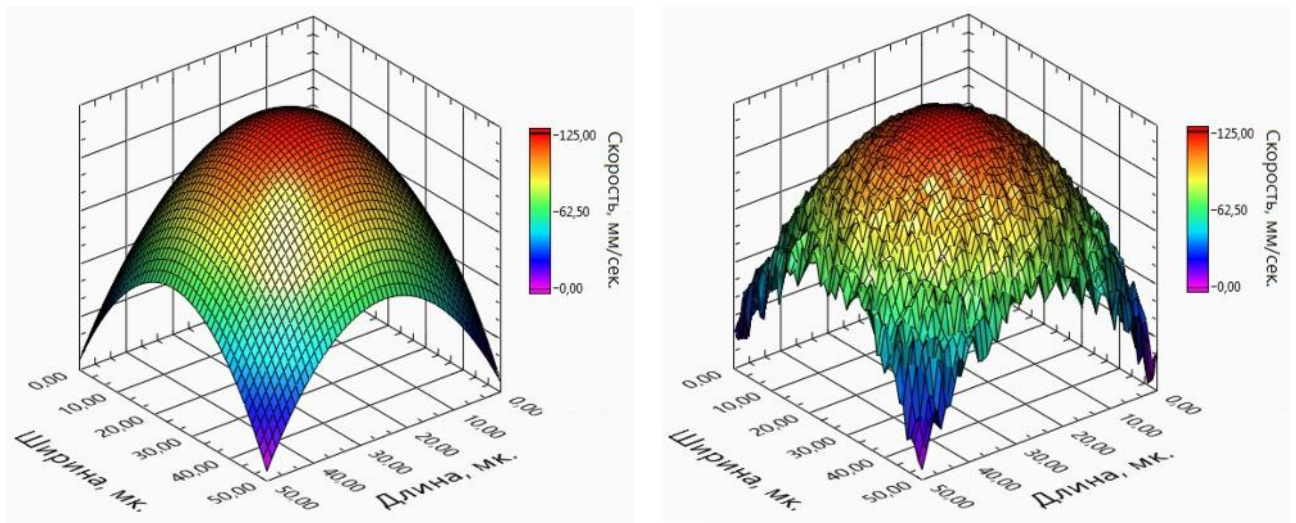


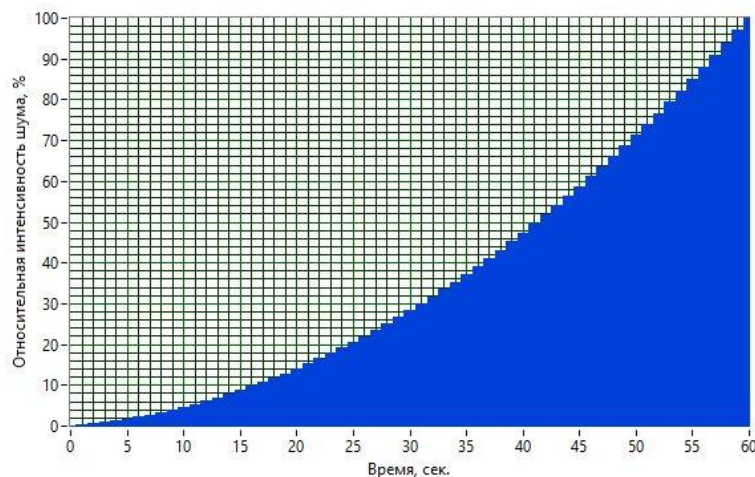
Рисунок 2.12 – Основные этапы алгоритма моделирования потоков биологических жидкостей сквозь плоскость ОКТ-сканирования

Далее осуществляется поворот каждого сформированного профиля для соответствия заданному направлению кровотока. Это действие подчеркивает тот, факт, что моделируемые потоки, как правило, не расположены под углом 90° к плоскости ОКТ-сканирования. Каждый видоизмененный профиль масштабируется на соответствующую область внутрисосудистого пространства посредством операций экстра- и интерполяции. После завершения этого действия профили потоков (или потока, если моделируется только один) биологических жидкостей сформированы для статического случая.



(a)

(б)



(в)

Рисунок 2.13 – Форма профиля формируемого потока в начале (а) и в конце (б) моделируемого временного интервала. Послужившая причиной изменения формы профиля закономерность возрастания уровня шума (в)

Следующим действием является придание сформированным профилям динамики. Эта стадия осуществляется на основе ранее полученных (этап ввода управляющих параметров) инструкций. При этом зависимости следующих видов: линейные, экспоненциальные, суносуидальные, произвольные, а также в форме чирпа – используются для описания процесса затухания или нарастания средней скорости и дисперсии соответствующего профиля (рисунок 4.13в).

Наконец, вместо одной геометрической модели формируется совокупность геометрических моделей, каждая из которых содержит относительно неподвижную часть и области внутрисосудистого пространства. При этом переход от скоростей потоков биологических жидкостей [167, 168] к оптическим характеристикам осуществляется посредством известных величин коэффициентов поглощения, рассеяния, анизотропии, преломления для плазмы крови и эритроцитов. То есть поток биологической жидкости моделируется как флуктуации эритроцитов и плазмы крови во внутрисосудистом пространстве, причем скорость этих флуктуаций переменна не только по пространству (образует соответствующий профиль), но и по времени (профиль динамичен). Совокупность связанных геометрических моделей сохраняется для дальнейшего использования и выполнение алгоритма на этом завершается [166].

Вышеописанный алгоритм был реализован в среде «LabVIEW» и может функционировать самостоятельно [171], но все же совместим с другими программными модулями.

Поскольку поток крови (особенно пульсирующей) – это эндогенное деформирующее воздействие. Вышеописанный алгоритм пригоден не только для нужд ОКТ, но и ОКЭ. Моделирование экзогенного деформирующее воздействие осуществляется схожим образом, с той лишь разницей что все сегменты геометрической модели считаются движущимися (смещающимися). Следовательно, специфичные профили движения формируются для каждого из этих сегментов (анатомических структур) и вся геометрическая модель переменна как по пространству, так и по времени.

2.5 Объединение разработанных математических моделей для комплексного описания процессов, происходящих при оптической когерентной томографии и эластографии

Все программные продукты, реализующие описанные в предыдущих пунктах математические модели, созданы с использованием среды LabVIEW, что обеспечивает их легкую интеграцию в единый программный комплекс, как совокупности виртуальных приборов [172, 173].

Предложенный оригинальный подход к моделированию распространения низкокогерентного излучения ближнего ИК-диапазона с учетом сложной геометрии исследуемых биообъектов, а также эндогенных (движение систолического объема крови) или экзогенных (поджатие сканирующим зондом) деформирующих воздействий можно условно разделить на 3 этапа:

- I) работа с геометрическими моделями;
- II) моделирование фотонного транспорта;
- III) имитация процесса формирования интерференционных сигналов и получения на их основе оптических изображений.

Наибольшее количество отличий от классических решений содержит именно первый этап. Его начальной стадией является формирование статичной геометрической модели на основе априорной анатомической информации (пункт 2.1), затем выверенная (в идеале при сотрудничестве с биологами или медицинскими работниками) статичная геометрическая модель модифицируется в динамически изменяющуюся (в идеале в сотрудничестве с биофизиками). Вариации оптических свойств сегментов геометрической модели, соответствующих кровеносным сосудам подробно были описаны в предыдущем пункте (пункт 4.4). Подробнее рассмотрим вариации в случае внешнего (экзогенного) деформирующего воздействия.

Поджатие исследуемого объекта сканирующим зондом является относительно деликатной процедурой. Болевой порог при деформирующем

воздействии на кожу сканирующим зондом составляет около 400 кПа, используемые при ОКЭ уровни, как правило, в десятки раз меньше [14]. При таких величинах деформирующих воздействий деформации не превышают первых единиц процентов от глубины визуализации и, следовательно, допустимо линейное приближение к основному уравнению теории упругости. Согласно этому уравнению деформации внутренних узлов, Ω , и узлов на границе, $\partial\Omega$, моделируемого объекта при квазистатическом поджатии вычисляются следующим образом [71, 81, 87]:

$$(\mathcal{G} + \mu)\nabla(\nabla u) + \mu\nabla^2 u = 0, \quad (2.9)$$

и

$$((\mathcal{G} + \mu)\nabla(\nabla u) + \mu\nabla^2 u) \cdot \vec{n} = h, \quad (2.10)$$

где μ и \mathcal{G} – соответственно первая и вторая упругие постоянные Ламе; h – в общем случае, параметр характеризующий растяжение или сжатие деформируемого объекта, в конкретном случае $h = \Delta l$; \vec{n} – нормаль к границе моделируемого объекта [174]; $u = (u_1, u_2, u_3)$ – тензоры деформаций.

Переход от упругих постоянных Ламе (в формулах 2.9 и 2.10) к величинам модуля Юнга и коэффициента Пуассона осуществляется следующим образом. Вторая упругая постоянная Ламе считается эквивалентным понятием для модуля сдвига. Следовательно, к величинам модуля Юнга, E и коэффициента Пуассона ν можно перейти следующим образом [14, 22]:

$$E = \frac{\mathcal{G}(3\mu + 2\mathcal{G})}{\mu + \mathcal{G}}$$

и

$$\nu = \frac{\mu}{2(\mu + \mathcal{G})}.$$

Переход от механических свойств [175] к оптическим осуществляется для деформации вызванных экзогенным воздействием осуществляется также, как и для деформаций эндогенной природы, а именно через флуктуации основных оптических характеристик входящих в состав моделируемого объекта

анатомических структур. Причем флуктуации считаются не случайным, а вызванными физиологическими особенностями мягких биологических тканей. Достоверно известно [39, 40, 81], что с ростом величины внешнего деформирующего воздействия в сканируемом объекте наблюдается уплощение кровеносных сосудов, снижение концентрации гемоглобина, а также вытеснение внеклеточной воды. Снижение концентрации гемоглобина эквивалентно снижению поглощающих свойств, вытеснение внеклеточной воды уменьшает рассеивающие свойства по причине вытеснения вместе с внеклеточной жидкостью большого количества высокомолекулярных соединений (рассеивающих частиц). Также из-за выравнивания показателей преломления (вода преломляет свет значительно слабее чем большинство других компонент живых тканей) увеличивается анизотропия рассеяния [40, 176, 177].

Таким образом первый этап моделирования относительно обособлен от остальных и может быть выполнен независимо с сохранением совокупности геометрических моделей для дальнейшего их использования моделирования фотонного транспорта и формирования оптических изображений.

Второй и третий этапы были подробно описаны в пунктах 2.3 и 2.4, соответственно. Это связанные действия, т.к. имитация процесса детектирования зависит от количества фотонов, попадающих в область геометрической модели соответствующую детектору. В тоже время, траектории фотонов в мягких биологических тканях отличаются сильной нелинейностью, следовательно, варьирование параметров геометрической модели приведет к изменениям в фотонном транспорте, в частности к иной геометрии формирования спекл-шумов, а также накоплению дополнительных фазовых сдвигов [146]. Эти изменения и есть влияние деформирующего воздействия косвенно влияние эндогенного (кровоток) или экзогенного (поджатие зондом) деформирующего воздействия на интерференционный ОКТ-сигнал [165, 166].

Пример комплексного описания процессов происходящих при ОКТ и ОКЭ показан на рисунке 2.14. Количество использованных при моделировании

фотонов – 1.8 млрд. (180 А-сканов по 10 млн. фотонов). Тип деформирующего воздействия – эндогенное (вызванное потоком крови).

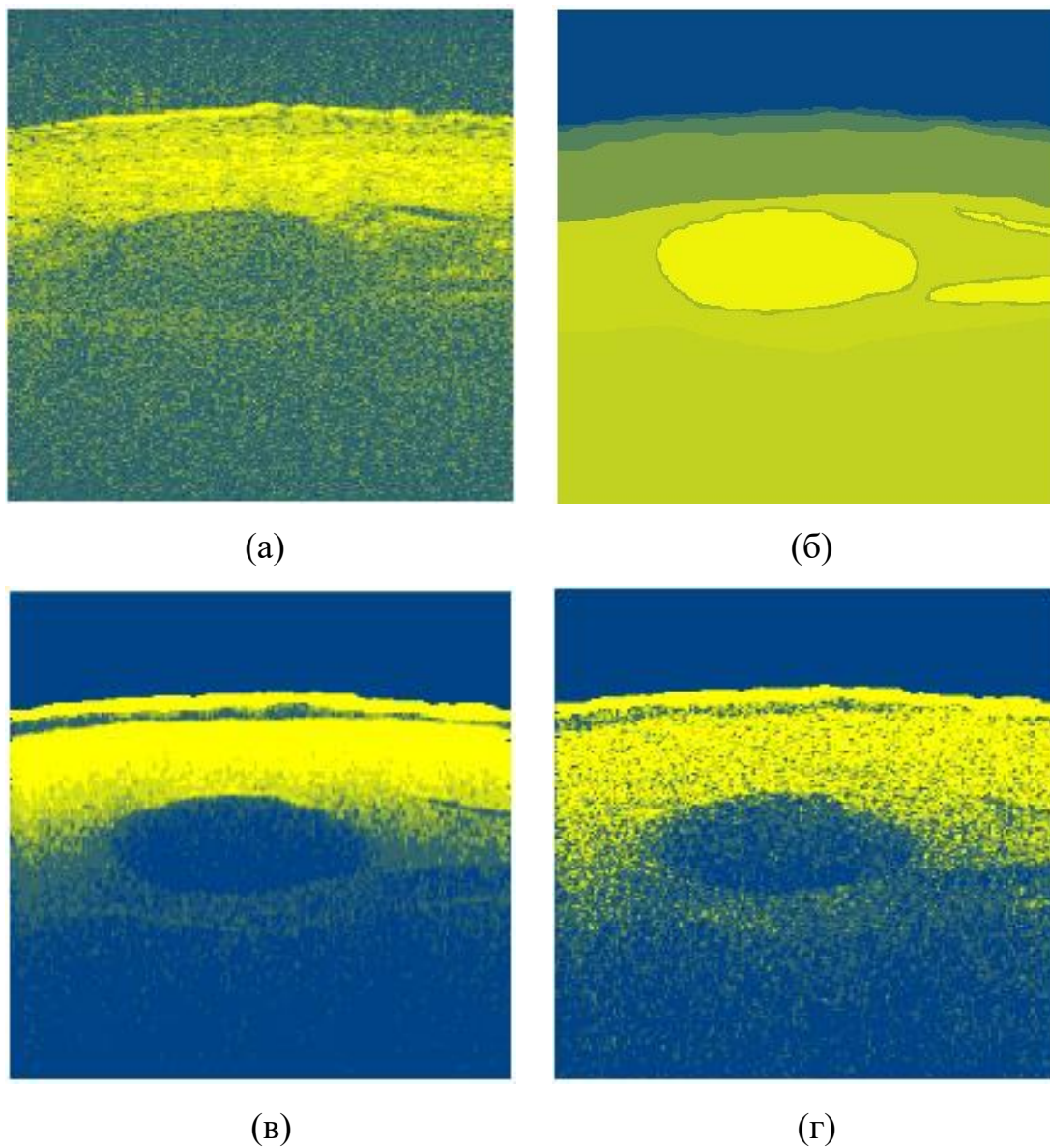


Рисунок 2.14 – Априорная анатомическая информация в виде исходного структурного ОКТ-изображение (а) подкожного кровеносного сосуда *in vivo*, результат распознавания образов (б), смоделированные В-сканы без учета (в) и с учетом влияния спекл-шумов (г)

2.6 Проверка адекватности разработанных математических моделей на фантомах оптических и механических свойств биологических тканей

Проверка адекватности разработанных компьютерных моделей осуществлялась посредством сравнения результатов математического моделирования и результатов физических экспериментов для набора специально изготовленных фантомов. Проверка адекватности компьютерной модели распространения когерентного излучения в биологических тканях включала в себя следующие действия [146, 155, 178]:

1) Изготовление набора фантомов. Простейшие из них состояли из матрикса (основы), поглощающих и рассеивающих добавок. Матрикс изготавливался из прозрачного двухкомпонентного жидкого силикона. В качестве поглощающей добавки использовался краситель «Indian Ink», а в качестве рассеивающей – диоксид титана. Концентрации добавок подбирались таким образом, чтобы оптические свойства фантома находились в диапазоне оптических свойств имитируемых реальных мягких биологических тканей ($\mu_s = 0,2 - 400 \text{ см}^{-1}$, $\mu_a = 0,02 - 5 \text{ см}^{-1}$). Чуть более сложные фантомы имели случайно расположенные специальные вкрапления с более высокими поглощающими или рассеивающими свойствами, по форме и размерам соответствующие патологиям. Также часть фантомов имела многослойное строение, причем каждый слой содержал поглощающие и рассеивающие добавки в разных концентрациях [155].

2) Получение для набора фантомов структурных ОКТ-изображений. С помощью экспериментальной установки для эндоскопической ОКТ зондом прямого обзора были получены структурные ОКТ-изображения для каждого фантома (1-е действие). Причем места сканирования были отмечены специальным образом.

3) Создание высокоточных геометрических моделей для набора фантомов. Фантомы были рассечены и поперечные сечения, соответствующие отмеченным местам ОКТ-сканирования (2-е действие) были сфотографированы с

большим увеличением с помощью цифрового микроскопа «Levenhuk». Полученные фотографии были обработаны с использованием специального авторского программного продукта для получения геометрических моделей (пространственных распределений) оптических свойств исследуемых фантомов.

4) Моделирование распространения когерентного излучения в геометрических моделях. С помощью компьютерной модели распространения когерентного излучения в биологических тканях для геометрических моделей оптических свойств исследуемых фантомов (3-е действие) методом статистических испытаний Монте-Карло были смоделированы структурные ОКТ изображения. Причем моделирование произведено в двух вариантах (с учетом и без учета спекл-шумов) [146].

5) Сравнение структурных ОКТ-изображений. На каждом структурном ОКТ-изображении, полученном в результате сканирования фантомов с помощью устройства эндоскопической ОКТ (2-е действие) и на каждом структурном ОКТ изображении, смоделированном методом статистических испытаний Монте-Карло (4-е действие) были вычислены контрольные точки (в разных экспериментах разное количество, но не менее 100). Произведено попарное сравнение реальных структурных ОКТ-изображений (2-е действие) и результатов моделирования (4-е действие). Относительные отклонения для серий экспериментов усреднены. Установлено, что компьютерная модель распространения когерентного излучения в биологических тканях позволяет моделировать структурные ОКТ-изображения (при условии правильно подобранных параметров моделирования, достаточной детализации геометрических моделей, учета спекл-структуры и т.п.) с достоверностью не менее 95 %, что свидетельствует о ее адекватности [146, 155].

Проверка компьютерной модели механических свойств биологических тканей была произведена похожим образом и включала в себя следующие действия:

1) Изготовление набора фантомов (от простых к более сложным). Оптические свойства моделировались, как и для набора фантомов для проверки адекватности компьютерной модели распространения когерентного излучения в биологических тканях. А механические свойства моделировались посредством варьирования концентрации соединений кремния в составе двухкомпонентного жидкого силикона. Причем эта концентрация для различных частей (слоев) фантома подбиралась таким образом, чтобы механические свойства фантома находились в диапазоне механических свойств [14, 179, 180] реальных мягких биологических тканей (3 кПа - 4МПа).

2) Получение для набора фантомов (1-е действие) структурных ОКТ-изображений в недеформированном состоянии.

3) Создание высокоточных геометрических моделей для набора фантомов. Действие производится также, как и при проверке адекватности компьютерной модели распространения когерентного излучения в биологических тканях, с той лишь разницей, что фантомы не рассекают, а обрабатывают ОКТ-изображения (2-е действие) и формируют пространственные распределения не оптических свойств, а механических свойств исследуемых фантомов [165, 166].

4) Оценка механических свойств фантомов лабораторными методами. Общеизвестными методами (управляемое растяжение, скручивание и т.п.) лабораторного неразрушающего и разрушающего контроля определяются механические свойства для всех фантомов (1-е действие) из набора [178].

5) Оценка полученных физических величин. Для всех фантомов из набора производится сравнение механических свойств (модуль Юнга, смещение, механическое напряжение и относительное сжатие и т.п.), оцененных в лаборатории (4-е действие) и смоделированных программно (3-е действие). Полученные результаты усредняются. Установлено, что относительное отклонение значений механических свойств (для всех фантомов из набора фантомов), полученных в результате математического моделирования от

оцененных в лаборатории не превышает 9 %, что свидетельствует об адекватности разработанной математической модели.

Проверка адекватности комплексной модели для описания процессов при ОКТ и ОКЭ была осуществлена с использованием статистического материала, включающий в себя 35 структурных ОКТ-изображений мягких биологических тканей, а также тканеимитирующих фантомов. На их основе были сформированы статические геометрические модели, которые затем трансформированы в динамические. Имитировалось получение интерференционного сигнала как при ОКТ в частотной области, так и во временной. Коэффициенты корреляции экспериментального (рисунок 2.14а) и полученных с помощью моделирования (рисунок 2.14в и рисунок 2.14г) изображений приближенно составляют 0.85 и 0.95 соответственно, что подтверждает адекватность разработанной оригинальной совмещенной математической модели [146] и принципиальную возможность ее использования для выявления закономерностей миграции фотонов в сильно рассеивающих средах [155].

2.7 Разработка дополнительных мультимодальных фантомов и сопутствующих устройств

В целом, медицинские фантомы представляют собой физические модели ультразвуковых, рентгеновских, оптических, тепловых, механических, геометрических и т.п. свойств реальных биологических тканей, специально разработанные для учебных целей, проведения научных исследований, а также тестирования и отладки систем медицинской визуализации [181–183].

Классическим подходом к изготовлению тканеимитирующих фантомов является смешивание в форме для литья матрикса со специальными добавками. В качестве матрикса чаще всего используют силикон, агарозный гель или эпоксидную смолу. Специальные добавки усиливают контраст имитируемых тканевых структур в нужном диапазоне длин волн. Например, смесь сахарной

пудры и измельченного песка применяются в фантомах для УЗИ-диагностики. Сухой порошок смешанный с солями муки используется в фантомах для рентгеновской визуализации. Парамагнитные соли и хелатирующие агенты нужны для формирования фантомов для МРТ. Люминесцентные красители и пигменты широко используются в фантомах для визуализации в оптическом диапазоне длин волн.

Развитие мультимодальных методов медицинской визуализации привело к существенному повышению требований к имитаторам тканевых структур, и соответственно спровоцировало усложнение технологий [182, 184] изготовления фантомов. Появились фантомы одновременно имитирующие парамагнитные свойства и способность ослаблять рентгеновское излучение, ультразвуковые свойства и кровотока, оптические и механические свойства и т.п. Однако технологии формирования фантомов для нужд эластографии в интраваскулярной ОКТ пока развиты недостаточно (см. предыдущий пункт).

В рамках диссертационного исследования разработаны метод для натурального моделирования оптических и механических свойств кровеносных сосудов и сопутствующее устройство для имитации кровотока в них. При этом кровеносные сосуды моделируются совместно с несущими их органами [185–187]. Имитатор кровеносного сосуда – это полая структура с трехслойными стенками, повторяющая его геометрию, строение, неоднородность оптических и механических свойств. Имитатор органа служит только для фиксации полой структуры в анатомически верном положении и поэтому однороден по строению и свойствам. Источником сведений о геометрии имитируемого кровеносного сосуда являются результаты ангиографии интересующего клинического случая. Трехслойное строение имитаторов объясняется анатомическими особенностями реальных кровеносных сосудов (наружный слой - адвентиция, средний слой - медиа, внутренний слой - интима). Трехслойная структура формируется посредством послойного нанесения двухкомпонентного прозрачного жидкого силикона на восковую основу. Каждый слой отличается своей толщиной и

уникальной концентрацией специальных добавок (наночастицы диоксида титана и поглощающий краситель) [188]. Механические свойства слоев подгоняются посредством варьирования концентрации компонентов прозрачного жидкого силикона. Трехслойная структура застывает и затем подвергается нагреву для удаления воска. Получившийся в результате вышеописанных действий имитатор кровеносного сосуда размещается в форме для литья соответствующего органа. Имитатор несущего органа также изготавливается из двухкомпонентного прозрачного жидкого силикона со специальными добавками. Оба конца поллой структуры снабжаются катетерами-вилками [188, 189].

Представленный метод изготовления фантомов оптических и механических свойств стенок кровеносных сосудов прошел процедуры валидации и верификации.

Рассмотрим процесс формирования тканеимитирующих фантомов подробнее на примере молочной железы женщины среднего возраста и тазобедренной области пожилого мужчины. Сведения о структурах имитируемых тканей человека были получены с использованием КТ-системы «SOMATOM Definition AS» (фирмы «Siemens»). При изготовлении фантомов имитировались следующие тканевые структуры: здоровая ткань молочной железы (модуль Юнга равен 2 кПа), область фиброза молочной железы (патологическая тканевая структура, модуль Юнга равен 240 кПа), здоровые мягкие ткани тазобедренной области (модуль Юнга равен 30 кПа), рак предстательной железы (патологическая тканевая структура, модуль Юнга равен 600 кПа).

Для получения структур, характеризующихся величиной модуля Юнга равной 2 и 30 кПа использован прозрачный двухкомпонентный силиконовый гель марки «SEMICOSIL 921» (немецкой фирмы «Wacker Chemie AG»), причем соотношения компонентов В/А были, соответственно, равны 3/5 и 5/2. Продолжительность затвердевания структур с величинами модуля Юнга в 2 и 30 килопаскаль в форме для литья при температуре 35 градусов составила около 22 часов. Для получения структур, характеризующихся величиной модуля Юнга

равной 240 и 600 кПа использован прозрачный двухкомпонентный силиконовый гель марки «SEMICOSIL 934» (фирма «Wacker Chemie AG»), причем соотношения компонентов В/А были, соответственно, равны 3/2 и 7/2. Продолжительность затвердевания структур с величинами модуля Юнга в 240 и 600 кПа в форме для литья при температуре 35 градусов составила около 17 часов [188].

Формы для литья изготавливались с использованием аддитивных технологий, в частности с помощью 3D-принтера «Photon S» китайской фирмы «Shenzhen Anycubic Technology Co., Ltd». В качестве расходных материалов использовались фотополимерные смолы eSUN «Dental», «PM200 PMMA Like», «eResin-Elastic» и «High Temp Resin» фирмы «eSUN» (Китай).

Для придания всем структурам формируемого фантома рассеивающих свойств (в оптическом диапазоне длин волн) использовались частицы микронизированного белого рутилового пигмента (диоксида титана TiO_2) немецкой фирмы «Sigma-Aldrich» со средним диаметром 3 мкм., а для придания поглощающих свойств (также в оптическом диапазоне длин волн) использован порошкообразный аморфный технический углерод со средним диаметром частиц 1.8 мкм. Для формирования защитного слоя, имеющего механические свойства как у защитных оболочек имитируемой ткани в фантоме молочной железы использовался тонкий слой водостойкого, устойчивого к истиранию нейлона, а в фантоме тазобедренной области использовался тонкий слой силиконовой резины.

Важно отметить, что биомеханические свойства многих биологических тканей в во много раз выше при измерениях *in vivo*, чем *ex vivo* [14, 81]. Этот эффект особенно заметен на кровеносных сосудах. В связи с чем, оба вышеупомянутых силиконовых геля вполне пригодны для формирования полых структур с трехслойными стенками (в зависимости от имитируемой величины модуля Юнга).

Сведения о форме, размерах и геометрическом расположении кровеносных сосудов в имитируемых тканях можно получить методом ангиографии, а

конкретной реализации использовалась система «AXIOM ARTIS ZEE FLOOR» (фирма «Siemens»). В качестве раздвоенных катетеров использованы долговременные катетеры «HemoSplit» московской фирмы «ТЕРСАМЕД». В качестве кровеимитирующей жидкости применена водная эмульсия итралипида (1%) и ксантановой камеди (0.07%). При этом интралипид имитирует оптические свойства, а ксантановая камедь – реологические [155]. Этот раствор обладает рассеивающими, $\mu_a = 650 \text{ см}^{-1}$ и поглощающими, $\mu_s = 2 \text{ см}^{-1}$ свойствами, а также вязкость $\eta = 4.8 \text{ мПа}\cdot\text{с}$ как у человеческой крови.

Допустим, что слои полых структур (таблица 2.1. с данными измерений *ex vivo*) с трехслойными стенками имеют следующие значения величины модуля Юнга: адвентиция – 9 кПа, медиа – 45 кПа, интима – 4 кПа. Тогда для получения структур, характеризующихся величиной модуля Юнга равной 4 и 9 кПа можно использовать прозрачный двухкомпонентный силиконовый гель марки «SEMICOSIL 921» с соотношением компонентов В/А, соответственно, равным 7/10 и 7/5. Время, потраченное на затвердевание структур с величинами модуля Юнга в 4 и 9 кПа при таком подходе при температуре 22 градусов составляет около 1.5 часов (разница в продолжительности затвердевания объясняется толщинами имитируемых структур, для адвентиции и интимы – это меньше миллиметра, а для здоровых тканей молочной железы и тазобедренной области – это от единиц до десятков сантиметров). Для получения структуры характеризующихся величиной модуля Юнга равной 45 кПа лучше использовать еще одну марку прозрачного двухкомпонентного силиконового геля (той же фирмы) – «SEMICOSIL 745». Необходимое соотношение компонентов В/А для имитации указанной величины модуля Юнга составляет 11/3. Продолжительность затвердевания структуры при температуре 22 градусов около 2 часов.

В качестве бюджетной альтернативы силиконовым гелям «SEMICOSIL» в рамках проводимых исследований также использовались (рисунок 2.15) двухкомпонентные высокопрочные полупрозрачные силиконы на платиновой основе фирмы «Smooth-On» (США) марок «Ecoflex», «SORTA-Clear», «Smooth-

Sil» и «Dragon Skin». Например, широко применяющийся в ортопедии «Ecoflex 00-50» (цифры после названия обозначают диапазон твердости по Шору А).

Таблица 2.1 – Справочные сведения об основных оптических и биомеханических свойствах стенок кровеносных сосудов *ex vivo*.

| <i>Анатомическая структура</i> | <i>Оптические свойства</i> | <i>Биомеханические свойства</i> |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Адвентиция | $\mu_a \approx 0.256 \text{ см}^{-1}$ | $E \approx 9 \text{ кПа}$ |
| | $\mu_s \approx 13.1 \text{ см}^{-1}$ | |
| Медиа | $\mu_a \approx 0.155 \text{ см}^{-1}$ | $E \approx 45 \text{ кПа}$ |
| | $\mu_s \approx 16.1 \text{ см}^{-1}$ | |
| Интима | $\mu_a \approx 0.120 \text{ см}^{-1}$ | $E \approx 4 \text{ МПа}$ |
| | $\mu_s \approx 9.98 \text{ см}^{-1}$ | |

Для перевода величины твердости по Шору, Sr , для шкалы А (эластомеры) в величину модуля Юнга целесообразно использовать следующую формулу:

$$E = \frac{0.0981(56 + 7.62336Sr)}{0.137505(254 - 2.54Sr)}. \quad (2.11)$$

Важно отметить, что полученное при расчетах с использованием формулы (2.11) значение величины модуля Юнга будет в МПа.

К тому же, двухкомпонентные силиконы фирмы «Smooth-On» эффективнее всего использовать в сочетании со специальной добавкой, управляющей вязкоэластическими свойствами «Silicone Thinner» (для дополнительного снижения твердости по Шору А). Пример ее влияния показан в таблице 2.2. Загуститель матрикса на стадии затвердевания «ТНІ-VEХ» также был использован в случаях послойного нанесения кистью.



Рисунок 2.15 – Материалы для изготовления тканеимитирующих фантомов

Вышеописанная экспериментальная модель гидродинамического фантома кровеносного сосуда может быть полезна в задачах отладки методов компрессионной эластографии в интраваскулярной ОКТ [188–190]. При этом логичным условием для эффективного использования предложенных фантомов

является четкий контроль соответствия диаметров моделируемых кровеносных сосудов и интраваскулярных зондов ОКТ-систем.

Таблица 2.2 – Влияние специальной добавки «Silicone Thinner» на вязкоэластические свойства силиконовой резины для защитных оболочек «Mold Max 30»

| <i>Массовая доля специальной добавки, %</i> | <i>Вязкость, Па × с</i> | <i>Твердость по Шору, шкала А</i> |
|---|-------------------------|-----------------------------------|
| 0 | 25 | 30 |
| 5 | 19 | 26 |
| 10 | 13,8 | 23 |

В целом, предлагаемый способ формирования фантомов кровеносных сосудов предназначен для проведения авторских биофизических исследований в области изучения мягких биологических тканей методами ОКТ [190], причем анатомические особенности реальных биообъектов описываются с достоверностью >93%.

Разработанная полезная модель устройства для формирования пульсирующих потоков биологических жидкостей [191] является дополнительным устройством, предназначенным для совместного применения с фантомами в медицине и ветеринарии. Использование фантомов является эффективным способом обучения медицинского персонала диагностике тех или иных отклонений в структуре и функциях исследуемого биологического объекта или его отдельной части. Фантомы – безопасное и доступное решение для тестирования и отладки медицинских диагностических систем. Проведение научных исследований, особенно в области фармацевтики требует высокой достоверности получаемых результатов, специальные фантомы позволяют не

просто проверить, как протекает та или иная биохимическая реакция, а сделать это в условиях приближенных к реальным.

Технической задачей полезной модели является повышение точности имитации физиологических аспектов кровотока.

Поставленная техническая задача достигается тем, что в устройстве для формирования пульсирующих потоков в фантомах кровеносных сосудов, так же, как и в устройстве, которое является ближайшим аналогом, содержатся электродвигатель с валом, неподвижная основа, расположенная на заданном расстоянии от электродвигателя, гибкая трубка, сочлененная с валом, причем электродвигатель соединен с блоком управления, который выполнен с возможностью управления углом, продолжительностью и скоростью вращения вала, электродвигатель сконструирован таким образом, чтобы вращать вал и вместе с ним скручивать часть гибкой трубки, а затем позволять ей вернуться к первоначальному положению.

Разработанное устройство отличается тем, что для формирования ламинарного потока в гибкой трубке используется насос с регулируемым потоком, участок гибкой трубки с ламинарным потоком последовательно жестко сочленен с валом первого электродвигателя, эксцентриком вибродвигателя и валом второго электродвигателя, причем первый электродвигатель сконструирован таким образом, чтобы его вал двигался по часовой стрелке, а второй электродвигатель сконструирован таким образом, чтобы его вал двигался против часовой стрелки, первый электродвигатель, вибродвигатель и второй электродвигатель электрически связаны с блоком управления, блок управления сконфигурирован таким образом, чтобы варьировать характеристики ламинарного потока в участке гибкой трубки после насоса с регулируемым потоком, но до места жесткого сочленения этой трубки с валом первого электродвигателя, и варьировать характеристики турбулентного потока в участке гибкой трубки после места ее жесткого сочленения с валом первого электродвигателя, причем для управления характеристиками турбулентного

потока, и обеспечения его пульсирующей формы, блок управления также электрически связан с ультразвуковым расходомером [191].

На рисунке 2.16 представлена концептуальная схема проводимых экспериментальных исследований. Перечень элементов : (А) – емкость с кровеимитирующей жидкостью, (Б) – устройство для формирования пульсирующих потоков в фантомах кровеносных сосудов, (В) – фантом кровеносного сосуда в толще тканеиммитатора, (Г) – подставка для фиксации фантома кровеносного сосуда, (Д) – емкость для отработанной кровеимитирующей жидкости, (Е) – ОКТ-система (изображена схематично); (Ж) – блок управления и визуализации. При этом элемент (Б) состоит из впускного и выпускного клапанов, насоса с регулируемым потоком, гибкой трубки, электродвигателей для деформаций гибкой трубки по и против хода часовой стрелки, вибромотора, электродвигателя для деформаций гибкой трубки против хода часовой стрелки, ультразвукового расходомера, блока управления и источника питания [192].

Важно отметить, что ОКТ-система на рисунке 2.16 изображена концептуально. Авторские модификации волоконно-оптических зондов и базового блока приведены ниже (3–6 главы) по тексту диссертации.

Для проведения контрольных измерений (т.е. в качестве сторонней, заведомо корректно работающей ОКТ-системы) был использован оптический волоконный интерферометр «ОКТ-1300Е» фирмы «Биомедтех» (г. Нижний Новгород, Россия) с центральной длиной волны 1300 нм и быстродействием 8-20 В-сканов в секунду [39, 67]. Такой подход упростил и удешевил тестирование и отладку разработанных методов и технических средств, а также обеспечил более широкую их программную и аппаратную совместимость.

Лабораторные эксперименты [191–193] показали, что предлагаемый подход повышает точность имитации физиологии кровотока по меньшей мере на 34% по сравнению с прототипом и доводит уровень достоверности до величины превышающей 91%. При этом разработанные фантомы кровеносных сосудов

отличаются стабильностью характеристик во времени [194], а устройство для формирования пульсирующих потоков можно обычной заменой кровеимитирующей жидкости на чистящий раствор перевести в режим промывания. Таким образом, предложенные решения пригодны для многократного применения.

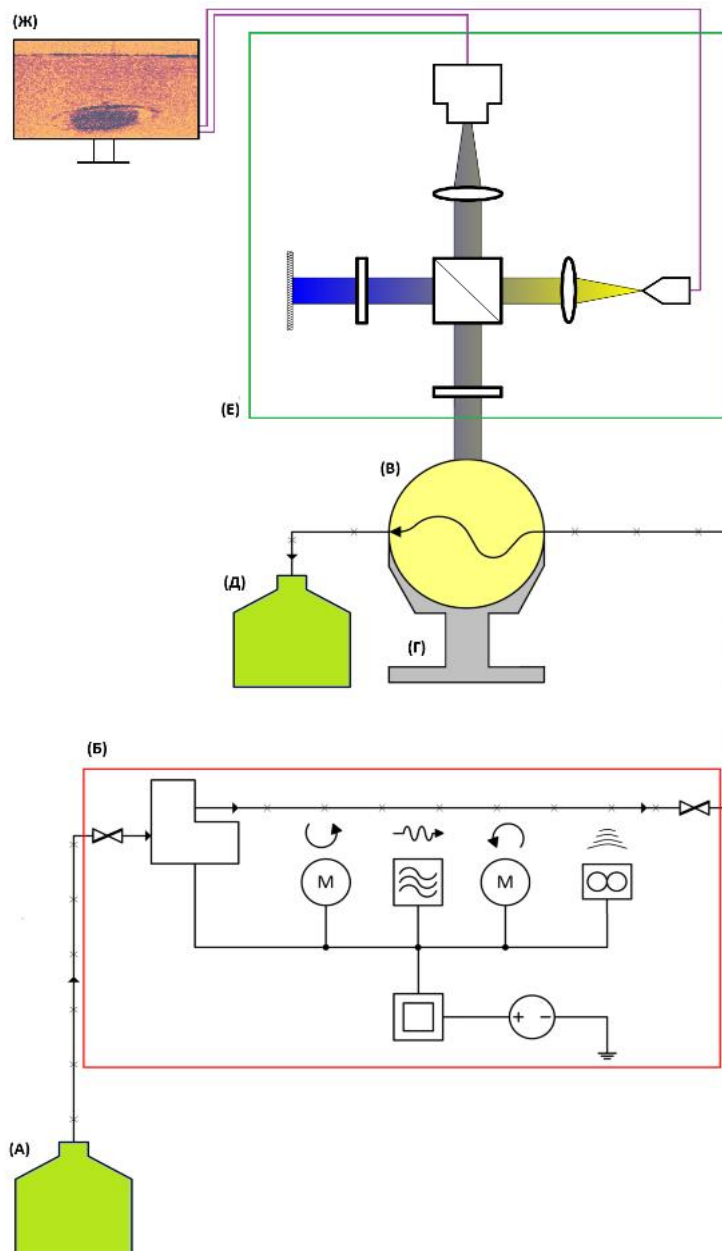


Рисунок 2.16 – Концептуальная схема проводимых экспериментальных исследований

Проведенные с использованием вышеописанных мультимодальных фантомов и устройства для формирования пульсирующих потоков в них дополнительные эксперименты показали, что объединенная модель по пункту 2.5 позволяет прогнозировать фотонный транспорт и напряженно-деформированные состояния исследуемого биообъекта с достоверностью $>88\%$ в пакетном режиме обработки.

2.8 Выводы по второй главе

1. Разработана высокоточная математическая модель оптических свойств и геометрии биологических тканей (в первую очередь человека), отличающаяся распознаванием структур на эскизах внутреннего строения моделируемого объекта с использованием операций цифровой обработки медицинских изображений и последующим присвоением идентифицированным структурам характерных оптических свойств.

2. Разработана математическая модель распространения в биологических тканях непрерывного низкокогерентного излучения ближнего ИК-диапазона, отличающаяся использованием статистического подхода к моделированию, а также разнообразием вариантов геометрии пучка излучения и режимов имитации процесса формирования интерференционного сигнала, как во временной, так и в частотной области, в том числе с учетом спекл-структуры.

3. Разработана математическая модель гидродинамики ламинарных потоков крови в мягких биологических тканях, отличающаяся представлением крови как высококонцентрированной сильно рассеивающей среды являющейся совокупностью эритроцитов и плазмы, а также описанием движения крови, как флуктуации эритроцитов в плазме крови, причем чем выше скорость потока в заданном участке внутрисосудистого пространства, тем выше частота соответствующих флуктуаций.

4. Разработана объединенная математическая модель, отличающаяся имитацией процесса распространения непрерывного низкокогерентного излучения ближнего инфракрасного диапазона в биологических тканях методом статистических испытаний Монте-Карло с учетом сложной геометрии границ и слоистой структуры многих реальных тканей и органов (например, сетчатки глаза человека), а также гидродинамики потоков крови в сосудах.

5. Осуществлена серия компьютерных и физических экспериментов с фантомами кровеносных сосудов по изучению влияния изменений в характеристиках потока биологической жидкости сквозь плоскость сканирования при оптической когерентной томографии (в том числе с функциями ангиографии, доплерографии, эластографии) на получаемый при этом интерференционный сигнал.

6. Разработан способ формирования фантомов кровеносных сосудов для эндоскопической оптической когерентной эластографии, отличающийся тем, что для натурального моделирования кровеносных сосудов их формируют в виде анатомически-корректных полых структур с трехслойными стенками с переменной толщиной и массовой долей специальных добавок, для соответствия геометрического расположения имитаторов геометрическому расположению ассоциированных с ними кровеносных сосудов эти имитаторы добавляют в форму для литья более крупной анатомической структуры (например, органа), причем проксимальные и дистальные концы полых структур с трехслойными стенками снабжают раздвоенными катетерами, и позволяющий повысить достоверность физического моделирования реальных биологических объектов или их частей до по меньшей мере 76%, за счет имитации не только оптических и механических свойств этих биообъектов или их частей, но и кровотока в них.

7. Разработано устройство для формирования пульсирующих потоков в фантомах кровеносных сосудов, отличающееся сочетанием насоса с регулируемым расходом, двух электромоторов, деформирующих гибкую трубку в разных направлениях на регулируемое количество градусов, через

регулируемые интервалы времени и на регулируемые интервалы времени, а также вибромотора, обеспечивающего колебания стенок гибкой трубки с регулируемой амплитудой через регулируемые интервалы времени и на регулируемые интервалы времени, что позволяет имитировать пульсации жидкости в гибких трубках по аналогии с пульсациями кровотока, вызванными работой клапанов сердца и тем самым повышает точность формирования пульсирующих потоков по меньшей мере на 34%.

8. Проведена серия физических экспериментов с вышеуказанными фантомами и устройством для формирования пульсирующих потоков в них, причем совместное их использование позволило добиться описания анатомических особенностей реальных биообъектов в целом с достоверностью >93%, а характеристик кровотока в полостях в толще фантома с достоверностью >91%.

ГЛАВА 3 РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ И ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ С КОРРЕКЦИЕЙ АРТЕФАКТОВ ОБЪЕМНЫХ ДВИЖЕНИЙ

3.1 Разработка базовой версии системы для оптической когерентной томографии сменными волоконно-оптическими зондами

Разработанная базовая версия системы для ОКТ и ОКЭ сменными волоконно-оптическими эндоскопическими и интраваскулярными зондами [195] представлена на рисунке 3.1. Излучение СЛД с помощью одномодового оптического волокна направляется в оптический разветвитель, где делится на два пучка [196–199]. В плечо образца направляется 90% излучения, остальное в опорное плечо.

В плече образца, т.е. в эндоскопическом или интраваскулярном зонде (рисунок 3.2.) излучение через коннектор зонда и его гибкую часть проходит в катетер этого зонда, где делится на две части с помощью дополнительного оптического разветвителя. Большая часть излучения (в конкретной реализации, 99%) посредством первого одномодового оптического волокна поступает в коллиматор, где преобразуется в параллельные лучи. Эти лучи проходят через линзу с градиентным показателем преломления на сканирующее зеркало МЭМС-сканера, откуда они сквозь внешнюю прозрачную (торцевую) границу оболочки катетера перенаправляются на исследуемый биологический объект или его часть. Рассеянное назад и обратно отраженное от исследуемого биологического объекта излучение сквозь прозрачной оболочку торцевой части катетера обратно поступает на сканирующее зеркало МЭМС-сканера. Посредством линзы с градиентным показателем преломления полезная информация об интенсивности оптического излучения и угловом распределении рассеянного пучка перенаправляется в волоконный жгут (образован двумя световодами).

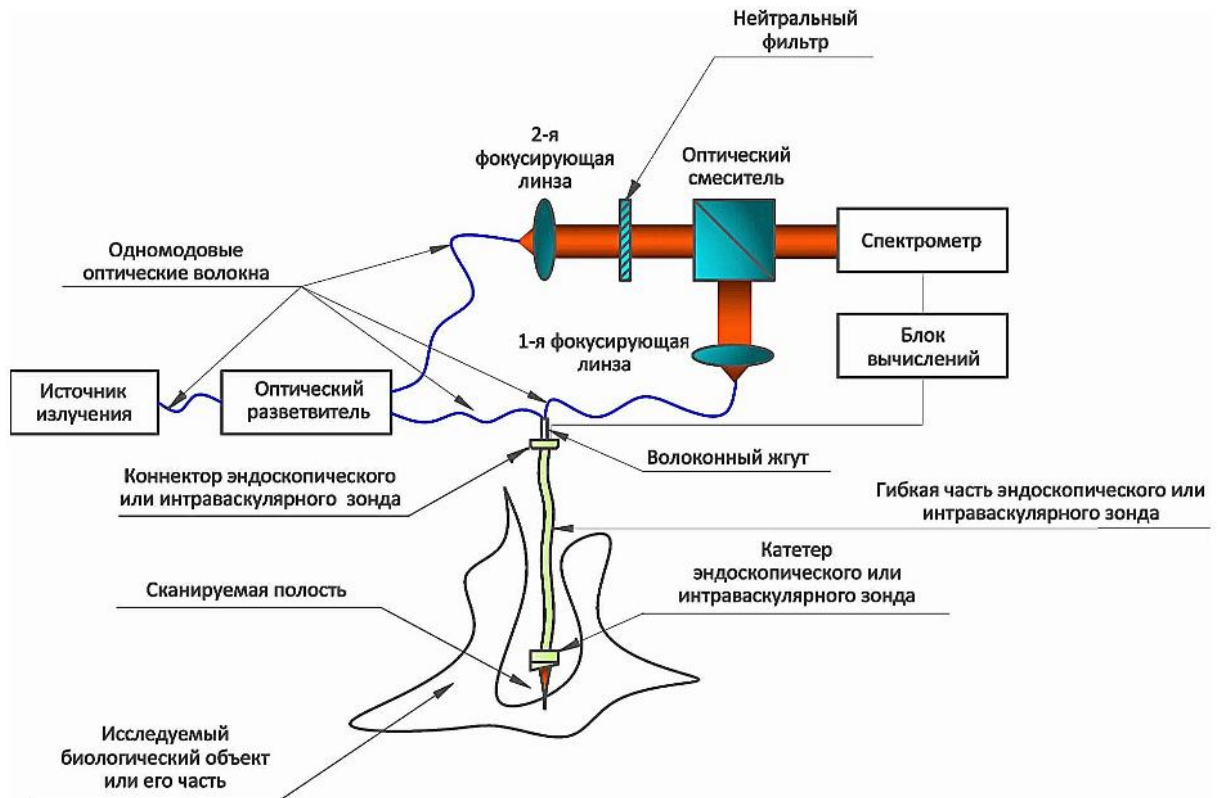


Рисунок 3.1 – Устройство для ОКТ сменными эндоскопическими и интраваскулярными зондами

Одновременно с вышеуказанными действиями вторая часть излучения с дополнительного оптического разветвителя (в конкретном примере 1%) посредством второго одномодового оптического волокна поступает в оптический триггер, где формируется электрический сигнал, запускающий МЭМС-гироскоп, МЭМС-акселерометр, а также окольцовывающую катетер зонда ОКЭ-системы гибкую тонкопленочную матрицу датчиков давления.

МЭМС-гироскоп и МЭМС-акселерометр блоки отслеживают изменения положения катетера зонда в пространстве [196]. Цифровой сигнальный процессор (ЦПОС) обрабатывает данные об угловой скорости и ускорении по всем координатным осям и тем самым находит пространственные координаты катетера эндоскопического зонда. Связанный с ЦПОС модуль оценки направления и скорости кровотока запускается по необходимости (если деформирующее воздействие является эндогенным).

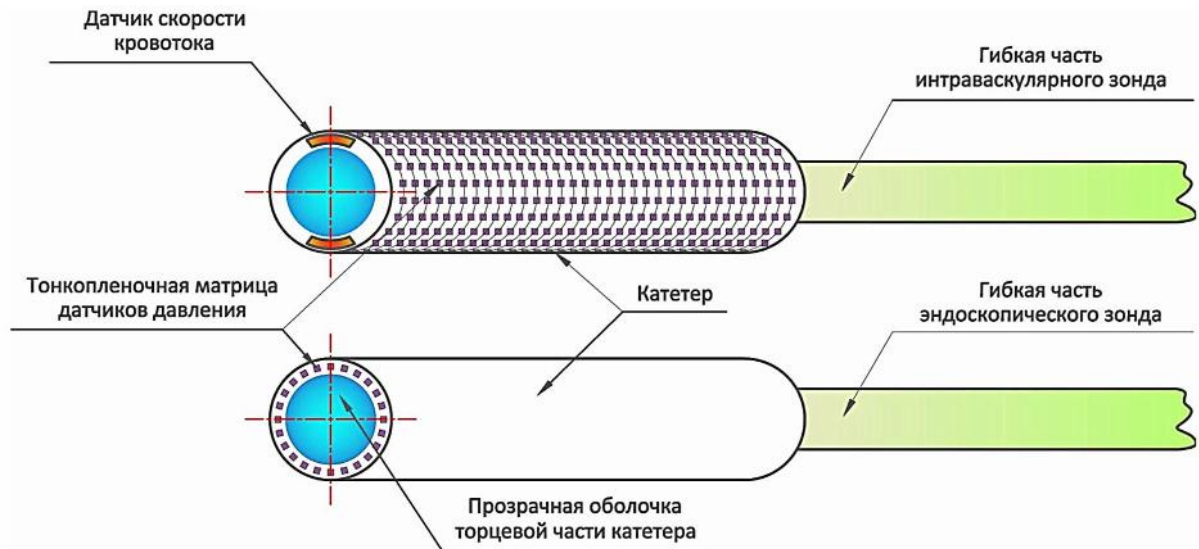


Рисунок 3.2 – Сменные волоконно-оптические зонды

Для преобразования координат вектора из системы координат A в систему координат B формируется матрица направляющих косинусов [196]:

$$m^B = \begin{bmatrix} \cos(z_1, e_1) & \cos(z_1, e_2) & \cos(z_1, e_3) \\ \cos(z_2, e_1) & \cos(z_2, e_2) & \cos(z_2, e_3) \\ \cos(z_3, e_1) & \cos(z_3, e_2) & \cos(z_3, e_3) \end{bmatrix} m^A, \quad (3.1)$$

где m^B – вектор в системе координат A , m^A – вектор в системе координат B , (z_1, z_2, z_3) – ортонормированный базис системы координат B , (e_1, e_2, e_3) – ортонормированный базис системы координат A .

При движении катетера матрица направляющих косинусов (формула 3.1) пересчитывается следующим образом:

$$\dot{C}_b^i = \begin{bmatrix} 0 & -r & q \\ r & 0 & -p \\ -q & p & 0 \end{bmatrix} C_b^i, \quad (3.2)$$

где C – матрица направляющих косинусов при преобразовании исходной системы координат A в целевую систему координат B , \dot{C}_b^i – временная производная матрицы C , (p, q, r) – скалярные данные, получаемые с МЭМС-гироскопа и, уточняемые с учетом данных от МЭМС-акселерометра относительно трех выбранных осей $\omega_{ib}^b[p, q, r]^T$, T – символ операции транспонирования матрицы [196].

Из волоконного жгута рассеянное назад и обратно отраженное от исследуемого биологического объекта или его части излучение направляется из эндоскопического или интраваскулярного зонда на первую фокусирующую линзу. Электрические сигналы с ЦПОС, а именно: величина деформирующего воздействия, координаты катетера зонда (формулы 3.1 и 3.2) и, по необходимости, данные о направлении и скорости кровотока – по аналогии с оптическим сигналом, также поступают в устройство для ОКТ и ОКЭ, в частности на блок вычислений и формирования томографического изображения.

Вторая часть излучения (10% излучения источника излучения) с оптического разветвителя посредством одномодового оптического волокна поступает на вторую фокусирующую линзу, с помощью которой это излучение направляется на нейтральный фильтр. Этот фильтр уменьшает световой поток в опорном плече до уровня, необходимого для последующей интерференции пучков излучения из опорного плеча и плеча образца на оптическом смесителе [199–202]. Излучение из оптического смесителя направляется в спектрометр, где пространственное распределение интенсивности суммарного оптического поля регистрируется и передается в виде электрического сигнала в вычислительный блок. Далее амплитудная и фазовая составляющие оцифрованного интерференционного сигнала обрабатываются ЭВМ с учетом данных об актуальной величине деформирующего воздействия, пространственных координат катетера зонда, полученных от ЦПОС, при этом формируются двухмерное томографическое изображение исследуемого биологического объекта или его части для известной в пространственном смысле области сканирования [196].

Пользователь смещает зонд внутри исследуемого биологического объекта или его части, либо использует зонд для «поджатия» (деформирующего воздействия) на этот же объект или его отдельную часть. Все вышеуказанные действия повторяются, и как результат формируется двумерное томографическое изображение оптической структуры для другой известной в пространственном смысле области сканирования, либо последовательность двухмерных

структурных ОКТ-изображений одной и той же области пространства, но для разного уровня деформирующего воздействия [195].

3.2 Разработка системы локального позиционирования волоконно-оптического зонда

Видеоэндоскоп позволяет получать качественные изображения слизистых оболочек полых внутренних органов человека, что имеет значительную диагностическую ценность. Тем не менее, для постановки корректного диагноза целесообразным является получение дополнительной информации о внутреннем строении найденной патологии. Такую информацию может дать биопсия, в большинстве случаев являющаяся инвазивной и болезненной для пациента процедурой. Безболезненной альтернативой биопсии служит эндоскопическая или интраваскулярная ОКТ на глубину до 2.5 миллиметров. Отличием такой ОКТ-системы от традиционной является конструкция зонда, являющегося выносным, сменным плечом образца этого томографа [22, 67].

Технической задачей полезной модели является повышение точности позиционирования катетера эндоскопического или интраваскулярного зонда [195, 196] в исследуемом биологическом объекте.

Поставленная техническая задача достигается тем, что в устройстве содержатся преломляющий оптический элемент с оптической осью, приемно-выводное волокно, волоконный жгут, включающий в себя множество оптических волокон и имеющий проксимальный и дистальный конец, причем дистальный конец волоконного жгута расположен в фокусном расстоянии от преломляющего оптического элемента с оптической осью, а приемно-выводное волокно является одномодовым и смещено относительно оптической оси преломляющего оптического элемента таким образом, чтобы пучок излучения, падающий на исследуемый объект перемещался от приемно-выводного волокна через преломляющий оптический элемент с оптической осью под углом относительно

этой оси, волоконный жгут выполнен таким образом, чтобы принимать пучок рассеянного от исследуемого объекта излучения на множество оптических волокон, получая угловое распределение рассеянного пучка по аналогии с результатом Фурье-преобразования, причем для размещения исследуемого объекта в передней фокальной плоскости преломляющего оптического элемента с оптической осью используется прозрачная оболочка.

Новым в разработанном устройстве эндоскопического зонда для ОКТ является то, что преломляющим оптическим элементом с оптической осью служит фокусирующая линза, одномодовое приемно-выводное волокно находится в оптической связи с оптическим разветвителем, который в свою очередь посредством первого одномодового оптического волокна соединен с коллиматором, причем коллиматор оптически связан с фокусирующей линзой, которая жестко сочленена с дистальным концом волоконного жгута и прозрачной оболочкой таким образом, чтобы всегда находиться на фокусном расстоянии от дистального конца волоконного жгута и одновременно располагаться на внутренней границе прозрачной оболочки, оптический разветвитель посредством второго одномодового оптического волокна оптически связан с оптическим триггером, который в свою очередь электрически связан с МЭМС-гироскопом и МЭМС-акселерометром, которые электрически связаны с ЦПОС, причем МЭМС-гироскоп и МЭМС-акселерометр выполнены таким образом, чтобы формировать электрические сигналы об угловой скорости и ускорении, с которыми соответственно движется катетер эндоскопического зонда при проведении диагностического исследования, а ЦПОС выполнен так, чтобы обрабатывать эти электрические сигналы [203] и тем самым вычислять пространственные координаты катетера эндоскопического зонда, ЦПОС электрически связан с коннектором эндоскопического зонда, а приемно-выводное волокно и волоконный жгут связаны с этим коннектором оптически, причем электрические и оптические связи с коннектором эндоскопического зонда проходят через

гибкую часть эндоскопического зонда и сформированы таким образом, чтобы обеспечить сменность [204, 205] эндоскопических зондов у ОКТ-системы.

На рисунке 3.3 представлена схема реализации разработанного устройства эндоскопического зонда для ОКТ в соответствии с формулой полезной модели. Перечень элементов (часть элементов описывают базовый блок, т. е. саму ОКТ-систему): 1 – источник излучения, 2 – одномодовое оптическое волокно источника излучения, 3 – оптический разветвитель источника излучения, 4 – приемно-выводное волокно, 5 – коннектор эндоскопического зонда, 6 – гибкая часть эндоскопического зонда, 7 – катетер эндоскопического зонда, 8 – оптический разветвитель, 9 – первое одномодовое оптическое волокно, 10 – коллиматор, 11 – фокусирующая линза, 12 – прозрачная оболочка, 13 – волоконный жгут, 14 – второе одномодовое оптическое волокно, 15 – оптический триггер, 16 – МЭМС-гироскоп, 17 – МЭМС-акселерометр, 18 – ЦПОС, 19 – фокусирующая линза плеча образца, 20 – блок вычислений и формирования томографического изображения, 21 – одномодовое оптическое волокно опорного плеча, 22 – фокусирующая линза опорного плеча, 23 – нейтральный фильтр, 24 – оптический смеситель, 25 – спектрометр.

Наиболее важной заявленной отличительной особенностью полезной модели является локальное позиционирование зонда посредством определения пространственное положение катетера и отслеживания его изменение на основе данных от МЭМС акселерометра и гироскопа [195].

Использование специального коннектора для обеспечения оптической и электрической связи между эндоскопическим зондом и ОКТ-системой обеспечивает быструю смену эндоскопических зондов, что позволяет подбирать эндоскопический зонд с оптимальными характеристиками (длина, толщина, гибкость и т.п.) для конкретного диагностического исследования [206], что также упрощает и делает более точным позиционирование этого зонда в исследуемом биологическом объекте или его части.

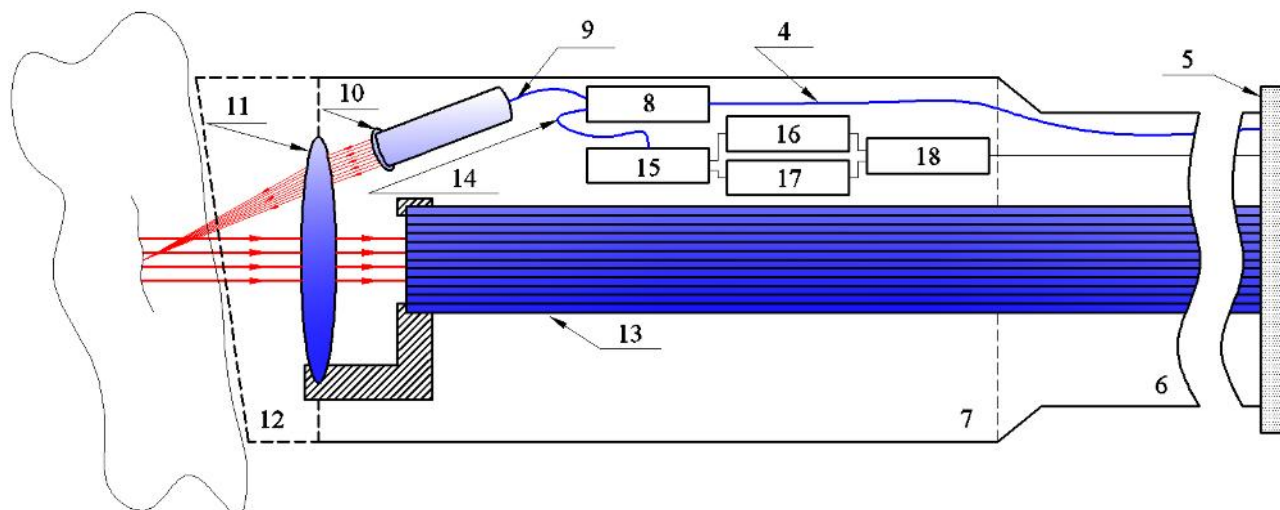


Рисунок 3.3 – Зонд для эндоскопических и интраваскулярных исследований

В конкретной реализации разработанного устройства в качестве одномодового приемно-выводного волокна и одномодовых оптических волокон между источником излучения и оптическим разветвителем, оптическим разветвителем и фокусирующей линзой, коллиматором и оптическим разветвителем, а также оптическим разветвителем и оптическим триггером использованы одномодовые световоды P3-980A-FC-2. В качестве составных частей волоконного жгута использованы многомодовые оптические кабели BF13LSMA. В качестве фокусирующих линз использованы двояковыпуклые линзы LB1157-C и LB1757, в качестве коллиматора – волоконный коллиматор F240FC-C, в качестве оптических разветвителей – широкополосный оптический делитель в пропорции 90:10% TW1300R2A1 и широкополосный оптический делитель в пропорции 99:1% TW1300R1A1, в качестве оптического триггера – InGaAs фотодиод FGA01, в качестве нейтрального фильтра – неселективный фильтр с антибликовым покрытием NENIR10A-C. Вместо оптического смесителя применен сверхбыстрый светоделитель/светосумматор с заданной дисперсией групповой задержки «UFBS5050». Все вышеуказанные комплектующие производства фирмы «Thorlabs» (США). Вместо МЭМС-гироскопа, МЭМС-акселерометра и ЦПОС использован 6-и осевой цифровой инерциальный

измерительный модуль «FIS1100» со встроенными буфером данных и специальным вычислительным ядром фирмы Fairchild Semiconductor (США). В качестве источника излучения использован СЛД «SLD-56-HP» фирмы «Superlum» (Россия), в качестве спектрометра использован модуль «PPO-ОСТ» («P&P Optica», Канада).

Важно отметить, что конструктивные особенности устройства эндоскопической ОКТ не вынесены в формулу полезной модели, так как эндоскопическая ОКТ для удобства проведения диагностических исследований предусматривает сменность эндоскопических зондов, т.е. эндоскопический зонд воспринимается как независимое устройство. К тому же один и тот же эндоскопический зонд теоретически может подходить не только для одной конкретной эндоскопической ОКТ-системы, а для целой группы подобных устройств [39, 81, 207], отличающихся, например, источником излучения (СЛД, перестраиваемый лазер, генератор суперконтинуума на фотонных кристаллах и т.п.) или областью применения (диагностика желудочно-кишечного тракта, диагностика атеросклеротических поражений стенок кровеносных сосудов, контроль над ротационной атерэктомией и т. п.). Также возможно использование предложенной полезной модели в режиме эластографии.

Таким образом, использование МЭМС-гироскопа, МЭМС-акселерометра, ЦПОС, элементов оптической синхронизации (оптический разветвитель и оптический триггер), а также более прочная конструкция катетера способствуют достижению технической задачи. В конкретной реализации повышение точности позиционирования составило 28% по сравнению с прототипом [195, 196].

Предлагаемое устройство может быть использовано совместно с устройствами эндоскопической ОКТ и ОКТ в качестве выносного, сменного плеча образца.

3.3 Дополнительные опции для оптической когерентной томографии

Предлагаемое техническое решение (полезная модель) относится к области устройств, отличающихся оптическими средствами измерения, в частности для характеризующаяся выполненным в виде эндоскопического зонда и чаще всего сменным плечом образца систем для эндоскопической ОКТ.

Технической задачей полезной модели является повышение тканевого контраста на получаемых структурных изображениях, за счет измерения поляризационных свойств (в дополнение к интенсивности) рассеянного назад и обратно отраженного от исследуемого биомедицинского объекта излучения [208].

Новым в разработанном устройстве эндоскопической ОКТ является то, что источник излучения находится в оптической связи с первой коллимирующей линзой, которая в свою очередь последовательно оптически связана с поляризатором, второй коллимирующей линзой и разделительной пластиной, опорное плечо содержит находящиеся в оптической связи четвертьволновую пластину, третью коллимирующую линзу и оптическую линию задержки, причем четвертьволновая пластина наклонена под углом 22.5° по отношению к оптически связанной с ней разделительной пластине, а оптическая линия задержки жестко зафиксирована на фокусном расстоянии от коллимирующей линзы, плечо образца содержит находящиеся в оптической связи вторую четвертьволновую пластину, отражающее зеркало и катетер, причем четвертьволновая пластина наклонена под углом 45° по отношению к оптически связанной с ней разделительной пластине, катетер имеет оптически прозрачную дистальную часть, содержит фокусирующую линзу и расположенную в оптически прозрачной дистальной части МЭМС, а зеркало МЭМС помещено в плоскости фокусного расстояния от фокусирующей линзы таким образом, что бы при любом повороте этого зеркала фокусное расстояние сохранялось, детектор содержит два независимых блока, а именно блок детектирования горизонтально поляризованного излучения и блок детектирования вертикально поляризованного излучения, причем эти блоки

оптически связаны с поляризационным разделителем пучка, который в свою очередь оптически связан с разделительной пластиной, блок детектирования горизонтально поляризованного излучения посредством первого усилителя, первого фильтра и первого аналого-цифрового преобразователя электрически связан с блоком вычислений и формирования томографического изображения, блок детектирования вертикально поляризованного излучения посредством второго усилителя, второго фильтра и второго аналого-цифрового преобразователя также электрически связан с блоком вычислений и формирования томографического изображения.

На рисунке 3.4 представлена схема реализации разработанного устройства эндоскопической ОКТ в соответствии с формулой полезной модели.

Принцип работы устройства по рисунку 3.4 следующий. Поляризационно-чувствительная эндоскопическая ОКТ-система построена на основе схемы интерферометра Майкельсона [209–211]. Излучение источника излучения (перестраиваемого лазера) до поступления в интерферометр с помощью коллимирующей линзы «КЛ1» преобразуется в параллельные лучи, которые линейно-поляризуется в вертикальном направлении при помощи поляризатора «П» и вновь коллимируются (линзой «КЛ2»). Разделительная пластина «РП» делит коллимированное линейно-поляризованное в вертикальном направлении излучение на два пучка, один из которых направляется в опорное плечо, а другой в плечо образца интерферометра Майкельсона. Опорный пучок излучения проходит через четвертьволновую пластину (пластину из поляризационного материала, дающую сдвиг на $1/4$ длины волны) «ЧВП1» наклоненную по отношению к этому пучку под углом 22.5° , затем преобразуется с помощью коллимирующей линзы «КЛ3» в параллельные лучи, которые направляются в оптическую линию задержки «ОЛД» для изменения оптического пути, пройденного этой частью излучения. Вернувшееся с оптической линии задержки «ОЛД» излучение повторно проходит через «КЛ3» и «ЧВП1». Это приводит к накоплению волной временной задержки и линейной поляризации этого

излучения в плоскости под углом 45° по отношению пучку излучения изначально пришедшему с разделительной пластины «РП». Пучок излучения в плече образца также проходит через четвертьволновую пластину («ЧВП2»), однако угол ее наклона равен 45° по отношению к этому пучку. Это приводит к круговой поляризации излучения плеча образца. Циркулярно поляризованное излучение с помощью отражающего зеркала «ОЗ» направляется в эндоскоп ОКТ-системы. В катетере эндоскопа излучение с помощью фокусирующей линзы «ФЛ» фокусируется на «МЭМС» оптически прозрачной дистальной части катетера. С помощью «МЭМС» излучение доставляется к исследуемому биомедицинскому объекту. Рассеянное назад и обратно отраженное от исследуемого биомедицинского объекта излучение вновь проходит через все элементы плеча образца («МЭМС», «ФЛ», «ОЗ», «ЧВП2») и рекомбинируют (собирается) с излучением опорного плеча на разделительной пластине «РП». Рекомбинированное излучение затем расщепляется поляризационным расщепителем пучка «ПР» и направляется на независимые блоки детектора «БДГПИ» и «БДВПИ». Эти блоки измеряют амплитуду и фазу горизонтально («БДГПИ») и вертикально («БДВПИ») поляризованного излучения. Электрический сигнал с каждого блока детектора, поступает на усилитель, затем на фильтр и оцифровывается аналого-цифровыми преобразователем во временной области в пределах своего канала детектирования (1-й канал для горизонтально поляризованного излучения, 2-й канал для вертикально поляризованного излучения). Далее сигнал с обоих каналов детектирования поступает на блок вычислений и формирования томографического изображения (в данном случае в «ЭВМ»), где по амплитудам и фазам горизонтально и вертикально поляризованного излучения для множества точек исследуемого биомедицинского объекта вычисляются и визуализируются: запаздывания по фазе (частное от деления амплитуд горизонтально и вертикально поляризованного излучения), отражательная способность (сумма квадратов амплитуд горизонтально и вертикально поляризованного излучения), ориентация оси

двулучепреломления (разность фаз горизонтально и вертикально поляризованного излучения) и параметры Стокса.

Наиболее важной отличительной особенностью предложенной полезной модели является наличие поляризационных оптических элементов: поляризатора, четвертьволновых пластин и поляризационного расщепителя пучка. Целесообразность использования поляризационных оптических элементов в устройстве эндоскопической ОКТ заключается в том, что [211–213]:

1. Биомедицинские объекты, в большинстве своем являющиеся сильно рассеивающими средами, вызывают частичную деполяризацию падающего на них излучения, причем различные типы тканей деполяризуют излучение в разной степени.

2. Многие биологические ткани содержат двулучепреломляющие структуры. Для кожи – это коллагеновые пучки, для мышечной ткани – миозиновые пучки, для костной ткани – кристаллы гидроксиапатита, т.е. минерализованные пучки и т.п. Уменьшение макроскопического двулучепреломления можно условно считать критерием патологических изменений в биологической ткани.

В связи с вышесказанным, измеряя поляризационные свойства рассеянного назад и обратно отраженного от исследуемого биомедицинского объекта излучения, можно получить дополнительную структурную информацию об этом объекте и за счет нее повысить тканевой контраст получаемых структурных изображений [39, 212].

Поляризатор устройства эндоскопической ОКТ служит для линейной поляризации в вертикальном направлении коллимированного излучения от источника излучения. Первая четвертьволновая пластина (опорное плечо, угол 22.5° по отношению к пучку излучения, пришедшему с разделительной пластины) предназначена для обеспечения равной интенсивности излучения в обоих каналах детектирования, т.е. на блоке детектирования горизонтально поляризованного излучения и блоке детектирования вертикально поляризованного излучения.

Вторая четвертьволновая пластина (плечо образца, угол 45° по отношению к пучку излучения, пришедшему с разделительной пластины) обеспечивает независимость измеряемых параметров поляризации от ориентации оси двойного лучепреломления исследуемого биомедицинского объекта. Отметим, что в общем случае, рассеянное назад и обратно отраженное от исследуемого биомедицинского объекта излучение находится в состоянии эллиптической поляризации. Поляризационный расщепитель пучка служит для выделения горизонтально и вертикально поляризованного излучения, которые затем детектируются соответствующими независимыми блоками детектора [208].

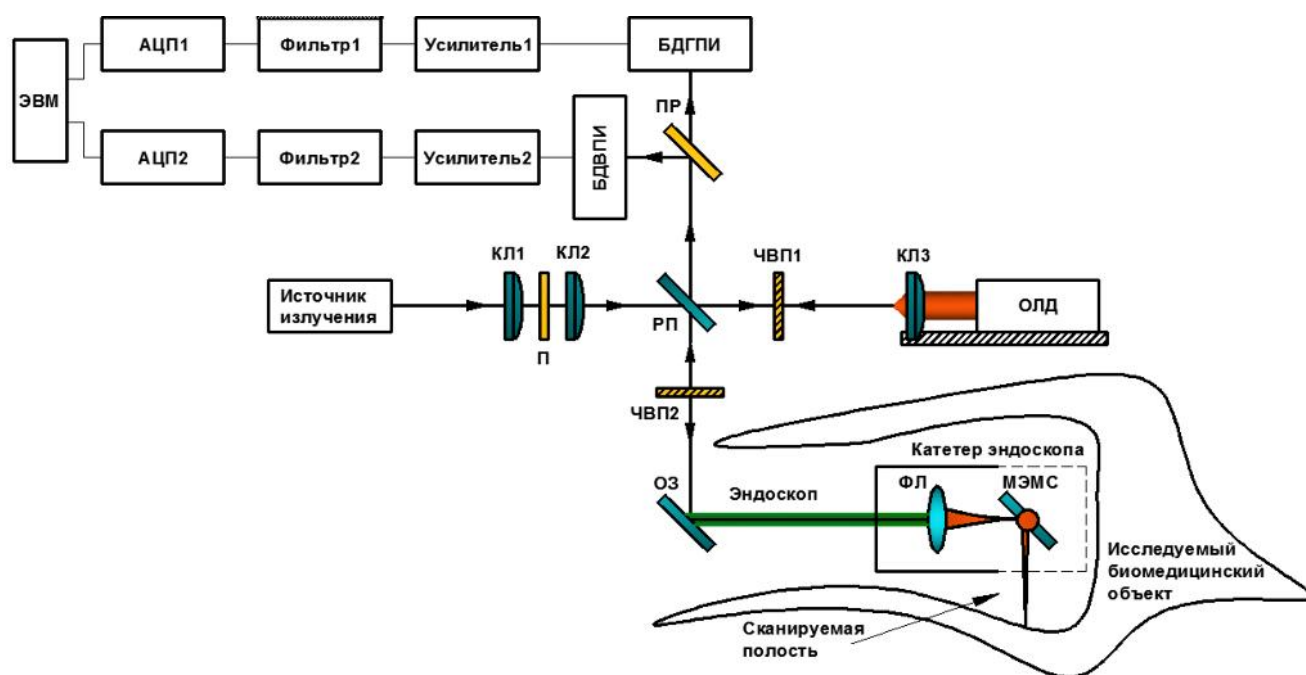


Рисунок 3.4 – Доработанная версия ОКТ-системы

Другой заявленной отличительной особенностью полезной модели является двухканальное детектирование рассеянного назад и обратно отраженного от исследуемого биомедицинского объекта излучения. Причем в каждом канале (1-й канал для горизонтально поляризованного излучения, 2-й канал для вертикально поляризованного излучения) последовательно используются усилитель, фильтр и аналого-цифровой преобразователь, позволяющие снизить потери полезного

сигнала при его конвертации из аналоговой формы в цифровую, а значит повысить тканевой контраст получаемых структурных изображений.

Также следует отметить отличительные особенности в конструкции опорного плеча и плеча образца. Жесткая фиксация оптической линии задержки на фокусном расстоянии от третьей коллимирующей линзы позволяет избежать дополнительных потерь полезного сигнала в опорном плече. Катетер плеча образца имеет оптически прозрачную дистальную часть, содержит фокусирующую линзу и расположенную в оптически прозрачной дистальной части МЭМС. Он оптически связан со второй четвертьволновой пластиной посредством отражающего зеркала. Зеркало МЭМС помещено в плоскости фокусного расстояния от фокусирующей линзы таким образом, чтобы при любом повороте этого зеркала фокусное расстояние сохранялось. Использование отражающего зеркала для направления излучения в катетер (и получения излучения из катетера) плеча образца устройства эндоскопической оптической когерентной томографии, а также размещение зеркала МЭМС в плоскости фокусного расстояния от фокусирующей линзы, позволяет избежать дополнительных потерь полезного сигнала, что повышает тканевой контраст получаемых структурных изображений. Оптически прозрачная дистальная часть катетера защищает МЭМС от загрязнений, что также способствует снижению потерь полезного сигнала и, следовательно, повышает тканевой контраст получаемых структурных изображений [208].

В конкретной реализации разработанного устройства эндоскопической ОКТ в качестве источника излучения использован перестраиваемый лазер SL1310V1 (200 КГц). В качестве находящихся в составе 1-го и 2-го каналов детектирования независимых блоков детектирования горизонтально и вертикально поляризованного излучения, усилителей, фильтров и аналого-цифровых преобразователей использованы поляриметры PAX1000IR2/M. В качестве разделительных пластин применены сверхбыстрые светоделители с заданной дисперсией групповой задержки UFBS5050. В качестве поляризационной оптики

(поляризатора, четвертьволновой пластины, поляризационного расщепителя пучка) использованы линейный поляризатор LPNIR050, четвертьволновая пластина WPQ05M и кубический поляризационный расщепитель пучка CCM5. В качестве отражающего зеркала использовано серебряное зеркало PF03-03-P01 со специальным, защищающим от окисления покрытием на основе диоксида кремния. Все вышеуказанное оборудование производства фирмы «Thorlabs» (США). В качестве коллимирующей линзы использована линза 74-DA фирмы «Ocean Optics» (США). В качестве фокусирующей линзы и микроэлектромеханического устройства дистальной части катетера использована МЭМС MOUNT-TINY фирмы «Mirrorcle Technologies» (США). Оптическая линия задержки была собрана так, как показано на рисунке 2.6 из оптических элементов фирмы «Thorlabs», в частности: двояковыпуклой линзы LB1757, коллиматора F240FC-C, зеркала BB2-E04, 1D гальвано-сканера GVS001 и дифракционной решетки GTI25-03A. Конструктивные особенности оптической линии задержки не вынесены в формулу полезной модели, т.к. не играют принципиального значения. Тем не менее конструкция оптической линии задержки представлена на рисунке 3.5. При этом нюансы ее практической реализации зависят от индивидуальной для конкретного источника излучения ширины спектра.

Таким образом, двухканальное детектирование рассеянного назад и обратно отраженного от исследуемого биомедицинского объекта излучения, а также особенности в конструкции опорного плеча и плеча образца, позволяют избежать дополнительных потерь полезного сигнала, что также способствует повышению тканевого контраста получаемых структурных изображений [208]. В конкретной реализации тканевой контраст был повышен на 31% по сравнению с прототипом.

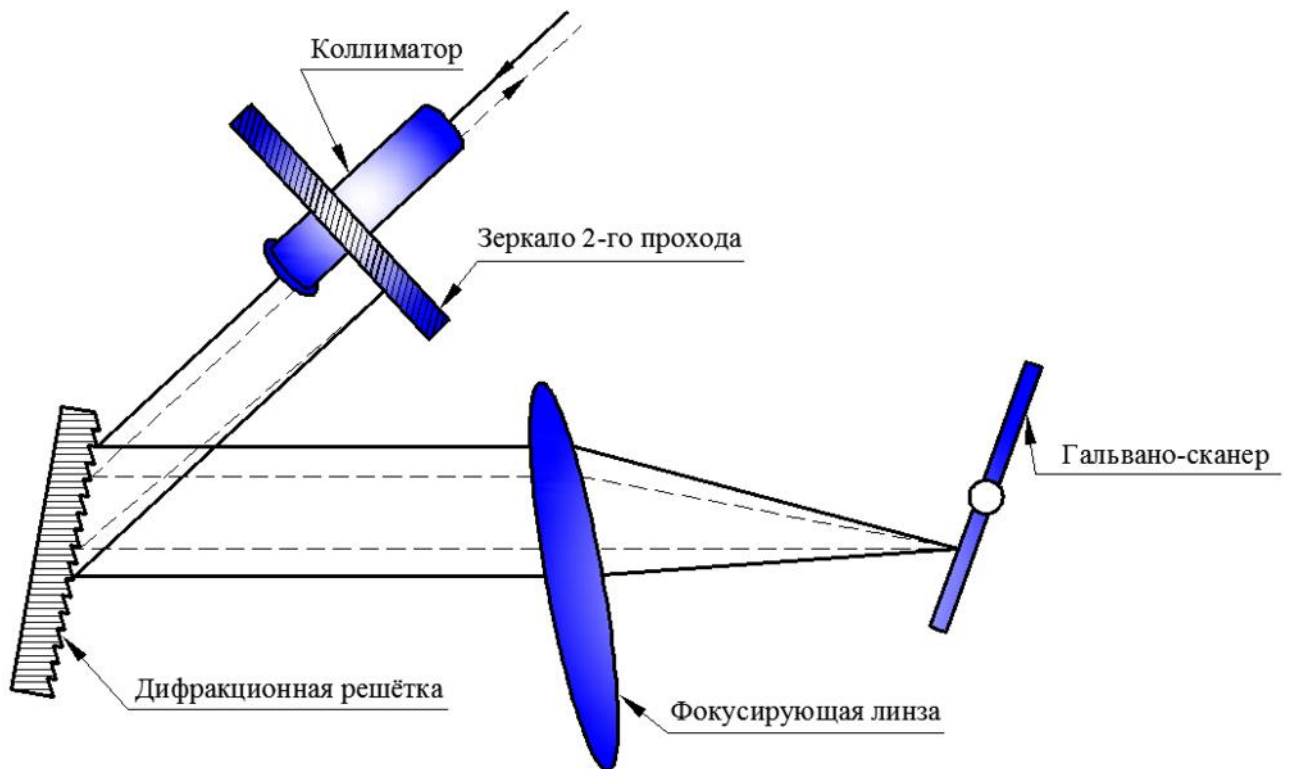


Рисунок 3.5 – Дополнительная модификация сканирующего зонда

3.4 Технические средства и программное обеспечение для коррекции волнового фронта

Предлагаемое техническое решение (полезная модель) относится к области оптических интерферометров, отличающихся использованием подвижных или деформируемых оптических элементов для управления интенсивностью, цветом, фазой, поляризацией или направлением света [214].

Одной из причин получения смазанных изображений в ОКТ может служить наличие нерегулярных искажений в интерференционном сигнале, вызванных распространением излучения в неоднородной среде. Например, при получении структурных изображений сетчатки глаза зондирующее излучение должно дважды пройти через хрусталик и стекловидное тело, по сути являющиеся оптическими элементами и вносящие определенные искажения в интерференционный сигнал [214–216]. Также в эндоскопических приложениях ОКТ сменные эндоскопические зонды (опорное плечо) могут характеризоваться

непостоянством оптических характеристик и к тому же вносить дополнительные искажения в месте своего соединения (коннектор эндоскопического зонда) с ОКТ-системой [96]. Весьма эффективным решением для коррекции нерегулярных искажений в интерференционном ОКТ-сигнале является использование элементов АО, в частности датчиков волнового фронта и корректоров волнового фронта.

Технической задачей полезной модели является повышение качества получаемых изображений, за счет использования элементов АО, в частности корректора волнового фронта в плече образца и детектора волнового фронта в плече детектирования, а также использования нейтрального фильтра в опорном плече [214].

Поставленная техническая задача достигается тем, что в устройстве содержатся плечо источника излучения, опорное плечо, плечо образца и плечо детектирования, причем плечо образца содержит корректор волнового фронта, а плечо детектирования содержит блок сравнения и анализа излучения из опорного плеча и плеча образца, а также блок управления, который сконфигурирован для управления корректором волнового фронта с использованием данных от датчика волнового фронта, и блоком сравнения и анализа излучения из опорного плеча и плеча образца, причем блок сравнения и анализа излучения из опорного плеча и плеча образца представляет собой спектрометр [214].

Новым в разработанном устройстве эндоскопической ОКТ с коррекцией волнового фронта является то, что плечо источника излучения содержит оптически связанные источник низкокогерентного излучения и оптический разветвитель, причем оптический разветвитель сконструирован таким образом, чтобы делить излучение источника излучения на излучение опорного плеча и плеча образца в неравной пропорции, плечо образца представляет собой совокупность последовательно оптически связанных эндоскопического зонда, фокусирующей линзы и корректора волнового фронта, причем эндоскопический зонд в свою очередь содержит последовательно оптически связанные коллиматор, фокусирующую линзу эндоскопического зонда, сканирующее зеркало и

волоконный жгут, фокусирующая линза эндоскопического зонда жестко сочленена с волоконным жгутом, таким образом, чтобы дистальный конец волоконного жгута всегда находился на фокусном расстоянии от нее, коллиматор и фокусирующая линза расположены таким образом, чтобы излучение коллиматора всегда преломлялось краем фокусирующей линзы эндоскопического зонда и направлялось тем самым на сканирующее зеркало, которое в свою очередь сочленено с приводом сканирующего зеркала, таким образом, чтобы перенаправлять сфокусированное излучение на исследуемый биологический объект или его отдельную часть через прозрачную часть эндоскопического зонда и перенаправлять обратно отраженное и рассеянное назад излучение от исследуемого биологического объекта или его отдельной части через центр фокусирующей линзы на волоконный жгут, привод сканирующего зеркала связан с блоком управления, причем они сконфигурированы таким образом, чтобы обеспечивать как непрерывное двухмерное или трехмерное сканирование, так и отправку одиночного пучка излучения в исследуемый биологический объект или его отдельную часть, опорное плечо состоит из оптически связанных фокусирующей линзы опорного плеча и нейтрального фильтра, плечо детектирование содержит оптически связанные оптический смеситель излучения из опорного плеча и плеча образца, разделительную пластину, датчик волнового фронта и спектрометр, причем разделительная пластина перенаправляет часть интерференционного сигнала на датчик волнового фронта, а часть на спектрометр, которые в свою очередь связаны с блоком управления.

В функционировании устройства в соответствии с формулой полезной модели можно выделить два режима [214]:

I) Отправление одиночного пучка излучения в исследуемый биологический объект, с целью получение интерференционной картины приближенно соответствующей подлежащим корректировке aberrациям оптической системы;

II) Непрерывное двумерное или трехмерное сканирование исследуемого биологического объекта с коррекцией волнового фронта с целью получения структурных изображений исследуемого объекта с минимальными искажениями.

При первом режиме работы детектор волнового фронта фиксирует искажения в распространении волны, а зеркало корректора волнового фронта находится в недеформированном состоянии, т.е. фактически ведет себя как обычное зеркало.

При втором режиме работы зеркало корректора волнового фронта деформировано, таким образом, чтобы его рельеф мог корректировать aberrации оптической системы, а детектор волнового фронта оценивает успешность этого действия.

На рисунке 3.6 представлена схема устройства эндоскопической ОКТ с коррекцией волнового фронта в соответствии с формулой полезной модели. На рисунке 3.7 представлена схема эндоскопического зонда для этого устройства. Перечень элементов на этих фигурах: 1 – источник излучения, 2 – одномодовое оптическое волокно источника излучения, 3 – оптический разветвитель источника излучения, 4 – одномодовое оптическое волокно опорного плеча, 5 – одномодовое оптическое волокно плеча образца, 6 – эндоскопический зонд, 6А – коллиматор эндоскопического зонда, 6Б – фокусирующая линза эндоскопического зонда, 6В – сканирующее зеркало, 6Г – привод для сканирующего зеркала, 7 – исследуемый биологический объект или его отдельная часть (не является частью полезной модели), 8 – волоконный жгут, 9 – фокусирующая линза корректора волнового фронта, 10 – корректор волнового фронта, 11 – фокусирующая линза плеча образца, 12 – нейтральный фильтр, 13 – оптический смеситель, 14 – разделительная пластина, 15 – детектор волнового фронта, 16 – спектрометр, 17 – блок управления.

Работа устройства всегда начинается с первого режима. Излучение источника излучения с помощью одномодового оптического волокна источника

излучения направляется в оптический разветвитель, где делится на два пучка (90% излучения для плеча образца и 10% - для опорного плеча).

В плече образца, т.е. в эндоскопическом зонде излучение из приемного-выводного волокна поступает в коллиматор, где преобразуется в параллельные лучи. Блок управления посылает электрический сигнал приводу сканирующего зеркала, в соответствии с которым это зеркало переходит из режима сканирования в режим отправки одиночного, т.е. тестового пучка излучения. Параллельные лучи коллиматора фокусируются на сканирующем зеркале, откуда одиночный пучок излучения сквозь прозрачный участок эндоскопического зонда поступает на исследуемый биологический объект или его часть. Рассеянное назад и обратно отраженное от исследуемого биологического объекта излучение сквозь внешнюю границу прозрачной оболочки обратно поступает на сканирующее зеркало, а затем на фокусирующую линзу. Посредством этой линзы излучение направляется на волоконный жгут, на котором при этом формируется угловое распределение рассеянного пучка. С помощью волоконного жгута рассеянное назад и обратно отраженное от исследуемого биологического объекта или его части излучение направляется на фокусирующую линзу плеча образца [214].

Вторая часть излучения (10% излучения источника излучения) с оптического разветвителя источника излучения посредством одномодового оптического волокна опорного плеча поступает на фокусирующую линзу опорного плеча, с помощью которой это излучение направляется на нейтральный фильтр (23). Этот фильтр уменьшает световой поток в опорном плече до уровня, необходимого для последующей интерференции пучков излучения из опорного плеча и плеча образца на оптическом смесителе. Излучение из оптического смесителя попадает на разделительную пластину, которая перенаправляет часть интерференционного сигнала на датчик волнового фронта, а часть на спектрометр. Датчик волнового фронта фиксирует искажения в распространении волны и отправляет их картограмму в виде электрических сигналов блок

управления, спектрометр фиксирует интерференционный сигнал от точечного источника и также отправляет его в блок управления [214].

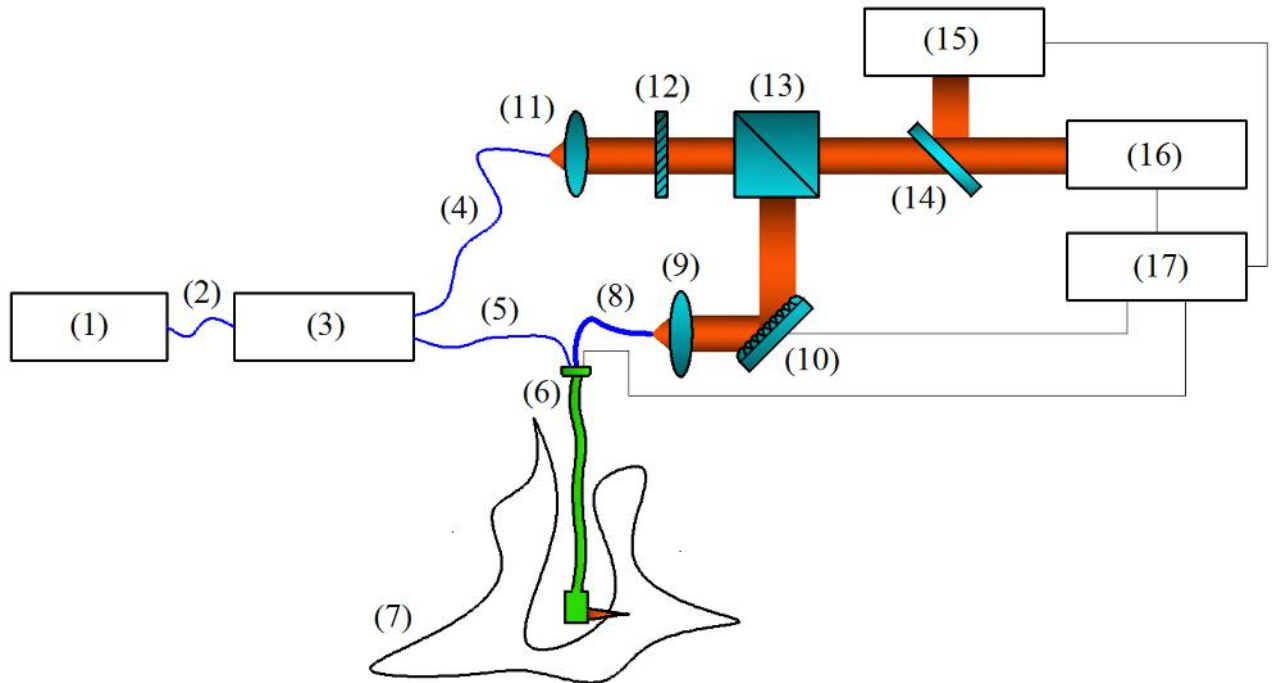


Рисунок 3.6 – Устройство для ОКТ с коррекцией волнового фронта

Оцифрованные сигналы анализируются и формируется геометрическая модель рельефа поверхности зеркала корректора волнового фронта, соответствующая имеющимся aberrациям. Корректор волнового фронта получает электрические сигналы от блока управления, и оптическая поверхность его зеркала искажается (например, посредством приложения различных напряжений к электродам пьезоэлектрической пластины, находящейся под биморфным зеркалом корректора волнового фронта) [214].

Устройство переходит во второй режим работы. Пути оптических и электрических сигналов в этом режиме в целом совпадают с теми, что были описаны выше, с той лишь разницей, что привод сканирующего зеркала эндоскопического зонда обеспечивает последовательное сканирование по двум или трем координатным осям, а детектор волнового фронта регистрирует подвергшийся коррекции волновой фронт и в случае появления дополнительных

искажений (вызванных например, сменой объекта исследования или эндоскопического зонда) посылает в блок управления электрические сигналы о необходимости внесения дополнительных изменений в форму зеркала корректора волнового фронта [214].

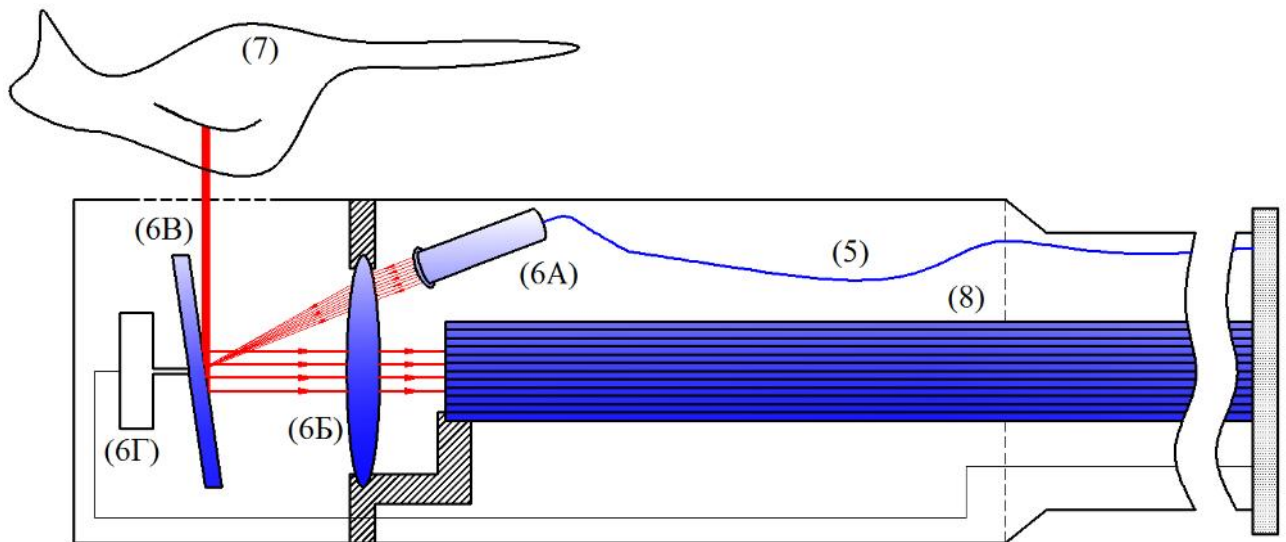


Рисунок 3.7 – Дополнительный зонд для разработанной ОКТ-системы

В конкретной реализации разработанного устройства эндоскопической ОКТ с коррекцией волнового фронта в качестве одномодовых оптических волокон использованы одномодовые световоды «P3-980A-FC-2». В качестве составных частей волоконного жгута использованы многомодовые оптические кабели «BF13LSMA». В качестве фокусирующих линз использованы двояковыпуклые линзы «LB1157-C» и «LB1757», в качестве коллиматора – волоконный коллиматор «F240FC-C», в качестве оптического разветвителя – широкополосный оптический делитель в пропорции 90:10% «TW1300R2A1», а в качестве разделительной пластины – широкополосный оптический делитель в пропорции 50:50% «TW1300R5F1», в качестве нейтрального фильтра – неселективный фильтр с антибликовым покрытием «NENIR10A-C». В качестве детектора волнового фронта использован датчик волнового фронта Шака-Гартмана «WFS20-5C(/M)», а вместо корректора волнового фронта использовано

пьезоэлектрически деформируемое зеркало «DMP40(/M)-F01». Вместо оптического смесителя применен сверхбыстрый светоделитель/светосумматор с заданной дисперсией групповой задержки «UFBS5050». Все вышеуказанные комплектующие производства фирмы «Thorlabs» (США). В качестве источника излучения использован СЛД «SLD-56-HP» фирмы «Superlum» (Россия), в качестве спектрометра использован модуль «PPO-ОСТ» («P&P Optica», Канада).

В конкретной реализации повышение качества получаемых изображений, охарактеризованное величиной отношения сигнал/шум составило около 19% по сравнению с прототипом [214].

Предлагаемое устройство эндоскопической ОКТ с коррекцией волнового фронта может использоваться в медицине и ветеринарии для проведения диагностических исследований [214], контроля над процессом лечения, планирования объема резекции, подбора участка для прицельной биопсии, послеоперационного мониторинга, а также в физике для проведения трехмерных измерений, неразрушающего контроля над качеством тонкопленочных покрытий, химических волокон, бумаги, МЭМС, некоторых оптических компонентов, миниатюрных литых изделий из пластика, жидкокристаллических дисплеев, поверхностного монтажа, корпусирования интегральных схем и т. п.

Сканированные копии авторских тематических патентов на изобретения и полезные модели приведены в приложении А.

3.5 Методология снижения общего уровня спекл-шумов на изображениях оптической когерентной томографии

Предлагаемый подход [217, 218] учитывает вышеописанный опыт и содержит следующие основные этапы (рисунки 3.8 и 3.9).

На основании полученного интерференционного сигнала с учетом управляющих настроек формируется структурное ОКТ-изображение. Поскольку ОКТ-сигнал, как правило, сильно зашумлен дробовым шумом, шумами

считывания и шумом относительной интенсивности – начальные этапы обработки представляют собой пороговое ограничение и полосовую фильтрацию.

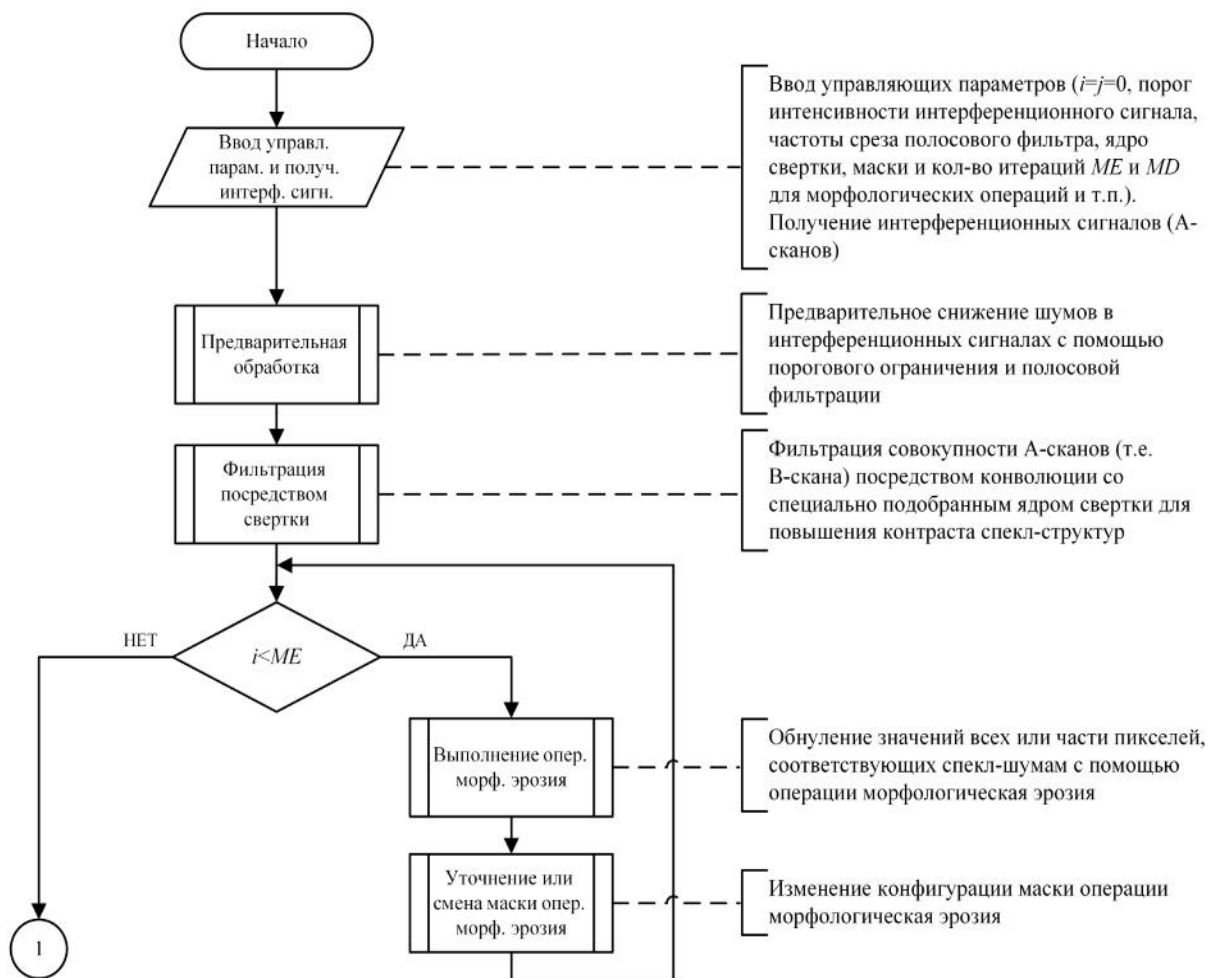


Рисунок 3.8 – Этапы предварительной обработки и морфологической эрозии ОКТ-изображений

Далее ОКТ-скан с повышенным отношением сигнал/шум подвергается контрастирующей мелкие детали свертке. Ядро конволюции для этой операции выглядит следующим образом [88, 219]:

$$Kernel(3 \times 3) = \begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 \\ -1 & 7 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}. \quad (3.3)$$

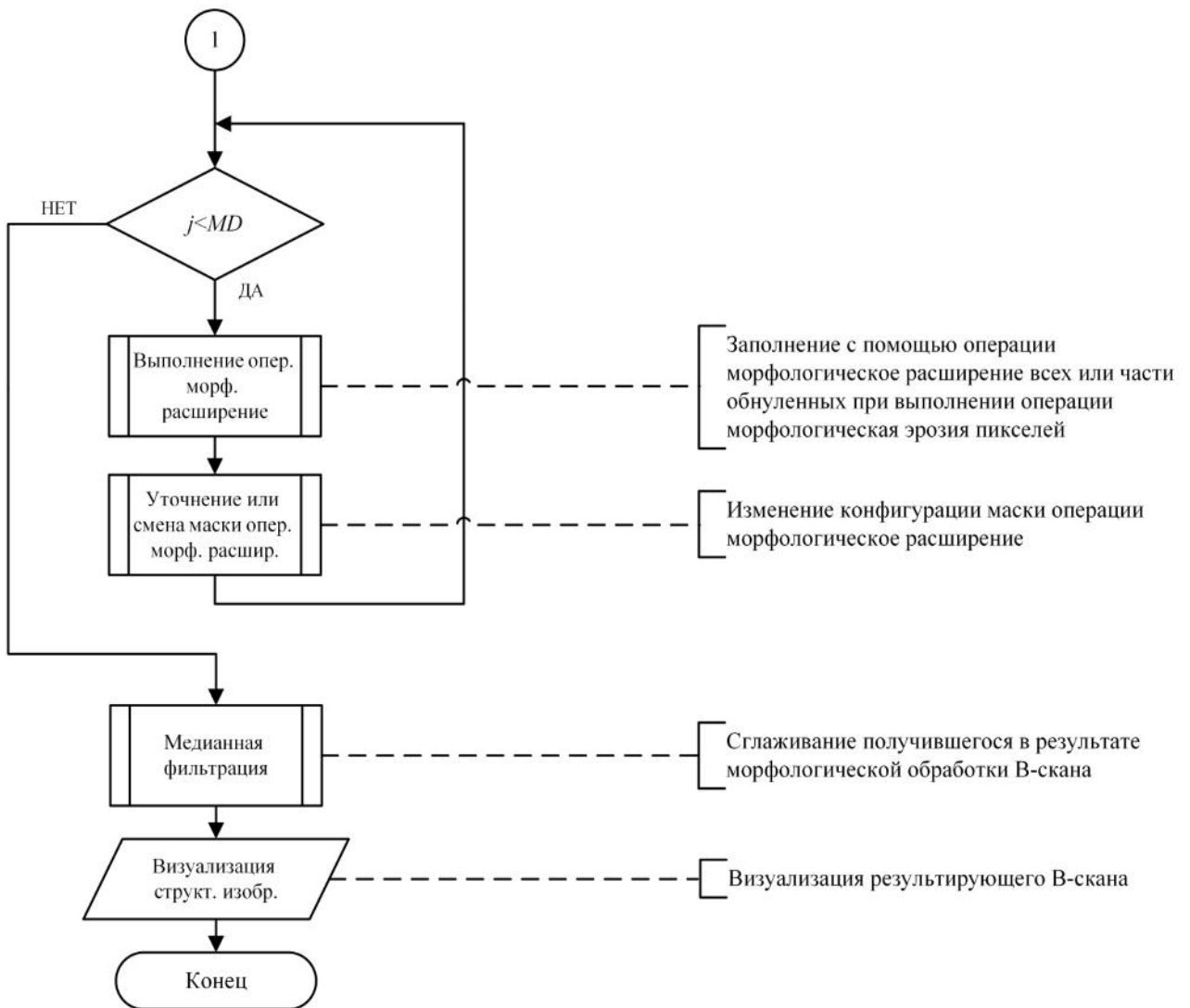


Рисунок 3.9 – Этапы морфологического расширения и финишной обработки ОКТ-изображений

Контрастное изображение (формула 3.3) подвергается модифицированной версии операции морфологического открытия (комбинации последовательно выполняемых операций эрозии и дилатации). Отличие от классического подхода заключается в том что операции эрозии и дилатации выполняются не однократно, а многократно и не только с взаимно обратными масками. Более того используется дополнительный пороговый уровень соответствия структурным элементам (маскам). Каждая операция морфологической эрозии В-скана OCT_{st} структурным элементом SP с математической точки зрения представляет собой:

$$OCT^{st-e} = OCT_{st} \ominus SP = \{z \in OCT_{st} | SP_z \subseteq OCT_{st}\}. \quad (3.4)$$

то есть поэтапное удаление структур, соответствующих используемой маске SP . Набор масок морфологической операции в свою очередь выбирается таким образом, чтобы соответствовать наиболее вероятной геометрии спеклов, в не зависимости от того деструктивный или конструктивный характер имела интерференция [88, 218].

Каждая операция морфологической дилатации В-скана OCT_{st_e} структурным элементом RS с математической точки зрения представляет собой:

$$OCT_M = OCT^{st-e} \oplus RS = \bigcup_{b \in RS} OCT_b^{st-e}. \quad (3.5)$$

то есть поэтапное восстановление первоначальных размеров оставшихся структур с частичным сглаживанием контуров объектов [88, 219].

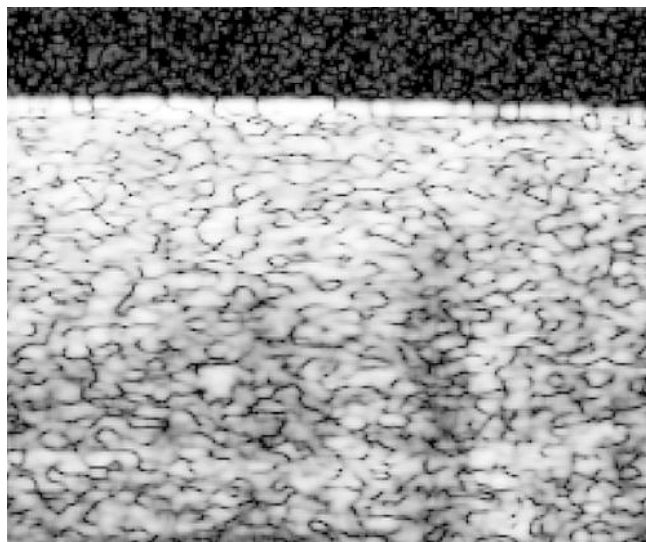
В-скан, получившийся в результате обработки с использованием операций математической морфологии (формулы 3.4 и 3.5), дополнительно подвергается медианной фильтрации (для противодействия оставшимся импульсным шумам) и визуализируется (рисунки 3.10 и 3.11).

Многоуровневая фильтрация характеризуется разнонаправленностью, и способствует как снижению количества спеклов и уровня высоко-, низкочастотных помех, фазовых, аддитивных и импульсных шумов, так и повышению контраста оставшихся спекл-структур [220].

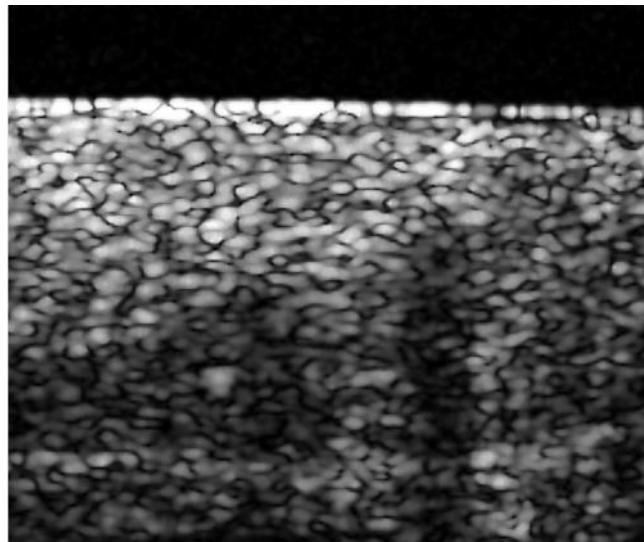
Так как морфологические операции не отличаются большой требовательностью к производительности вычислений, целесообразно формирование обширных наборов масок [221–223] с мелкими структурными элементами, соответствующими наиболее вероятным размерам и геометрии спекл-структур.

Для формирования единого пакета компьютерных программ по ОКТ и ОКЭ среда LabVIEW была использована при реализации разработанного алгоритма [224, 225]. Изображения на рисунках 3.10 и 3.11 большей наглядности

сформированы без использования этапов предварительной обработки интерференционных сигналов и медианной фильтрации.

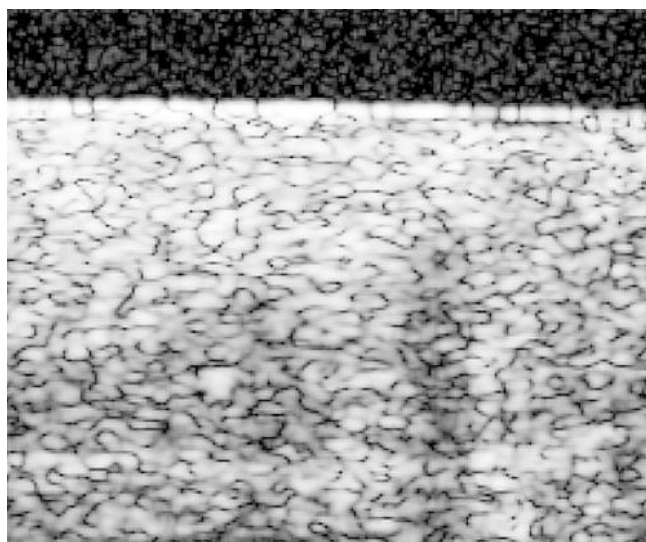


(a)

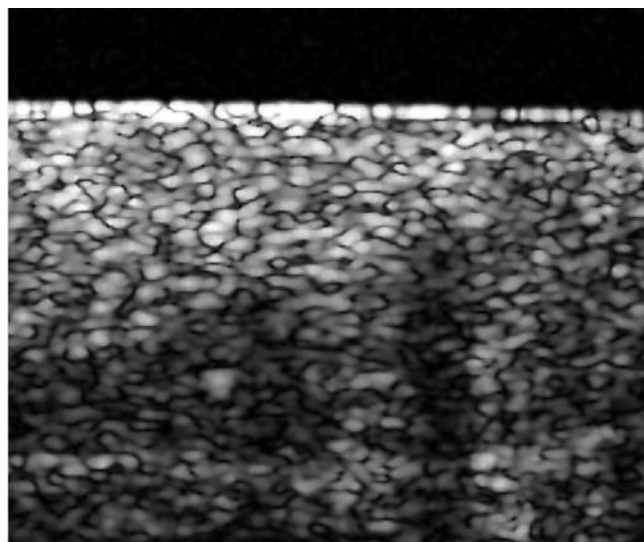


(б)

Рисунок 3.10 – Структурные ОКТ-изображения паренхимы говяжьей печени *ex vivo*: а – классическая обработка, б – обработка по предложенному алгоритму



(a)



(б)

Рисунок 3.11 – Структурные ОКТ-изображения паренхимы говяжьей печени *ex vivo*: а – классическая обработка, б – обработка по предложенному алгоритму

Для большей наглядности морфологические операции были выполнены однократно с пороговым уровнем соответствия в 75% и достаточно крупными структурными элементами (размерностью 7x7). Тем не менее, повышение величины отношения сигнал/шум для рисунка 3.10 составило около 19 % и для рисунка 3.11 – ровно 23 %. Этот эффект в основном связан адаптивным подходом при подборе масок под конкретную ОКТ-систему. Что обеспечивает более широкую применимость предлагаемого метода и позволяет добиться высокого качества получаемых изображений с незначительными потерями полезного сигнала [88, 218].

3.6 Построение и использование топологических скелетов для оценки артефактов объемного движения

ОКЭ представляет собой весьма перспективный метод многомерной медицинской визуализации и неразрушающего контроля, который тем не менее относительно редко используется на практике [226–229]. Одной из наиболее общих проблем ОКЭ является высокая чувствительность к объемным движениям исследуемого объекта, а также сканирующего зонда (рисунки 3.12 и 3.13).

Построение эластограмм в большинстве случаев требует высокоточной оценки фазовых смещений в интерференционном сигнале [14, 22, 81]. Например, классический подход [71, 230] к фазочувствительной компрессионной эластографии на основе ОКТ предусматривает расчет смещения, d , на основе межкадровой разности фазы, $\Delta\varphi$, по следующей формуле:

$$d = \frac{\Delta\varphi\lambda_0}{4\pi n},$$

где λ_0 – центральная длина волны используемого источника излучения, n – показатель преломления исследуемой биологической ткани.

Однако при пространственном разрешении в условные 5 микрон даже тремора руки пользователя достаточно, чтобы постоянно смещать зонд на десятки

А-сканов (причем вышеуказанные смещения далеко не обязательно представляет собой плоскопараллельный перенос) [231–233].

Предлагаемый подход к стабилизации оптических изображений по ОКТ и ОКЭ включает в себя набор последовательно и параллельно выполняемых действий для всей последовательности получаемых совокупностей интерференционных сигналов [226, 227].

Первым действием является получения исходных данных. Это может быть непосредственное получение совокупностей интерференционных сигналов из аппаратной части ОКТ или ОКЭ-системы или его имитация посредством поэтапного считывания предварительно сохраненной временной последовательности совокупностей интерференционных сигналов. Далее классическим образом осуществляется формирование соответствующего В- или С-скана. Полученное оптическое изображение подвергается предварительной обработке (рисунок 3.12), в частности адаптивной полосовой фильтрации для удаления высоко- и низкочастотных помех [226].

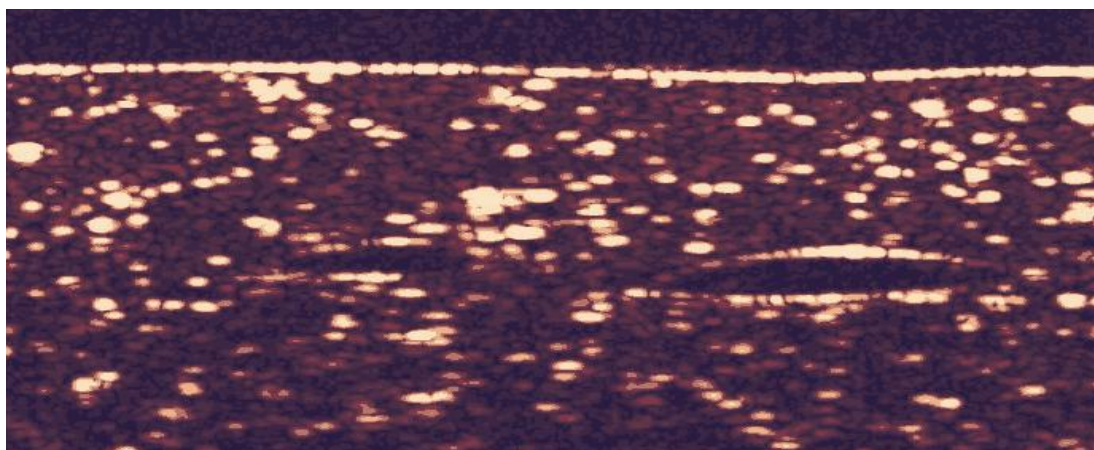


Рисунок 3.12 – Структурное ОКЭ-изображение силиконового тканеимитирующего фантома

Следующим шагом являются два параллельных действия. Одна из копий обрабатываемого оптического изображения бинаризуется с акцентом на сигнал высокого уровня, а вторая – на низкого. Для этого используются два

соответствующих пороговых уровня [227]. Та копия оптического изображения, которая соответствует сигналу высокого уровня подвергается морфологическому закрытию (последовательное выполнение морфологических операций дилатации и эрозии). Эта операции при корректно подобранной маске снизит влияние остаточных сегментов оптического изображения соответствующих деструктивному характеру интерференции (темных спеклов) на пространственное распределение формируемого эквивалентного сигнала высокого уровня.

Для второй копии оптического изображения [227] вместо операции морфологического закрытия, выполняется морфологическое открытие (комбинация последовательно выполняемых операций эрозии и дилатации), что позволяет снизить влияние оставшихся после порогового ограничения при бинаризации ярких спеклов на пространственное распределение эквивалентного сигнала низкого уровня.

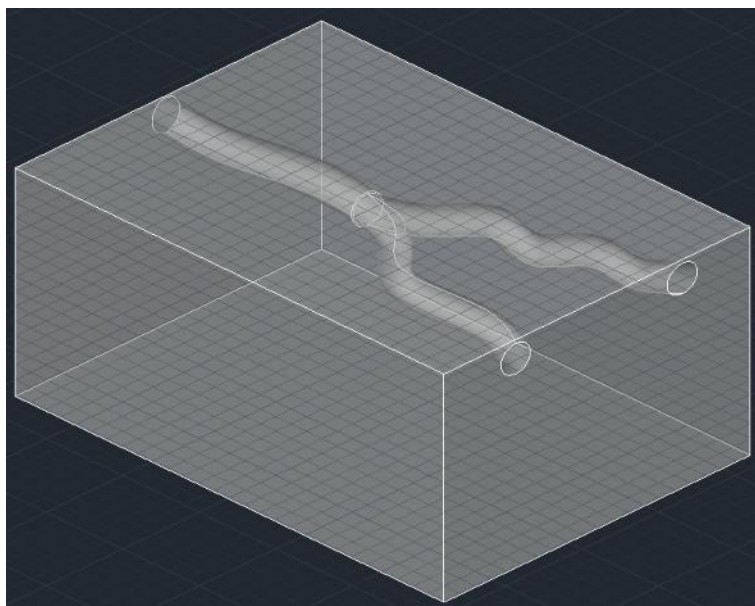


Рисунок 3.13 – Геометрическая модель фантома, использованного в экспериментах с рисунка 3.12

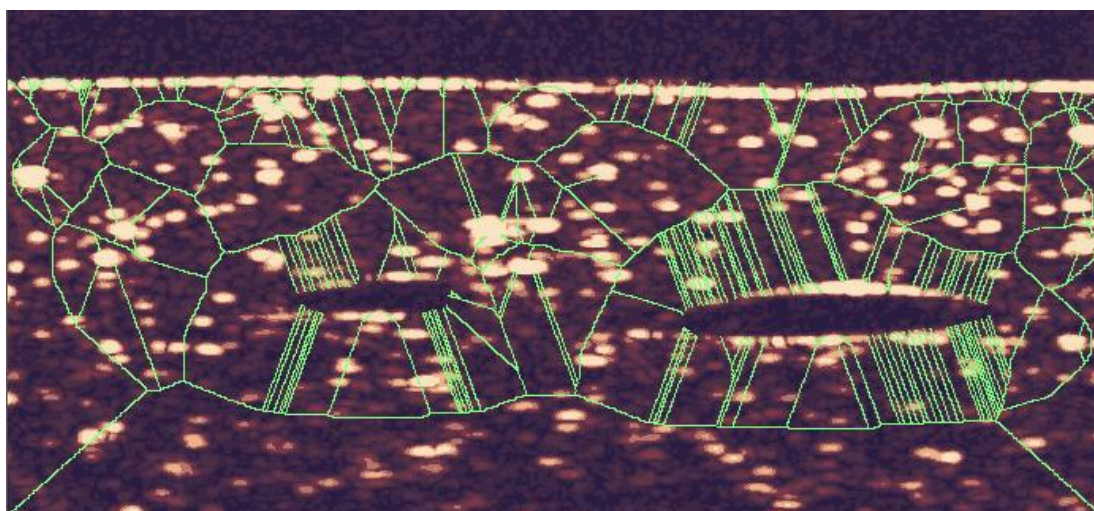
Таким образом, параллельно формируются две версии текущего оптического изображения. Первая содержит в себе полезный сигнал и спеклы, соответствующие конструктивному характеру интерференции, вторая – полезный

сигнал и спеклы с деструктивным характером интерференции. Для каждой версии оптического изображения посредством преобразования Блюма (имеется в виду преобразование «Grassfire») формируются топологические скелеты по методу точек «гашения» («квенча»). Параллельные действия на этом завершаются. Топологические скелеты (рисунок 3.14) комплексируются в единый с разграничением значимых и ложных точек «квенча» на основе фактора локальной значимости [227].

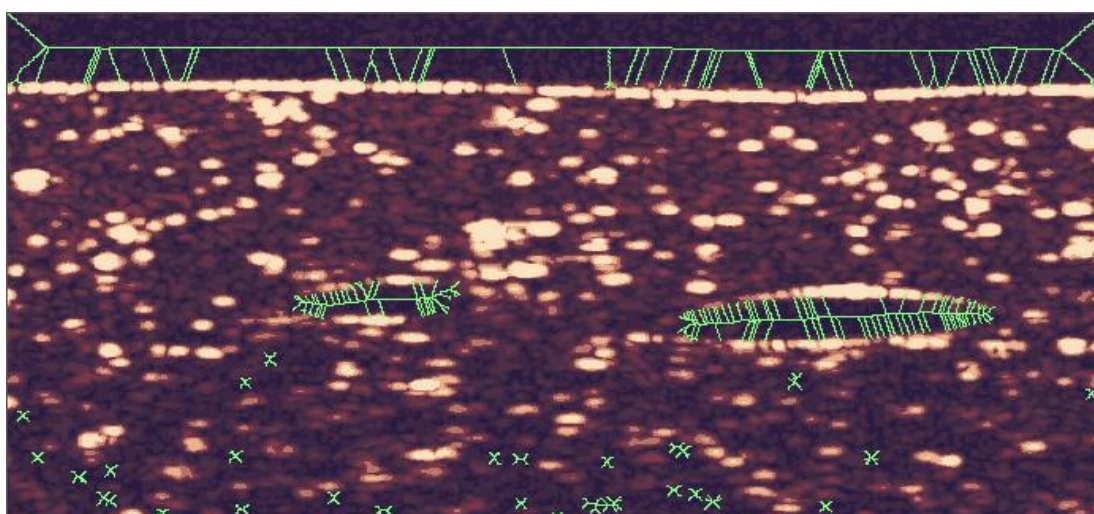
Все вышеописанные процедуры повторяются для следующей совокупностей интерференционных сигналов в пределах обрабатываемой последовательности. Точки «квенча» для двух оптических изображений группируются в пары, вышеуказанные изображения сравниваются с использованием этих пар в качестве контрольных точек. Объемные смещения точек «квенча» в пределах соответствующих пар компенсируются посредством «пересборки» исходных данных, в частности латерального сдвига или малоуглового аксиального поворота.

Разработанный метод был практически реализован в виде узкоспециализированного программного продукта [234] посредством графической среды программирования «National Instruments LabVIEW» («Emerson Electric Co.», США). На ранних стадиях тестирования (рисунок 3.12) и отладки (рисунок 3.14) использовались силиконовые случайно-неоднородные [188] биомедицинские фантомы с протяженными полостями, имитирующими кровеносные сосуды [189, 192]. Биомеханические свойства задавались посредством варьирования объемных долей компонентов А (основа) и В (отвердитель). Оптические свойства имитировались за счет варьирования массовых долей специальных добавок [193]. В частности за рассеивающие свойства отвечал микронизированный белый рутиловый пигмент, а за поглощающие – технический углерод (черная сажа). Более поздние эксперименты (рисунок 3.15) проводились на реальных мягких биологических тканях *in vivo* и включали в себя «поджатие» сканируемого биообъекта зондом. Для оценки

эффективности предложенного метода к приведенным на рисунке 3.15 последовательно полученным структурным ОКЭ-изображениям кожных покровов человека *in vivo* дополнительно построено межкадровое изменение фазы (рисунок 3.16).



(a)



(б)

Рисунок 3.14 – Построение и наложение топологического скелета с акцентом на эквивалентный сигнал высокого (а) и низкого (б) уровня

Известно, что фазовые вариации очень чувствительные как к деформациям [71, 86, 125], так и к артефактам объемного движения. Поэтому фазовые подходы к ОКЭ при отсутствии аппаратной или программной коррекции артефактов

объемного движения требуют обязательной жесткой взаимной фиксации исследуемого объекта и сканирующего зонда [81, 113]. Поскольку никаких действий по фиксации не проводилось, межкадровая разность фазы по рисунку 3.16а (до коррекции) в явном виде не связана с полем смещений и представляет собой нерегулярную функцию [22]. Рисунок 3.16б напротив демонстрирует признаки регулярного характера межкадровой разности фазы. В частности, области протяженных разрывов фазы, вызванные 2π -неоднозначностью фазы в ситуации сверхволонных смещений в исследуемом объекте [81, 86, 125].

Затраты машинного времени на считывание (из памяти), обработку данных и визуализацию [234] полученных результатов в эксперименте по рисункам 3.15 и 3.16 составили 2,5 миллисекунды, что соответствует режиму реального времени. При этом для общих и параллельных вычислений использовался ноутбук «Acer Nitro 5» на базе CPU «Intel i9-12900H» с тактовой частотой до 5 ГГц, 16 Гб оперативной (DDR4) и 12 Гб памяти GPU («GeForce RTX 3060»).

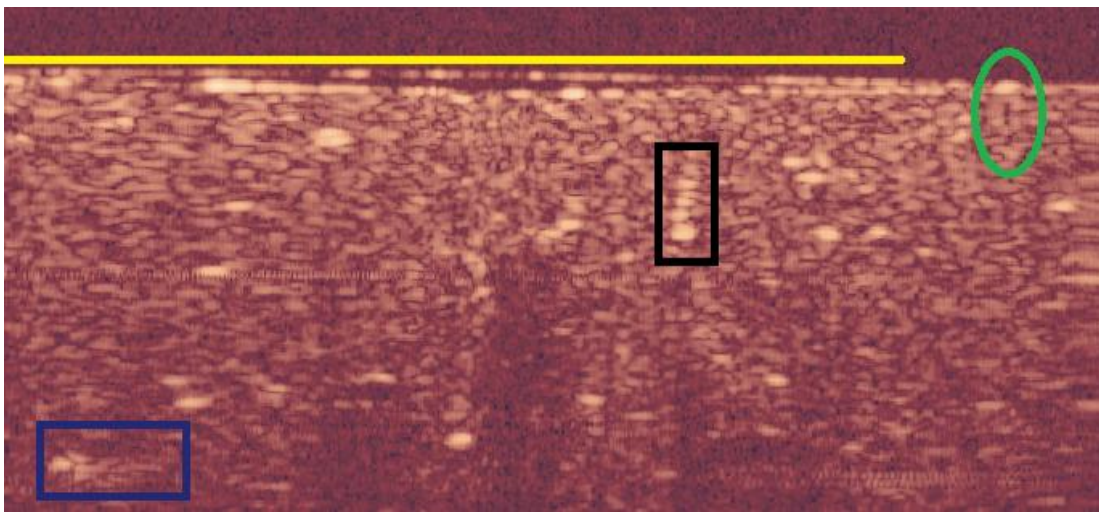
Дополнительные эксперименты с непосредственной обработкой потока данных со стороны системы для ОКТ и ОКЭ проходили в диалоговом режиме [14], а точность стабилизации оптических изображений в среднем составила удвоенное пространственное разрешение по соответствующей координатной оси.

Следует отметить, что предусмотрен альтернативный – более простой и поэтому более вычислительно эффективный вариант компенсации артефактов объемных движений с одним топологическим скелетом. Он включает в себя шумоподавление на основе усечения нижних частот и нескольких итераций морфологической обработки, а также робастный к спекл-структуре поиск артефактов объемных движений на основе топологических скелетов структурных ОКТ-изображений (рисунок 3.17) с последующей «пересборкой» исходных данных [226].

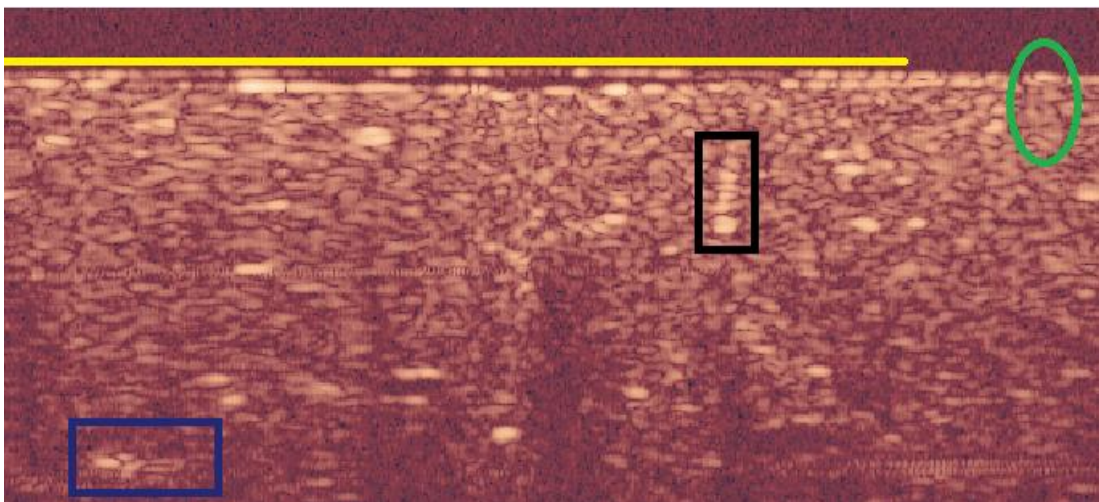
Построение топологического скелета для каждого ОКТ-скана осуществляется с помощью адаптированной версии метода «квенча» (метода точек «гашения»). Этот метод базируется на преобразовании Блюма (имеется ввиду

преобразование «Grassfire»), но пригоден для построения топологических скелетов для объектов с нечеткими границами. Если для каждого пикселя или вокселя, p , имеющего окрестность $N_s^+(p)$ можно провести внешнюю нормаль n_q в точке $q \in N_s^+(p)$ и выполняется следующее неравенство:

$$FDT(q) - FDT(p) < \frac{1}{2}(\mu_o(p) + \mu_o(q))|p - q|, \quad (3.6)$$

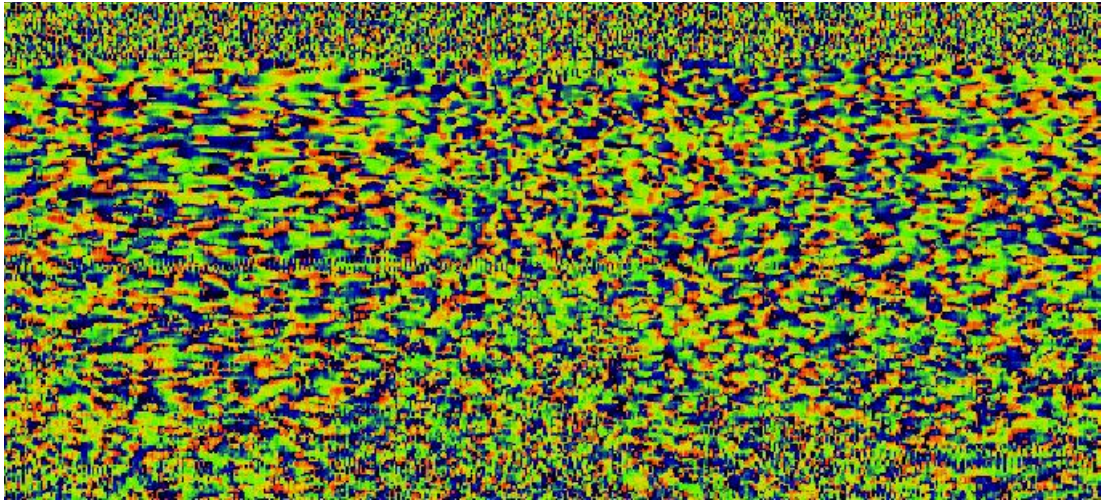


(a)

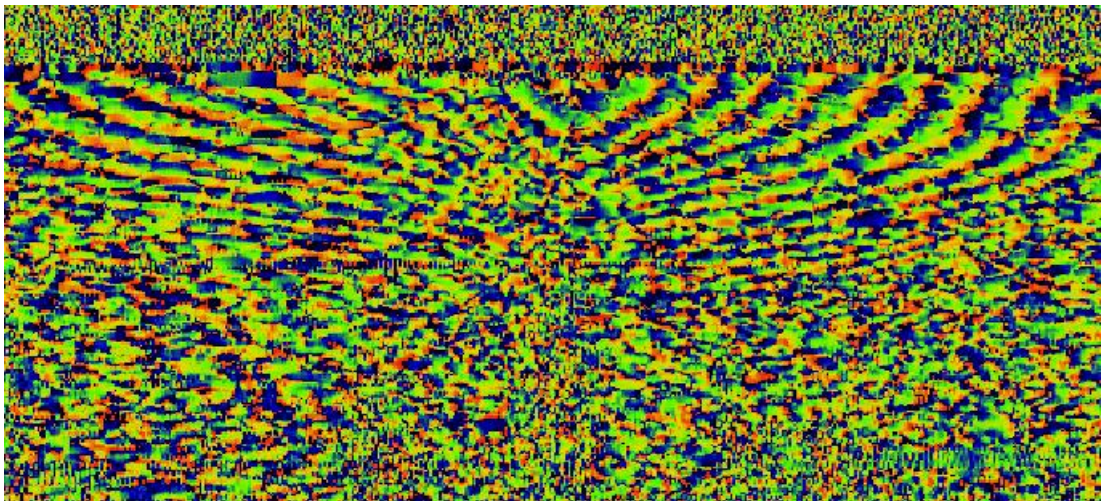


(б)

Рисунок 3.15 – Два последовательно полученных структурных ОКЭ-изображения кожных покровов человека *in vivo*. Дополнительно нанесенные на изображения (а) и (б) геометрические фигуры показывают области наиболее очевидного проявления признаков объемного движения.



(a)



(б)

Рисунок 3.16 – Межкадровое изменение фазы, соответствующее исходным комплексным сигналам ОКЭ-сканирования кожных покровов человека *in vivo* до (а) и после (б) «пересборки»

то вышеуказанному пиксель или воксель, p , в составе цифрового объекта, o , соответствует точке «квенча» («гашения»):

$$o = \{(p, \mu_o(p)) \mid p \in Z^3 \wedge \mu_o: Z^3 \rightarrow [0,1]\}, \quad (3.7)$$

где nk – нормирующий коэффициент равный 8 в двумерном случае и 26 в трехмерном случае, FDT – преобразование расстояния на основе нечеткой логики (посредством алгоритма К. Saha); Z – множество целых чисел образующих прямоугольную координатную стеку Z^3 (в двумерном случае, показатель степени

соответственно равен двум); μ_o – функция принадлежности к топологическому скелету, как совокупности пикселей или вокселей квенча. При этом множитель $|p - q|$ следует трактовать как расстояние от p до q .

Разграничение значимых и ложных точек «квенча» (формулы 3.6 и 3.7) организовано на основе фактора локальной значимости, ξ , вычисляемого как:

$$\xi(q) = 1 - \max_{q \in N_{26}^*(p)} \frac{f_+(FDT(q) - FDT(p))}{\frac{1}{2}(\mu_o(p) + \mu_o(q))|p - q|}, \quad (3.8)$$

где ; $f_+(x)$ – калибровочная функция, соответственно равная:

$$f_+(x) = \begin{cases} x, & \text{если } x > 0 \\ 0, & \text{иначе} \end{cases}. \quad (3.9)$$

Далее найденные (формулы 3.8 и 3.9) значимые точки «квенча» объединяются в топологические скелеты каждого изображения. Такие скелеты представляют собой комбинации соединенных тонкими линиями контрольных точек. Причем каждая точка топологического скелета является равноудаленной в своей области сигнала высокого уровня [227].

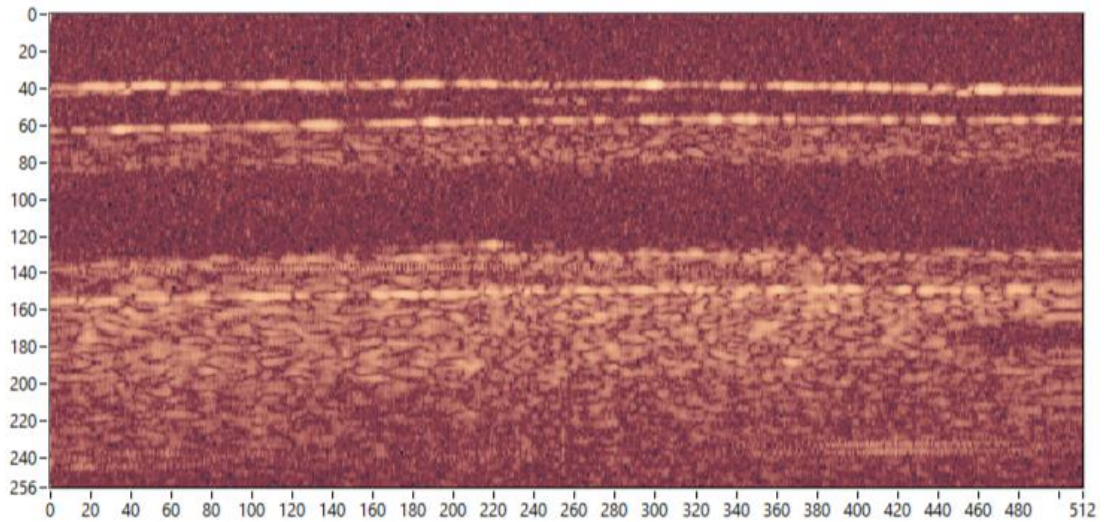
Робастное сравнение последовательности структурных ОКТ-изображений осуществляется посредством межкадровой группировки точек «квенча» (на этой стадии они выполняют роль контрольных точек) и оценки векторов их смещений [141]. Коррекция артефактов объемных смещений организована в виде пересборки исходных комплексных данных. При этом предусмотрены добавление или удаления столбцов данных (будущих А-сканов), а также малоугловой поворот для синхронного смещения строк В-скана.

Еще один вариант вычисления топологического скелета (рисунок 3.18) на основе теоремы дивергенции осуществляется следующим образом:

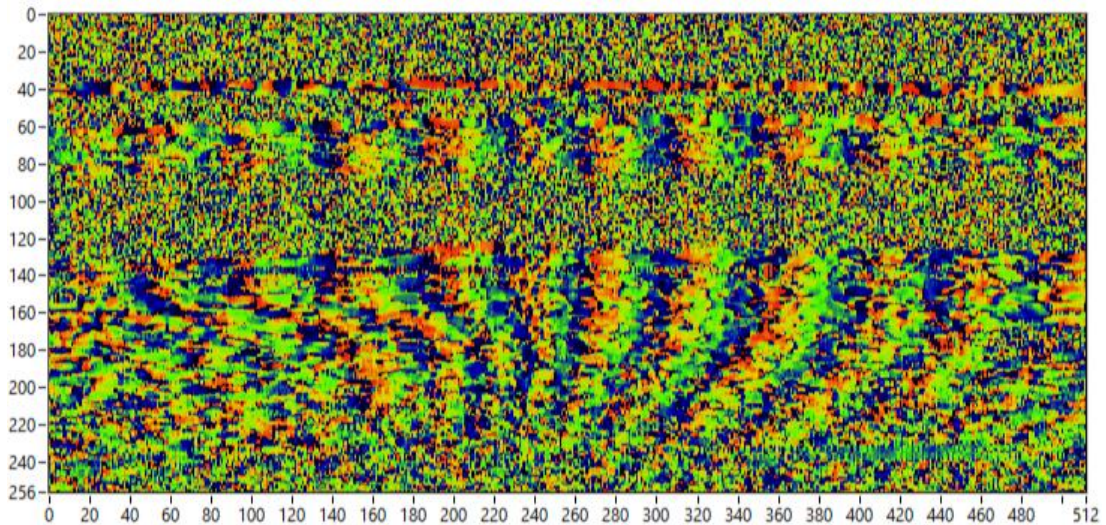
$$F(p) = \frac{1}{8} \sum_{q \in N_8(p)} n_q \cdot \nabla \phi(q), \quad (3.10)$$

где $\phi(x)$ – функция описывающая расстояние от границы объекта (или сегмента в его составе) до искомой точки x ; $N_8(p)$ – окрестность пикселя p , n_q – внешняя

нормаль в точке $q \in N_8(p)$, по сути являющаяся единичным вектором вдоль направления от p к q ; $\nabla\phi$ – функция Блюма (имеется ввиду преобразование «Grassfire») [226].



(a)

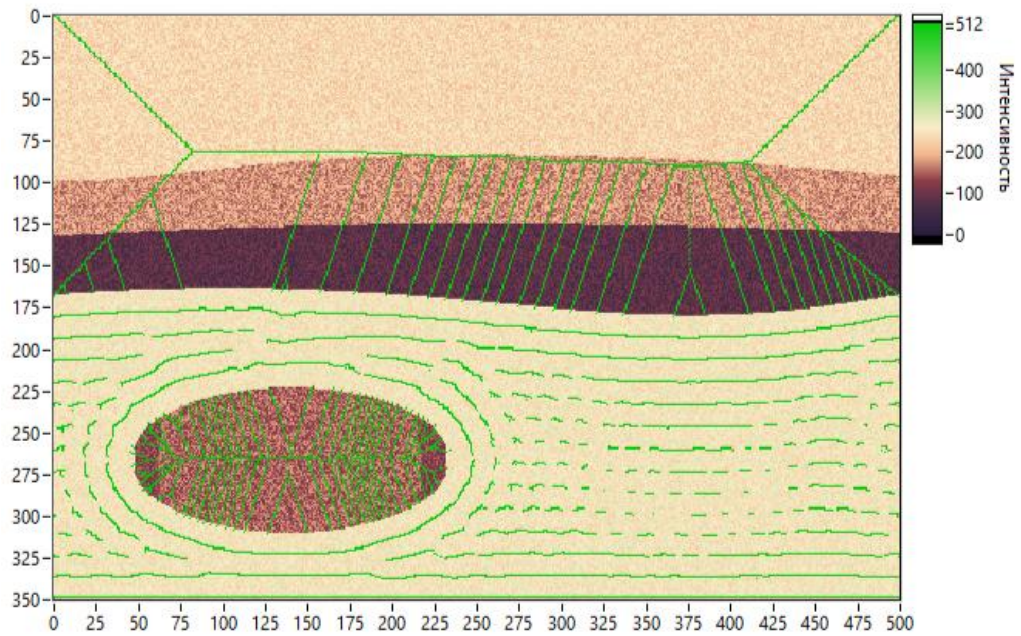


(б)

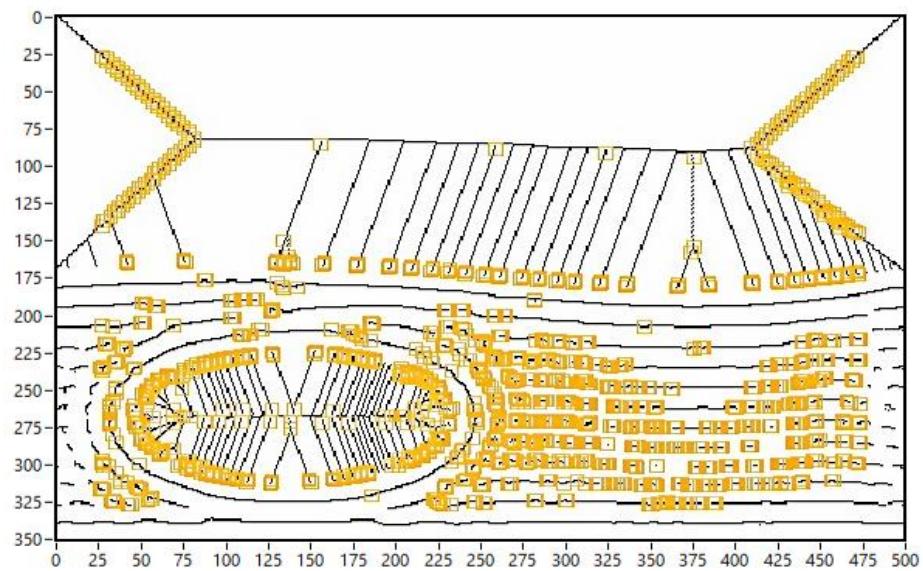
Рисунок 3.17 – Амплитудная (а) и фазовая (б) составляющие ОКТ-сигнала, построенные на основе 2-х последовательных В-сканов

Также отметим, что нормирующий коэффициент в формуле 3.10 равен 8 только в двумерном случае, если массив исходных данных имеет три пространственные координаты нормирующий коэффициент будет равен 26. В обоих случаях, Евклидово преобразование расстояний используется (рисунок

3.18) как дополнительная стадия сглаживания топологического скелета перед его визуализацией и дальнейшей обработкой (рисунок 3.19).

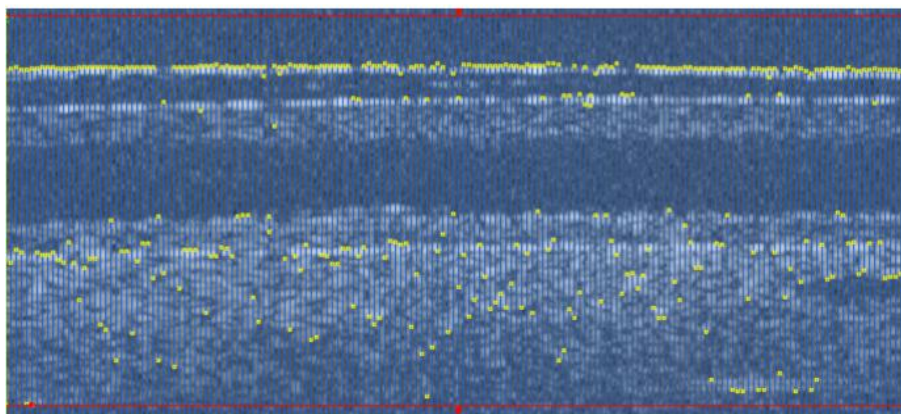


(a)

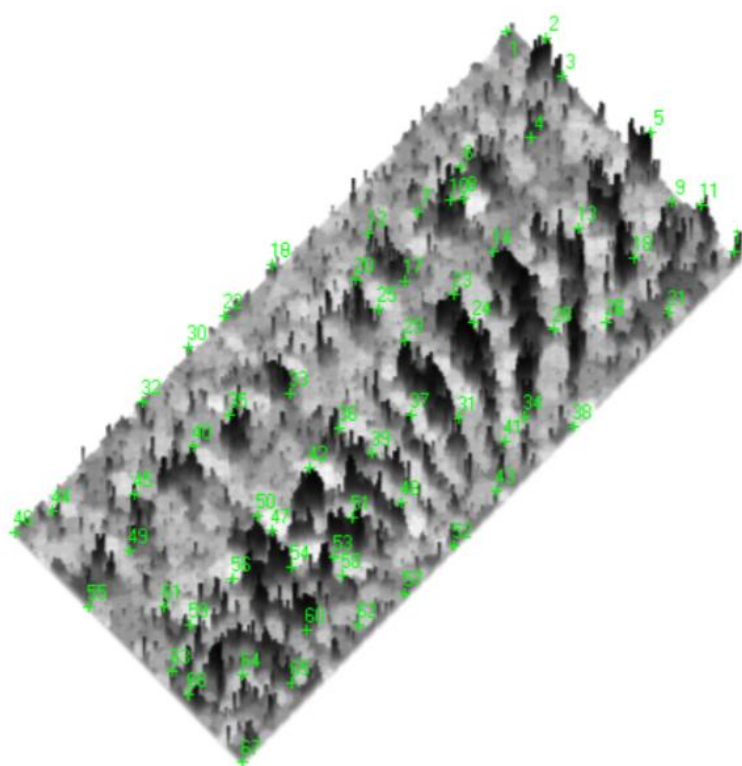


(б)

Рисунок 3.18 – Структурное ОКТ-изображение с нанесенным топологическим скелетом (а), вышеуказанный скелет с нанесенными точками «квенча» (б)



(a)



(б)

Рисунок 3.19 – Амплитудная часть комплексного сигнала (а) и 3D-изображение межкадровой разности фаз (б) после фильтрации и нанесения тестовых точек

Предложенный метод позволяет осуществлять сканирование исследуемых биообъектов без их совместной жесткой взаимной фиксации со сканирующим зондом. Топологические скелеты не чувствительны к локальным вариациям амплитуды интерференционного сигнала, вызванным спекл-шумами, однако

эквивалентны оригинальным оптическим изображениям. Анализ объемных смещений по топологическим скелетам с последующей «пересборкой» исходных данных в среднем обеспечивает точность стабилизации оптических изображений равную удвоенному пространственному разрешению по соответствующей координатной оси.

Метод ориентирован на работу в режиме реального времени [226, 227], однако его быстродействие в любом случае находится в зависимости от используемой аппаратной части. Поэтому в общем случае, речь идет о весьма комфортном для медицинского персонала диалоговом режиме работы.

Поскольку спекл-паттерны [47, 235, 236] свойственны не только для ОКТ, но также и для многих акустических систем, предложенный метод может быть полезен для коррекции артефактов объемных движений при УЗИ-исследованиях.

3.7 Выводы по третьей главе

1. Разработаны базовые блоки и волоконно-оптические зонды для эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной томографии и эластографии, обладающие системой локального позиционирования, а также модулем оценки величины деформирующего воздействия, и позволяющие динамически оценивать профиль деформирующей силы в не зависимости от того экзогенной или эндогенной она является по своей природе.

2. Разработано устройство эндоскопической оптической когерентной томографии с коррекцией волнового фронта, отличающееся использованием элементов адаптивной оптики, в частности корректора волнового фронта в плече образца и детектора волнового фронта в плече детектирования, а также использования нейтрального фильтра в опорном плече, и позволяющее повысить качество получаемых изображений приближено на 19% (имеется ввиду рост величины отношения сигнал/шум).

3. Метод и устройство для эндоскопической оптической когерентной томографии с функцией измерения поляризационных свойств, отличающееся определением не только деполаризующих свойства исследуемых биомедицинских объектов или их частей, но и параметры двулучепреломления за счет двухканального подхода к детектированию рассеянного назад и обратно отраженного от исследуемого биомедицинского объекта излучения, и позволяющие повысить тканевой контраст по меньшей мере на 31%.

4. Разработаны и программно реализованы метод и алгоритм повышения качества структурных изображений в для эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной томографии заключающиеся в: пороговом ограничении интерференционного сигнала, фильтрации структурных изображений во временной и в частотной областях, повышении контраста спекл-структур посредством свертки, выполнении морфологической эрозии и морфологического расширения, сглаживании и визуализации полученного изображения.

5. Разработан метод сканирования в эндоскопической оптической когерентной томографии (как в одноволновой, так и в спектроскопической) с полным обзором исследуемой ткани, повышающий информативность результатов сканирования (оценивалась величиной отношения сигнал/шум) на 12% и снижающий количество движений зонда, необходимых для оценки механических свойств церебральной аневризмы на 34%.

6. Разработан метод коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого биообъекта друг относительно друга при оптической когерентной эластографии отличающийся тем, что робастное сравнение последовательности оптических изображений производят посредством оценки векторов смещений для точек «квенча» на топологических скелетах, построенных с учетом морфологических особенностей обрабатываемых изображений, и позволяющий стабилизировать оптические изображения в диалоговом режиме работы с точностью равной удвоенному пространственному разрешению по соответствующей координатной оси.

ГЛАВА 4 РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ И ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ С ОЦЕНКОЙ ПРОФИЛЯ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

4.1 Оценка величины деформирующего воздействия в заданных точках

Оценку актуальной величины деформирующего воздействия предлагается организовать на основе использования датчиков картирования давления [237–240]. Подобные датчики относительно недавно поступили в массовое производство и чаще всего представляют собой гибкую тонкопленочную матрицу, состоящую из совокупности активных элементов. Принцип действия, как правило, связан с пьезорезистивным эффектом, то есть со способностью каждого активного элемента независимо изменять удельное сопротивление при оказании на него деформирующего воздействия.

Чаще всего такие датчики состоят из двух тонких гибких листов из полиэфирного материала. Электрические проводники печатаются на одном из них в виде строк, а на другом – в виде столбцов. Далее каждый из них наносится специально полупроводниковое покрытие для создания пьезорезистивного эффекта. При плотном совмещении обеих листов образуется сетчатый рисунок, причем каждое пересечение строк и столбцов является активным элементом. Когда к этим активным элементам прикладывается внешнее давление, их электрическое сопротивление меняется обратно пропорциональной приложенной деформирующей силе. Неотъемлемой частью такого датчика является система измерения изменения сопротивления каждого активного элемента, например на основе резисторов переменного сопротивления и инвертирующего усилителя. Однако возможны более бюджетные варианты на основе неинвертирующего усилителя (снижается динамический диапазон, повышается уровень шумов) или даже делителя напряжения (теряется линейность).

В последние годы гибкие тонкопленочные матрицы датчиков давления [237, 238] начали активно применяться в стоматологических приборах для оценки и пространственного картирования дистальной окклюзии (оценка стабильности прикуса, поиск областей чрезмерной истираемости зубов при бруксизме и т.п.), а также в ортопедических системах для плантографии (формирование отпечатка подошвенной поверхности стопы, подбор обуви при плоскостопии и т.п.).

Коммерчески доступны датчики картирования давления содержащие на одном квадратном сантиметре более 2500 активных элементов, что соизмеримо с размерами МЭМС. Причем возможны не только стандартные конфигурации (прямоугольная, овальная, U-образная, и т. п.), форма гибкой тонкопленочной матрицы может варьироваться под требования заказчика [237, 238] в том числе матрица может содержать отверстия, области более высокой и более низкой плотности компоновки активных элементов и т. п. То же самое справедливо применительно к динамическому диапазону. В свободной продаже имеются даже датчики картирования (с целью оптимизации конфигурации) давления оказываемого протектором шин или гусеницами тяжелой техники для горнодобывающей промышленности.

Следует отметить, что тензорезистивные и емкостные датчики картирования давления также существуют и более того производятся в огромных масштабах. Однако они в меньшей степени подходят для ОКЭ, поскольку характеризуются сильным влиянием статического давления. В емкостных датчиках этот эффект связан с изменением диэлектрической проницаемости, а в тензорезистивных – с различием упругих свойств элементов конструкции. Их аналоги массово производятся и используются для фиксации прикосновения в бытовой технике и средствах связи (например, сенсорный слой сотовых телефонов). Основной недостаток при этом сохраняется и наглядно проявляется, например, в сбоях при попадании капель воды на тачскрин.

4.2 Построение профиля деформирующего воздействия

Для оценки величины деформирующего воздействия, оказываемого катетером эндоскопического зонда при поджатии биологической ткани предлагается окольцовывать его торцевую часть активными элементами матрицы датчиков давления. При этом не должно быть ни зазора, между прозрачной частью катетера и самим датчиком, ни выступающих частей. Таким образом торцевая сторона катетера предлагаемого эндоскопического зонда является плоскостью о-образной формы [241, 242].

Для оценки величины деформирующего воздействия, оказываемого движением систолического объема крови предлагается окольцовывать активными элементами матрицы датчиков давления боковую поверхность катетера интраваскулярного зонда. Зазоры и выступающие части также недопустимы.

Вышеописанные доводы легли в основу предложенных аппаратных решений (глава 3), а также специального программного продукта «Количественная оценка профиля нелинейного деформирующего воздействия на анализируемый биологический объект и управление распределением механического напряжения под нагруженной областью» [241].

Программный продукт разработан в среде LabVIEW и предназначен для ОКЭ мягких биологических тканей сменным эндоскопическими и интраваскулярными зондами [239, 240]. В качестве исходных данных для обработки используются датчики картирования давления американской фирмы «Tekscan» («5026», «5027», «5008N» и т.п.), а также их бюджетные азиатские аналоги. Исходные данные об актуальной величине деформирующего воздействия собираются с частотой 20 кГц.

Важно отметить, что разработанное ПО [241] позволяет работать не только с вышеуказанными датчиками, но также и с их адаптированными (частично подрезанными) под нужные размеры вариантами (рисунок 4.1.)

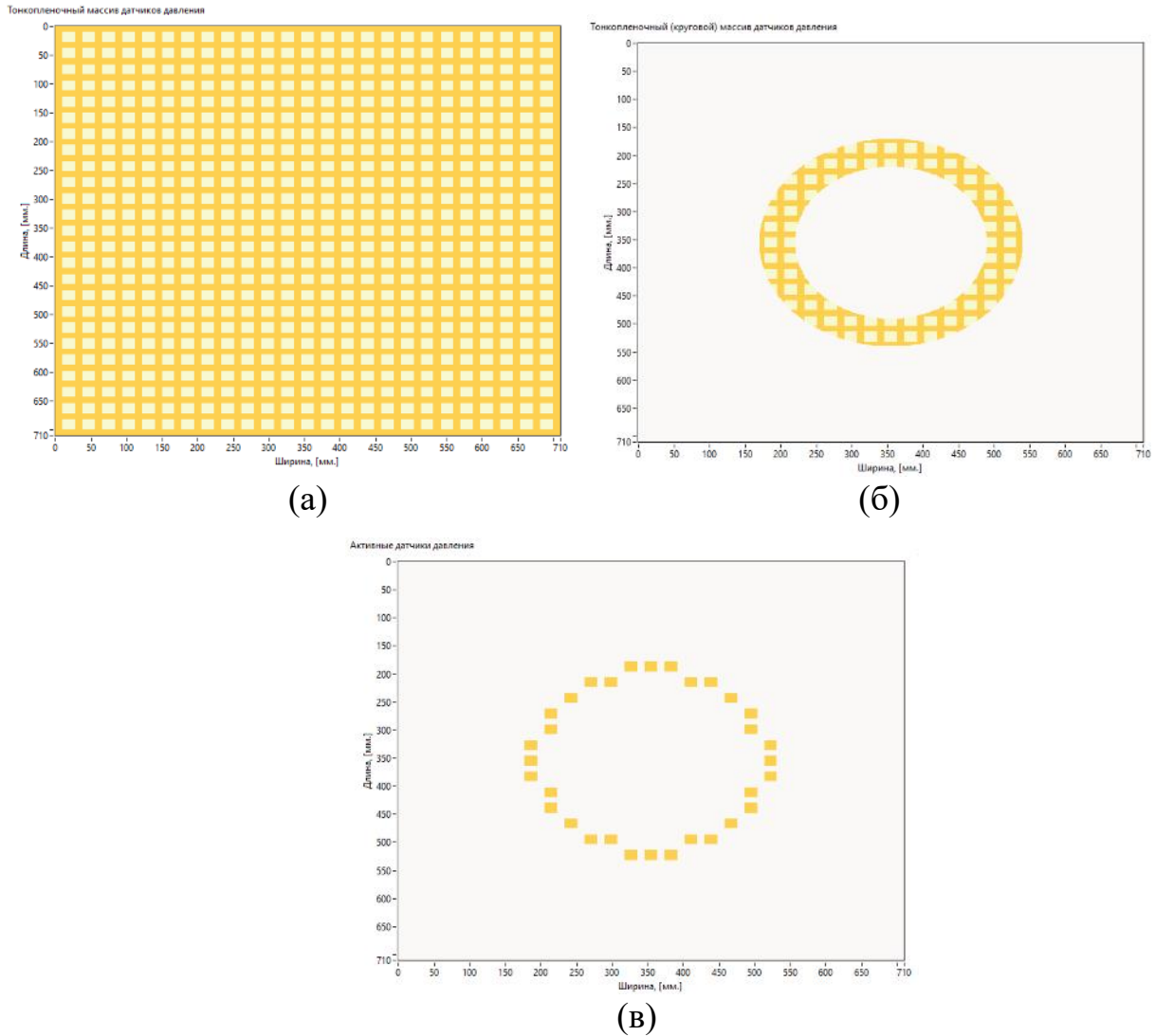


Рисунок 4.1 – Пояснение по использованию датчика картирования давления: (а) – классический вариант (в виде прямоугольного массива), (б) – круговой вариант (вырезан по размеры зонда), (в) – область детектирования (только активные датчики) при лабораторной подгонке датчика под нужные размеры

Пример геометрической модели сканирующего зонда с датчиком картирования давления показан на рисунке 4.2, а форма детектируемого сигнала на рисунке 4.3.

Реконструкция профиля деформирующего воздействия сводится к калибровке полученных сигналов, их многомерной интерполяции и сглаживанию. Основным вариантом интерполяции является кубическая, однако также

предусмотрено (на выбор пользователя) использование линейной интерполяции и бигармонического сплайна.

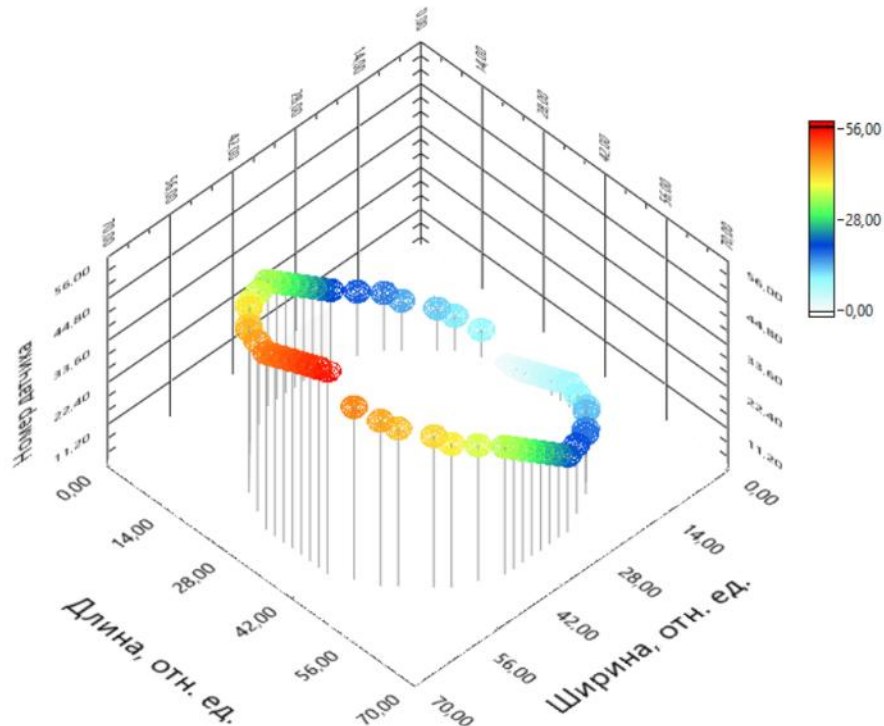


Рисунок 4.2 – Геометрическая модель сканирующего зонда, цветом закодированы номера активных элементов

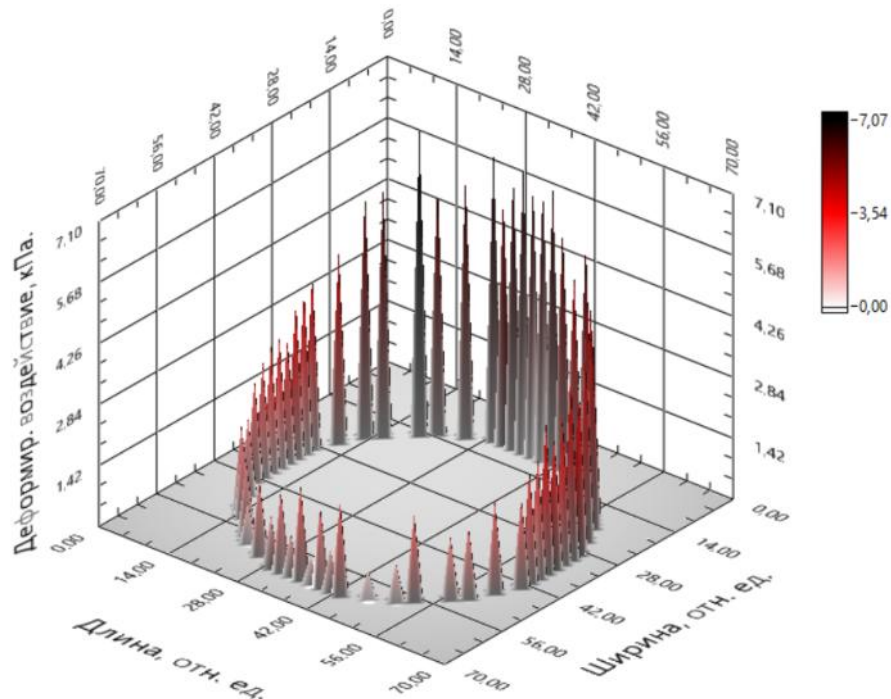
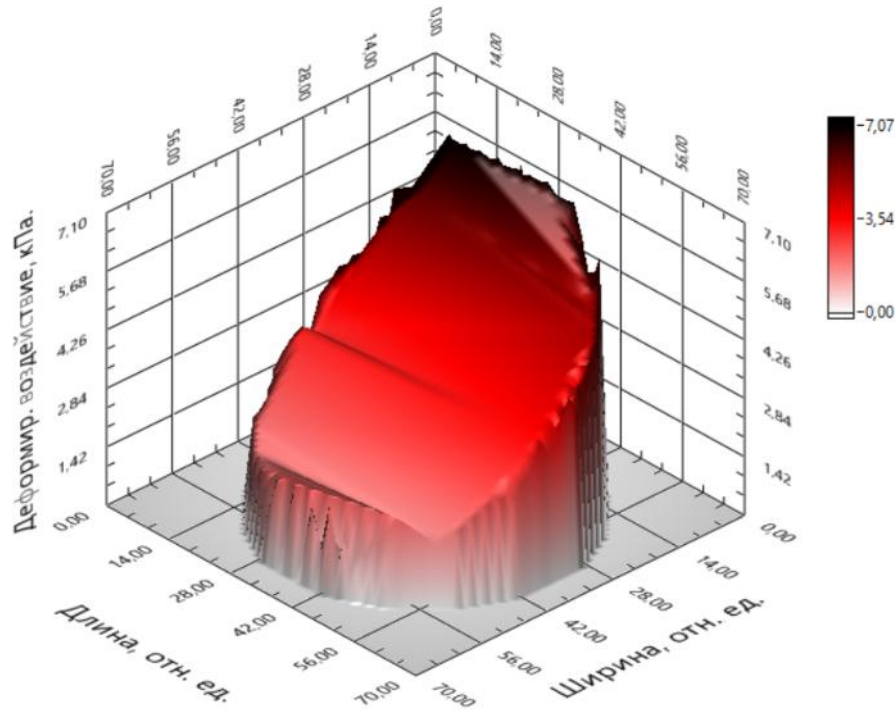
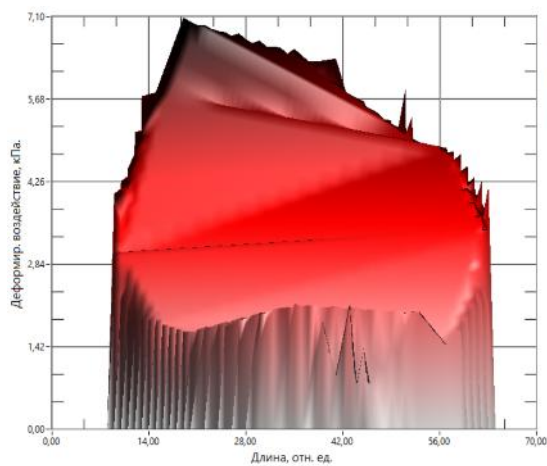


Рисунок 4.3 – Сигнал от гибкой тонкопленочной матрицей датчиков давления

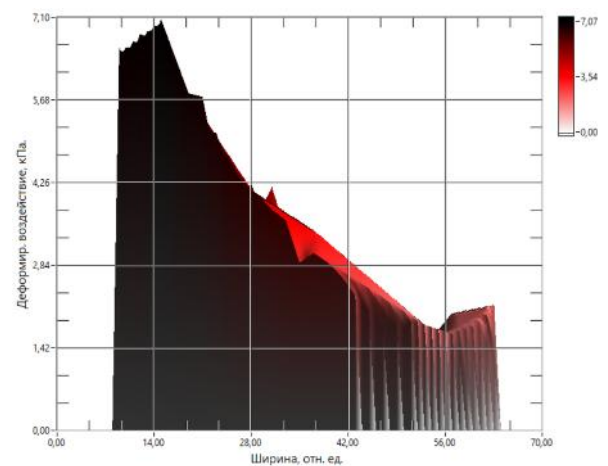
Сглаживание осуществляется по методу Лапласа, причем для минимизации негативных эффектов результат интерполяции перед сглаживанием подвергается триангуляции Делоне [241]. То есть сглаживается конечно-элементная сетка. Пример обработки данных показан на рисунке 4.4.



(a)



(б)



(в)

Рисунок 4.4 – Реконструированный профиль деформирующего воздействия (а) и его проекции: (б) – вид спереди, (в) – вид сбоку

Важно отметить, что скорость опроса активных элементов в 20 кГц позволяет оценивать профиль деформирующего воздействия в реальном масштабе времени и учитывать динамику его изменения в процессе диагностической процедуры [239–242].

4.3 Методология оказания пригодных для количественной оценки деформирующих воздействий на исследуемый биообъект

Одним из ключевых аспектов эффективного применения ОКТ для комплексной оценки механических свойств сильно рассеивающих сред (в данном контексте прежде всего имеются в виду биологические ткани) является корректный выбор метода и технических средств для оказания деформирующего воздействия на исследуемый объект [141, 227].

Была проведена серия лабораторных экспериментов для оценки допустимости предложения об изотропной природе распределения деформирующего воздействия по сканируемой поверхности в ОКЭ эндоскопическими и интраваскулярными зондами, а также предположения об его перпендикулярности (идеальный вариант для оценки величины модуля Юнга) или направленности по касательной (идеальный вариант для оценки модуля сдвига) сканируемой поверхности.

Лабораторные эксперименты проводились на фантомах мягких биологических тканей [188], изготовленных, в частности из кремнийорганических полимеров (силиконы на платиновой основе). Формы для литья были созданы из пластиков PLA и ABS (технология 3D-печати). Оптические и механические свойства тканемитирующих фантомов были приведены в соответствие свойствам реальных биологических тканей методами детально описанными во 2-й главе. Оценка актуальной величины деформирующего воздействия осуществлялась с помощью описанных в предыдущем пункте датчиков картирования давления. Электронный экстензометр дополнительно использовался

для перепроверки (получения контрольных сведений) об истинной величине генерируемой деформации.

В экспериментах воссоздавались следующие типы деформирующих воздействий [243–256]:

1. Внешние и внутренние;
2. Статические и динамические;
3. Контактные и бесконтактные;
4. Локальные и глобальные.

Рисунки 4.5 и 4.6 демонстрируют изучавшиеся варианты [243–256]. Самый простой способ оказания деформирующего воздействия – это поджатие исследуемой ткани самим зондом [81]. В ситуации жесткой взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого объекта деформирующее воздействие одноосно и изотропно (по площади сканируемой поверхности). Однако в остальных случаях оно явно не перпендикулярно поверхности сканируемого объекта и не изотропно по этой поверхности. Пример профиля такого воздействия показан на рисунке 4.4.

Оказание деформирующего воздействия посредством статического глобального и локального плоского сжатия демонстрирует схожие результаты [244, 245]. Такое воздействие можно оказать, например, вдавливанием тонкого стержня цилиндрической формы (рисунок 4.5а – 4.5в). Равномерная квазистатическая нагрузка [245–247] по всей площади образца биологической ткани в случае жесткой фиксации зонда и сканируемого объекта обеспечивает генерирование сопоставимых перемещений во всех точках исследуемого материала и простую интерпретацию эластограмм [14, 248]. Однако, без жесткой фиксации зонда деформирующее воздействие явно не перпендикулярно сканируемой поверхности, не изотропно по ней, и даже не одноосное (чаще всего по дуге, соответствующей участку контура торцевой части катетера).

Квазистатическое глобальное деформирующее воздействие также может быть достигнуто бесконтактным способом с использованием импульсной

воздушной струи (рисунок 4.5г). Бесконтактное локальное динамическое деформирующее воздействие является вариантом вышеуказанного решения и обычно организовывается за счет тонкой воздушной струи [249], обеспечивающей возбуждение упругой волны в образце.

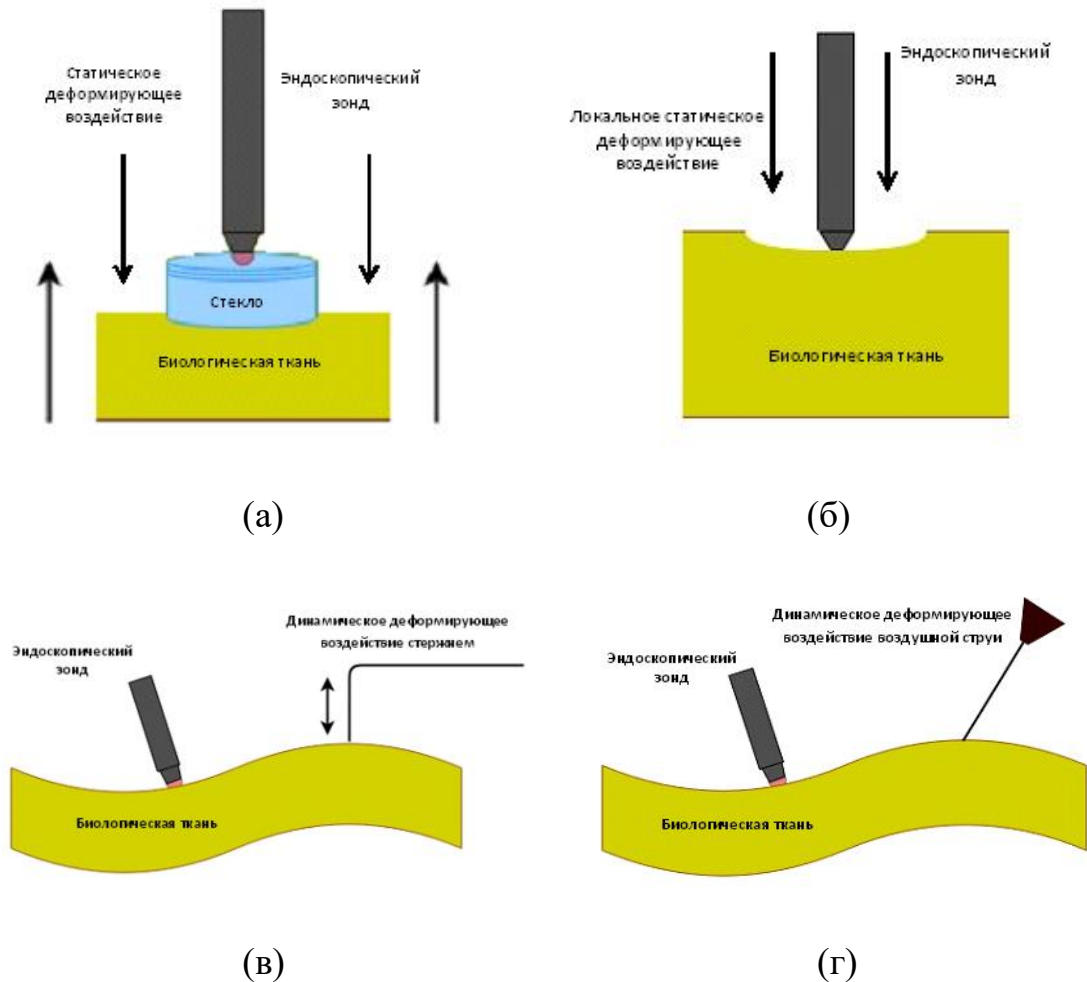


Рисунок 4.5 – Методы оказания деформирующего воздействия на биологическую ткань (начало)

Подобно воздушной струе бесконтактное воздействие может быть создано за счет импульсных лазерных фототермических волн (рисунок 4.5д), которые индуцируют упругие волны в исследуемом объеме биологической ткани [250]. Известны даже компактные оптические зонды, работающие на этом принципе и реализующие общий оптический путь, как для компонентов возбуждения, так и для изображений.

Общим выводом для двух вышеуказанных методов (воздушная струя и лазерные импульсы) является суперпозиция деформирующих воздействий. Деформации, вызванные движением зонда и работой модуля для оказания деформирующих воздействий накладываются друг на друга и истинное распределение механического напряжения под нагруженной областью становится не очевидным, но не одноосным и не изотропным.

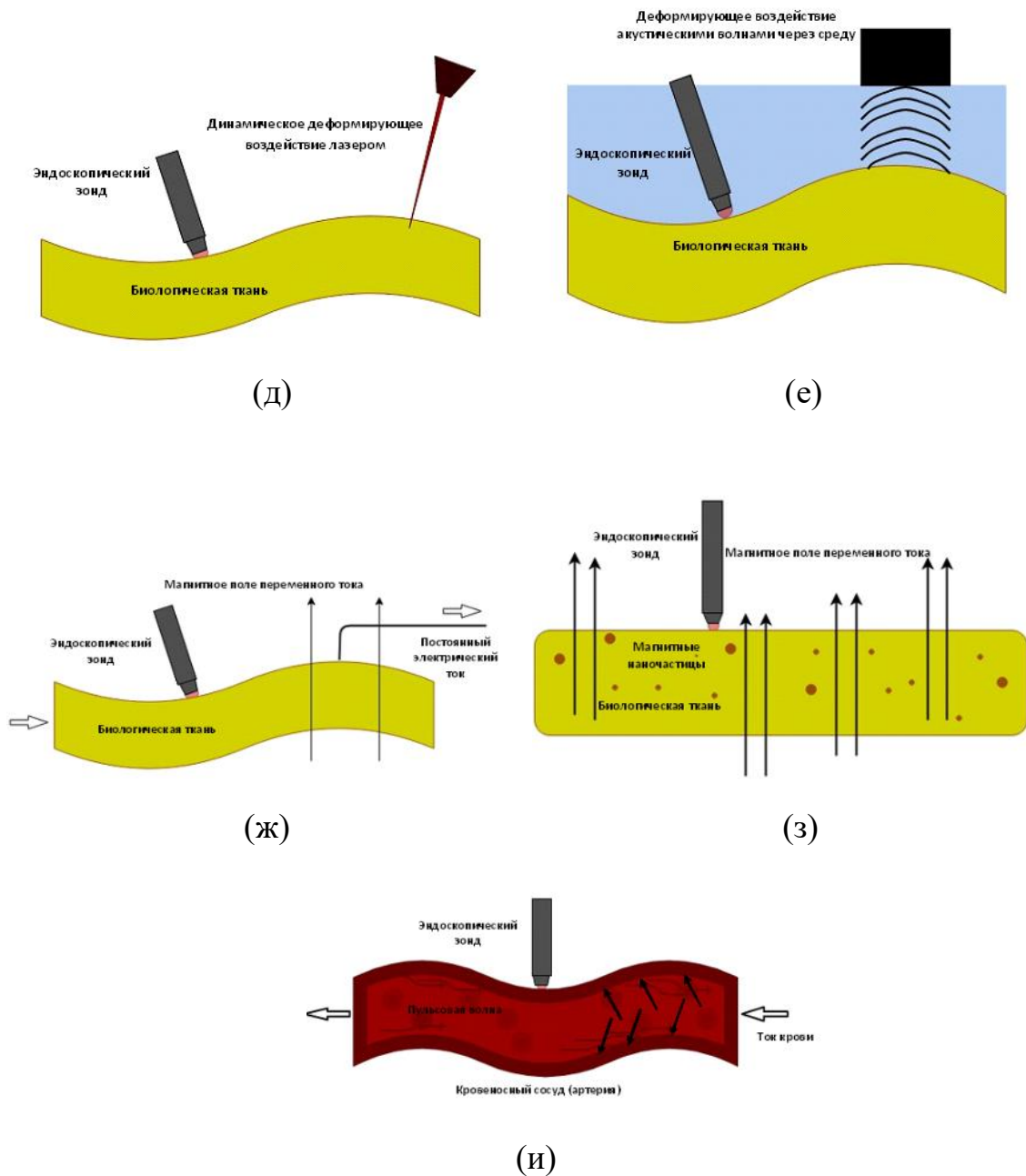


Рисунок 4.6 – Методы оказания деформирующего воздействия на биологическую ткань (продолжение)

Для создания глобального деформирующего воздействия могут быть использованы акустические волны [251, 252], распространяемые в воздушной среде (рисунок 4.5е). Недостатком этого подхода являются трудности реализации бесконтактного режима работы. Применение ультразвуковых волн при бесконтактном методе затруднительно из-за высокой степени затухания в воздухе генерируемых колебаний. К тому же опять возникает вышеописанная проблема суперпозиции деформирующих воздействий.

Известны нестандартные решения по генерации упругих волн в биологической ткани [253–255]. Например, упругие волны могут быть вызваны силой Лоренца, возникающей при прохождении постоянного электрического тока через биологическую ткань, которая помещена во внешнее магнитное поле переменного тока (рисунок 4.5ж). Альтернативой пропусканию электрического тока является использование магнитных наночастиц, включенных в биологический образец, который также находится во внешнем переменном магнитном поле. Эти частицы также используются для создания упругих волн (рисунок 4.5з). Однако эти экзотические методы существенно усложняют конструкцию ОКТ-системы, а также делают систему более дорогостоящей [14, 71]. К тому же деформирующее воздействие по-прежнему остается не одноосным и не изотропным.

Следует отметить, что в динамическом режиме колебания, созданные, например, концом вибрирующего стержня при локальном контакте с поверхностью биологической ткани, могут служить источником упругих волн в исследуемом образце [81, 256]. Физиологическим аналогом такого варианта является движение систолического объема крови (рисунок 4.5и). Деформирующее воздействие при таком подходе, так же перпендикулярно сканируемой поверхности, не изотропно по сканируемой поверхности и не одноосно.

Таким образом, предпочтительным вариантом оказания экзогенного деформирующего воздействия является поджатие самим зондом, а эндогенного – движение систолического объема крови. Такой подход не усложняет

конструкцию зонда, удобен для конечных пользователей (медицинского персонала). А коррекция артефактов объемного движения и оценка профиля деформирующего воздействия компенсирует слабые стороны.

4.4 Согласование метода коррекции артефактов движения и метода оценки профиля деформирующего воздействия

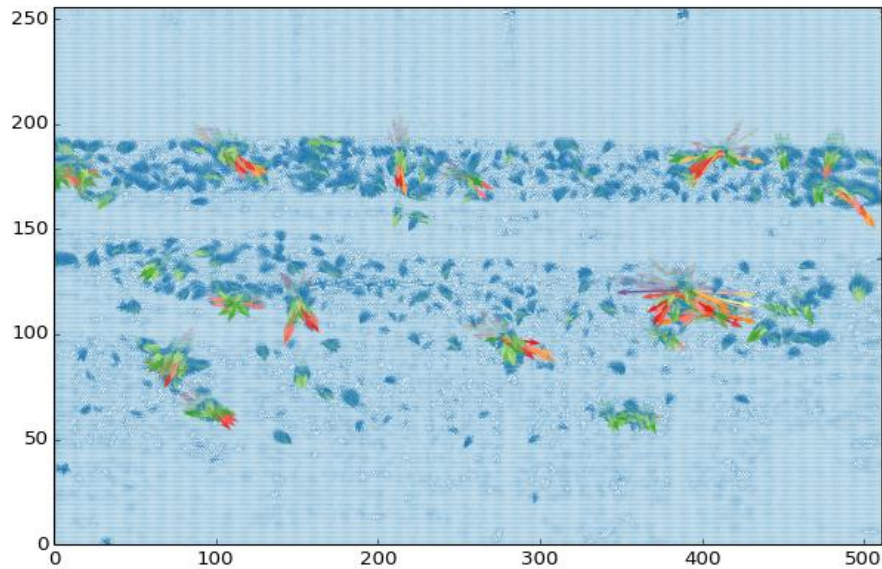
Важно отметить, что вышеуказанный метод стабилизации оптических изображений [227] и разработанное на его основе программное обеспечение [234] четко разграничивают артефакты объемного движения, с одной стороны и ситуации оказания намеренного деформирующего воздействия на исследуемый объект самим зондом (для нужд эластографии) [237–240]. Для каждой пары из двух соседних оптических изображений, в ситуации наличия артефакта объемного движения, все точки «квенча» подвергаются приблизительно одинаковому по направлению и абсолютной величине сдвигу. «Поджатие» зондом, вызывает обратимые деформации, магнитуда которых от точки к точке варьирует в существенном диапазоне, так как зависит от механических свойств исследуемого объекта [257–259]. К тому же, при отслеживании динамически изменяющегося профиля деформирующего воздействия предусмотрено срабатывание по специальному пороговому уровню [241].

Рутинные для любой диагностической процедуры перемещения сканирующего зонда также легко идентифицируются. Артефакты объемного движения чаще всего вызваны тремором [1, 81], поэтому не имеют выраженного направления и представляют собой знакопеременные латеральные смещения (в том числе с малоугловым аксиальным доворотом). Для намеренных сканирующих движений напротив очевидно прослеживается траектория латерального движения [86, 260–262].

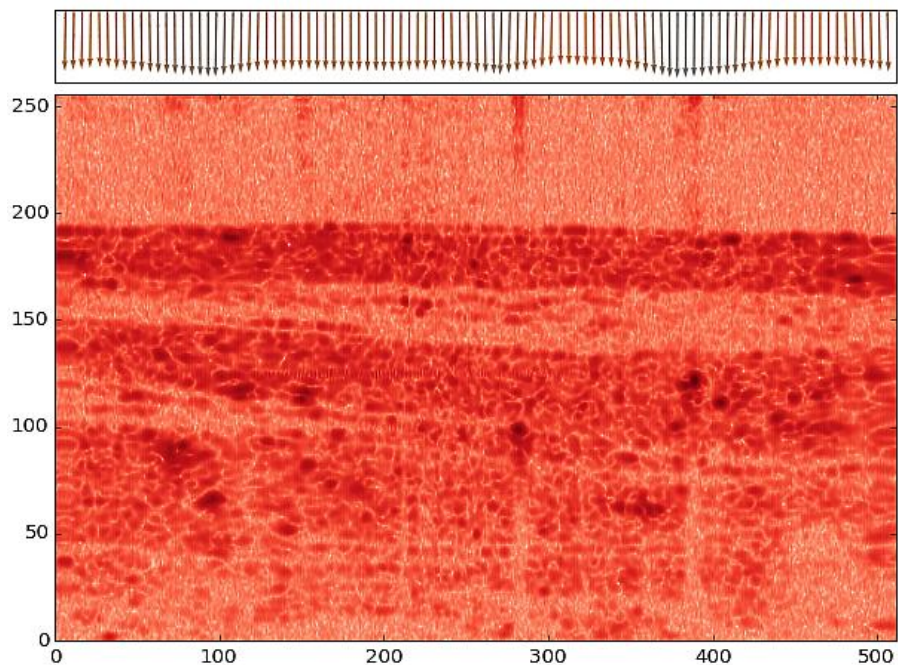
Пример разграничения деформирующего воздействия и артефакта объемного движения показан на рисунке 4.7. Исходный интерференционный

сигнал, S , представлен в виде векторного поля (рисунок 4.7а). При этом величинам амплитуды, A , соответствуют длины векторов:

$$A = \sqrt{\operatorname{Re}(S)^2 + \operatorname{Im}(S)^2},$$



(a)



(б)

Рисунок 4.7 – Исходный интерференционный сигнал (а) и стабилизированное структурное изображение (б), полученное на его основе

а фазе, φ , соответствуют углы между каждым вектором и положительным направлением действительной оси :

$$\varphi = \arctg \frac{\text{Im}(S)}{\text{Re}(S)}.$$

Стабилизированное (посредством сравнения с другими структурными изображениями с использованием топологических скелетов и «пересборки» исходных данных) оптическое изображение показано на рисунке 4.7б, причем оно совмещено с диаграммой уровня деформирующего воздействия по линии сканирования.

Точность стабилизации для конкретного примера приближенно равна удвоенному пространственному разрешению по соответствующей координатной оси. Обработка данных [234, 241] проводилась в среде LabVIEW в режиме реального времени.

4.5 Учет особенностей использования движения систолического объекта крови в качестве деформирующего воздействия

Гибкая тонкопленочная матрица датчиков давления на интраваскулярной версии зонда для ОКТ располагается несколько иначе, чем на эндоскопической. Она окольцовывает не торец волоконно-оптического датчика как в эндоскопической версии, а его центральную часть и поэтому позволяет получать информацию о давлении, оказываемом движущейся кровью на совокупность точек на поверхности дистальной головки зонда в целом. Такой подход позволяет посредством интерполяции данных сформировать (причем в динамике) почти полный профиль давления, всесторонне оказываемого движущейся кровью на дистальную головку зонда, построить градиентное поле деформирующего воздействия и экстраполировать данные на область сканирования. При этом торец волоконно-оптического датчика дополнительно содержит модуль оценки направления и скорости кровотока. Эти данные используются для корректировки

результатов измерений, в частности для уточнения составляющих движения систолического объема крови, посредством разложения вектора скорости кровотока, v , на координатах с последующим поворотом координатных осей (по необходимости). Компонента [263–267] направленная перпендикулярно к стенке исследуемого кровеносного сосуда, v_{norm} , используется при расчете величины модуля Юнга, E , а направленная параллельно (в идеале, по касательной), v_{shear} — для вычисления модуля сдвига, G .

Поскольку оценка характеристик кровотока является неотъемлемой частью предлагаемого подхода изучим возможности смежных методов доплерографии и ангиографии на основе ОКТ [165, 166].

4.6 Эксперименты по изучению влияния характеристик потока биологической жидкости сквозь плоскость ОКТ-сканирования на интерференционный сигнал. Анализ полученных данных. Выявленные закономерности

При оказании деформирующего воздействия мелкие кровеносные сосуды, попавшие в область сканирования уплотняются (в следствии частичного оттока крови), что может привести к некорректной интерпретации данных о биомеханических свойствах стенок кровеносных сосудов [268–270]. Для предотвращения подобного артефакта до оценки основных биомеханических характеристик, но после «пересборки» исходных данных для коррекции артефактов объемного движения целесообразно учитывать сведения о кровеносных сосудах [165, 271]. Таким образом, целесообразны режимы ангиографии и доплерографии на основе ОКТ и ОКЭ.

Для эффективной организации необходимых режимов ангиографии и ЦДК были проведены лабораторные эксперименты (рисунки 4.8-4.12) по изучению влияния характеристик потока биологической жидкости сквозь плоскость ОКТ-сканирования на получаемый при этом интерференционный сигнал.

Тестируемыми объектами служили тканимитирующие фантомы изготовленные в соответствии с методологией подробно описанной во 2-й главе. Анализ полученных результатов позволил сформулировать следующие полезные для нужд ОКЭ закономерности, связывающие характеристики ламинарного потока биологической жидкости и интерференционного сигнала [268–271]:

1. Интерференционный сигнал в местах соответствующих сканированию внутренних просветов мелких кровеносных сосудов (течение крови в капиллярах является ламинарным) содержит пики, причем ширина этих пиков находится в обратной корреляции со скоростью кровотока в соответствующем капилляре [146, 271].

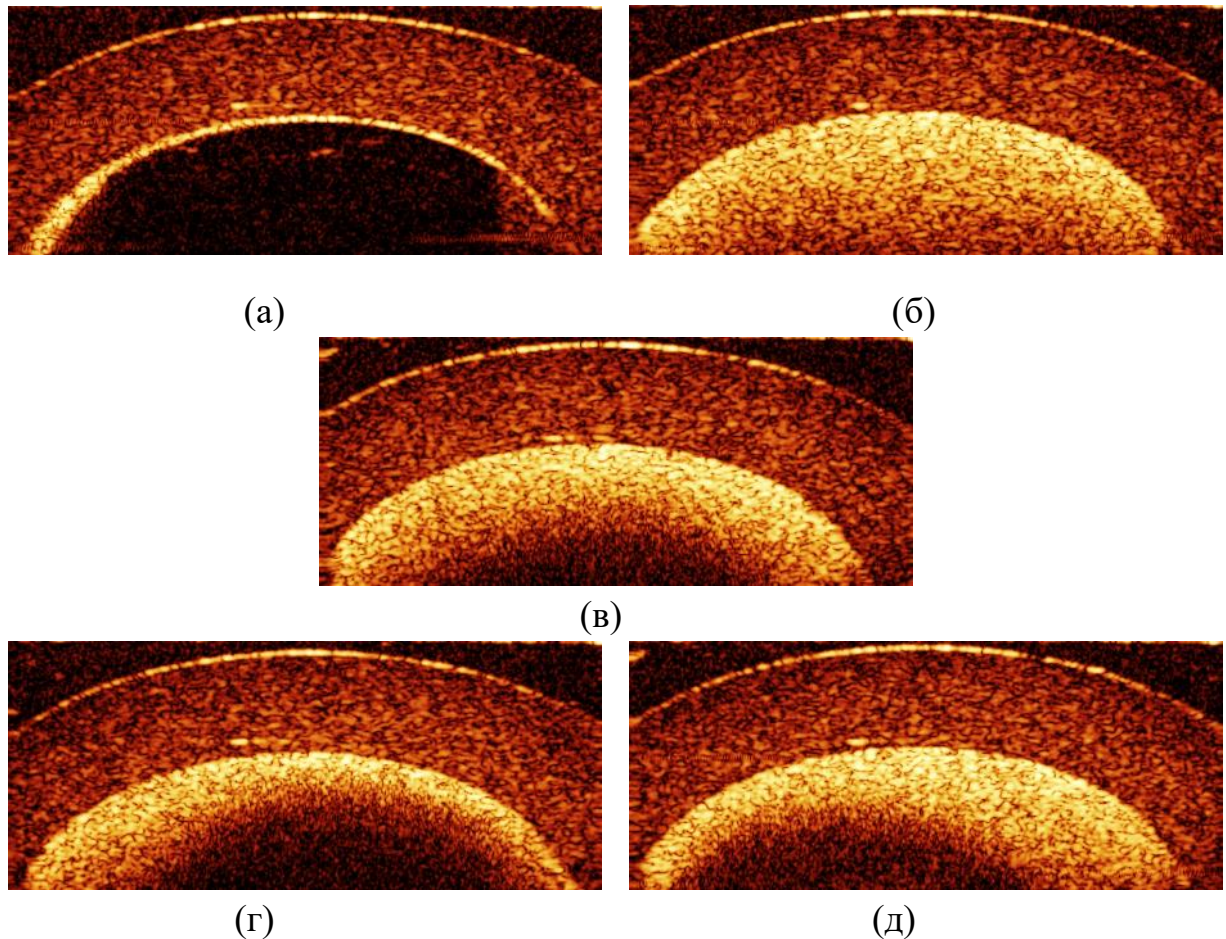


Рисунок 4.8 – Стадии формирования пульсирующего потока в кровеносном сосуде: (а) – исходное состояние с отсутствующим потоком; (б) – ламинарный поток; (в), (г), (д) – завихрения в центральной, правой и левой частях сосуда, соответственно

2. Существенно более низкие значения коэффициента корреляции и статистически различимые более высокие значения дисперсии спеклов характерны для участков интерференционных сигналов, соответствующих просвету сосуда с ламинарным потоком биологической жидкости по сравнению с интерференционными сигналами от остальных относительно неподвижных участков двух последовательных во времени ОКТ-сканирований одного и того же объекта в одной и той же локации [146, 270].

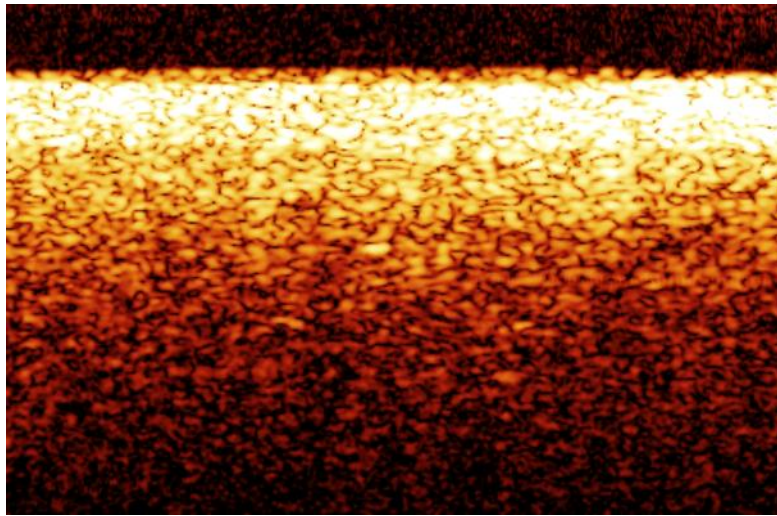
3. С увеличением временного интервала между двумя интерференционными сигналами, последовательно полученными от одного и того же участка исследуемого биообъекта, соответствующего ламинарному потоку биологической жидкости увеличивается динамический диапазон регистрируемых скоростей потоков биологических жидкостей, но снижается точность определения этих скоростей (из-за артефактов связанных с движением исследуемого биологического объекта) [146, 165].

4. Фазовый сдвиг в спектре обратного рассеяния для интерференционного сигнала, полученного от участка исследуемого биообъекта, соответствующего ламинарному потоку биологической жидкости статистически связан с изменением спекл-структуры этого участка структурного ОКТ-изображения [146, 166].

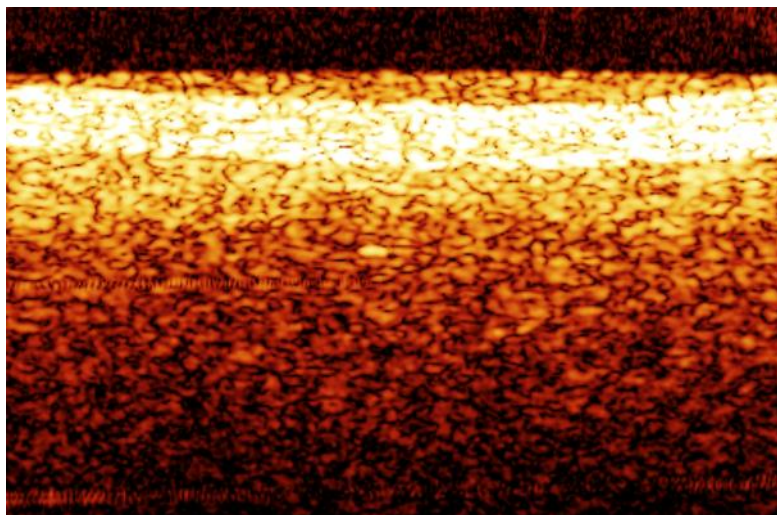
Также были сформулированы закономерности, связывающие характеристики потока со сложной геометрией (ламинарный поток с локальными нарушениями течения или турбулентный поток) биологической жидкости и интерференционного сигнала:

1. Локальные нарушения ламинарного течения биологической жидкости вызывают дополнительные флуктуации в спекл-структуре интерференционного сигнала, причем дисперсия спеклов между отдельными участками потока со сложной структурной статистически различима на фоне уже имеющей место более низкой величины коэффициента корреляции между неподвижными участками исследуемого биообъекта и потоком биологической жидкости, по

сравнению с величиной этого коэффициента между множеством неподвижных участков того же биообъекта [146, 268].



(a)



(б)

Рисунок 4.9 – Структурные изображения фантома стенки крупного церебрального кровеносного сосуда до (а) и после (б) внутреннего деформирующего воздействия.

2. Частота флуктуаций спекл-шумов для совокупности участков интерференционного сигнала, соответствующих внутреннему просвету сосуда с ламинарным потоком биологической жидкости (кровь, лимфа) имеет тенденцию к возрастанию при движении от стенки сосуда к его центру, а в случае локальных

нарушений ламинарного течения жидкости, эта частота характеризуется относительной нестабильностью при переходе от участка к участку, но все же у стенок сосуда флуктуации спекл-шумов существенно ниже, чем в обширной нестабильной центральной области [146, 271].

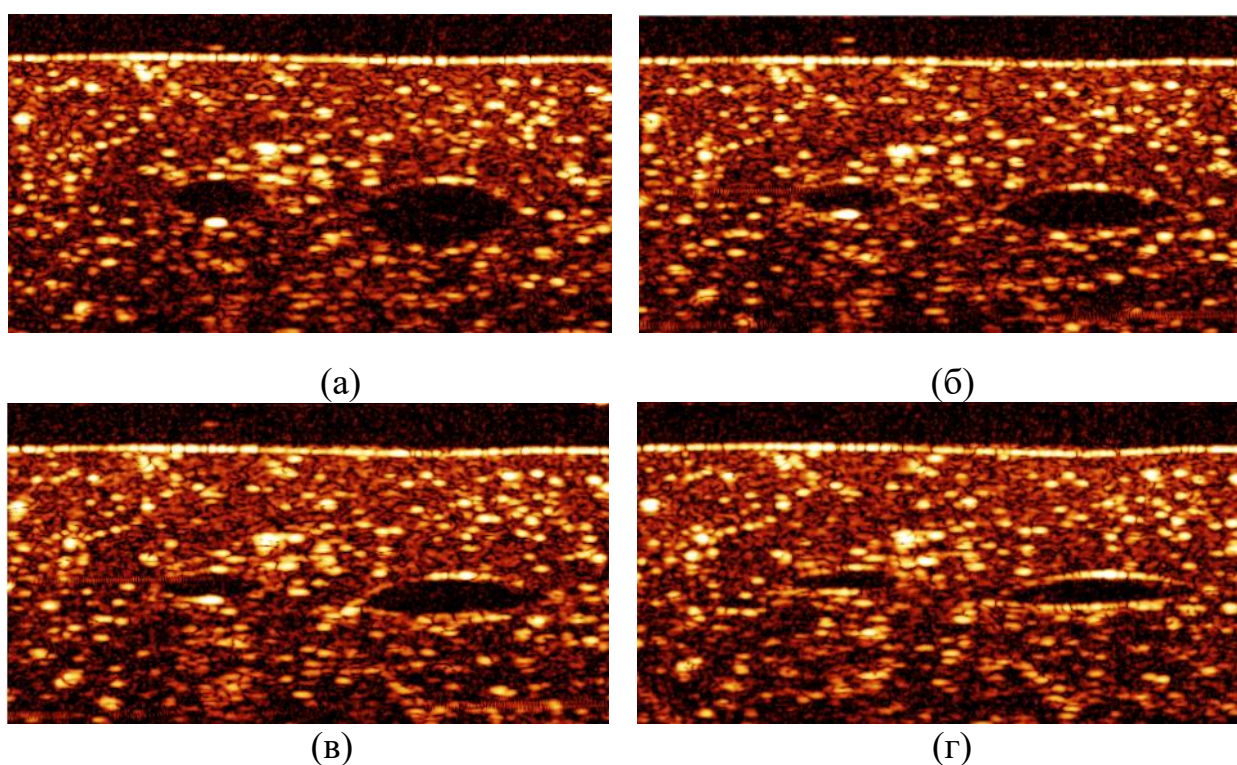
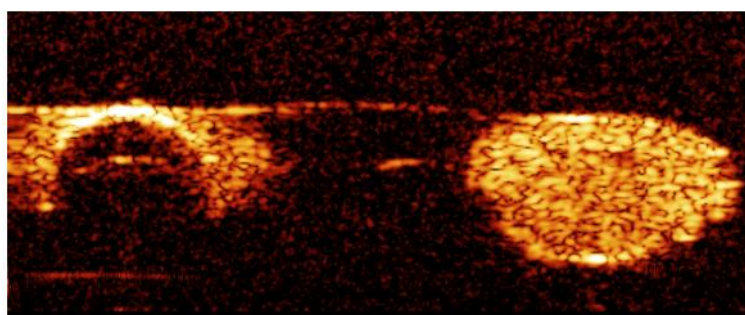


Рисунок 4.10 – Структурное изображение фантома стенок мелких кровеносных сосудов до (а) и после (б), (в), (г) нарастающих по силе деформирующих воздействий

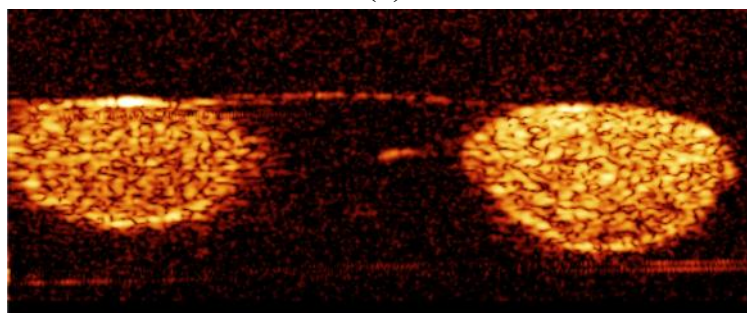
3. Локальные нарушения ламинарного течения биологической жидкости вызывают дополнительные фазовые сдвиги в интерференционном сигнале, их величина существенно меньше, чем у фазовых сдвигов между неподвижной частью исследуемого биообъекта и потоком биологической жидкости, но все же достаточна для количественной оценки изменений в структуре профиля скорости потока [146, 269].

4. Углы, между плоскостью ОКТ-сканирования и направлением движения потока биологической жидкости, близкие к 90 градусам не нарушают

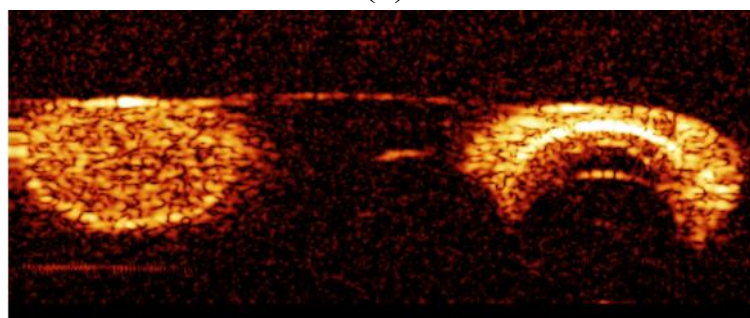
статистической связи между частотой флуктуации спекл-шумов и относительной скоростью движения частиц в этом потоке, в отличие от становящейся некорректной при таких углах количественной взаимосвязи между доплеровским сдвигом несущей частоты (и, соответственно фазовым сдвигом в интерференционном сигнале) с одной стороны, а также характеристиками потока биологической жидкости с другой стороны [146, 271].



(a)

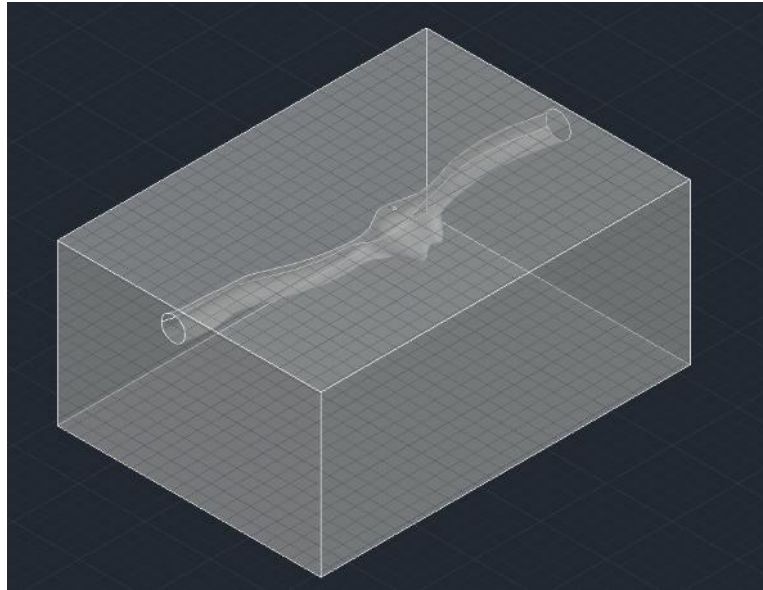


(б)

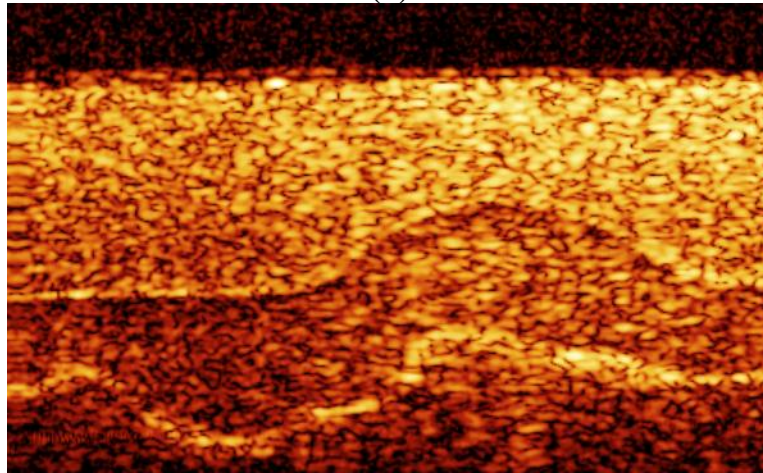


(в)

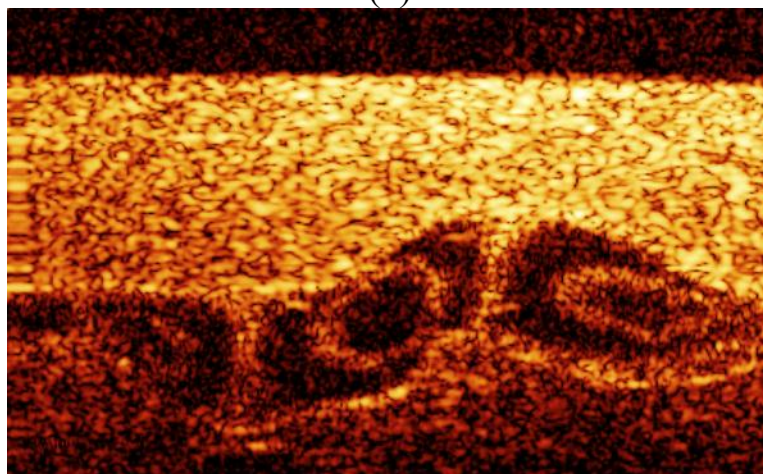
Рисунок 4.11 – Имитация влияния эндопротеза на ОКТ-сигнал: (а) – сильное отражение от верхней границы введенной в поток полый никелевой микротрубки; (б) – восстановление ламинарного потока при удалении инородного тела; (в) – сильное отражение от введенной в поток тонкой нитиноловой сетки.



(a)



(б)



(в)

Рисунок 4.12 – Структурные ОКТ-изображения русла кровеносного сосуда заполненного кровеимитирующей жидкостью: (а) – геометрическая модель, (б) – жидкость неподвижна; (в) – жидкость пульсирует

Следует отметить, что все вышеперечисленные закономерности сформулированы с использованием результатов корректно поставленных компьютерных и физических экспериментов, общепринятых методов обработки экспериментальных данных и математической статистики, а также не противоречат известным научным результатам. [1, 40, 87].

Поскольку потоки крови в исследуемой ткани или ее отдельной части представляют собой совокупность светорассеивающих эритроцитов и плазмы, флуктуации спеклов в участках интерференционного сигнала советующих внутренним просветам сосудов будут существенными (1), а спекл-структура для неподвижного объекта почти постоянна. Пики в участках интерференционного сигнала (2), соответствующих мелким капиллярам объясняются теми же причинами. Увеличение динамического диапазона детектируемых скоростей с ростом временного интервала между интерференционными сигналами (3), объясняется тем, что при оценке скоростей производится анализ множества А-сканов для одной и той же исследуемой области, как функции от времени [49, 51]. Снижение точности определения скоростей при увеличении временного интервала между интерференционными сигналами связано артефактами движения, смещение исследуемого объекта за единицы миллисекунд будет незначительно, а за большие интервалы времени может быть существенным [40, 272]. Статистическая связь между фазовым сдвигом и флуктуациями спеклов (4) объясняется тем, что фазовый сдвиг математически связан с доплеровским сдвигом несущей частоты [39].

С учетом вышеописанных закономерностей были разработаны диагностически эффективные версии ангиографии и ЦДК на основе ОКТ и ОКЭ представленные в следующих трех пунктах.

4.7 Режим ангиографии на основе оптической когерентной томографии

Поскольку основным преимуществом метода ОКТ является пространственное разрешение на уровне единиц микрон, чаще всего этот метод ассоциируется с высококачественными изображениями внутренней структуры исследуемого объекта. Однако, диагностическая ценность ОКТ может быть существенно расширена за счет способов обработки интерференционного сигнала, позволяющих получать не только структурные изображения исследуемого биологического объекта или его отдельной части, но и функциональные изображения. Примерами таких изображений могут служить: ангиограммы – контрастные изображения кровеносных сосудов и доплеровские картограммы – изображения, на которых направления и скорости движения потоков крови закодированы оттенками цветов [1, 40]. Методы ангиографии в ОКТ можно разделить на: основанные на анализе амплитуды сигнала, основанные на анализе фазы сигнала, основанные на комплексном анализе интерференционного сигнала (т.е. изменений в фазе, амплитуде, зашумляющих сигнал спекл-структурах и т.п.).

Технической задачей предложенного способа [273] является повышение качества ангиографии на основе ОКТ эндоскопическими зондами посредством использования комплексного подхода к анализу интерференционного сигнала, включающего в себя не только анализ фазы сигнала, но анализ спекл-структур.

Поставленная техническая задача достигается тем, что предложенный способ отличается предварительной обработкой набора данных эндоскопической ОКТ, извлечением полезной информации о местоположении кровеносных сосудов не только из фазовой составляющей комплексного сигнала, но также и из амплитудной составляющей, посредством учета накопленных фазовых сдвигов, дифференциала частот флуктуаций спеклов, предварительным повышением контраста спекл-структур перед анализом из флуктуаций спеклов, усреднением изображений кровеносных сосудов, полученных на основе анализа фазовых

сдвигов в интерференционном сигнале и флуктуаций спекл-структур, использованием фильтра высокого динамического диапазона для повышения контрастности сосудов на ангиограмме.

На рисунке 4.13 в виде блок-схемы проиллюстрирована последовательность действий при получении ангиограмм [274] в эндоскопической ОКТ в соответствии с формулой изобретения [273]. Рассмотрим подробнее сущность предложенного способа (рисунок 4.13) с использованием конкретных примеров.

Осуществляется сборка исходных данных, представляющих собой набор пространственно синхронизированных интерференционных сигналов, соответствующих В-сканам одного и того же сканируемого участка под одним и тем же углом сканирования, но через равные короткие промежутки времени.

Для повышения величины отношения сигнал/шум полученный набор интерференционных сигналов подвергается предварительной фильтрации и пороговому ограничению.

Далее производится локализация, т.е. определение местоположений кровеносных сосудов по фазовым сдвигам в интерференционных сигналах, соответствующих структурным изображениям одного и того же участка исследуемой ткани под одним и тем же углом сканирования, но через равные короткие промежутки времени. Это действие выполняется с помощью автокорреляционной функции Касаи.

Далее для повышения эффективности определения местоположений кровеносных сосудов по флуктуациям спекл-структур производится увеличение их контраста. Для этого структурные изображения из набора данных эндоскопической ОКТ подвергаются свертке. Используемое при этом ядро конволюции имеет следующий вид [275]:

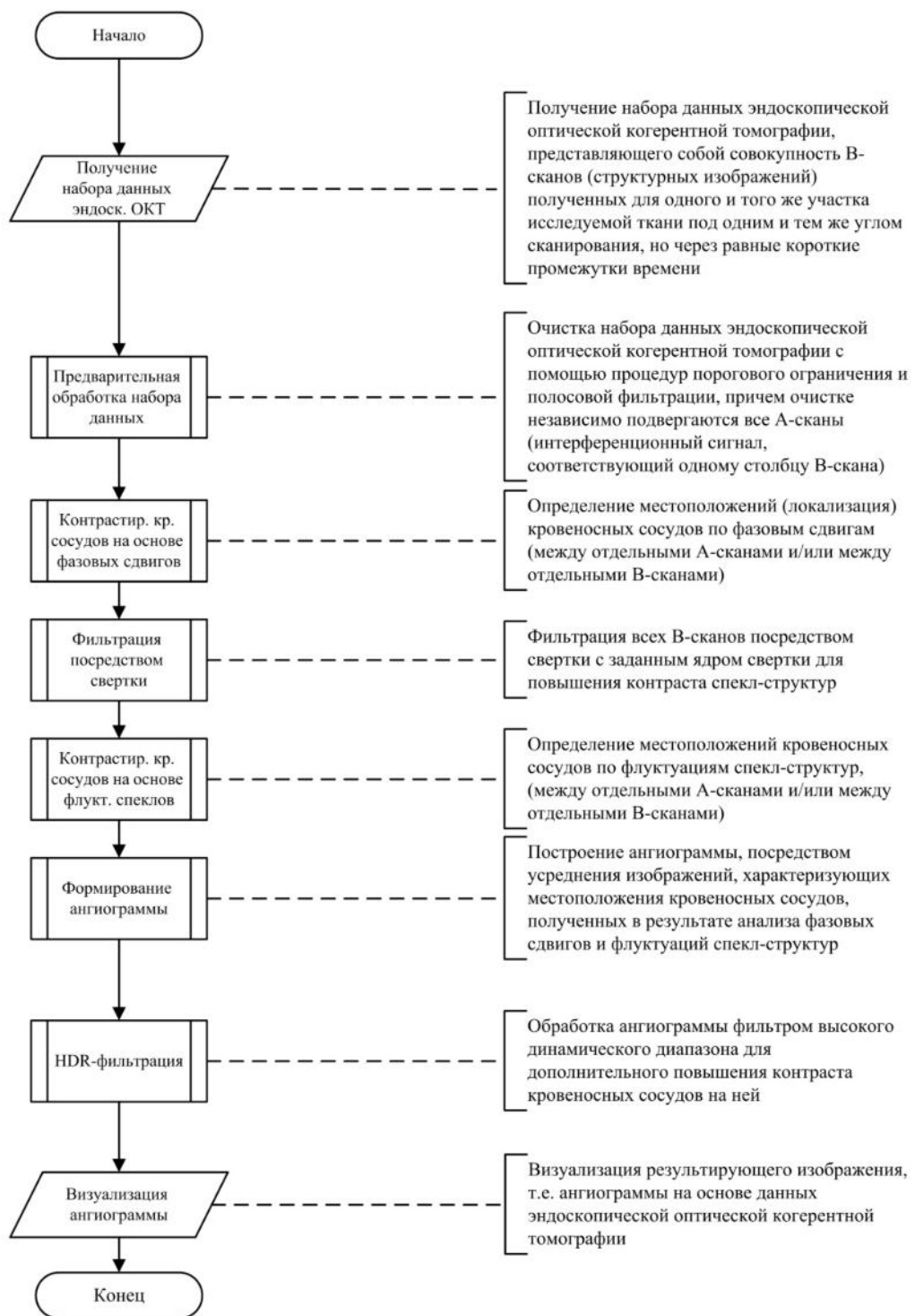


Рисунок 4.13 – Ключевые этапы алгоритма высокоточной ангиографии на основе ОКТ

$$Kernel(7 \times 7) = \begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & 60 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}. \quad (4.1)$$

После увеличения контраста спекл-структур (формула 4.1) производится определение местоположений кровеносных сосудов по флуктуациям интенсивности, I , спеклов с использованием следующей формулы:

$$SV_{f_i, f_j, f_k} = \frac{1}{Fr} \sum_{f_i=1}^{Fr} \left(I_{f_i, f_j, f_k} - \frac{1}{Fr} \sum_{f_i=1}^{Fr} I_{f_i, f_j, f_k} \right)^2, \quad (4.2)$$

где Fr – количество В-сканов в анализируемой последовательности, f_i, f_j, f_k – координаты каждого обрабатываемого сегмента последовательности, в частности номер обрабатываемого В-скана, номер А-скана в его (этого В-скана) составе и номер отсчета (в составе этого А-скана).

Границы локаций, соответствующих областям внутрисосудистого пространства, полученные посредством анализа фазовых сдвигов и флуктуаций спекл-структур усредняются для формирования ангиограммы. Полученная ангиограмма для дополнительного повышения контраста кровеносных сосудов подвергается обработке фильтром высокого динамического диапазона [275, 276]. Результаты ангиографии на основе ОКТ эндоскопическим зондом визуализируются конечному пользователю.

Лабораторные испытания (глава 6) подтвердили повышение качества ангиограмм в эндоскопической ОКТ в соответствии с предложенным способом. В частности, вышеуказанный эффект (по сравнению с прототипом) составил свыше 23%, что вполне соответствует выполнению поставленной технической задачи.

4.8 Режим цветового доплеровского картирования на основе оптической когерентной томографии

Для нужд ОКЭ волоконно-оптическими зондами совершенно необязательно разрабатывать именно бесконтактный метод ЦДК (можно ограничиться более простым, контактным подходом). Однако наиболее востребованными в современной медицине (особенно в офтальмологии) являются бесконтактные методы.

В связи с вышесказанным предложенный подход к ЦДК сочетает в себе оба варианта, в частности в общем случае он бесконтактный, но имеет версию для эффективной работы и в контактном режиме.

Предлагаемое изобретение относится к способам оценки кровотока в сосудах мягких биологических тканей (в том числе тканей глаза человека) посредством получения интерференционных ОКТ-сигналов, их анализа и формирования соответствующих картограмм локализаций, направлений и скоростей потоков крови сквозь плоскость ОКТ-сканирования. Предлагаемое изобретение может быть использовано в реальной клинической практике, в том числе при диагностике сосудистых офтальмологических заболеваний.

ОКТ является одним из ключевых методов медицинской визуализации для офтальмологии. Причиной такого положения дел является способность ОКТ-систем получать структурные изображения переднего отрезка глаза, сетчатки и зрительного нерва с микронным пространственным разрешением и высоким тканевым контрастом даже без использования экзогенных контрастирующих агентов. Столь высокий уровень детализации [1, 40, 277] снижает риск врачебных ошибок и позволяет диагностировать заболевания даже на ранних стадиях, то есть еще до появления многих клинических признаков.

Технической задачей способа [278] является повышение эффективности идентификации потоков биологических жидкостей и определения их количественных характеристик посредством отдельной обработки сегментов

интерференционного сигнала, соответствующих спекл-структурам и реальным анатомическим структурам исследуемого объекта (рисунки 4.14-4.15).

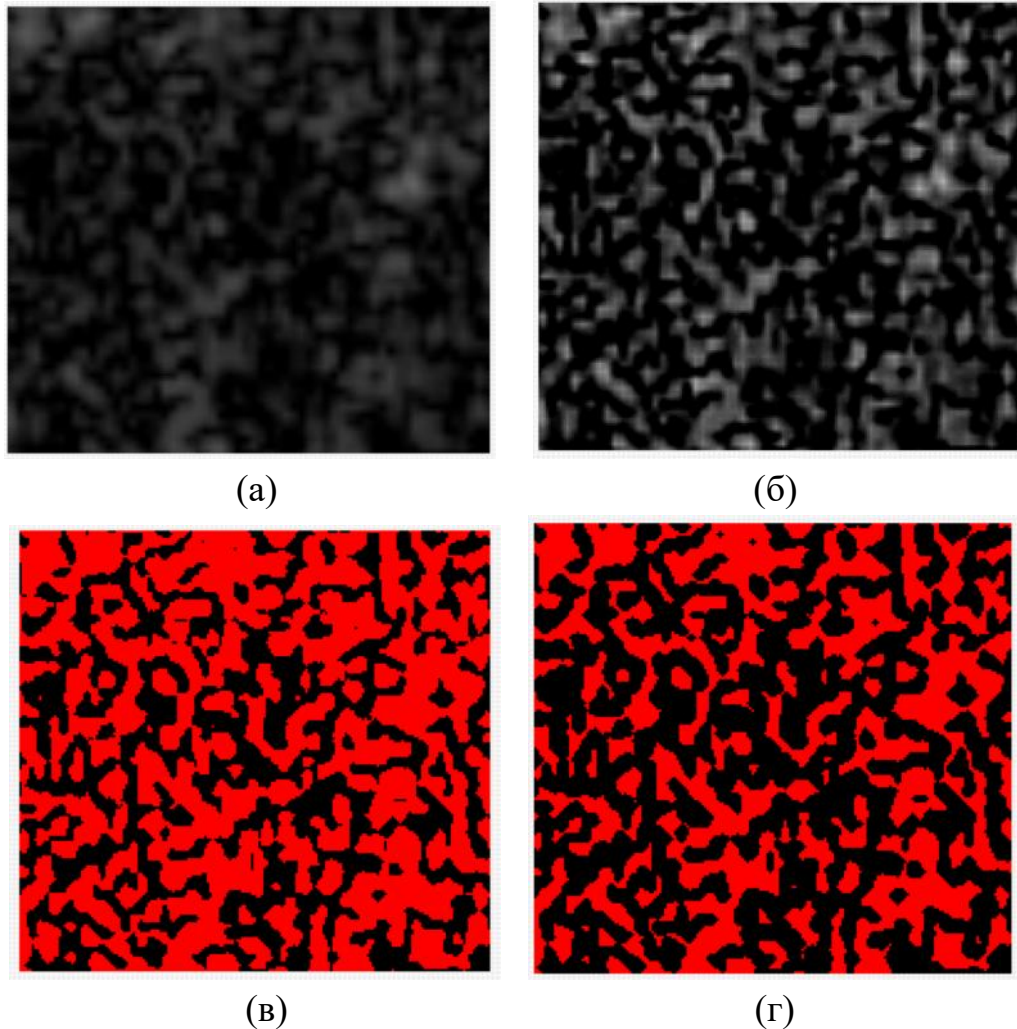


Рисунок 4.14 – Формирование картограммы участков наиболее интенсивных спекл-шумов. Показаны следующие стадии: (а) – исходные данные для обработки; (б) – свертка; (в) – пороговое ограничение; (г) – морфологическая обработка (эрозия)

Поставленная техническая задача была достигнута посредством использования в способе бесконтактного ЦДК на основе ОКТ, как и способе-прототипе следующих действий: получение цифровых М-В-сканов посредством ОКТ-системы в спектральной области, причем отдельные М-В-сканы представляют собой совокупности В-сканов последовательного сканирования

одного и того же исследуемого образца, спектральное разложение полученных цифровых М-В-сканов на соответствующие В-сканы для совокупности спектральных полос в составе спектра интерференционного ОКТ-сигнала, формирование изображения потока с учетом количественных значений декорреляции для совокупности спектральных полос, сегментацию изображения потока с использованием эллиптической маски посредством определения максимального значения декорреляции для каждой точки сканирования и учета одной или нескольких идентифицированных меток для получения сегментированного изображения потока, причем на сегментированном изображении потока сегментированы не только внутренний просвет потока, но и окружающее пространство, формирование изображения интенсивности отражения, идентификацию одной или нескольких меток на изображении интенсивности отражения с использованием эллиптической маски, причем одна или несколько меток представляют собой анатомические структуры, определение характеристик потока и плотности сосудистой сети в толще исследуемого образца, причем плотность сосудистой сети вычисляется как процентная доля сегментированного внутреннего просвета потока в общем объеме сегментированного изображения, а объемная скорость кровотока вычисляется на основе плотности сосудистой сети и индекса потока, причем индекс потока соответствует среднему значению декорреляции сегментированного изображения внутреннего просвета потока.

Новым в разработанном способе бесконтактного ЦДК на основе ОКТ является то, что каждый В-скан в составе всех полученных цифровых М-В-сканов подвергается свертке с использованием ядра свертки обеспечивающего повышение контраста, получившиеся контрастные В-сканы подвергаются пороговому ограничению по амплитуде сигнала с порогом величины амплитуды соответствующим наиболее вероятной границе между амплитудой анатомических структур и амплитудой спекл-структур, В-сканы, соответствующие спекл-структурам подвергаются морфологической эрозии, производится сепарация

оставшихся на В-сканах структур по признаку местоположения, сформировавшиеся после сепарации структур отдельные сегменты преобразуются в выпуклые оболочки, границы выпуклых оболочек уточняются с использованием градиентных операций, получившиеся изображения перекодируются в картограммы спекл-структур, причем размерность картограмм спекл-структур остается той же, что и у В-сканов в составе полученных цифровых М-В-сканов, картограммы анатомических структур находятся как обратные к картограммам спекл-структур, картограммы анатомических структур подвергаются морфологическому расширению для заполнения пустот, соответствующих местам расположения спекл-структур, причем размерность картограмм анатомических структур сохраняется равной размерности В-сканов в составе полученных цифровых М-В-сканов, формирование изображения потока производится с учетом количественных значений декорреляции для картограмм спекл-структур, формирование изображения интенсивности отражения производится из картограммы анатомических структур глаза человека, вычисление объемной скорости кровотока производится для множества точек внутреннего просвета протока, при этом индекс потока нормируется на временные интервалы между В-сканами в составе цифровых М-В-сканов, ЦДК формируется посредством цветового кодирования вычисленных данных об объемной скорости кровотока, производится совмещение изображения интенсивности отражения и цветовой доплеровской картограммы, причем изображение интенсивности отражения используется как фон для ЦДК [278].

Важно отметить, что разделение амплитудной информации в составе интерференционного ОКТ-сигнала на сведения об анатомической структуре исследуемого объекта и спекл-шумы носит вероятностный характер. Тем не менее, стабильная спекл-структура соответствует относительно неподвижному объекту. Чем выше скорость движения этого объекта или его отдельного участка тем выше частота флуктуаций спеклов соответствующей локализации.

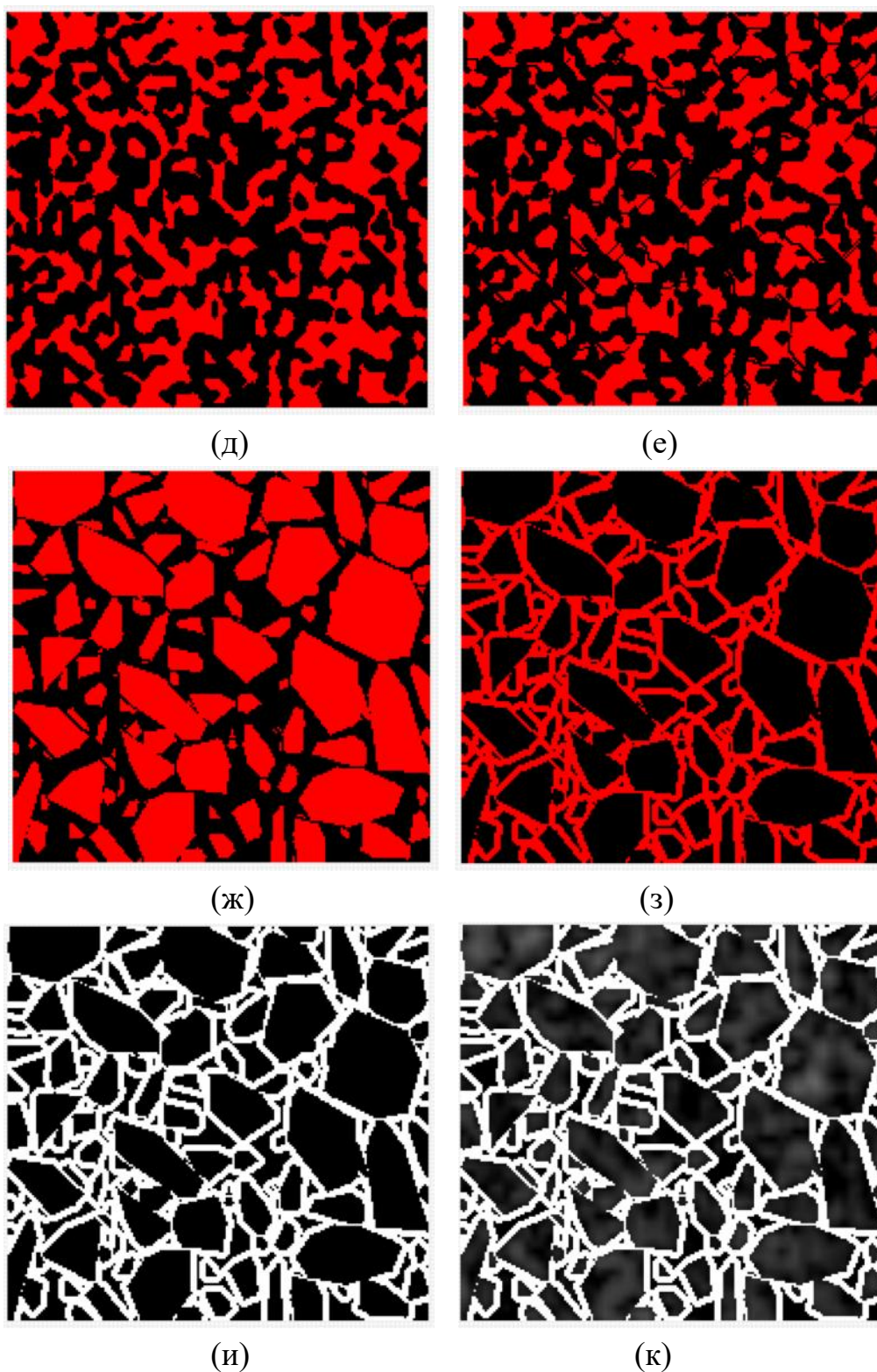


Рисунок 4.15 – Формирование картограммы участков наиболее интенсивных спекл-шумов. Показаны следующие стадии: (д) – ограничение по площади структур; (е) – селекция; (ж) – формирования выпуклых оболочек; (з) – извлечение внешних контуров; (и) – калибровка; (к) – комплексирование.

Четкая связь между корреляцией спекл-структур во внутрисосудистом пространстве за известные промежутки времени и скоростью потока [165, 166] позволяет произвести необходимые расчеты с высокой эффективностью и сформировать при этом цветные доплеровские картограммы.

Серия лабораторных экспериментов с исследованием методом ОКТ потоков кровеимитирующей жидкости в тканеимитирующих фантомах глаза человека с последующим компьютерным анализом [279–281] полученных М-В-сканов в соответствии с предложенным способом показала, что эффективность идентификации потоков биологических жидкостей и определения их количественных характеристик в среднем повысилась на 15.6% (рисунок 4.16), что свидетельствует о выполнении поставленной технической задачи.

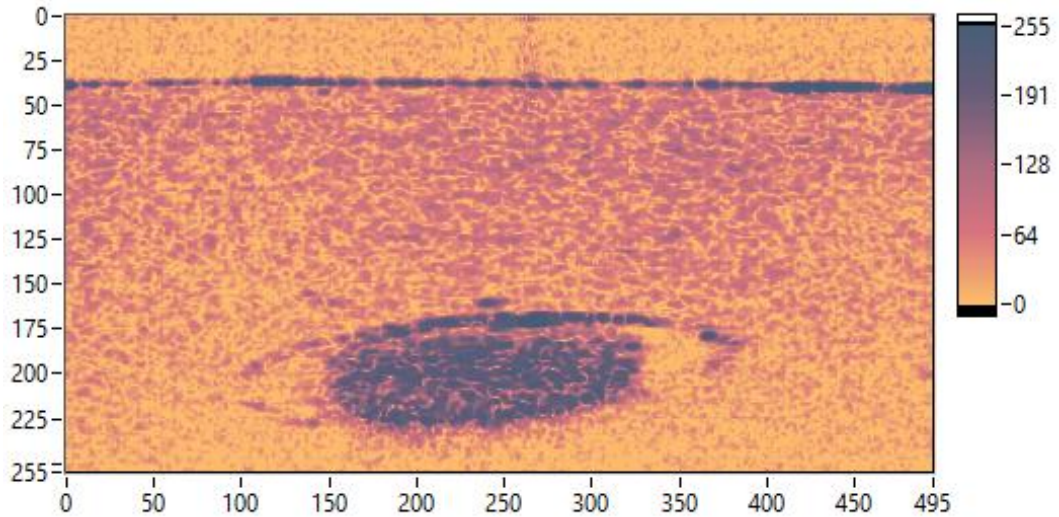
Контактная версия предложенного метода (рисунок 4.17) отличается двухэтапным подходом к ЦДК [282]. На первом этапе посредством анализа динамики флуктуации спеклов искомые потоки крови локализуются [283, 284]. Этот этап по своему содержанию и конечному результату близок к ангиографии по амплитудной информации в эндоскопической ОКТ. Соответственно ключевая формула для определения местоположений кровеносных сосудов идентична формуле 4.2.

На втором этапе для определения скоростей локализованных потоков крови посредством автокорреляционной функции Касаи оценивается связанное с доплеровским сдвигом частоты среднее изменение фазы интерференционного сигнала [1, 40, 285].

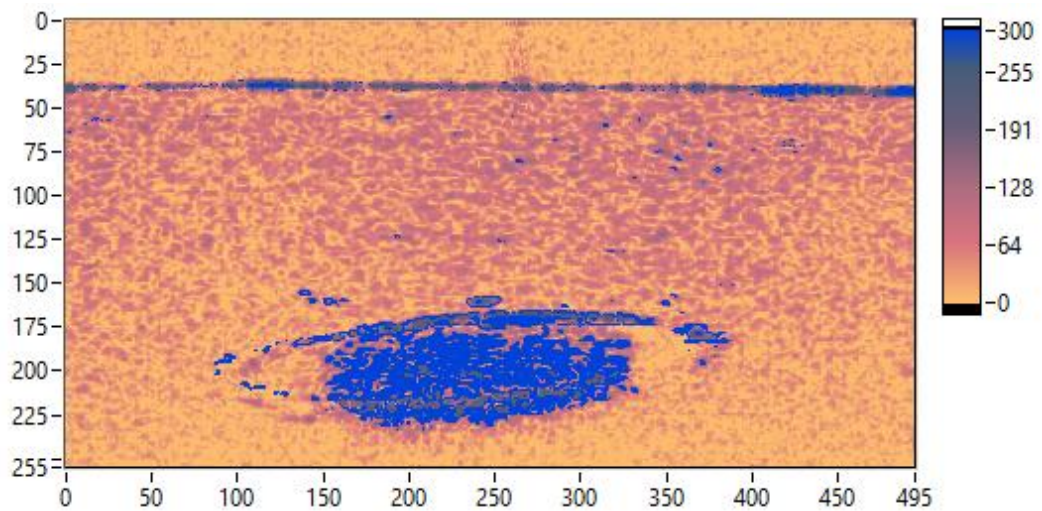
Автокорреляционная функция Касаи позволяет на основе соответствующих косинусной и синусной квадратур – действительной, I_a , и мнимой, Q_a , частей интерференционного сигнала $\Gamma_a = I_a + iQ_a$ рассчитать усредненное изменение его фазы $\overline{\Delta\phi}$ следующим образом:

$$\overline{\Delta\phi} = -\arctan \left(\frac{\sum_{t=1}^{N_a-1} [Q_a(t)I_a(t-1) - I_a(t)Q_a(t-1)]}{\sum_{t=1}^{N_a-1} [I_a(t)I_a(t-1) - Q_a(t)Q_a(t-1)]} \right), \quad (4.3)$$

где t – номер текущего А-скана; N_a – количество анализируемых А-сканов, как правило равное количеству столбцов В-скана.



а)



б)

Рисунок 4.16 – Структурная (а) и функциональная (б) визуализация потока кровеимитирующей жидкости

Далее с учетом временных интервалов между последовательно расположенными А-сканами, T_A , выполняется переход от усредненного изменения фазы, $\overline{\Delta\phi}$, к доплеровскому сдвигу несущей частоты, f :

$$f = \frac{\overline{\Delta\phi}}{2\pi} f_A,$$

где f_A – величина обратная продолжительности временных интервалов между последовательно расположенными А-сканами (частота сканирования), соответственно для расчета доплеровского сдвига несущей частоты, f , также справедлива следующая формула [1, 282]:

$$f = \frac{\overline{\Delta\phi}}{2\pi T_A} \quad (4.4)$$

Наконец, скорость кровотока, V , находится через усредненное значение показателя преломления сканируемой сильно рассеивающей среды, n_{med} , следующим образом [1, 286, 287]:

$$V = \frac{\lambda f}{2n_{med} \cos(\alpha)}. \quad (4.5)$$

Наиболее важные особенности предложенного метода заключаются в том, что всплески амплитуды интерференционного сигнала, вызванные скачкообразным изменением оптических свойств на отдельных участках границ протяженных сильно-рассеивающих структур сглаживаются [288] при формировании картограмм спекл-структур [283]. Коэффициенты корреляции одних и тех же участков последовательности структурных ОКТ-изображений одного и того же биобъекта вычисляются не для интенсивностей пикселей, а для картограмм предварительно идентифицированных спекл-структур. Величины дисперсии между неперекрывающимися участками одного и того же структурного изображения также вычисляются (формулы 4.1 и 4.2) не для интенсивностей пикселей, а для картограмм предварительно идентифицированных спекл-структур. Определение абсолютных скоростей потоков биологических жидкостей производится классическим образом (формулы 4.3-4.5), т.е. с учетом временных интервалов между моментами получения соответствующих участков интерференционного сигнала.

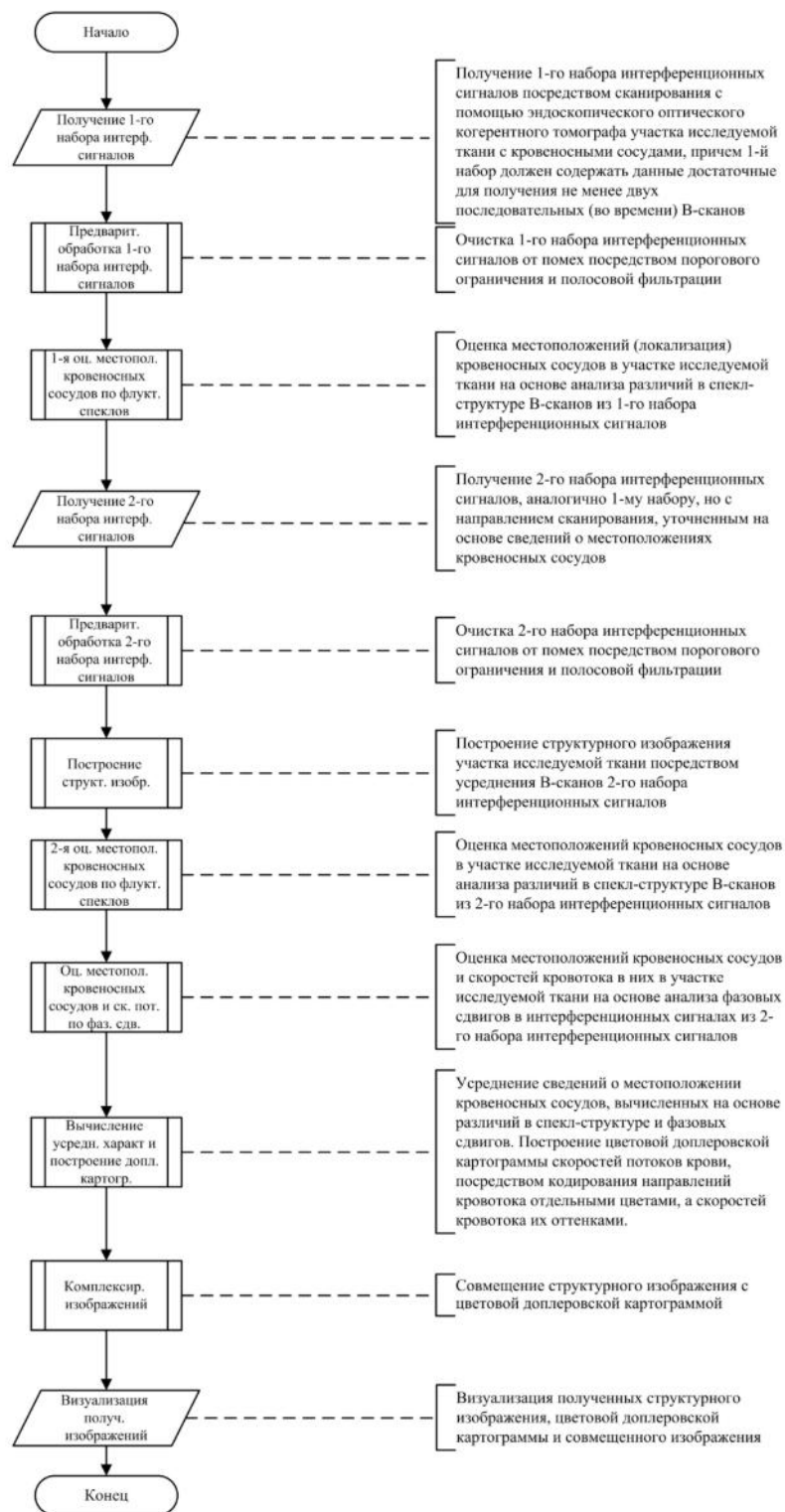


Рисунок 4.17 – Ключевые этапы алгоритма ЦДК в эндоскопической и интраваскулярной ОКТ

Реализация вышеописанного способа в среде LabVIEW [286] и лабораторные эксперименты подтвердили статистически значимое повышение точности ЦДК в контактных ОКТ и ОКЭ (рисунок 4.18). В частности, удалось добиться почти 20% прироста эффективности по сравнению с прототипом, что в целом соответствует достижению поставленной технической задачи.

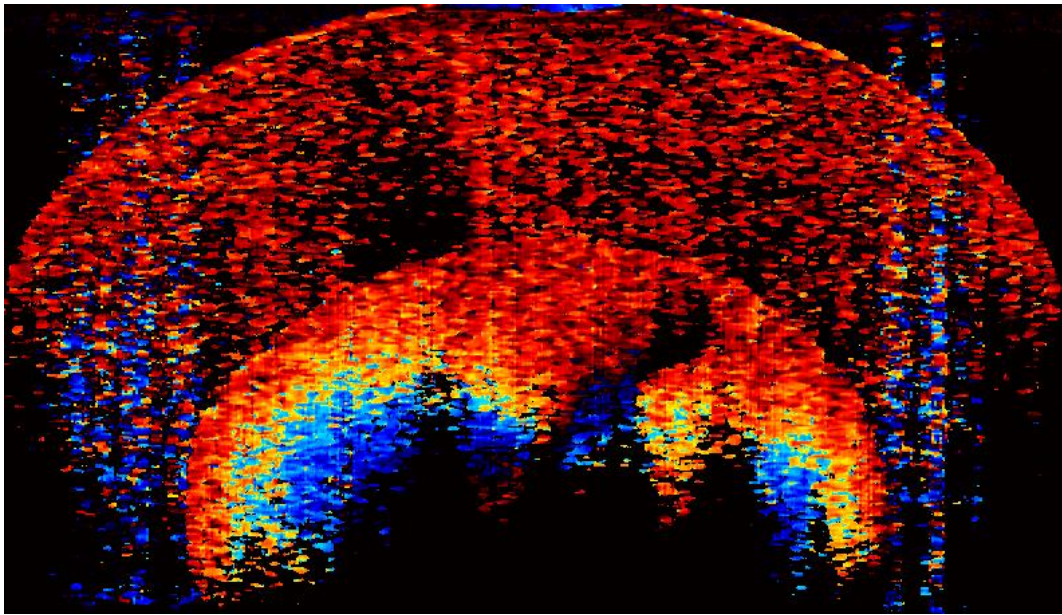


Рисунок 4.18 – Пример цветового доплеровского картирования потока со сложной структурной в микротрубке

4.9 Спектроскопический подход к оптической когерентной томографии

Дополнительно рассмотрим целесообразность спектроскопических решений для ОКТ [289, 290]. Технической задачей разработанной полезной модели является повышение точности детектирования интерференционного сигнала, посредством использования совокупности узких полос излучения для получения базовой структурной информации и широкой полосы излучения для получения дополняющей ее спектроскопической информации, что в конечном итоге (после избирательного комплексирования изображений) эквивалентно повышению информативности медицинской визуализации на основе ОКТ.

Поставленная техническая задача достигается тем, что устройство спектроскопической ОКТ эндоскопическим зондом, так же, как и устройство-прототип, содержит источник излучения, первый светоделитель для формирования пучков излучения опорного плеча и плеча образца из излучения источника излучения, детектор излучения, сконфигурированный таким образом, чтобы принимать пучки излучения из опорного плеча и плеча образца, контроллер, сконфигурированный таким образом, чтобы управлять частотой и шириной полосы излучения и анализировать интерференционный сигнал для оценки распределений отражательной способности по глубине.

Новым в разработанном устройстве спектроскопической ОКТ эндоскопическим зондом является то, что для формирования зондирующего излучения используется сочетание широкополосного фемтосекундного титан-сапфирового лазера с перестраиваемым оптическим фильтром Фабри-Перо, а для детектирования отраженного и рассеянного излучения применен широкополосный спектрометр, причем синхронизация работы плеча источника излучения и плеча детектора организована посредством оптического триггера.

Следует отметить, при выборе источников излучения для ОКТ наиболее важными параметрами влияющими на качество получаемых структурных и функциональных изображений являются ширина и форма спектра, длительность импульса существенно менее важный параметр [102–104, 291]. В связи с этим использование в полезной модели фемтосекундного титан-сапфирового лазера с широкой полосой генерируемого низкокогерентного излучения является эффективной мерой.

В случае, когда перестраиваемый оптический фильтр Фабри-Перо конфигурирован на всю ширину спектра титан-сапфирового лазера (может составлять сотни нанометров) можно получить высококачественное спектроскопическое изображение исследуемого объекта для последующей цифровой обработки. В случаях, последовательного перебора множества узких полос излучения в пределах спектра титан-сапфирового лазера можно получить

множество структурных изображений, среди которых будут с изображения с более высоким разрешением, с более высокой глубиной когерентного зондирования [289] и т.п. Выполнив процедуру комплексирования наиболее удачных изображений, можно добиться высокого качества структурной и функциональной визуализации.

Предлагаемое устройство спектроскопической ОКТ эндоскопическим зондом может использоваться в медицине и ветеринарии, в частности в гастроэнтерологии, стоматологии, отоларингологии, гинекологии, урологии и т.п. для осуществления диагностических исследований слизистых оболочек полостей и трактов организма, а также в физике для неразрушающего контроля, например, за качеством сложных технических изделий, содержащих в своем составе микроэлектромеханические структуры, интегральные схемы, элементы из тонкопленочных и волоконных материалов, а также имеющих монокристаллические, полимерные и поликристаллические покрытия [290].

Эксперименты по конкретной реализации предложенной полезной модели устройства спектроскопической ОКТ эндоскопическим зондом подтвердили повышение точности детектирования интерференционного сигнала. Усредненный технический результат – повышение вышеуказанной точности как минимум на 21% по сравнению с прототипом, что соответствует выполнению поставленной технической задачи. Повышение информативности медицинской визуализации на основе ОКТ наглядно продемонстрировано на рисунке 4.19.

Программное обеспечение для корректной работы устройства спектроскопической ОКТ включает в себя программный продукт для считывания и предварительной обработки структурных изображений спектроскопической ОКТ [292, 293]. Считываемые данные представляют собой совокупность интерференционных сигналов (А-сканов), полученных для одного и того же исследуемого биологического объекта или его части на различных длинах волн зондирующего излучения ближнего ИК-диапазона. Предварительная обработка включает в себя: клиппирование цифрового сигнала, полосовую фильтрацию

фильтром Баттерворта, морфологическую обработку, медианную фильтрацию и корректировку динамического диапазона. Разработанный программный продукт может быть использован при проведении биомедицинских научных исследований по повышению качества (глубины когерентного зондирования, аксиального пространственного разрешения, спекл-контраста и т.п.) структурных изображений спектроскопической ОКТ.

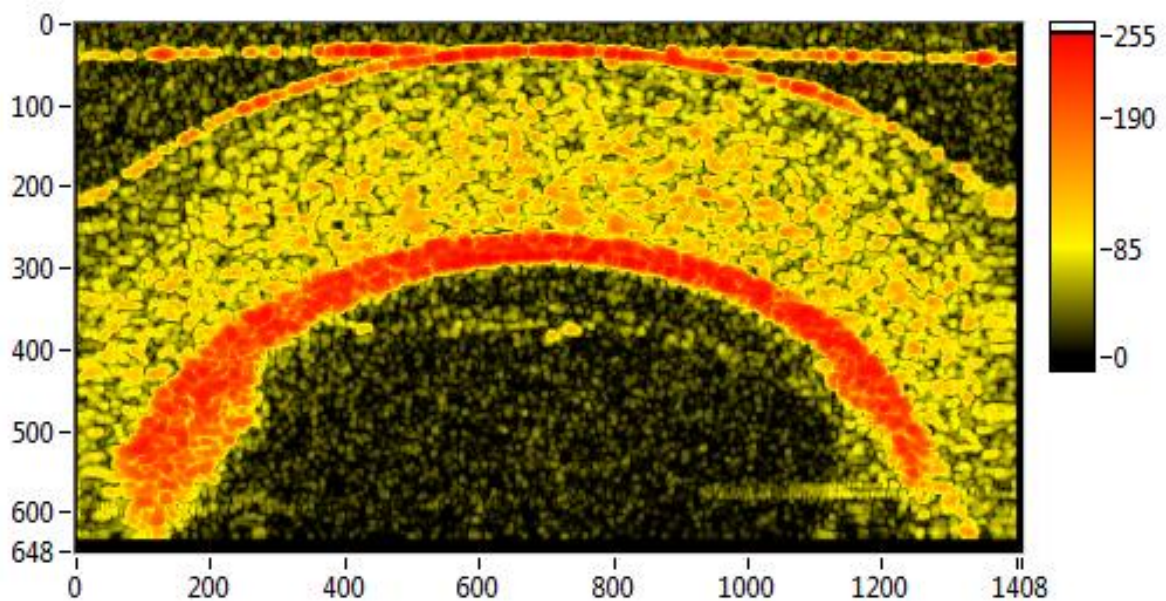


Рисунок 4.19 – Спектроскопическое структурное изображение стенки микротрубки (простейший фантом кровеносного сосуда)

Дополнительно разработан программный продукт для получения ангиограмм и цветowych доплеровских картограмм в спектроскопической ОКТ [294, 295]. В качестве исходных данных используются совокупности интерференционных сигналов низкокогерентного зондирования мягкой биологической ткани. Причем интерференционные сигналы получают с использованием различных длин волн ИК части спектра и в различные моменты времени, но для одного и того же участка исследуемого биообъекта. Режимы ангиографии и цветowego доплеровского картирования организованы на основе анализа пространственных и временных флуктуаций в спекл-структуре

исследуемого объекта, как в пределах отдельно выбранного ОКТ-изображения, так и для всех обрабатываемых последовательностей. Разработанный программный продукт может быть использован при проведении биомедицинских научных исследований по функциональной визуализации в спектроскопической ОКТ.

Следует отметить, что более высокая информативность медицинской визуализации на основе спектроскопической ОКТ, частично нивелируется повышением стоимости программной и особенно аппаратной части. Практический эффект (повышение точности детектирования интерференционного сигнала как минимум на 21%) не всегда достаточен для оправдания подобных затрат. Организация эластографии на основе спектроскопической ОКТ принципиально возможна, однако ее коммерческая целесообразность ограничена.

4.10 Выводы по четвертой главе

1. Метод оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия при эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной эластографии, позволяющие работать с переменным количеством точек детектирования и восстанавливать профиль деформирующего воздействия в конкретной реализации с точностью до 0.1 кПа.

2. Разработан способ ангиографии в эндоскопической оптической когерентной томографии, обеспечивающий повышение качества ангиограмм получаемых в эндоскопической оптической когерентной томографии по меньшей мере на 23%.

3. Разработан способ цветового доплеровского картирования в эндоскопической оптической когерентной томографии, обеспечивающий повышение точности определения скоростей потоков биологических жидкостей в исследуемом объекте чуть менее чем на 20%.

4. Выявлены восемь закономерностей (четыре для ламинарных потоков и четыре для турбулентных потоков и потоков с локальными нарушениями ламинарного течения), связывающих среднюю скорость потока биологической жидкости, форму профиля скорости, геометрию внутрисосудистого пространства, временные интервалы между пульсациями в потоках и т.п. с частотой флуктуаций спеклов, их дисперсией, локальными пиками, фазовыми и доплеровскими сдвигами в интерференционном сигнале и т. п.

5. Доработан с учетом выявленных закономерностей и практически реализован в среде LabVIEW алгоритм OSV-картирования на основе анализа доплеровских сдвигов несущей частоты.

6. Разработаны с учетом выявленных закономерностей и практически реализованы в среде LabVIEW алгоритмы оценки скорости кровотока в мягких биологических тканях на основе анализа частоты флуктуаций спеклов на структурных изображениях оптической когерентной томографии, отличающиеся наличием стадии предварительной идентификации спекл-структур на анализируемых изображениях.

7. Разработаны и практически реализованы классические алгоритмы доплеровского картирования в оптической когерентной томографии на основе расчета авто- и кросскорреляционных функций для соседних А-сканов, отличающиеся адаптивным подходом к фильтрации фазового шума и сочетанием функций выравнивания и разворачивания фазы.

8. Разработана полезная модель устройства спектроскопической оптической когерентной томографии, позволяющая повысить точности детектирования интерференционного сигнала (и, как следствие из этого, информативность получаемых изображений), посредством использования совокупности узких полос излучения для получения структурной информации и широкой полосы излучения для получения спектроскопической информации по меньшей мере на 21% по сравнению с прототипом.

9. Разработан и практически реализован в среде LabVIEW спектроскопический алгоритм доплеровского картирования, позволяющий получать диагностическую информацию не только о локализациях, направлениях и скоростях потоков крови, но и об относительном уровне их оксигенации (посредством учета сигнала на длинах волн в 760 нм, 850 нм и 980 нм).

10. Разработан, практически реализован в среде LabVIEW и протестирован на эффективность метод бесконтактного цветового доплеровского картирования кровотока в офтальмологических приложениях оптической когерентной томографии с привязкой к конкретным глазным сосудам, отличающийся высокой достоверностью получаемых результатов, достигаемой посредством многостадийного глубокого анализа частотной, фазовой и амплитудной составляющих интерференционного сигнала.

ГЛАВА 5 МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖИВЫХ СИСТЕМ

5.1 Оценка целесообразности учета модуля сдвига при определении биомеханических свойств стенок церебральных сосудов

Для оценки целесообразности учета модуля сдвига (2-й параметр Ламе) в задачах эластографии стенок кровеносных сосудов и математического моделирование общей и локальной гемодинамики обратимся к физическим основам процесса кровообращения.

Колебания стенок кровеносных сосудов можно упрощенно представить как результат суперпозиции трех волновых процессов: движения крови (перемещения частиц крови со скоростью до 0,5 м/с), движения пульсовой волны (перемещение области повышенного давления со скоростью до 10 м/с), движения звуковой волны (акустические колебания со скоростью до 1500 м/с). Это значит, что даже при упрощенном представлении о процессе движения крови по сердечно-сосудистой системе учитывается сразу несколько деформирующих воздействий на стенки кровеносных сосудов [296, 297]. Описание суперпозиции этих воздействий только с помощью модуля Юнга и коэффициента Пуассона будет неполным. Определение модуля сдвига (2-й параметр Ламе) для стенок кровеносных сосудов позволит точнее охарактеризовать их способность сопротивляться сдвиговым деформациям, возникающим как в процессе трения частиц крови при их движении о стенки кровеносных сосудов, так и в процессе движения области расширения стенки кровеносного сосуда при распространении пульсовой волны [298].

5.2 Базовая версия предложенного метода оптической когерентной эластографии

В не зависимости от типа деформирующего воздействия (экзогенное или эндогенное) для количественной оценки величин модулей упругости I-го (модуль Юнга) и II-го (модуль сдвига) рода, а также коэффициента поперечной деформации (коэффициент Пуассона) необходимо как минимум определить [299, 300]: векторные величины деформирующих воздействий, площадь вышеуказанных деформирующих воздействий, размеры деформируемой области, а также векторные величины смещений для множества точек в толще исследуемой биологической ткани (рисунок 5.1).

В случае, если источником деформирующего воздействия является сам зонд (например, поджатие сканирующим зондом кожных покровов пациента в дерматологических или онкологических приложениях ОКТ и ОКЭ) площадь этого воздействия, S_{IMP} , очевидно равна площади сканирования интраваскулярного зонда ОКТ-системы. Сведения о величине экзогенной деформирующей силы, F , для всей сканируемой области пространства при таком подходе вычисляются на основе профиля деформирующего воздействия посредством умножения усредненной величины деформирующего воздействия, P_{PRB} , оказываемого самим зондом, на общую площадь этого воздействия, S_{IMP} , и приведения физических величин. Величина деформирующей силы для множества сегментов в составе сканируемой области, соответственно вычисляется без усреднения давления, но с учетом площадей этих сегментов [238].

В случае, если деформирующее воздействие является эндогенным вычисления производятся косвенно. Поскольку наиболее предсказуемым из таких воздействий является движение систолического объема крови, а одним из наиболее перспективных направлений применения ОКЭ является диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы (кардио- и нейрохирургия) рассмотрим аспект связанных с расчетом площади и величины деформирующего

воздействия оказываемого находящейся в движении кровью на стенки отдельных участков сердечно-сосудистой системы более подробно.

В эндогенном случае движущаяся кровь, строго говоря, оказывает деформирующее воздействие на всю сердечно-сосудистую систему. Однако величина этого воздействия очень сильно варьирует в зависимости от участка, к тому же смещения в стенке исследуемого кровеносного сосуда можно отследить только в пределах площади сканирования интраваскулярного зонда системы для ОКТ и ОКЭ. Поэтому с методологической точки зрения и для повышения коммерческой доступности предложенного решения величину деформирующего воздействия целесообразно отслеживать только в небольшой, ограниченной по объему области пространства – в окрестности дистальной головки зонда [297].

Таким образом, площадь деформирующего воздействия, S_{IMP} , в не зависимости от того экзогенное оно или эндогенное, становится справочной величиной для каждой отдельно взятой модели интраваскулярного зонда для ОКТ [141, 297].

Гибкая тонкопленочная матрица датчиков давления на интраваскулярной версия зонда для ОКЭ располагается несколько иначе, чем на эндоскопической. Она окольцовывает не торец волоконно-оптического датчика как в эндоскопической версии, а его центральную часть и поэтому позволяет получать информацию о давлении, оказываемом движущейся кровью на совокупность точек на поверхности дистальной головки зонда в целом. Такой подход позволяет посредством интерполяции данных сформировать (причем в динамике) почти полный профиль давления, всесторонне оказываемого движущейся кровью на дистальную головку зонда, построить градиентное поле деформирующего воздействия и экстраполировать данные на область сканирования. При этом торец волоконно-оптического датчика дополнительно содержит модуль оценки направления и скорости кровотока. Эти данные используются для корректировки результатов измерений, в частности для уточнения составляющих движения систолического объема крови, посредством разложения вектора скорости

кровотока, v , на координатах с последующим поворотом координатных осей (по необходимости). Компонента направленная перпендикулярно к стенке исследуемого кровеносного сосуда, v_{norm} , используется при расчете величины модуля Юнга, E , а направленная параллельно (в идеале, по касательной), v_{shear} — для вычисления модуля сдвига, G .

Таким образом, величина эндогенной деформирующей силы, F , вызванной движением систолического объема крови для совокупности точек сканируемой области пространства вычисляется как произведение пульсового давления, P_{PLS} , (разность между систолическим, P_{SYS} , и диастолическим, P_{DIA} , давлением) на площадь деформирующего воздействия, S_{IMP} , и на поправочный коэффициент, k . Вычисления для отдельных сегментов, соответственно, производятся с учетом их площадей [300].

Поскольку в не зависимости от типа деформирующего воздействия формула для расчета коэффициента Пуассона, γ , в явном виде не содержит площади этого воздействия, а формулы для расчета величин модуля Юнга, E , и модуля сдвига, G , теперь содержат, S_{IMP} , и в числителе (используется при расчете величины деформирующей силы) и в знаменателе, эту константу можно сократить и не учитывать в дальнейших расчетах [141, 299].

Количественная оценка величин абсолютных смещений в стенке исследуемого кровеносного сосуда организована в три стадии: I) анализ фазовых вариаций между соседними В-сканами; II) анализ смещений контрольных точек; III) комплексирование полученных результатов с приоритетом к фазовому подходу [22, 86, 125] за исключением областей явных сбоях при реконструкции фазы интерференционного сигнала (развертывание фазы).

Отличительной особенностью первой стадии такого подхода является развертывание фазы в пределах одного А-скана с учетом информации от всех соседних А-сканов [237, 265]. Разрывы в фазе для всего В-скана при этом детектируются с использованием обобщенного преобразования Хафа.

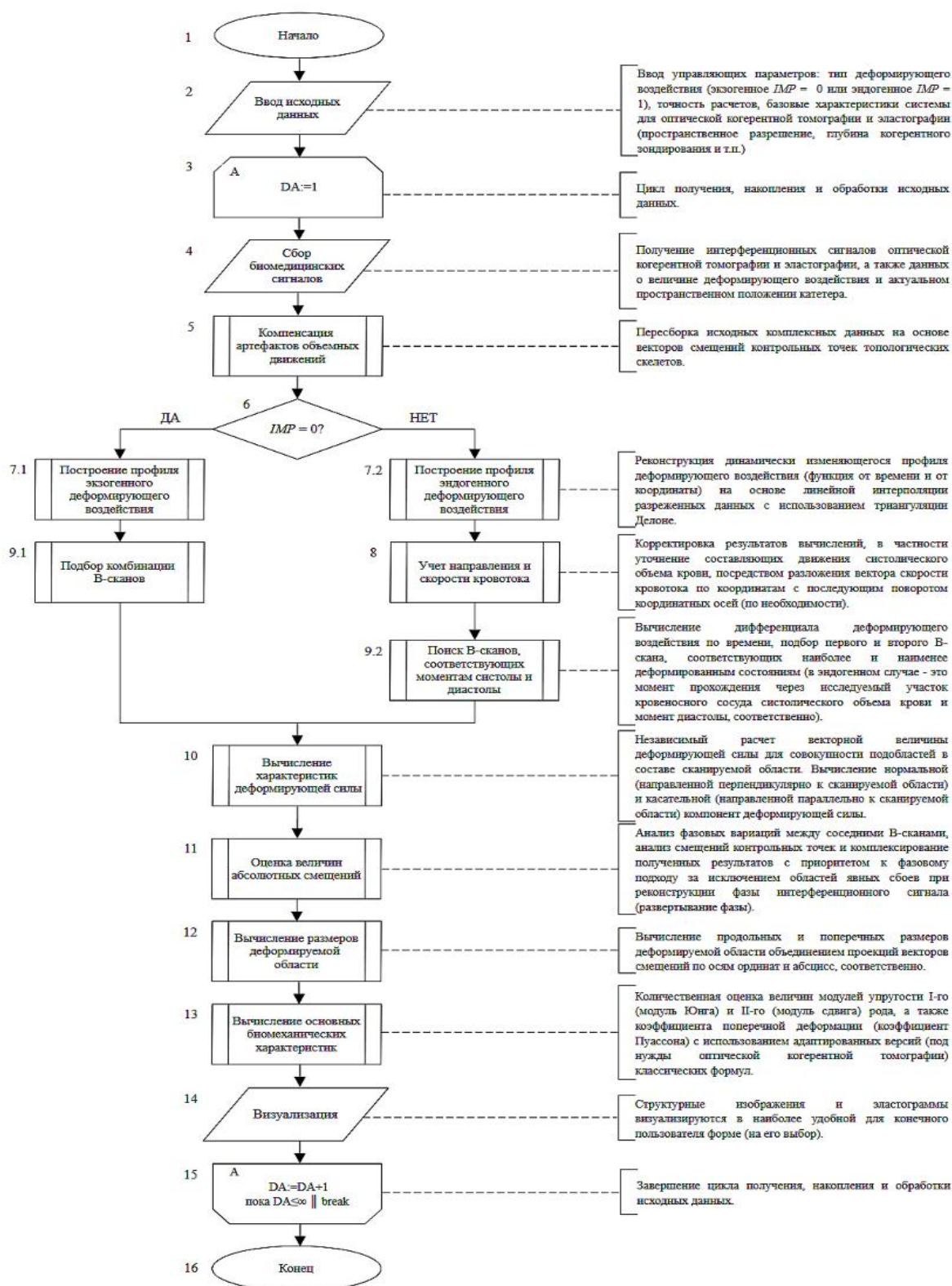


Рисунок 5.1 – Блок-схема предложенного метода оценки основных биомеханических характеристик при ОКЭ

Вышеуказанные разрывы при таком подходе будет представлять собой совокупность кривых заданного семейства, критерием принадлежности к которому является фазовый контраст между соседними отсчетами выше порогового уровня. Далее при развертывании фазы для текущего А-скана сведения о геометрии разрывов фазы для всего массива данных в целом будет является априорной информацией. Которая используется следующим образом: если для текущего отсчета текущего А-скана обнаружена 2π -неопределенность в интерпретации фазового сдвига и априорная информация свидетельствует о том, отсчет соответствует участку относительно протяженного разрыва фазы на В-скане, то фазу следует развернуть классическим образом [301, 302]; в иных случаях 2π -неопределенность признается вызванной помехами при детектировании интерференционного сигнала [303, 304].

Учет амплитудной информации (II-я стадия) осуществляется по контрольным точкам [305]. Нанесение контрольных точек на амплитудные ОКТ-изображения до и во время воздействия деформирующей силы осуществляется в соответствии с алгоритмом «FAST», дескрипторы находятся с использованием алгоритма «BRISK». Группировка контрольных точек осуществляется с учетом баллов соответствия. Дополнительно вычисляется и выводится матрица гомографии. Для всех групп контрольных точек вычисляются вектора смещений. Вышеуказанные вектора для совокупность пар контрольных точек образуют разреженное векторное поле, которое интерполируется под размерность исходных оптических изображений [141].

После комплексирования полезной информации об абсолютных смещениях в исследуемом биообъекте или его фантоме, полученной на основе обработки фазовой и амплитудной составляющих интерференционного сигнала вычисляются продольные, Δl , а также поперечные Δd (двунаправленные) и δd (однонаправленные), смещения структур в составе исследуемого объекта. Для этого векторные величины смещений независимо раскладывают по координатным осям. Продольные смещения пикселей, Δl , приравнивают проекциям векторов

смещения пикселей на ось ординат. Поперечные смещения пикселей, Δd , (для расчета коэффициента Пуассона) и, δd , (для расчета модуля сдвига) приравнивают проекциям векторов смещения пикселей на ось абсцисс [299].

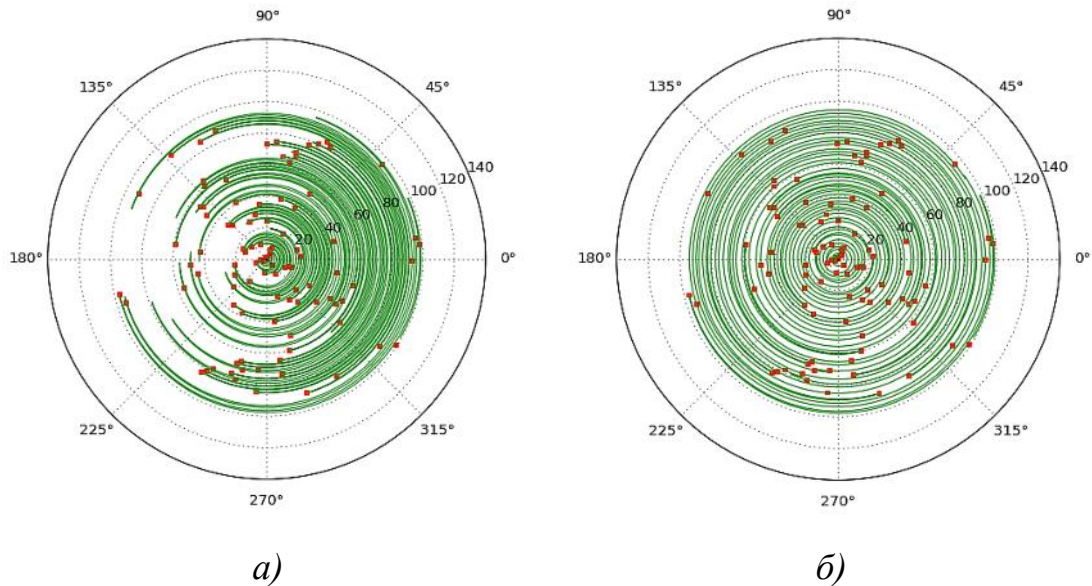


Рисунок 5.2 – Неоднозначность (2π -неопределенность) фазы, на примере 100-го А-скана: (а) – до разворачивания фазы, (б) – после разворачивания предложенным методом. Текущие значения фазы показаны красными точками, зеленым цветом приведены линии тренда

Продольные, l , и поперечные, d , размеры деформируемой области представляют собой сегменты на каждом структурном ОКТ-изображении, которые заключены между наименее и наиболее глубоко залегающими анатомическими структурами с методологически различимыми смещениями по осям ординат и абсцисс, соответственно. Учитывая, что при определении смещений уже были вычислены проекции векторов смещений на вышеуказанные оси, продольные и поперечные размеры деформируемой области можно найти частичным объединением этих проекций (продольные размеры – объединением проекций векторов смещения контрольных точек на ось ординат, поперечные, соответственно, объединением проекций на ось абсцисс) [297].

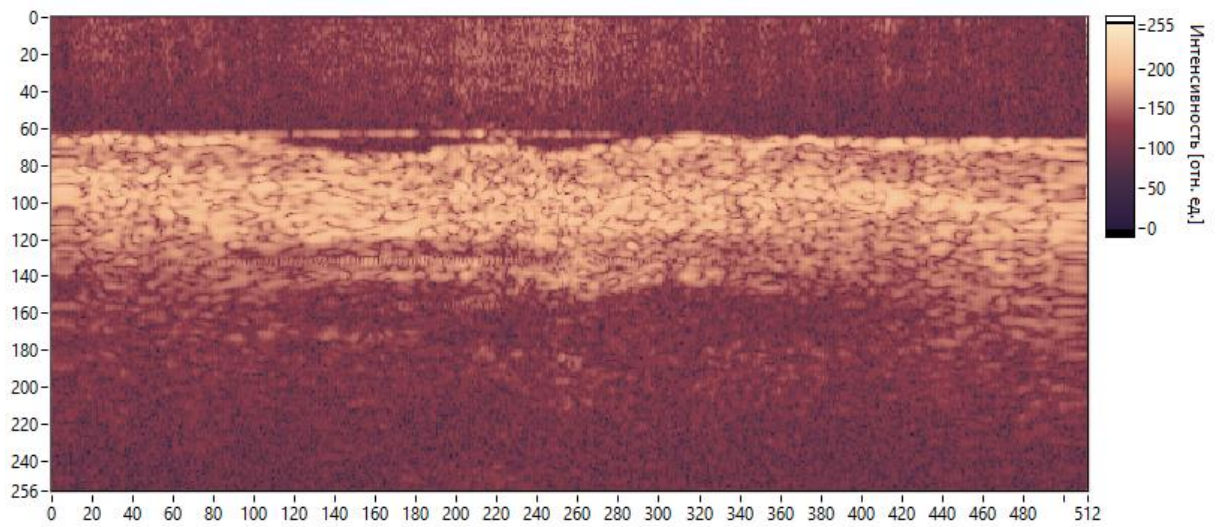
Далее, искомые величины модуля Юнга, E , коэффициента Пуассона, γ , и модуля сдвига, G , вычисляются по следующим адаптированным для ОКЭ формулам [298, 306, 307]:

$$E = \frac{F_{norm} \cdot l}{S_{IMP} \cdot \Delta l} = \begin{cases} = \frac{S_{IMP} \cdot P_{PRB} \cdot l}{S_{IMP} \cdot \Delta l} = \frac{P_{PRB} \cdot l}{\Delta l}, \text{ экзогенный случай} \\ = \frac{S_{IMP} \cdot \frac{v_{norm}}{|\vec{v}|} \cdot (P_{SYS} - P_{DIA}) \cdot l}{S_{IMP} \cdot \Delta l} = \frac{k_{norm} \cdot P_{PLS} \cdot l}{\Delta l}, \text{ эндогенный случай} \end{cases}, \quad (5.1)$$

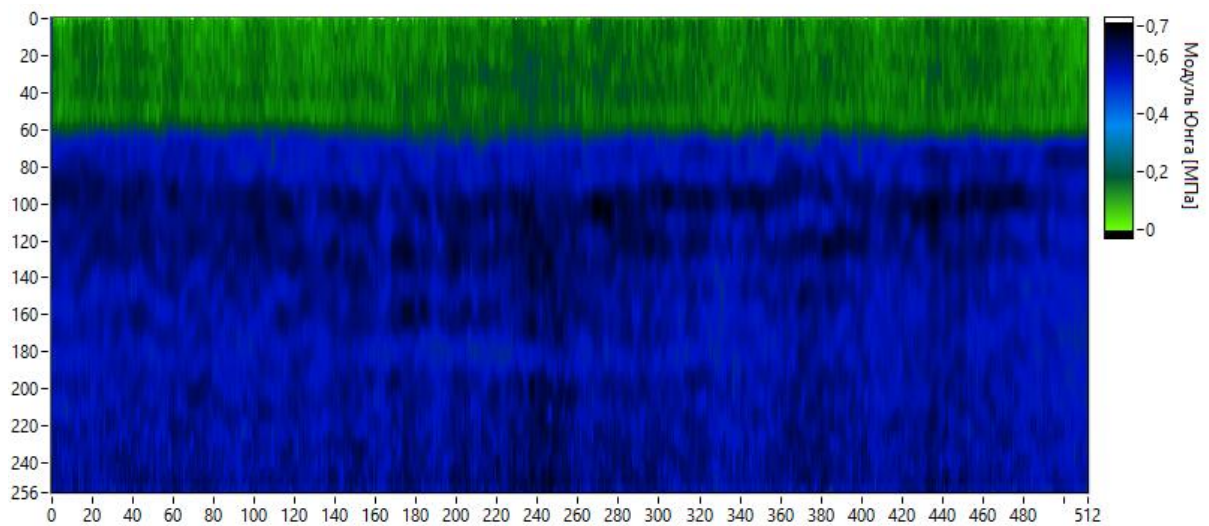
$$\gamma = \left| \frac{\Delta d \cdot l}{d \cdot \Delta l} \right|, \text{ справедлива в обоих случаях} \quad (5.2)$$

$$G = \frac{F_{shear} \cdot l}{S_{IMP} \cdot \delta d} = \begin{cases} = \frac{S_{IMP} \cdot P_{PRB} \cdot l}{S_{IMP} \cdot \delta d} = \frac{P_{PRB} \cdot l}{\delta d}, \text{ экзогенный случай} \\ = \frac{S_{IMP} \cdot \frac{v_{shear}}{|\vec{v}|} \cdot (P_{SYS} - P_{DIA}) \cdot l}{S_{IMP} \cdot \delta d} = \frac{k_{shear} \cdot P_{PLS} \cdot l}{\delta d}, \text{ эндогенный случай.} \end{cases} \quad (5.3)$$

Структурные изображения и эластограммы визуализируются в наиболее удобной для конечного пользователя форме (на его выбор), например так, как показано на рисунка 5.3 – 5.5. Это может быть семейство структурных и функциональных изображений, совмещенные изображения, структурные изображения с выносками и отсылками к найденным биомеханическим свойствам анатомических структур, также предусмотрена табличная форма представления усредненных результатов [308–312]. Сканированные копии свидетельств об официальной регистрации ключевых программ для ЭВМ приведены в приложении Б.

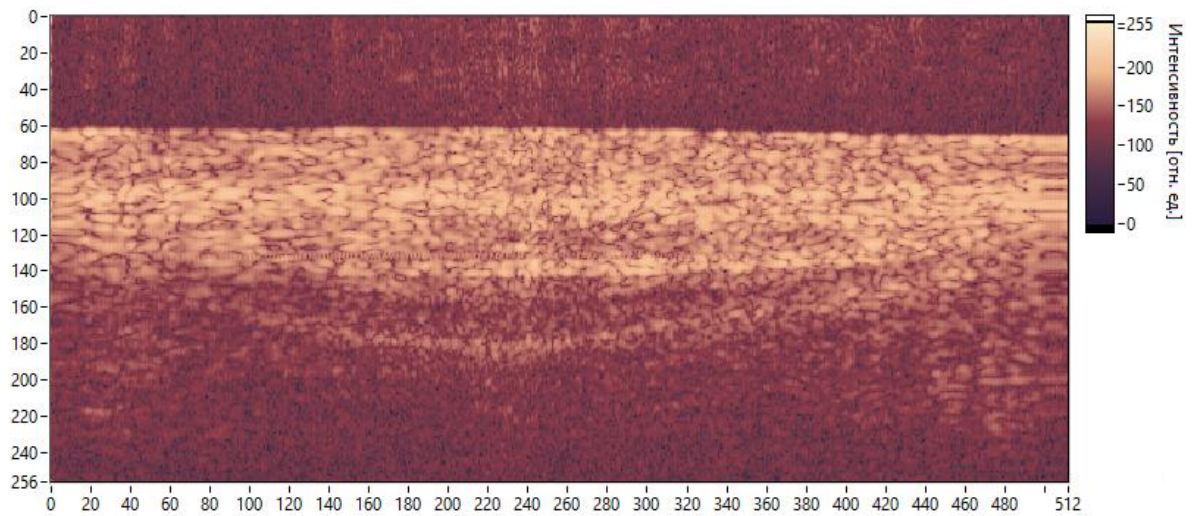


(a)

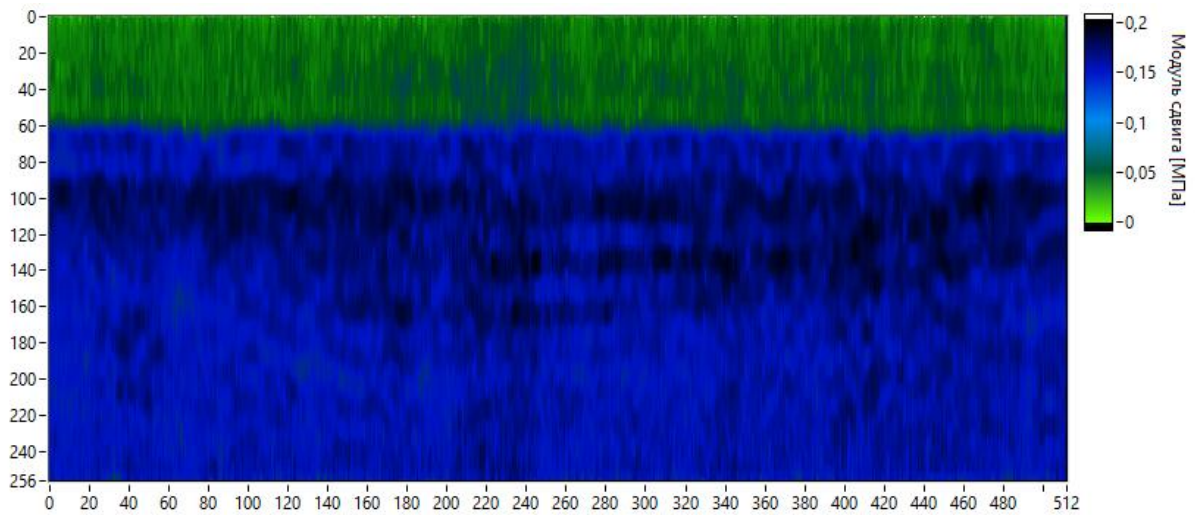


(б)

Рисунок 5.3 – Структурное ОКТ (а) и функциональное ((б) - эластограмма по модулю Юнга) ОКЭ-изображения мягких биологических тканей, в частности слизистой оболочки ротовой полости



(a)

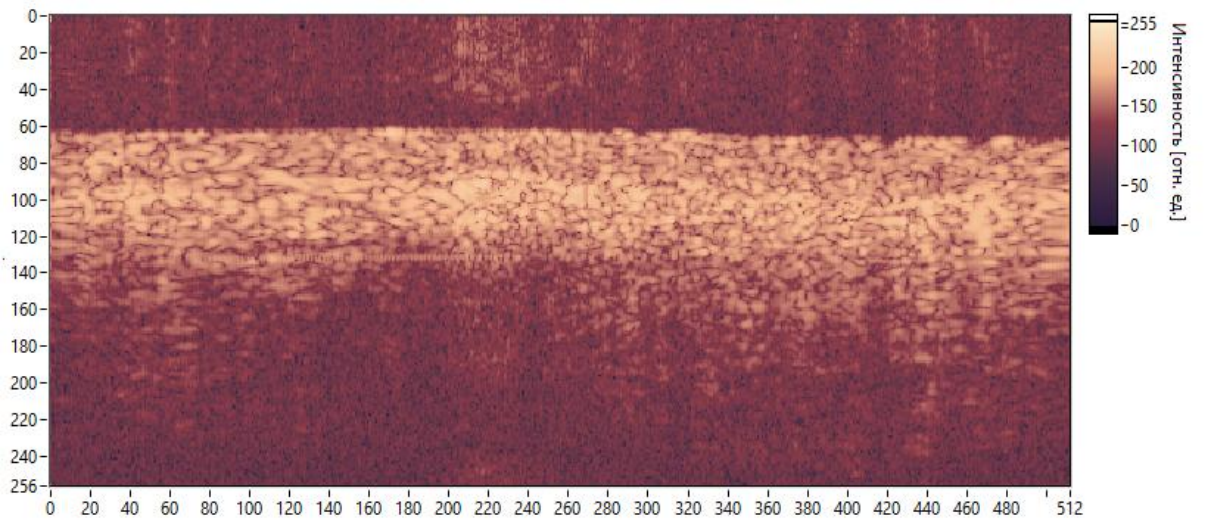


(б)

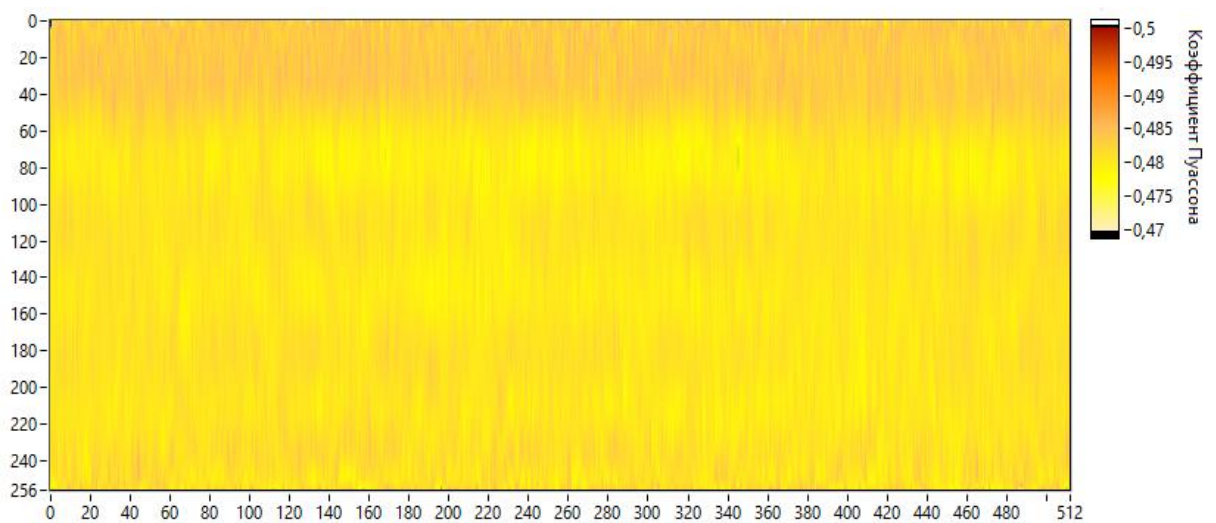
Рисунок 5.4 – Структурное ОКТ (а) и функциональное ((б) - эластограмма по модулю сдвига) ОКЭ-изображения мягких биологических тканей, в частности кожных покровов человека (отчетливо различимо мышечное волокно)

Важно отметить, что картирование величины коэффициента Пуассона для многих случаев малоинформативная процедура, т. к. насыщенные водой мягкие биологические ткани характеризуются величиной отношения относительного поперечного сжатия к относительному продольному растяжению стремящейся к 0.5. Однако, резкие вариации коэффициента Пуассона характерны [167, 168] для выростов слизистых оболочек (например, синовиальных ворсинок, листовидных

сосочков языка, ворсинок кишечника и т. п.). К тому же, с использованием величины коэффициента Пуассона можно, косвенно проверить корректность вычисления модулей Юнга и сдвига.



(a)



(б)

Рисунок 5.5 – Структурное ОКТ (а) и функциональное ((б) - эластограмма по коэффициенту Пуассона) ОКЭ-изображения мягких биологических тканей, в частности кожных покровов

5.3 Упрощенная версия предложенного метода оптической когерентной эластографии

Следует отметить, что в ряде случаев не требуется картировать пространственные распределения основных биомеханических свойств, а достаточно оценить их усредненные распределения по глубине или даже интегральные величины [141, 297]. Для этого предлагается использовать упрощенную версию методологии ОКЭ из предыдущего пункта [313].

Например, оценку распределения деформаций по глубине и интегральной величины модуля Юнга целесообразно организовать на основе усреднение всех А-сканов для каждого структурного изображения обрабатываемой последовательности В-сканов (рисунки 5.6 и 5.7). Причем для более эффективного шумоподавления удобно использовать снижения количества уровней квантования (рисунок 5.8). При таком подходе становятся очевидными усредненные смещения анатомических структур по глубине (рисунок 5.9), сдвиг границы исследуемого объекте (зеленая стрелка на том же рисунке) и интегральная величина абсолютного смещения при деформирующем воздействии. Продольные размеры деформируемой области считаются равными количеству отсчетов в усредненных А-сканах, соответствующих участку после сдвига границы скорректированному на латеральное пространственное разрешение. Соображения относительно равенства площади сканирования и площади воздействия деформирующей силы, а также подхода к оценке нормально направленной компоненты деформирующей силы остаются неизменными, т. е. перенесены из полной версии метода в экспресс-версию [299, 300].

Экспресс оценка величин модуля сдвига и коэффициента Пуассона организованы аналогичным образом, с той лишь разницей, что для поиска недостающих данных (двунаправленные и однонаправленные поперечные смещения) независимо для копии исходных данных производятся поперечные усреднения [141].

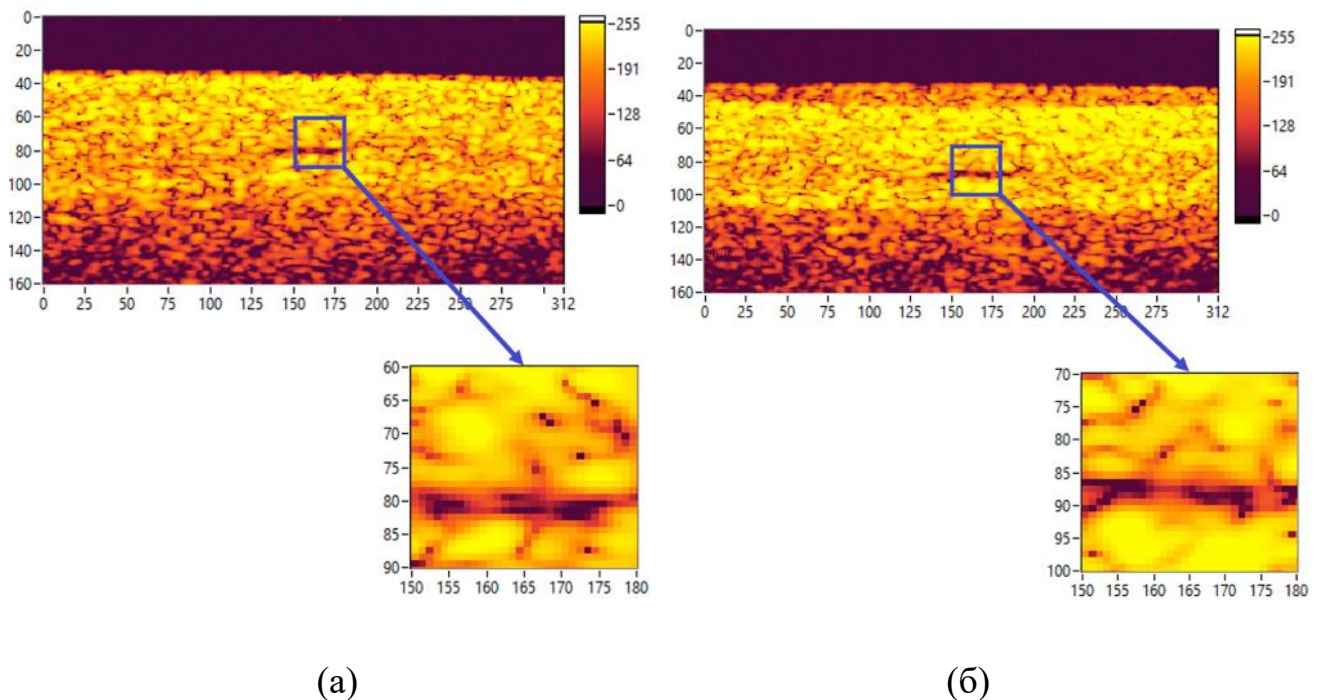


Рисунок 5.6 – Структурные изображения фантома стенки кровеносного сосуда в недеформированном (а) и деформированном (б) состояниях. Использовано 256 уровней квантования.

Отдельного внимания заслуживает аспект, связанный с оценкой зависимостей «механическое напряжение – деформация» (σ от ε , соответственно). Базовая версия предложенного метода ОКЭ позволяет сопровождать эластограммы пояснением о величине механического напряжения для которого они были получены, в не зависимости от того экзогенным или эндогенным было деформирующее воздействие [298, 306, 307]. В тоже время медицинскому персоналу важна возможность не просто корректно интерпретировать текущие эластограммы, но и сравнивать с имеющимися в истории болезни без использования поправочных коэффициентов и т.п. В связи с чем, проведены дополнительные исследования поясняющие в каком диапазоне механических напряжений возможно прямое сравнение получаемых эластограмм [314].

Физические эксперименты проводились как с тканеимитирующими фантомами (глава 2), так и с реальными биологическими тканям (предыдущий

пункт 5-й главы). Пример полученной кривой напряженно-деформированного состояния показан на рисунке 5.10а.

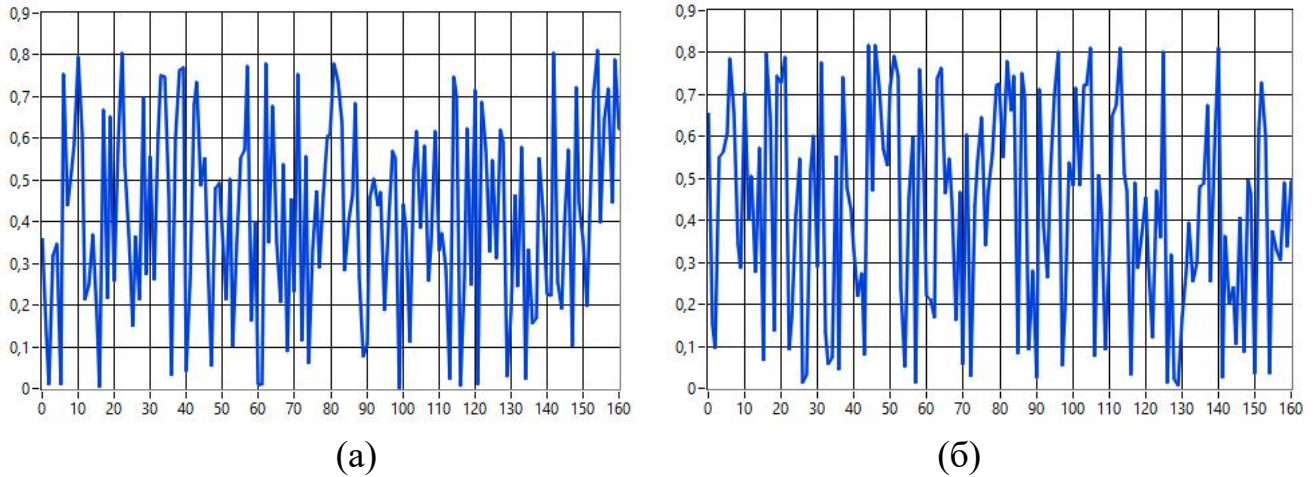
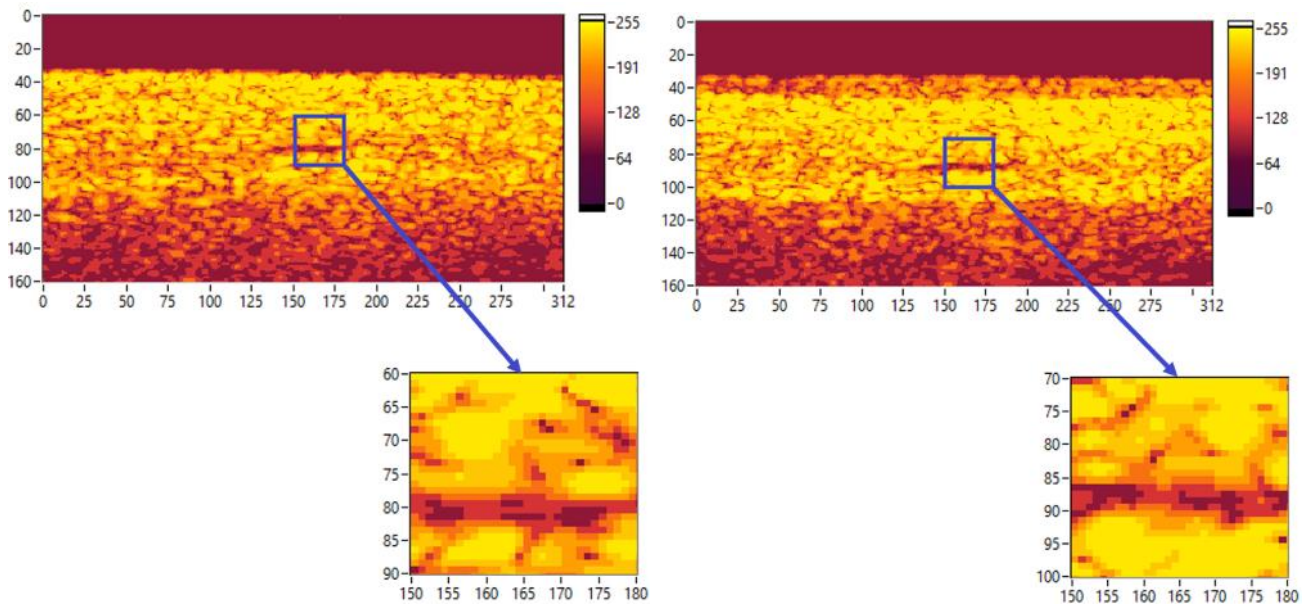


Рисунок 5.7 – Результат усреднения всех А-сканов в один для структурного ОКТ-изображения фантома стенки кровеносного сосуда в недеформированном (а) и деформированном (б) состояниях.

Наличие явно выраженного диапазона деформирующих воздействий, в пределах которого механические свойства биологических тканей считаются линейными является наиболее логичным выводом из рисунка 5.10. Этот вывод не противоречит, а лишь подтверждает и уточняет известное представление [71, 81, 315] о том, что мягкие биологические ткани в ситуациях относительно небольших (как правило, не более 8%) деформаций можно воспринимать как упругие (квазилинейные) среды.

Поскольку величина модуля Юнга может быть оценена как угол наклона, α , участка пропорциональности (красная пунктирная линия на рисунке 5.10а) на кривой напряженно-деформированного состояния по отношению к оси продольных деформаций [14, 81]:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{F_{norm} / S_{imp}}{\Delta l / l} = tg\alpha, \quad (5.4)$$



(a)

(б)

Рисунок 5.8 – Переквантованные структурные изображения изображения фантома стенки кровеносного сосуда в недеформированном (а) и деформированном (б) состоянии. Использовано только 6 уровней квантования.

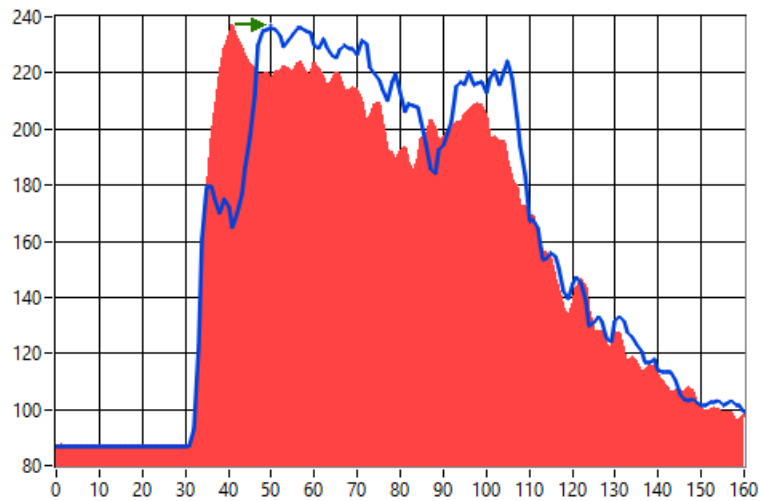
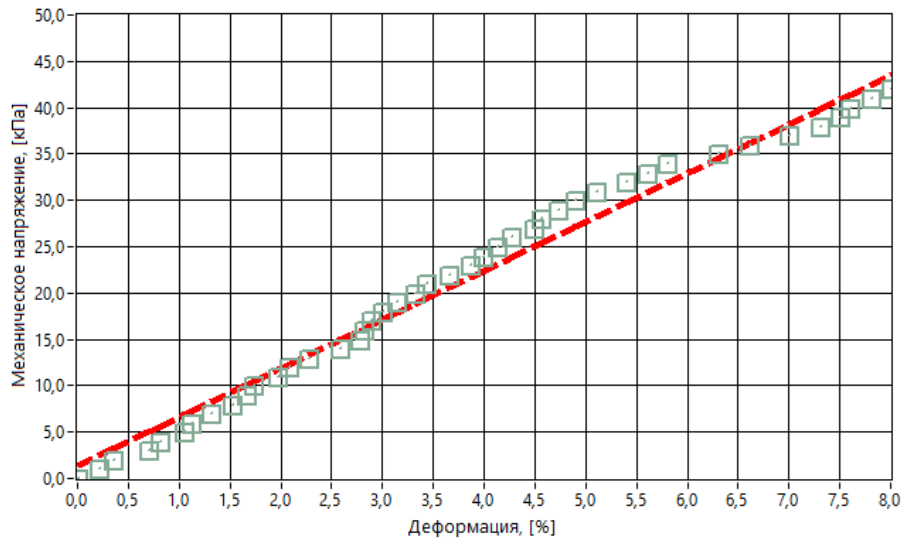
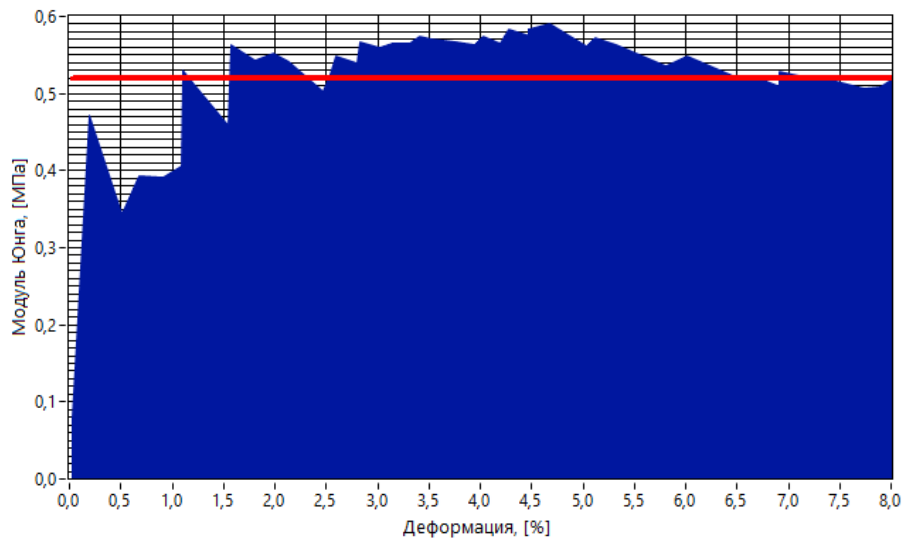


Рисунок 5.9 – Результат усреднения всех А-сканов в один для переквантованного структурного ОКТ-изображения фантома стенки кровеносного сосуда в недеформированном (красная область) и деформированном (синяя линия) состояниях. Шумовая компонента подавлена практически полностью.

то можно определить диапазон величин продольного сжатия в пределах которого величина модуля Юнга (рисунок 5.10б) практически не изменяется по мере нарастания магнитуды деформирующего воздействия.



(а)



(б)

Рисунок 5.10 – Область упругих деформаций на кривой напряженно-деформированного состояния (а) и зависимость величины модуля Юнга от магнитуды продольного сжатия для анатомически и физиологически корректного случайно-неоднородного силиконового фантома

Обработка данных (формула 5.4) серии лабораторных экспериментов и подтверждающие их теоретические расчеты [314] показали, что для диапазона 2.5 – 6.5% от начальных размеров поджимаемого объекта удается эффективнее всего реализовать переход от качественной оценки биомеханических свойств к количественной. Что, в свою очередь, повышает диагностическую ценность метода ОКЭ и открывает возможность (подобные деформации, как правило безвредны) к его более широкому применению в реальной клинической практике.

Тот факт, что актуальная величина деформирующего воздействия в ситуациях отсутствия жесткой взаимной фиксации сканируемого объекта и сканирующего зонда не является константой ни по пространству (рисунок 4.4), но и по времени в данном контексте приносит практическую пользу, т. к. их имеется возможность выбрать из совокупности данных те, что соответствуют линейному участку кривой напряженно-деформированного состояния [314]. Причем высокая скорость сбора и обработки данных позволяет сделать этот процесс практически не заметным для конечного пользователя.

Также для удобства конечного пользователя в СППВР (глава 6) предусмотрена возможность сравнения двух эластограмм (текущая и из истории болезни), приведенных к одной и той же цветовой шкале.

5.4 Неразрушающая оценка глубины инвазии областей атеросклеротических отложений на основе интраваскулярной оптической когерентной томографии

Разработан метод неразрушающей оценки глубины инвазии областей атеросклеротических отложений на стенках кровеносных сосудов на основе ОКТ волоконно-оптическими зондами [316]. Атеросклеротическая бляшка представляет собой выступающую во внутренний просвет кровеносного сосуда область атеросклеротического поражения интимы. Такая бляшка негативно влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы, т. к. с одной стороны является механическим препятствием для кровотока, с другой стороны ситуации ее

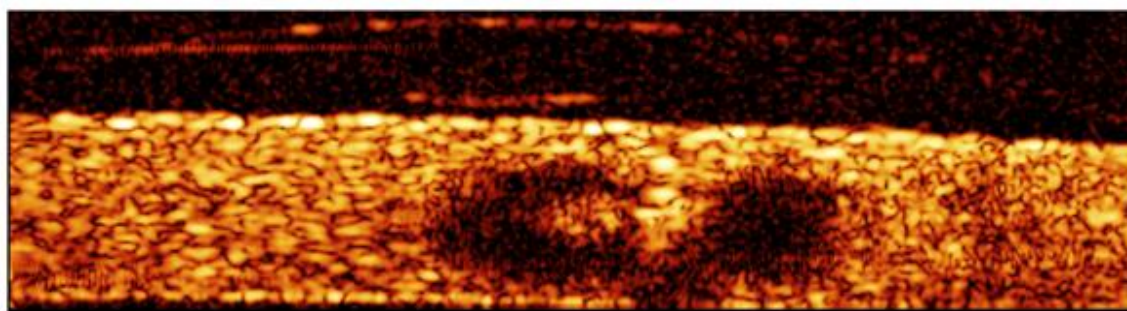
отрыва еще хуже. Оторвавшаяся бляшка, с высокой степень вероятности, будет подхвачена кровотоком и в конечном итоге застрянет в кровеносном сосуде меньшего диаметра, закупорив его. Более того в областях атеросклеротических поражений ослабляется стенка кровеносного сосуда, что может послужить причиной формирования аневризмы. Предложенный метод оценки глубины инвазии атеросклероза стенки кровеносного сосуда включает в себя (рисунок 5.11) следующие основные этапы.

Область интереса сканируется интраваскулярным ОКТ-зондом с функцией эластографии на основе эндогенного деформирующего воздействия. С использованием авторской методики получения высококачественных структурных изображений описана (пункт 3.6) формируется массив данных для идентификации жировых составляющих, кальция, кристаллов холестерина, скоплений макрофагов, тромбов и т.п. в составе областей атеросклеротических поражений кровеносных сосудов. При этом используются операции сегментации и идентификации [317, 318]. Причем идентификация анатомических структур осуществляется [319] на основании их способности ослаблять зондирующее излучение (закон Бугера-Ламберта-Бэра), посредством косвенного сравнения интенсивностей сегментов с типичными оптическими свойствами искомым структур [316].

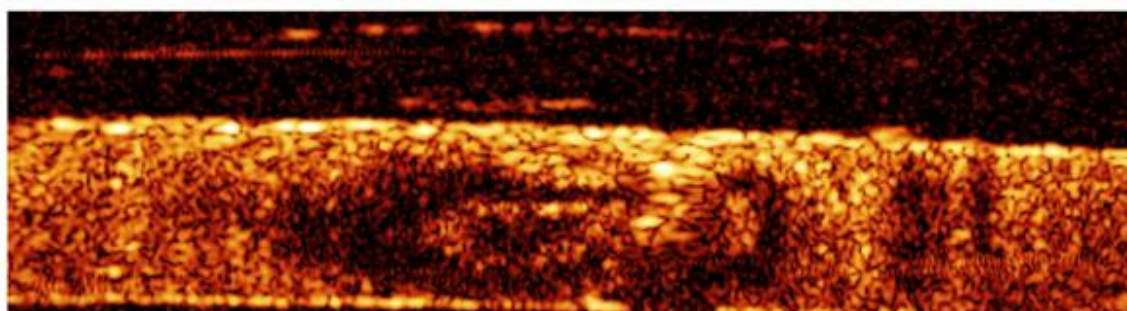
С использованием авторской методики ОКЭ волоконно-оптическими зондами (версия с эндогенным деформирующим воздействием) для области интереса формируются эластограммы. Единственным эндогенным деформирующим воздействием при этом считается движение систолического объема крови. Повторно осуществляется сегментация и идентификация, но уже не для структурных ОКТ-изображений, а для эластограмм. При этом сегментация анатомических структур осуществляется на основе различия в их биомеханических свойствах [81, 320, 321], а идентификация – сравнением с табличными величинами вышеуказанных основных биомеханических характеристик (чаще всего модуль Юнга и модуль сдвига).



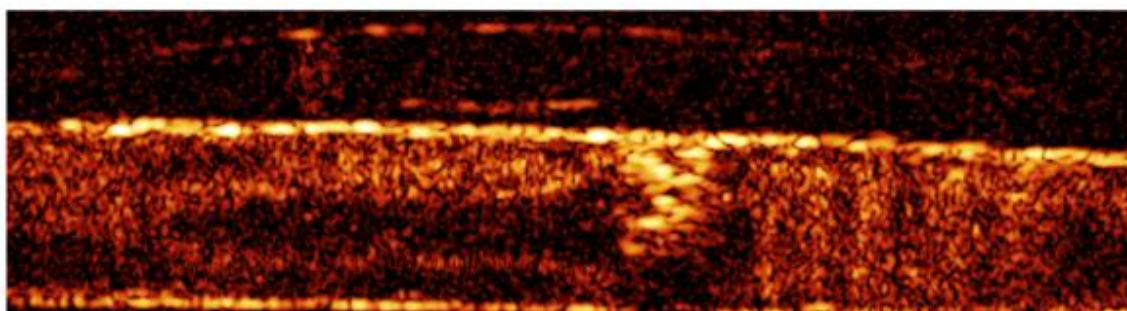
Рисунок 5.11 – Метод идентификации анатомических структур (в том числе глубины их залегания и геометрии границ) в составе атеросклеротической бляшки



(a)



(б)



(в)

Рисунок 5.12 – Структурные изображения локальных нарушений ламинарного течения компрометирующей жидкости в окрестности атеросклеротической бляшки. Средняя скорость потока: для изображения (а) – 25 мм/с, для изображения (б) – 50 мм/с, для изображения (в) – 75 мм/с.

Картограмма анатомического строения области интереса, построенная на основе различий в биомеханических свойствах используется для уточнения аналогичной картограммы на основе интенсивности оптического сигнала. Итоговая картограмма идентифицированных структур и геометрии их границ комплексируется с исходным высококачественным структурным изображением и выводится пользователю. Дополнительно делаются пометки (в табличной форме)

о типичных оптических и биомеханических свойствах найденных структур, а также о площадях и глубинах залегания соответствующих сегментов [316].

Пример практического использования предложенного метода показан на рисунках 5.12 (структурные изображения) и 5.13 (результат идентификации). Удалось идентифицировать [322, 323] геометрию границ анатомических структур в составе атеросклеротической бляшки и глубину ее инвазии с достоверностью свыше 95%, что по меньшей мере на 10% выше достоверности одноступенчатого подхода (без ОКЭ). Затраты машинного времени на обработку данных в конкретном примере приближенно составили 0.72 с.

Более развитые версии предложенного двухступенчатого подхода представлены в 6-й главе, в частности при описании методов оценки стабильности атеросклеротических бляшек и установки факта корректности стентирования.

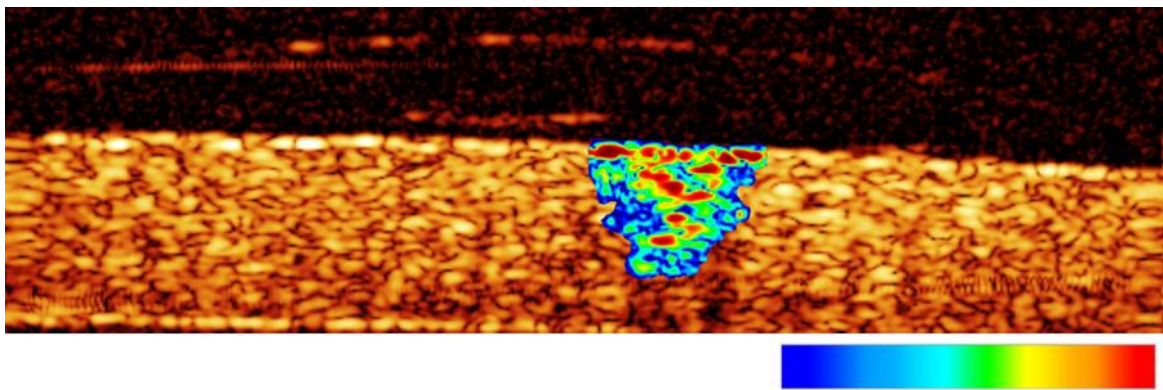


Рисунок 5.13 – Идентифицированная атеросклеротическая бляшка

С другой стороны, разрабатываемые методы оценки оптических и биомеханических свойств областей атеросклеротических отложений на стенках кровеносных сосудов (т.е. сильно рассеивающих твердых сред) после определенной, ограниченной в объеме доработки может быть пригоден для оценки динамической вязкости сильно рассеивающих жидких сред [324–326]. Ведь в простейшем случае, динамическая вязкость представляет собой отношение

напряжения сдвига к градиенту скорости сдвига. Напряжение сдвига – это отношение деформирующей (сдвигающей) силы к площади сдвигаемой поверхности. А градиент скорости сдвига вычисляется из абсолютных смещений за единицу времени с привязкой к расстоянию от плоскости приложения сдвиговой деформирующей силы. По сути, анализируются те же биофизические параметры, но поставка эксперимента и расчетные формулы немного иные.

5.5 Методология оценки вязкости сильно рассеивающих биологических жидкостей и фармацевтических препаратов

Предложенный метод сдвиговой оптической когерентной вискозиметрии (СОКВ) базируется на анализе данных ОКТ [327, 328], в частности поведения свободно свисающей капли. Сущность предложенного метода показана на рисунке 5.14 и заключается в следующем.

Сканирующий зонд ОКТ-системы располагают перпендикулярно к рабочей поверхности. Капля исследуемого вещества наносится на сканирующий зонд ОКТ-системы, таким образом, чтобы свободно свисать с его поверхности под действием поверхностного натяжения и силы тяжести. Специальная подвижная пластина с возможностью программно управляемого движения по трем координатным осям подводится к нижней части капли таким образом, чтобы обеспечить минимальное соприкосновение с каплей в окрестности своего центра. Площадь контакта верхней стороны (основания) капли жидкости с твердой поверхностью сканирующего зонда должна быть во много раз больше площади контакта нижней стороны капли с подвижной пластиной. Производят сбор интерференционных сигналов для текущего статического положения в количестве достаточном, для формирования полноценного С-скана [328].

Далее подвижная пластина приводится в движение (≈ 1 мм/с) электроприводом. Направление движения (по касательной к капле) выбирается таким, чтобы вызвать сдвиговую деформацию сканируемого объекта. С-сканы

непрерывно собираются в течении всего процесса движения пластины. При этом ведется четкий хронометраж.

Для вычисления площади деформирующего воздействия все С-сканы поперечно сегментируется. Площадь деформирующего воздействия, S_{IMP} , в каждый дискретный момент времени приравнивается площади нижнего граничного сегмента капли (соприкасающегося с подвижной пластиной) с соответствующего С-скана. Поскольку смещение подвижной пластины является управляемым, величина деформирующей силы, F_{shear} , направленной по касательной к капле в каждый дискретный момент времени является заранее известной характеристикой. На основании имеющихся значений величины направленной по касательной к сканируемой капле деформирующей силы и площади ее воздействия механическое напряжение сдвига, σ_{shear} , находят следующим образом [327]:

$$\sigma_{shear} = \frac{F_{shear}}{S_{imp}}. \quad (5.5)$$

Для расчета поперечных смещений для всех сегментов всех С-сканов вычисляют геометрические центры. Вектора смещения геометрических центров раскладывают по координатным осям. Поперечные смещения, δd , слоев исследуемого вещества под воздействием деформирующей силы считают равными проекциям векторов смещения геометрических центров соответствующих сегментов на ось абсцисс. Эти смещения соотносят с временными интервалами, dt , между соседними С-сканами (т.е временными интервалами за которые они произошли). При этом в качестве шага дифференцирования скорости сдвига по глубине, dl , используют проекции кратчайших расстояний между соответствующими геометрическими центрами на ось ординат.

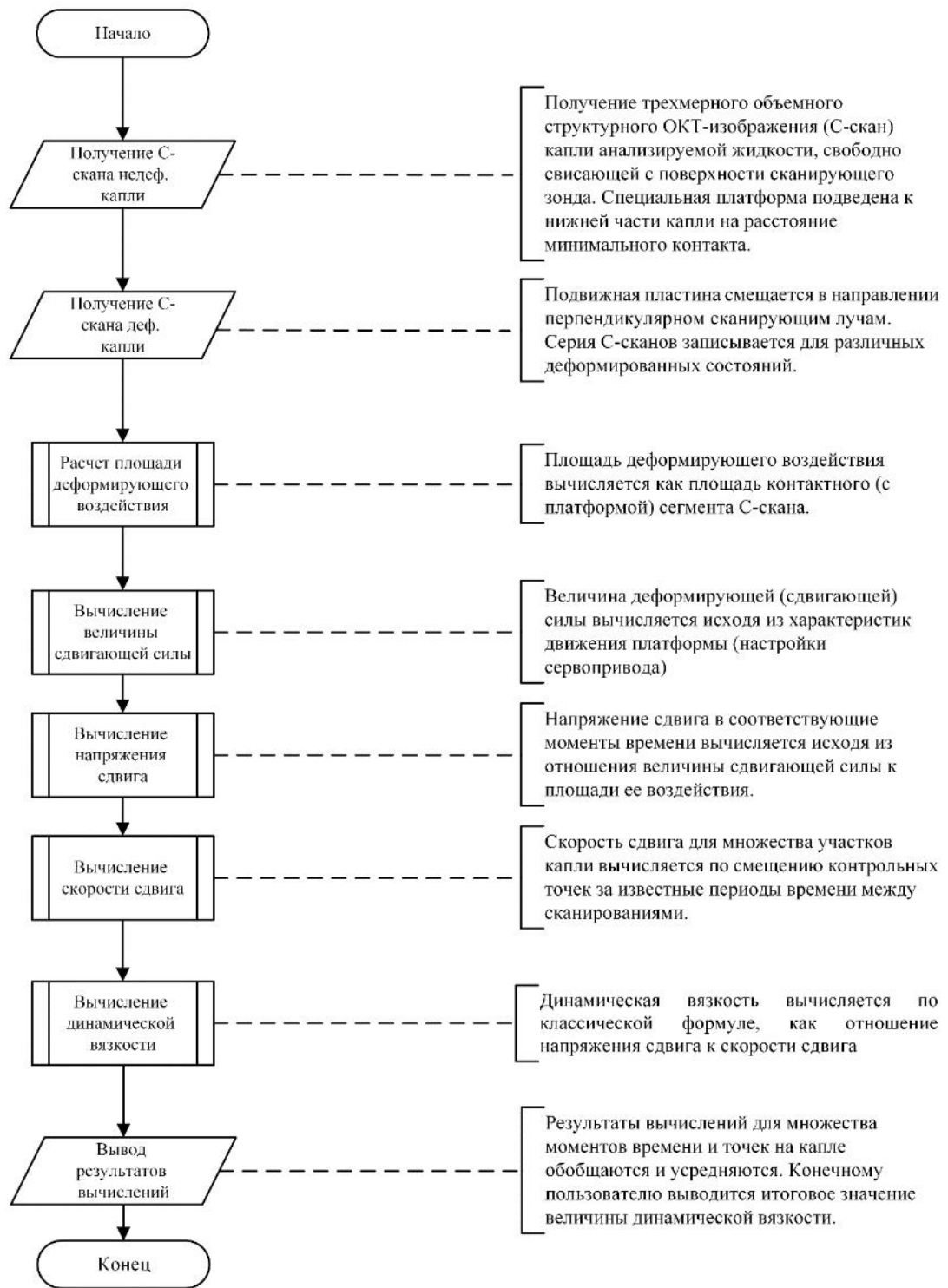


Рисунок 5.14 – Ключевые этапы метода динамической вязкости оптически мутных жидкостей на основе СОКВ

На основании имеющихся значений абсолютных поперечных смещений всех сегментов, приращения времени за которое эти смещения произошли, а также приращения расстояния при движении от сегмента к сегменту в направлении от подвижной пластины к saniрующему зонду, градиент скорости сдвига, V_{shear} , находят следующим образом [328]:

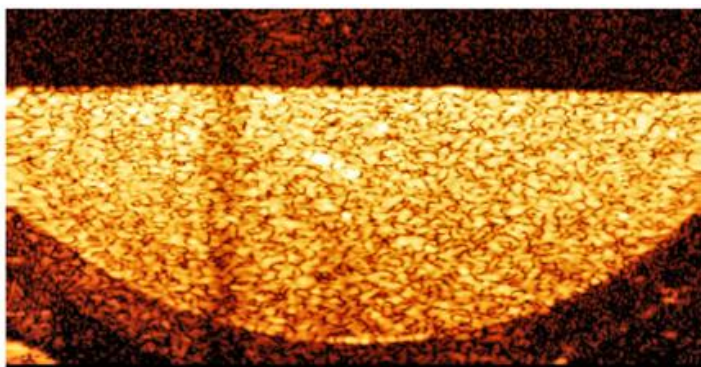
$$grad V_{shear} = \frac{dV_{shear}}{dl} = \frac{\delta d}{dt \cdot dl}. \quad (5.6)$$

Далее на основании известных величин (формулы 5.5 и 5.6) механического напряжения сдвига, σ_{shear} , и градиента скорости сдвига, V_{shear} , динамическую вязкость, η , исследуемого вещества вычисляют по классической формуле [325, 329]:

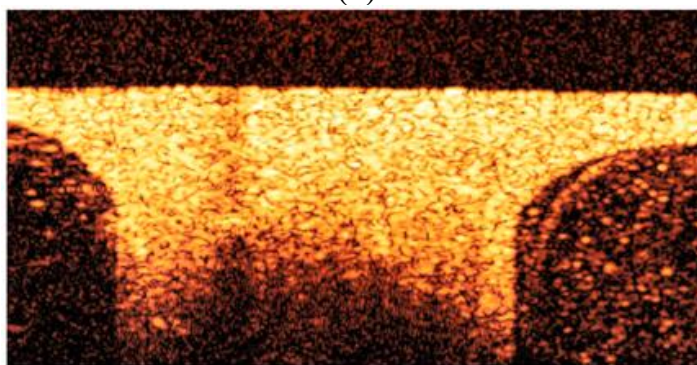
$$\eta = \frac{\sigma_{shear}}{grad V_{shear}}. \quad (5.7)$$

Данные расчетов по формуле 5.7 усредняются и представляются конечному пользователю [330]. Для проверки чувствительности предложенного метода была проведена серия экспериментов с фармацевтическими жидкостями. Серия структурных ОКТ-изображений процесса растворения загрязняющего вещества (капля фотополимена «WANHAO WHITE») в дезинфицирующем средстве «Алмадез-экспресс» (основной компонент – изопропиловый спирт) показана на рисунке 5.15. Расчетное значение динамической вязкости использованного загрязнителя до нанесения дезинфицирующего агента составило 219 мПа × с. Диапазон динамической вязкости в естественных условиях использования (при температуре 25 °С) из спецификаций к «WANHAO WHITE»: 150-250 мПа × с.

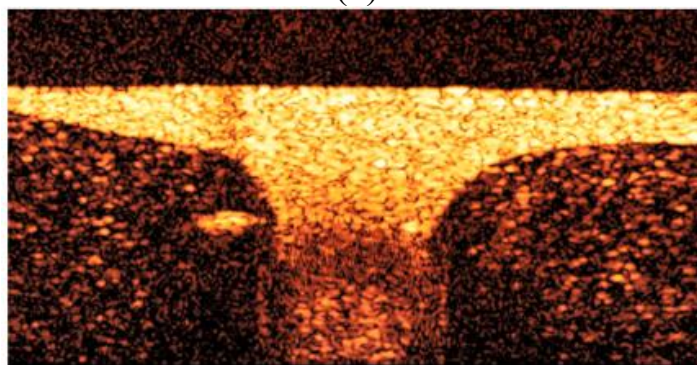
На рисунке 5.16 показан пример использования предложенного метода СОКВ для оценки динамической вязкости цельной крови. Средний оценочный уровень для серии из 10-и экспериментов составил 2.53 мПа × с. При это референтный диапазон вязкости человеческой крови составляет: от 1.7 до 22.9 мПа× с [331–335].



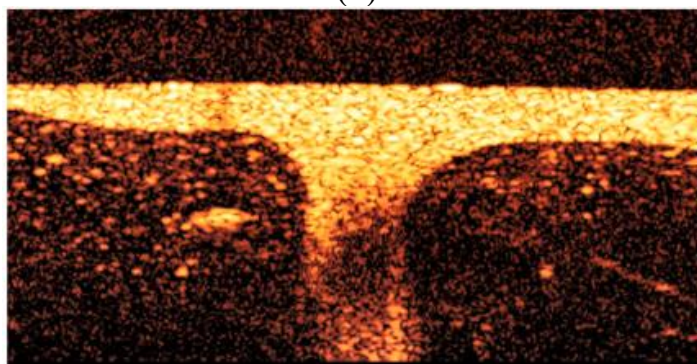
(a)



(б)

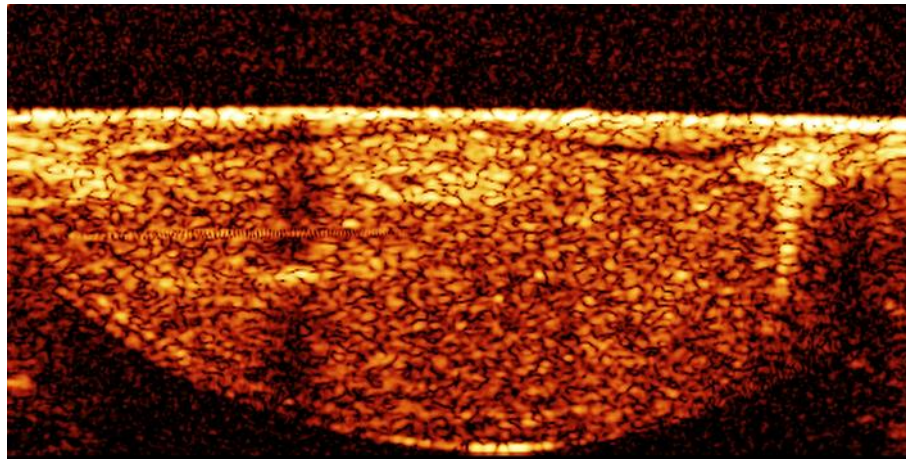


(в)

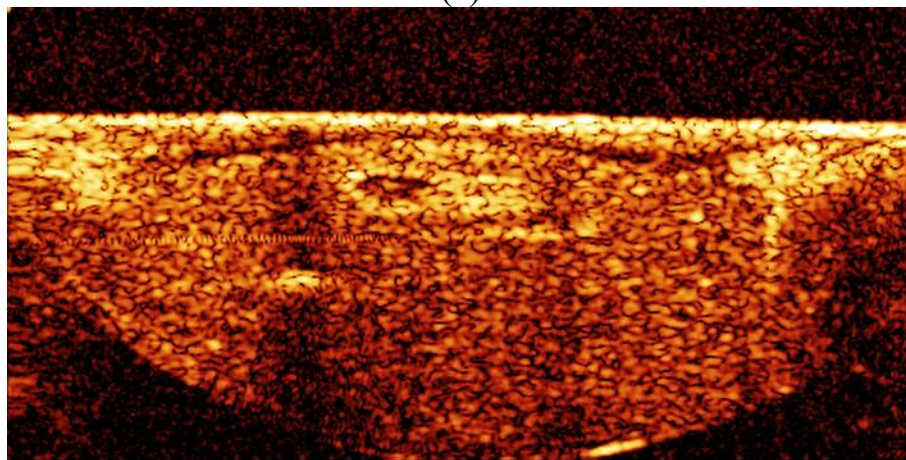


(г)

Рисунок 5.15 – Капля фотополимера «WANHAO WHITE» свободно свисает (а) с зонда ОКТ-системы. Стадии растворения этой капли в спиртосодержащем дезинфицирующем средстве «Алмадез-экспресс» (б) – (г).



(a)



(б)

Рисунок 5.16 – Эксперимент по оценке динамической вязкости цельной крови (сдвиговое деформирующее воздействие направлено от пользователя)

Для проверки корректности измерений был использован поверенный микровискозиметр «Lovis 2000 ME», контрольное значение составило $2.64 \text{ мПа} \times \text{с}$, что соответствует погрешности измерения в 4.2%. Затраты машинного времени на лабораторную диагностику динамической вязкости цельной крови в соответствии с предложенным методом составили около 24 секунд на одно измерение, с учетом очистки поверхности зонда для дальнейшей работы ≈ 1 минуту.

Важно отметить, что потенциально возможно применение предложенного метода СОКВ [327, 328] для оценки вязкости не только человеческой крови, но и некоторых других биологических жидкостей, например слизи, желудочного сока и т.п.

5.6 Выводы по пятой главе

1. Разработана методология оценки основных биомеханических характеристик в эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной эластографии с эндогенными и экзогенными деформирующими воздействиями, отличающаяся прямым подходом к вычислениям (используются классические формулы) с поэтапным нахождением входных величин на основе анализа интерференционного сигнала и данных о величине деформирующего воздействия, и позволяющая представлять диагностические данные медицинскому персоналу в диалоговом режиме работы и в удобной для интерпретации форме.

2. Разработан и практически реализован в среде LabVIEW способ определения величины модуля Юнга в эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной томографии, отличающийся оригинальным подходом к оценке величины деформирующей силы на основе данных от тонкопленочной матрицы датчиков давления, и позволяющий работать в диапазоне от 0.1 кПа до 8 МПа с достоверностью вычислений свыше 96.5%.

3. Разработан и практически реализован в среде LabVIEW способ определения величины коэффициента Пуассона в эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной томографии, отличающийся трехстадийным подходом к оценке векторных величин абсолютных смещений (фазовые вариации, контрольные точки, комплексирование полученных результатов), и позволяющий работать в диапазоне от 0.1 до 0.9 с достоверностью вычислений свыше 94.7%.

4. Разработан и практически реализован в среде LabVIEW способ определения величины модуля сдвига в эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной томографии, отличающийся тем, что векторные величины смещений независимо раскладывают по координатным осям, а размеры деформируемой области находят частичным объединением их проекций, и

позволяющий работать в диапазоне от 0.5 кПа до 3 МПа с достоверностью вычислений свыше 94.1%.

5. Подтверждена принципиальная возможность построения кривых напряженно-деформированного состояния за счет высокого быстродействия (временные задержки, как правило не превышают 100 миллисекунд) вышеописанных методов оценки величин основных биомеханических характеристик при оптической когерентной эластографии с экзогенным и эндогенным деформирующим воздействием.

6. Разработаны метод и программный продукт для развертывания фазы в пределах одного А-скана с учетом информации от всех соседних А-сканов, отличающийся использованием обобщенного преобразования Хафа для детектирования протяженных разрывов в фазе, и позволяющий повысить эффективность снятия неоднозначности (2π – неопределенности) фазы интерференционного сигнала более чем на 32.5%.

7. Разработан метод и программный продукт для оценки вязкости сильно рассеивающих биологических жидкостей и фармацевтических препаратов, отличающийся использованием структурных изображений оптической когерентной томографии для оценки скорости сдвига (по смещениям контрольных точек) и площади поверхности деформирующего воздействия (равна площади соответствующего сегмента) при известной величине деформирующего воздействия, и позволяющий оценивать динамическую вязкость жидких сред с достоверностью свыше 90%.

ГЛАВА 6 ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ И БИМЕДИЦИНСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ СМЕННЫМИ ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИМИ ЗОНДАМИ БЕЗ МЕХАНИЧЕСКОЙ ФИКСАЦИИ ИССЛЕДУЕМОГО ОБРАЗЦА

6.1 Зонд для совместного использования прицельной биопсии и оптической когерентной томографии

Предлагаемое техническое решение (полезная модель) относится к области эндоскопических и интраваскулярных инструментов для взятия проб клеток или для биопсии, в частности для высокоточной диагностики стенок полостей и трактов организма под контролем основанной на интерферометрических принципах ОКТ. Предлагаемая полезная модель может быть использована в медицине, например, при диагностике онкологических заболеваний [239, 336].

Биопсия – медицинская процедура по прижизненному извлечению небольшого фрагмента биологической ткани из организма человека для дальнейшего лабораторного исследования. Биопсию чаще всего назначают для подтверждения или опровержения диагноза «онкология» и считают рискованной инвазивной медицинской процедурой. Другие сферы медицинского применения биопсии включают в себя: определение причин бесплодия в гинекологии, сбор данных о предопухольных процессах в отделах желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, подтверждение воспалительных процессов в отделах сердечно-сосудистой системы (миокардит, височный артериит, узелковый периартериит и т. п.) [239].

При проведении биопсии особенно важна точность забора проб. В связи с этим движения биопсийной иглы или катетера отслеживаются с использованием систем медицинской визуализации, например КТ или УЗИ. Перспективным является использование ОКТ для контроля над процедурой прицельной биопсии.

Это связано с тем, что ОКТ-системы имеют микронное пространственное разрешение и отличаются относительной безвредностью используемого излучения.

ОКЭ представляет собой модификацию метода ОКТ, позволяющую оценивать помимо оптической структуры исследуемого объекта, его способность сопротивляться растяжению и сжатию. Актуальность с точки зрения медицины обусловлена тем, что злокачественные опухоли имеют отличную от здоровых тканей структуру, в частности при пальпации они проявляют себя как уплотнения. С физической точки зрения речь идет о более высоких значениях величины модуля Юнга. Современные ОКТ-системы с функцией эластографии в основном ориентированы на двумерное картирование для последующего ручного сравнения эластичности тканей в терминах «жестче» – «мягче» [337, 338]. Целесообразен переход ко качественной оценки биомеханических свойств исследуемых тканей к количественной.

Технической задачей полезной модели является повышение эффективности подбора места для забора биоматериала, посредством использования блоков и элементов для оценки биомеханических свойств исследуемой биологической ткани, в частности датчиков кровяного давления и скорости кровотока, а также блока синхронизации их работы с работой блока точного оптического наведения катетера [339].

Поставленная техническая задача достигается посредством использования в устройстве интраваскулярного зонда для совместного использования прицельной биопсии и ОКТ, как и в устройстве-прототипе, блока общего позиционирования катетера в теле пациента, содержащего по меньшей мере одну рентгенконтрастную полосу для обеспечения возможности контроля над перемещением катетера к местоположению патологии посредством совокупности рентгеновских КТ-изображений, блока точного наведения катетера, содержащего оптический элемент и сконфигурированный таким образом, чтобы получать информацию о границах патологии вдоль пути иглы для биопсии, причем оптический элемент содержит в своем составе волоконный жгут, способный

испускать и принимать излучение, игла для биопсии, жестко сочленена с блоком общего позиционирования катетера в теле пациента и блоком точного наведения катетера, причем блок точного наведения катетера находится в кончике иглы для биопсии, причем блок точного наведения катетера выполнен с возможностью функциональной связи с блоком анализа данных.

Новым в разработанном устройстве интраваскулярного зонда для совместного использования прицельной биопсии и ОКТ является то, что блок точного наведения катетера содержит инвазивные датчик кровяного давления и датчик скорости кровотока, причем датчики кровяного давления и скорости кровотока находятся в оптическом элементе и выполнены с возможностью электрической связи с блоком анализа данных, оптический элемент функционально объединяет волоконный жгут и фокусирующую линзу, соосно совмещенную с волоконным жгутом под углом отличным от 90° , блок электрической синхронизации жестко сочленен с блоком точного наведения катетера, и сконфигурирован таким образом, чтобы обеспечивать одновременное функционирование оптического элемента, датчика кровяного давления и датчика скорости кровотока [239].

Важно отметить, что блок анализа данных, КТ-система, ОКТ-система, устройство для прицельной биопсии, также, как и тело пациента не являются частями полезной модели. Вышеуказанные понятия характеризуют место предложенной полезной модели в операционном блоке и необходимые для корректной работы полезной модели внешние функциональные связи. Под понятием катетер интраваскулярного зонда для совместного использования прицельной биопсии и ОКТ подразумевается дистальная часть вышеуказанного интраваскулярного зонда, т.е. головка, отвечающая за ориентацию в пространстве (блоки общего позиционирования, блок точного наведения, блок электрической синхронизации работы составных частей блока точного наведения) и забор биоматериала (биопсию с использованием специальной иглы).

Причинно-следственная связь между получением сведений о кровяном давлении, скорости кровотока и оптической структуре исследуемого биообъекта с одной стороны, и биомеханическими свойствами этого объекта подробно описана в 5-й главе.

В конкретной реализации разработанного устройства интраваскулярного зонда для совместного использования прицельной биопсии и ОКТ катетер представляет собой полую трубку из хромоникелевой нержавеющей стали. В качестве рентгенконтрастной полосы использован инкапсулированный сульфат бария. В качестве иглы для биопсии использована нитиноловая игла с закругленным наконечником. В качестве инвазивных датчика кровяного давления и датчика скорости кровотока использованы датчик для картирования давления «5026» фирмы «Tekscan» (США), а также датчик для измерения статического и динамического давления и кровотока «XCL-062» производства фирмы «Kulite Semiconductor Products» (США). В качестве волоконного жгута использован многомодовый оптический кабель (диапазон рабочих длин волн 400 – 2200 нм) «BF13LSMA» производства фирмы «Thorlabs» (США). В качестве фокусирующей линзы применена двояковыпуклая линза «LB1157-C» производства фирмы «Thorlabs» (США). В качестве блока электрической синхронизации генератор тактовых импульсов (с рабочей частотой до 200 МГц) «CDCV304PWR» фирмы «Texas Instruments» (США).

Устройство интраваскулярного зонда для совместного использования прицельной биопсии и ОКТ для проверки работоспособности предложенной полезной модели и достижимости поставленной технической задачи было электрически соединено с не входящим в состав полезной модели блоком анализа данных, представляющим собой ноутбук «Acer Nitro AN517-51» с 6-и ядерным процессором «i7-9750H», 12 Гб оперативной памяти DDR4 и графическим контроллером «GeForce GTX1050» с 3 Гб графической памяти. Далее было осуществлено электрическое и оптическое соединение с не входящей в состав полезной модели авторской модификацией ОКТ-системы. Причем

дополнительное электрическое соединение использовалось для связи между блоком анализа данных и ОКТ-системой. Это соединение упрощало управление экспериментом, в частности точным наведением катетера. Было осуществлено механическое соединение с не входящим в состав полезной модели модулем аспирации биоматериала (прицельная биопсия), а именно: с устройством для тонкоигольной аспирационной биопсии «EZ Shot 3 Plus» фирмы «Olympus» (Япония). Для контроля местоположения интраваскулярного зонда (общее позиционирование интраваскулярного катетера по рентгенконтрастной полосе) использовалась не входящая в состав полезной модели С-дуга «BV Libra» фирмы «Philips» (Нидерланды), причем КТ для упрощения управления экспериментом была дополнительно электрически связан с блоком анализа данных.

Физические эксперименты производилось с использованием гидродинамических фантомов кровеносных сосудов [188]. Эти фантомы имели анатомически корректное трехслойное строение (адвентиция, медиа, интима) и были изготовлены в соответствии с методологией, описанной во 2-й главе. Забираемой пробой служило имитирующее атеросклеротическую бляшку выступающее во внутренний просвет фантома уплотнение на интима [81, 340]. Сложная геометрия потока кровеимитирующей жидкости (ламинарный поток с локальными нарушениями ламинарного течения) была достигнута посредством управляемого перекручивания эластичной трубки несущей кровеимитирующую жидкость из специальной емкости в фантом.

Серия экспериментов с тканеимитирующими фантомами кровеносных сосудов показала, что повышение эффективности (по сравнению с прототипом) подбора места для забора биоматериала с использованием вышепредставленной полезной модели составило более 15.6%, что соответствует выполнению поставленной технической задачи [239].

6.2 Зонд для совместного использования ротационной атерэктомии и оптической когерентной томографии

Предлагаемое техническое решение (полезная модель) относится к области устройств для атерэктомии [240, 341], а также хирургических инструментов для устранения непроходимости кровеносных сосудов. Предусмотрен контроль над работой режущего инструмента в составе интраваскулярного зонда с использованием оптического интерферометра, в частности ОКТ-системы. Полезная модель предназначена для использования в медицине, особенно в задачах кардиохирургии и нейрохирургии.

Атеросклеротические поражения кровеносных сосудов являются одним из наиболее смертоносных патологических состояний. Атеросклеротическая бляшка может существенно ограничить кровоток в пораженной артерии, приводя к ишемии дистально расположенных по отношению к ней тканей. Часть атеросклеротической бляшки может оторваться и закупорить дистально расположенные более мелкие кровеносные сосуды, также приводя к ишемии. В суженном атеросклеротической бляшкой просвете кровеносного сосуда может образоваться тромб, который также приведет к ишемии близлежащих тканей. Атеросклеротические бляшки ослабляют подлежащие ткани в ряде случаев приводя к образованию аневризм, разрыв который представляет собой потенциально фатальное кровоизлияние. В связи с вышесказанным актуальными являются разработки в области медикаментозной терапии атеросклеротических бляшек, а также их механического удаления в тяжелых случаях. Атерэктомия - это метод восстановления просвета крупных кровеносных сосудов с использованием специального интраваскулярного зонда. Катетер зонда может представлять собой бур, разрушающий атеросклеротическую бляшку на множество мелких, естественно выводящихся из организма фрагментов. В других вариантах катетер содержит в своем составе вращающиеся лезвия и специальные

приспособления (отсек для хранения биологического материала или вакуумное устройство) для удаления срезанных участков бляшки из кровотока.

Методы атерэктомии принято классифицировать на:

– транслюминальные (атеросклеротическая бляшка срезается с использованием вращающегося элемента в виде совокупности лезвий, причем лезвия не выходят за габариты катетера, а атеросклеротическая бляшка «подтягивается» к ним с использованием вакуума, который также используется для удержания и последующего удаления срезанных участков);

– направленные (вращающийся элемент представляет собой совокупность лезвий, извлекаемых из специального блока в составе катетера. для снижения вероятности повреждений стенок кровеносных сосудов, помимо надувного баллона для пространственного позиционирования используются дополнительные надувные баллоны для временного расширения и перекрытия внутреннего просвета оперируемого сосуда);

– ротационные (для разрушения атеросклеротической бляшки используется вращающийся элемент в виде специального бура, как правило с алмазным напылением, причем скорость ее вращения такова, что остаточные мелкие фрагменты бляшки выводятся из организма человека самостоятельно без существенных последствий).

Технической задачей полезной модели является снижение риска случайного повреждения стенки оперируемого кровеносного сосуда, посредством дополнения конструкции интраваскулярного зонда для совместного использования ротационной атерэктомии и ОКТ блоками и элементами для учета биомеханических свойств [81, 342, 343] удаляемых атеросклеротических бляшек (в частности, датчиками для измерения кровяного давления и скорости кровотока) и точного управления характеристиками вращения режущей или бурящей части (в частности, редуктором, для быстрого изменения скорости разрушающих атеросклеротическую бляшку вращательных движений) [240, 341].

Поставленная техническая задача достигается посредством использования в устройстве интраваскулярного зонда для совместного использования ротационной атерэктомии и ОКТ, как и в устройстве-прототипе, вращающегося элемента, расположенного в дистальной части катетера и механически приводимого в движение посредством ременной передачи вращательного движения, надувного баллона для пространственного позиционирования, рентгеновского маркера на не вращающейся части катетера, датчика интраваскулярной ОКТ, расположенного во фронтальной части катетера рядом с вращающимся элементом, причем датчик интраваскулярной ОКТ выполнен с возможностью смены пространственного положения, в частности вращения относительно оси катетера, датчика пространственного положения, расположенного во фронтальной части катетера и находящегося в функциональной связи с датчиком интраваскулярной ОКТ, при этом датчик пространственного положения представляет собой электромагнитный датчик на основе передающей катушки, которая расположена в катетере для атерэктомии, и внешней приемной катушки, а приемная катушка содержит железный сердечник и функционирует как приемная антенна [240].

Новым в разработанном устройстве интраваскулярного зонда для совместного использования ротационной атерэктомии и ОКТ является то, что содержатся датчик кровяного давления и датчик скорости кровотока, причем датчик интраваскулярной ОКТ, датчик давления и датчик скорости кровотока работают согласованно и совместно, датчик кровяного давления представляет собой датчик для измерения статического и динамического давления вязких сред, а датчик скорости кровотока является ультразвуковым, редуктор сочленен с вращающимся элементом и используется для варьирования передаточного отношения при ременной передаче механического движения вращающемуся элементу [240, 341].

Важно отметить, что для корректной работы предлагаемой полезной модели не входящий в ее состав блок обработки изображений (фактически компьютер)

должен быть снабжен соответствующим программным обеспечением. Связь между биомеханическими свойствами атеросклеротической бляшки и результатами работы датчиков кровяного давления, скорости кровотока и интраваскулярной ОКТ подробно рассмотрена в 5-й главе.

В конкретной реализации разработанного устройства интраваскулярного зонда для совместного использования ротационной атерэктомии и ОКТ вращающийся элемент представляет собой титановый бур с алмазным напылением. По форме бур является усеченным конусом с закругленной дистальной частью. Диаметр бура в наиболее широкой проксимальной части составлял 1.4 мм. Катетер представляет собой полую титановую трубку. Редуктор также был изготовлен из титана с использованием технологии 3D-печати. В качестве рентгеновского маркера использован инкапсулированный сульфат бария. В качестве датчика кровяного давления использован датчик для картирования давления «5026» фирмы «Tekscan» (США). В качестве ультразвукового датчика скорости кровотока использован датчик «UM-3R-3» фирмы «Olympus» (Япония). Вместо датчика интраваскулярной ОКТ использована комбинация волоконного жгута и фокусирующей линзы. В качестве волоконного жгута использован многомодовый оптический кабель (диапазон рабочих длин волн 400 – 2200 нм) «BF13LSMA» производства фирмы «Thorlabs» (США). В качестве фокусирующей линзы применена двояковыпуклая линза «LB1157-C» производства фирмы «Thorlabs» (США).

Устройство интраваскулярного зонда для совместного использования ротационной атерэктомии и ОКТ для проверки работоспособности предложенной полезной модели и достижимости поставленной технической задачи было электрически соединено с не входящим в состав полезной модели блоком обработки изображений, представляющим собой ноутбук «Acer Nitro AN517-51» с 6-и ядерным процессором «i7-9750H», 12 Гб оперативной памяти DDR4 и графическим контроллером «GeForce GTX1050» с 3 Гб графической памяти. Далее было осуществлено электрическое и оптическое соединение с не входящей

в состав полезной модели авторской модификацией ОКТ-системы. Причем дополнительное электрическое соединение использовалось для связи между блоком обработки изображений и ОКТ-системой. Это соединение упрощало управление экспериментом, в частности точным наведением катетера. Было осуществлено механическое соединение с не входящим в состав полезной модели модулем ротационной атерэктомии, а именно: с системой «Jetstream» фирмы «Boston Scientific» (США). Для контроля местоположения интраваскулярного зонда (общее позиционирование интраваскулярного катетера по рентгеновскому маркеру) использовалась не входящая в состав полезной модели С-дуга «BV Libra» фирмы «Philips» (Нидерланды), причем КТ для упрощения управления экспериментом был дополнительно электрически связан с блоком обработки изображений. Для обеспечения согласованной и совместной работы датчиков кровяного давления, скорости кровотока, интраваскулярной ОКТ использован генератор тактовых импульсов (с рабочей частотой до 200 МГц) «CDCV304PWR» фирмы «Texas Instruments» (США).

Физические эксперименты производилось с использованием гидродинамических фантомов кровеносных сосудов. Сложная геометрия профиля кровеимитирующей жидкости достигалась посредством управляемого перекручивания эластичной трубки несущей кровеимитирующую жидкость из специальной емкости в фантом [188, 191].

Серия лабораторных экспериментов над тканеимитирующими фантомами кровеносных сосудов с компьютерной обработкой полученных результатов показала, что риск случайного повреждения стенки подвергаемого ротационной атерэктомии кровеносного сосуда снизился на 10.3% по сравнению с прототипом, что свидетельствует о выполнении поставленной технической задачи [240].

6.3 Методология выбора оптимальной модели потоконаправляющего стента для процедуры имплантации

Выявлены закономерности, связывающие конфигурацию потоконаправляющего стента и послеоперационные изменения кровотока в церебральной аневризме [344, 345]. Использовались наиболее распространенные на практике модели потоконаправляющих стентов: PED, DERIVO, SILK+ и p64. Во всех смоделированных случаях средняя скорость крови в аневризме за сердечный цикл снизилась более чем на 60 %. Для PED на 82 %, для DERIVO на 74 %, для SILK+ на 63 % и для p64 на 69 %. Было установлено, что установка стента с большей пористостью и меньшим углом плетения в изогнутом сегменте внутренней сонной артерии приводит к снижению кровотока на 5-20 % меньше по сравнению со стентом с меньшей пористостью и большим углом плетения. Для прямого участка внутренней сонной артерии при различных конфигурациях стентов снижением скорости крови составило порядка 2-3 %. Размер вихря внутри аневризмы уменьшился на 58 % и 62 % для стентов SILK+ и p64 соответственно, а для PED и DERIVO вихря не наблюдалось. Модуль пристеночного напряжения сдвига во входной зоне потока достигает лишь 0,2 Па для стентов всех конфигураций, в то время как в остальных зонах купола аневризмы модуль не превосходит 0,1 Па. В тоже время на 15-20 % увеличился колебательный индекс сдвига для моделей DERIVO и SILK+, что было вызвано увеличившейся флуктуацией вектора скорости в полости аневризмы в течение кардиологического цикла. Анализ осредненного за сердечный цикл модуля пристеночного напряжения сдвига показал снижение пристеночного напряжения сдвига более чем на 70% по сравнению с родительской артерией в области потоконаправляющего стента независимо от конфигурации [346, 347]. Направление вектора пристеночного напряжения сдвига для моделей PED и p64 оставалось стабильным от проксимальной части аневризмы к дистальной, с небольшими флуктуациями в течение кардиологического цикла, для моделей

DERIVO и SILK+ в силу остаточного вихревого течения крови направление вектора пристеночного напряжения сдвига было от дистальной части аневризмы к проксимальной. Существенное увеличение относительного времени пребывания в аневризме в 6,5 раз наблюдалось для стентов DERIVO и SILK+, тогда как для р64 и PED оно увеличилось в 4-4,5 раза. Таким образом, для анализируемых конфигураций потоконаправляющих стентов был достигнут желаемый потоконаправляющий эффект, однако использование стентов с большими углами плетения (SILK+ и р64) привело лишь к ослаблению вихревого течения и увеличению колебательного индекса сдвига [348–350], в то время как для стентов с меньшими углами плетения (PED и DERIVO) вихревое движение крови отсутствовало и наблюдалось увеличение относительного времени пребывания [344].

Разработан метод оценки риска послеоперационных осложнений после имплантации потоконаправляющего стента [351]. Метод основан на индивидуализированном высокоточном математическом моделировании послеоперационных изменений гемодинамических характеристик в области церебральной аневризмы и прилегающих артериальных сегментов и включает следующие этапы. Индивидуальная форма церебральной артерии с аневризмой определяется с помощью контрольной КТ-ангиографии, которая проводится после стентирования. Сегментированная форма артерии подвергается дальнейшей обработке для устранения артефактов; проводится процедура виртуального стентирования, использующая реальные геометрические параметры потоконаправляющего стента и его реальное положение установки (благодаря специальным маркерам на стенте его проксимальная и дистальная часть визуализируются на КТ-изображениях). Форма деформированной модели потоконаправляющего стента, полученная в результате виртуальной имплантации, проверяется врачом. С помощью Доплер-УЗИ определяется объемный кровоток в церебральной артерии, который используется для задания входного граничного условия. Стенка церебральной артерии может

моделироваться как жесткой, так и эластичной, если предварительно были определены индивидуализированные значения биомеханических свойств стенки артерии. Индивидуальная зависимость вязкости крови пациента от скорости сдвига определяется с помощью вискозиметра. На основе этой зависимости вычисляются коэффициенты модели Локальной вязкости. Производится расчет гемодинамических параметров для как минимум пяти сердечных циклов. Анализируемыми параметрами являются средняя по скорости крови по объему аневризмы, распределение модуля пристеночного напряжения сдвига, распределение давления, относительное время пребывания крови в мешочке аневризмы, колебательный индекс сдвига, средний вектор пристеночного напряжения сдвига за сердечный цикл. Используя рассчитанные параметры врачом оценивается снижение кровотока в полости аневризмы, а также наличие достаточных тромбогенных факторов для формирования тромба внутри аневризмы и исключения ее из кровотока. Помимо этого врачом оценивается необходимость установки дополнительного стента, в уже установленный потоконаправляющий стент, если желаемая стагнация потока в аневризме не была достигнута. Также проверяется превышение гемодинамическими параметрами нормальных физиологических значений, характерных для церебральных артерий и принимается решение об использовании дополнительных методов лечения [351].

Разработан метод выбора потоконаправляющего стента для процедуры стентирования с учетом минимизации риска послеоперационных осложнений [352]. Метод включает следующие этапы. При обнаружении церебральной аневризмы в ходе диагностического исследования определяются ее морфологические параметры. Далее с помощью ОКТ зонда получают серию структурных ОКТ изображений стенки церебральной артерии и аневризмы. В предоперационном периоде врачам определяются патологические факторы сердечно-сосудистой системы, состояние локальной гемодинамики церебральной артерии с аневризмой (по математической модели локальной гемодинамики) и

состояние стенки церебральной артерии и аневризмы (по структурным ОКТ изображениям). В предоперационный период возможно также проведение повторных диагностических исследований для оценки динамики роста аневризмы и изменения структуры стенки артерии. Если врачебная комиссия принимает решение о необходимости лечения обнаруженной аневризмы с помощью потоконаправляющего стента, то осуществляется оценка изменения гемодинамических характеристик в результате имплантации каждого из доступных моделей потоконаправляющих стентов с учетом индивидуальных биомеханических свойств стенки церебральной артерии. По данным последнего диагностического КТ-исследования определяется форма церебральной артерии с аневризмой и строится ее геометрическая модель. По спецификациям производителей строятся геометрические модели потоконаправляющих стентов соответствующего размера. Каждая из моделей виртуально имплантируется в модель церебральной артерии пациента с аневризмой. Результат виртуальной имплантации проверяется врачом. Вязкость крови при разных скоростях сдвига определяется с помощью вискозиметра по образцу крови пациента. По полученной зависимости настраивается модель Локальной вязкости крови. Кровоток в церебральной артерии определяется с помощью Доплер-УЗИ. Стенка церебральной артерии моделируется эластичной со значениями модуля Юнга и коэффициента Пуассона получаемыми с помощью метода компрессионной эластографии. Для определения изменения основных гемодинамических параметров в церебральной артерии с аневризмой моделируется как предоперационное состояние (без потоконаправляющего стента), так и послеоперационное состояние (с имплантированным стентом). Оцениваются относительные изменения основных гемодинамических параметров и их распределение по аневризме для каждого доступного потоконаправляющего стента. Из имеющегося набора потоконаправляющих стентов выбирается стент, имплантация которого приводит к наибольшему снижению сил, оказывающих

воздействие на стенку церебральной аневризмы, что способствует минимизации риска послеоперационных осложнений [352].

6.4 Разработка метода автоматизированной оценки структуры и состава областей атеросклеротических отложений при атерэктомии

Стенка сканируемого кровеносного сосуда содержит в своем составе как минимум три обязательных слоя: интима (внутренний слой), медиа (средний слой), адвентиция (наружный слой). Причем порядок слоев не может быть иным. Атеросклероз представляет собой поражение кровеносных сосудов в виде выступающих в их внутренний просвет бугристых образований (атеросклеротических бляшек). Состав атеросклеротических бляшек может быть довольно сложным. Чаще всего это соединительная ткань (фиброзная покрышка), холестерин и его эфиры (липидное ядро), а также кальций. Эти структуры являются добавочными к трем обязательно существующим слоям, т.е. к интима, медиа, адвентиции. Покрытое фиброзной покрышкой липидное ядро часто называют структурой в виде полумесяца, из-за визуального сходства формы. Кальциевые отложения чаще всего располагаются на поверхности фиброзной покрышки [353, 354].

От наличия или отсутствия вышеуказанных компонентов, а также их процентной доли в составе атеросклеротической бляшки зависит ее стабильность. Этот параметр является чрезвычайно важным, т.к. атеросклероз является косвенной причиной значительной части смертей от инфаркта (закупорка коронарных артерий, отрыв части бляшки, формирование тромба рядом с бляшкой) и инсульта (закупорка церебральных артерий, формирование рядом с бляшкой и последующий разрыв аневризмы). Таким образом оценка структуры и состава областей атеросклеротических отложений при атерэктомии логически связана с оценкой ее стабильности. Которая, в свою очередь, связана с

проведением процедуры атерэктомии (частичного или полного удаления атеросклеротической бляшки) [353–355].

Сущность предлагаемого метода идентификации атеросклеротических бляшек заключается в использовании разнодиапазонных медицинских данных, т.е. в учете не только оптических, но и биомеханических свойств (эластография на основе интраваскулярной ОКТ) исследуемой атеросклеротической бляшке при оценке стабильности атеросклеротических отложений [316], т.е. предлагается новое инженерно-физическое решение для медицины.

Идентификация структур атеросклеротической бляшки с опорой только на интенсивность интерференционного сигнала в отдельных случаях может приводить к существенным неточностям. Коэффициент затухания оптического излучения в областях кальцинации всего на несколько десятков процентов выше, чем в жировой ткани. Но кровь обладает высоким коэффициентом поглощения и поэтому уровень помех тем выше, чем дальше расположен зонд от исследуемой атеросклеротической бляшки. Контактное исследование крайне нежелательно, т.к. теоретически может повредить бляшку. Прослойка крови в несколько сотен микрон между интраваскулярным зондом и сканируемой атеросклеротической бляшкой может свести на нет вышеуказанную разницу в величинах коэффициентов затухания [146]. Величина модуля Юнга для областей кальцинации, как минимум в 300 раз выше, чем для жировой ткани (липидное ядро). В таблице 6.1 приведены диапазоны типичных оптических и биомеханических свойств основных анатомических структур атеросклеротических бляшек, в частности сведения о величинах: μ_b – коэффициента обратного рассеяния; μ_t – коэффициента затухания и E – модуля Юнга. Подобная дополнительная информация повышает точность оценки стабильности атеросклеротических отложений, что особенно актуально в задачах атерэктомии.

Следует отметить, что прямое сравнение интенсивности интерференционного сигнала с вышеуказанными коэффициентам неприемлемо,

поэтому расчеты производились косвенно, при этом переход от оптических свойств зондируемого объекта к интенсивности детектируемого излучения осуществлен с помощью закона Бугера-Ламберта-Бера.

Ближайшим аналогом разработанного метода является способ автоматического анализа структуры кровеносных сосудов для выявления патологий в виде кальцийсодержащих и мягких бляшек по патенту US 7940977 В2.

Рассмотрим разработанный метод подробнее:

I) Осуществляется сбор исходных данных («raw data»), которые представляют собой интерференционные сигналы (А-сканы) интраваскулярной ОКТ стенки исследуемого кровеносного сосуда с атеросклеротической бляшкой, а также сведения об актуальном кровяном давлении и скорости кровотока в окрестности интраваскулярного датчика [316].

II) Интерференционные сигналы предварительно обрабатывают посредством сочетания функций пороговой фильтрации, морфологической эрозии и морфологической дилатации.

III) Осуществляется построение двумерных послойных (В-сканы) и трехмерных объемных (С-сканы) структурных ОКТ-изображений.

IV) Осуществляется построение эластограмм, пространственно эквивалентных вышеуказанным структурным ОКТ-изображениям. Для этого используются методология, подробно описанная в 5-й главе. Величину модуля Юнга вычисляют как частное от деления произведения продольных размеров деформируемой области, нормальной составляющей вектора скорости потока и разности систолического и диастолического давления в исследуемом участке кровеносного сосуда на модуль абсолютного смещения структур в том же участке. В качестве деформирующего воздействия учитывают движение систолического объема крови [298, 306, 307]. Абсолютные смещения структур и размеры деформируемой области рассчитывают с учетом как амплитудной, так и фазовой составляющих интерференционных сигналов интраваскулярной ОКТ для

моментов систолы и диастолы. Нормальную составляющую вектора скорости вычисляют посредством разложения этого вектора по координатным осям с последующим поворотом.

V) Осуществляется предварительная идентификация слоев стенки кровеносного сосуда, фиброзной покрышки, липидного ядра и области кальциевых отложений (причем структуру в виде полумесяца считают совокупностью липидного ядра и фиброзной покрышки) посредством сегментации ОКТ-изображения по интенсивности сигнала и использования табличных сведений (таблица 6.1) о характерных оптических свойствах структур в составе атеросклеротической бляшки [23].

VI) Производится уточнение геометрии границ идентифицированных структур посредством сравнения сведений о величине модуля Юнга для каждой из идентифицируемых структур с табличными сведениями (таблица 6.1) о биомеханических свойствах всех структур в составе атеросклеротической бляшки.

VII) Вычисляются расстояние от крайнего воксела атеросклеротической бляшки до центра кровеносного сосуда и статистические данные о площадях (абсолютные значения, процентные доли и т.п.) всех структур в составе атеросклеротической бляшки [353–355].

VIII) Толщину фиброзной покрышки вычисляют в пределах отдельных сечений по линиям с шагом равным пространственному разрешению использованной интраваскулярной ОКТ-системы в направлении параллельном прямой, соединяющей крайний воксел атеросклеротической бляшки и центр кровеносного сосуда в этом сечении.

IX) Аналогичным образом (пункт VIII) определяют массивы толщин липидного ядра и кальциевых отложений.

X) Вычисляется разность между суммой толщин фиброзной покрышки и кальциевых отложений с одной стороны и толщиной липидного ядра с другой.

XI) Атеросклеротическую бляшку считают стабильной, если суммарная толщина фиброзной покрышки и областей кальциевых отложений для всех проанализированных линий превышает толщину липидного ядра, в противном случае исследуемую атеросклеротическую бляшку признают нестабильной [316].

XII) Структурное и функциональное (эластограмма) изображения интраваскулярной ОКТ выводятся конечному пользователю (медицинский работник) в сочетании с носящим рекомендательный характер выводом о стабильности или нестабильности атеросклеротической бляшки, а также набором потенциально полезных сведений об расчетных значениях площадей всех структур в составе атеросклеротической бляшки, общей площади атеросклеротической бляшки и процентной доли каждой из структур в общей площади атеросклеротической бляшки, толщинах вышеуказанных структур, использованных пороговых уровнях и т. п.

Вычислительная эффективность предложенного метода относительно динамики сбора интерференционных сигналов конкретным прибором была достигнута посредством использования последовательно и параллельно выполняемых операций. При этом комбинировались вычисления на центральном и графических процессорах, то есть GPU и CPU.

Важно отметить, что постановка диагноза и назначение (по необходимости) лечебных, профилактических, лечебно-профилактических и т.п. мероприятий не являются частью предложенного метода. Вышеуказанные действия (например, назначение транслюминальной, направленной или ротационной атерэктомии) осуществляются только медицинскими работниками на основе их собственного опыта и если они посчитают целесообразным дополнительных диагностических данных (например, результатов ВСУЗИ, клинического и биохимического анализов крови и т.п.).

Таблица 6.1 – Справочные данные для автоматического анализа структуры кровеносных сосудов с атеросклеротическими бляшками

| <i>Анатомическая структура</i> | <i>Оптические свойства</i> | <i>Биомеханические свойства</i> |
|--------------------------------|--|---------------------------------|
| Фиброзная ткань | $\mu_b = 18.6 \pm 6.4 \text{ мм}^{-1}$ | $E = 270 \pm 150 \text{ кПа}$ |
| | $\mu_t = 6.4 \pm 1.2 \text{ мм}^{-1}$ | |
| Жировая ткань | $\mu_b = 28.1 \pm 8.9 \text{ мм}^{-1}$ | $E = 16 \pm 3.8 \text{ кПа}$ |
| | $\mu_t = 13.7 \pm 4.5 \text{ мм}^{-1}$ | |
| Область кальцинации | $\mu_b = 4.9 \pm 1.5 \text{ мм}^{-1}$ | $E = 5.4 \pm 2.1 \text{ МПа}$ |
| | $\mu_t = 5.7 \pm 1.4 \text{ мм}^{-1}$ | |

Разработанный метод был тщательно протестирован. В частности, с учетом рекомендаций медицинских работников для оценки эффективности предложенного метода были выбраны множественные участки атеросклеротического стеноза ветвей бедренной артерии. Из полученных медицинскими работниками медицинских изображений 3D-ротационной ангиографии сосудов реального пациента с сахарным диабетом I-го типа, перемежающейся хромотой и болями (при физической нагрузке) в правой нижней конечности была извлечена индивидуальная форма ветвей бедренной артерии. По извлеченной из медицинских изображений индивидуальной форме артерии были сформированы 7-мь восковых негативных моделей. Гидродинамические фантомы [188] были изготовлены послойно из двухкомпонентного прозрачного силикона. Нанесение слоев на негативную модель осуществлялось специальной кисточкой. При этом каждый последующий слой наносился на предыдущий только после его полного затвердевания [193]. Получившаяся при этом комбинация гидродинамического фантома и негативной модели была подвергнута нагреву для удаления воска (расплавления негативной модели). Геометрия профиля потока кровеимитирующей жидкости варьировалась посредством управляемого

перекручивания эластичной трубки несущей кровеимитирующую жидкость из специальной емкости в фантом. В частности, перекручивания имитировали удары сердца, для получения синхронизированных по времени интерференционных сигналов интраваскулярной ОКТ учитывалась последовательность из 7-и перекручиваний. Временные интервалы между перекручиваниями составили около 0.85 секунды. Сведения об актуальных кровяном давлении и скорости кровотока были взяты из результатов проведенного медицинскими работниками ВСУЗИ той же артерии того же пациента [344, 347].

В строгом соответствии с вышеописанным методом автоматизированной оценки структуры и состава областей атеросклеротических отложений при атерэктомии были произведены действия по оценке стабильности атеросклеротических бляшек. Каждый эксперимент повторялся по 3 раза (т.е. в сумме 21 измерение). Корректность расчетов проверялась профильными медицинскими работниками. Расчеты по способу прототипу были признаны корректными в 16-и случаях, а по предложенному способу в 20-и случаях, что свидетельствует о задекларированном повышении точности расчетов более чем на 19%.

Дополнительно проводились разрушающие тесты, в частности кровеимитирующая жидкость циркулировала по системе с каждым фантомом кровеносного сосуда (отдельно) в течении 1 часа, причем давление кровеимитирующей жидкости было выбрано равным максимальному систолическому давлению из карточки пациента (218 мм. рт. ст.). Поведение атеросклеротических бляшек (стабильные выдержали избыточное давление, нестабильные – оторвались) соответствовало расчетам по предложенному методу с погрешностью менее 5% (1 ошибка на 21 измерение).

Разработанные методы количественной оценки величин модулей упругости I-го (модуль Юнга) и II-го (модуль сдвига) рода, а также коэффициента поперечной деформации (коэффициент Пуассона) для стенок кровеносных сосудов практически реализованы в среде LabVIEW и в текущей редакции

пригодны для использования в задачах биофизики и ветеринарии, например для изучения биомеханических свойств стенок кровеносных сосудов при атеросклерозе и васкулитах, а также отдельных участков стенок сердца при миокардите [316].

После тщательного тестирования и мелких доработок предложенный метод может быть использован в реальной клинической практике, в частности в ангиологии, кардио- и нейрохирургии, экспериментальной медицине. Следует подчеркнуть, особую перспективность оценки и учета биомеханических свойств стенок кровеносных сосудов в соответствии с предложенными методами при планировании и проведении эндоваскулярных операций стентирования, а также в задачах пост-операционного контроля точности пространственного позиционирования стентов, правильности их раскрытия и скорости зарастания внутреннего просвета.

Разработанный метод оценки структуры и состава областей атеросклеротических отложений практически реализован в среде LabVIEW и предназначен для повышения эффективности диагностики атеросклероза, в частности для автоматизированной идентификации слоев стенки кровеносного сосуда (адвентиция, медиа, интима), фиброзной покрышки, липидного ядра, области кальциевых отложений, тромбов, скоплений макрофагов и т.п. Вышеуказанный метод после тщательного тестирования и мелких доработок может быть использован в реальной клинической практике, в частности для оценки стабильности атеросклеротических бляшек, контроля над процедурами атерэктомии и прицельной биопсии. При этом соответствующий уровень достоверности идентификации анатомических структур, скоплений клеток и артефактов на медицинских изображениях обеспечивается учетом не только на оптических, но и биомеханических свойств анализируемых структур [299, 300].

Полученные методы и программные продукты были дополнены методами СОКВ. Причем, динамическую вязкость оценивается не только *post factum* (имеются ввиду медико-биологические исследования свойств цельной крови *in*

vitro), но также в диалоговом режиме работы во время эндоваскулярных вмешательств (диагностика *in vivo*). При этом количественное значение величины динамической вязкости крови оцененное непосредственно в момент хирургического вмешательства будет способствовать формированию у медицинского персонала более полной клинической картины сердечно-сосудистого заболевания [327, 328].

Новизна предлагаемого подхода к диагностике структуры и функционального состояния стенок кровеносных сосудов на основе ОКТ (с дополнительным использованием инвазивных датчиков картирования кровяного давления и скорости кровотока в окрестности катетера интраваскулярного зонда) заключается в использовании разнодиапазонных медицинских данных, т.е. в учете не только оптических, но и биомеханических свойств (эластография на основе интраваскулярной ОКТ) исследуемой стенки кровеносного сосуда при оценке стабильности атеросклеротических отложений, т.е. предложенное новое инженерно-физическое решение для медицины [316]. Идентификация структур атеросклеротической бляшки с опорой только на интенсивность интерференционного сигнала (текущее состояние дел в предметной области) в отдельных случаях может приводить к существенным неточностям. Коэффициент затухания оптического излучения в областях кальцинации всего на несколько десятков процентов выше, чем в жировой ткани. Более подробные справочные данные по оптическим и биомеханическим свойствам идентифицируемых структур в составе атеросклеротических бляшек приведены в пункте основное содержание научного исследования. Но цельная кровь обладает высоким коэффициентом поглощения и поэтому уровень помех тем выше, чем дальше расположен зонд от исследуемой атеросклеротической бляшки. Контактное исследование крайне нежелательно, т.к. теоретически может повредить бляшку. Прослойка крови в несколько сотен микрон между интраваскулярным зондом и сканируемой атеросклеротической бляшкой может свести на нет вышеуказанную разницу в величинах коэффициентов затухания. Величина модуля Юнга для

областей кальцинации, как минимум в 300 раз выше, чем для жировой ткани (липидное ядро). Подобная дополнительная информация, по мнению автора, будет повышать точность оценки стабильности атеросклеротических отложений [316, 341].

Разрабатываемый метод оценки биомеханических свойств стенок кровеносных сосудов имеет медицинскую направленность. В среднесрочной перспективе после тщательного тестирования, мелких доработок и сертификации предложенный метод может быть использован в качестве источника дополнительной диагностической информации [316, 341] при принятии решений по установке стентов (как коронарных, так и потоконаправляющих), оценке пространственного позиционирования и корректности раскрытия уже установленных стентов, прогнозировании факторов риска сосудистых заболеваний, оценке целесообразности процедуры атерэктомии и пространственном позиционировании при ее проведении, выборе наиболее подходящего места для забора пробы биоматериала (интраваскулярная прицельная биопсия при миокардите, височном артериите, узелковом периартериите) и т.п. Теоретически возможны аналогичные ветеринарные ангиологические применения.

Разработанный метод СОКВ в среднесрочной перспективе после тщательного тестирования, мелких доработок и сертификации может быть использован в реальной клинической практике для оценки динамической вязкости сильно рассеивающих биологических (в первую очередь цельной крови), а также в фармацевтической промышленности – для оценки динамической вязкости сиропов и жирорастворимых лекарственных веществ и биологических добавок. Еще одной потенциальной сферой практического применения является клеточная биология – например, задачи оценки вязкости липидных слоев мембран. Также возможны варианты использования в биофизических научных исследованиях, а также в сфере экологии [327, 328].

6.5 Разработка метода оценки стабильности атеросклеротических бляшек

Идентификацию жировых составляющих, кальция, кристаллов холестерина, скоплений макрофагов, тромбов и т.п. в составе областей атеросклеротических поражений кровеносных сосудов предлагается проводить на основе следующего способа. Способ оценки внутренней структуры атеросклеротических бляшек посредством интраваскулярной ОКТ, включающий в себя компьютерную обработку исходных данных по крайней мере одного поперечного сечения по крайней мере одного кровеносного сосуда из состава сосудистой сети исследуемого живого организма, причем исходные данные получены посредством системы медицинской визуализации и являются по меньшей мере трехмерными, компьютерная обработка исходных данных включает в себя классификацию тканей, а результаты компьютерной обработки сохраняются и визуализируются, отличающегося тем, что классификация тканей последовательно производится по интенсивности интерференционного сигнала и величине модуля Юнга, причем при классификации тканей учитываются табличные данные о типичных оптических и биомеханических свойствах структур стенок кровеносных сосудов с атеросклеротическими бляшками, классификация по интенсивности интерференционного сигнала является предварительной, классификация по величине модуля Юнга используется для уточнения результатов предварительной классификации, классификация тканей по интенсивности интерференционного сигнала производится после очистки исходных данных от шумов с использованием порогового ограничения, полосовой фильтрации и морфологической обработки, в качестве деформирующего воздействия при оценке величины модуля Юнга используется движение систолического объема крови, причем эластографию по модулю Юнга проводят в соответствии с методологией, представленной в 5-й главе.

На рисунке 6.1 показаны основные этапы предложенного способа. Исходные структурные изображения очищаются от шумов посредством

порогового ограничения. Программная реализация предложенного способа может быть использована при проведении биомедицинских научных исследований по изучению стабильности и типов атеросклеротических бляшек, а также в реальной клинической практике, например, для оценки стабильности атеросклеротических бляшек по их биомеханическим свойствам [356]. При этом в результате работы программы проводится оценка основных биомеханических свойств (модуль Юнга, коэффициент Пуассона и модуль сдвига) атеросклеротических бляшек.

Предложенный способ оценки стабильности атеросклеротической бляшки посредством интраваскулярной ОКТ [356] включает в себя применение порогового ограничения к обрабатываемым трехмерным исходным данным для определения вокселей с уровнем сигнала выше или ниже порогового, определение сигнала от кровеносного сосуда, вычисление расстояния от крайнего вокселя атеросклеротической бляшки до центра кровеносного сосуда, идентификация кальциевых отложений, идентификация структуры в форме полумесяца, вычисление площадей всех структур в составе атеросклеротической бляшки, включающих в себя по меньшей мере кальциевые отложения и структуру в форме полумесяца, вычисление общей площади атеросклеротической бляшки как суммы входящих в ее состав структур, расчет процентной доли каждой из структур в общей площади атеросклеротической бляшки, отличающийся тем, что обрабатываемыми данными являются синхронизированные по времени интерференционные сигналы интраваскулярной ОКТ стенки исследуемого участка кровеносного сосуда с атеросклеротической бляшкой, а также сведения об актуальном кровяном давлении и скорости кровотока в окрестности интраваскулярного датчика, минимальный перечень идентифицируемых структур включает в себя слои стенки кровеносного сосуда (интима, медиа, адвентиция), а также фиброзную покрывку, липидное ядро и области кальциевых отложений, причем структура в виде полумесяца считается совокупностью липидного ядра и фиброзной покрывки, интерференционные сигналы предварительно обрабатываются посредством сочетания функций пороговой фильтрации,

морфологической эрозии и морфологической дилатации, предварительная идентификация структур стенки исследуемого кровеносного сосуда с атеросклеротической бляшки производится посредством совокупности пороговых уровней по интенсивности сигнала, причем используются табличные сведения о типичных оптических свойствах идентифицируемых структур, производится уточнение геометрии границ идентифицированных структур посредством сравнения сведений о величине модуля Юнга для каждой из идентифицируемых структур с табличными сведениями о типичных биомеханических свойствах идентифицируемых структур, величина модуля Юнга вычисляется как частное от деления произведения продольных размеров деформируемой области, нормальной составляющей вектора скорости потока и разности систолического и диастолического давления в исследуемом участке кровеносного сосуда на модуль абсолютного смещения структур в том же участке, в качестве деформирующего воздействия учитывается только движение систолического объема крови, абсолютные смещения структур, также как и размеры деформируемой области рассчитываются посредством сравнения по контрольным точкам структурных изображений интраваскулярной ОКТ для моментов систолы и диастолы, нормальная составляющая вектора скорости вычисляется посредством разложения этого вектора по координатным осям с последующим поворотом, толщина фиброзной покрышки, после уточнения ее границ с учетом величины модуля Юнга вычисляется в пределах отдельных сечений по линиям с шагом равным пространственному разрешению интраваскулярной ОКТ-системы в направлении параллельном прямой, соединяющей крайний воксел атеросклеротической бляшки и центр кровеносного сосуда в этом сечении, аналогичным образом формируются массивы толщин липидного ядра и кальциевых отложений, причем массивы имеют одинаковые размерности, поскольку отсутствие одной или нескольких идентифицируемых структур на линии не является основанием для отмены вычислений, вычисляется разность между суммой толщин фиброзной покрышки и кальциевых отложений с одной

стороны и толщиной липидного ядра с другой, в массиве разностей находится минимальный элемент, исследуемая атеросклеротическая бляшка считается стабильной, если суммарная толщина фиброзной покрышки и областей кальциевых отложений для всех проанализированных линий превышает толщину липидного ядра, т.е. минимальный элемент массива разностей положителен, в противном случае исследуемая атеросклеротическая бляшка признается нестабильной [356].

На рисунках 6.2 и 6.3 показаны основные этапы предложенного способа оценки стабильности атеросклеротической бляшки посредством интраваскулярной ОКТ. Выполнена программная реализация и отладка двух вышеописанных методов на медицинских фантомах и реальных биологических объектах *ex vivo* [356–358].

Идентификация структурных составляющих в составе атеросклеротической бляшки на основе данных интраваскулярной ОКТ обеспечивает автоматическое распознавание структуры областей атеросклеротических отложений на стенках кровеносных сосудов на основе анализа данных интраваскулярной ОКТ и эластографии (ОКЭ). Под распознаваемыми структурами подразумеваются [359–361]: кристаллы холестерина, кальций, скоплений макрофагов, тромбы и т.п. Идентификация структурных составляющих в составе атеросклеротических бляшек производится по интенсивности сигнала и оценке биомеханических свойств. Программа обеспечивает автоматический анализ геометрических, оптических и биомеханических характеристик областей атеросклеротических отложений.

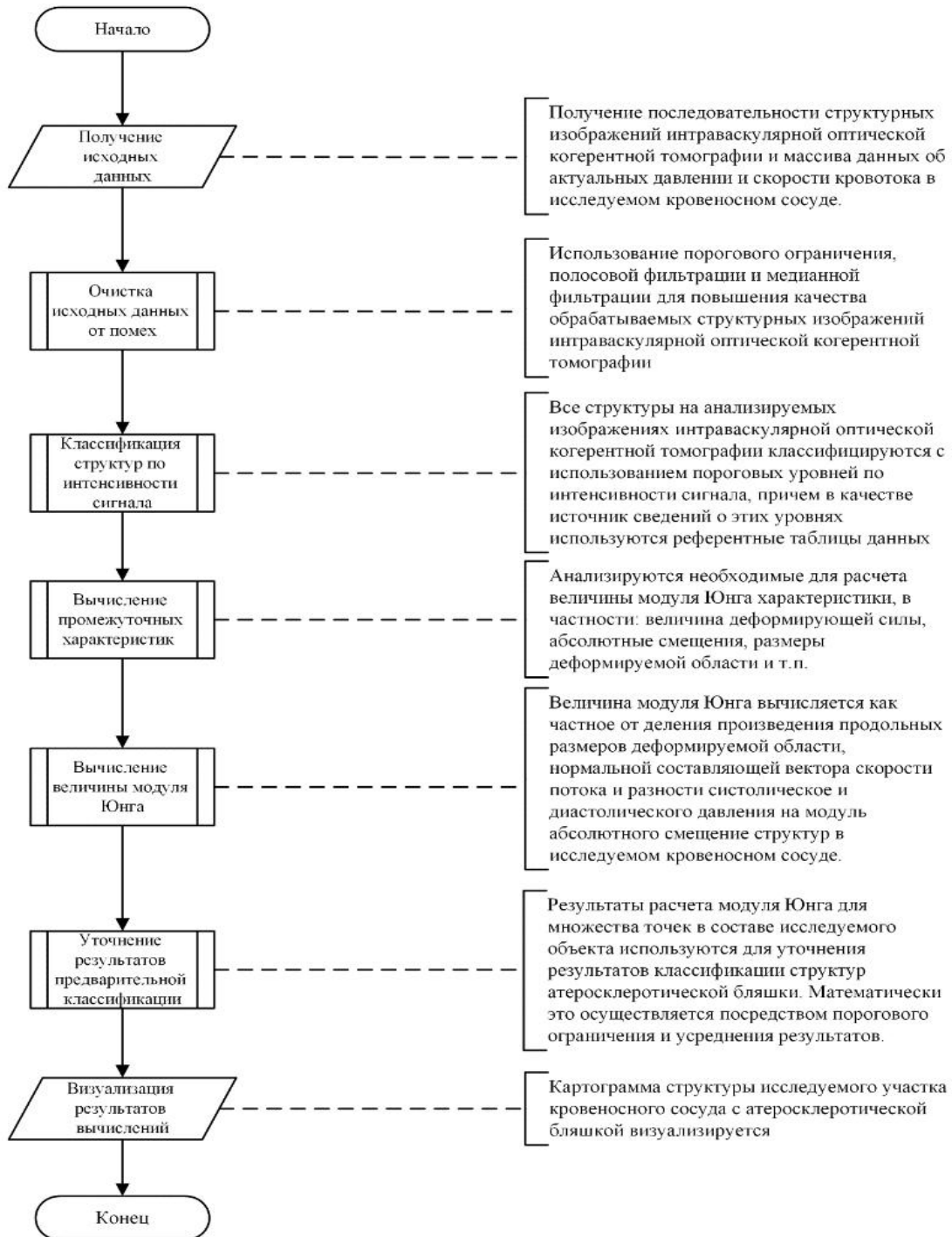


Рисунок 6.1 – Способ оценки внутренней структуры атеросклеротических бляшек посредством интраваскулярной ОКТ



Рисунок 6.2 – Начальные этапы предложенного способа оценки стабильности атеросклеротической бляшки посредством интраваскулярной ОКТ

Посредством анализа данных идентифицируется тип исследуемой атеросклеротической бляшки, и определяется вероятность отрыва ее части. Проводится анализ геометрии границ и определяется тип поверхности исследуемой бляшки: гладкая, шероховатая, в стадии эрозии [339].

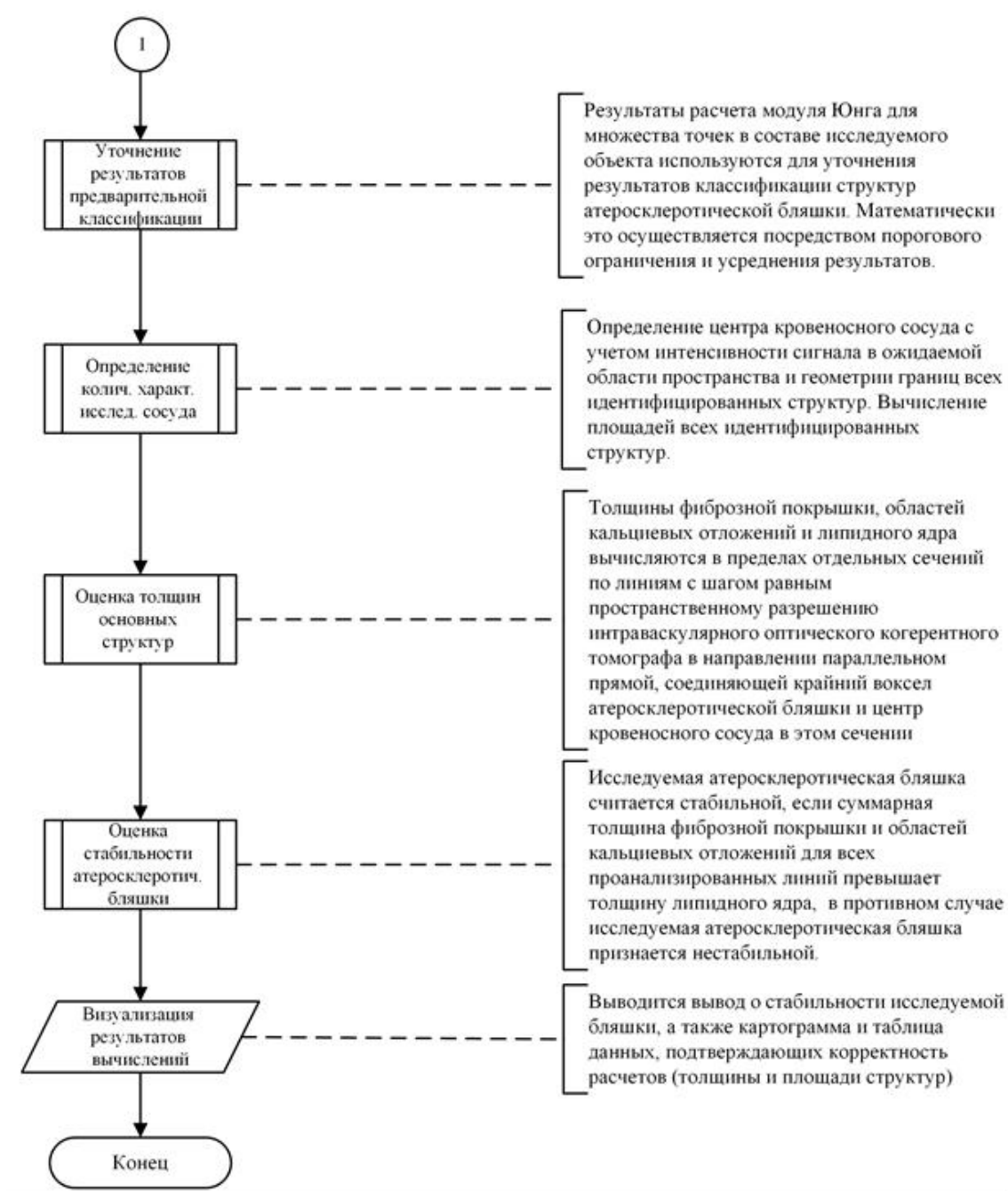


Рисунок 6.3 – Заключительные этапы предложенного способа оценки стабильности атеросклеротической бляшки посредством интраваскулярной ОКТ.

Анализ оптических свойств направлен на косвенное определение плотности всех структур атеросклеротической бляшки относительно анатомических структур стенки кровеносного сосуда (адвентиция, медиа, интима) и цельной крови [356]. Анализ биомеханических свойств направлен на уточнение

полученных данных, посредством выявления наименее упругих участков атеросклеротической бляшки [356–358].

6.6 Разработка способа оценки эффективности эндоваскулярных операций церебрального стентирования

Разработан способ оценки точности установки и правильности раскрытия потоконаправляющего стента на основе использования данных в интраваскулярной ОКТ [344, 362]. Его основные этапы показаны на рисунках 6.4 и 6.5.

Технической задачей способа является повышение точности оценки корректности установки (то есть, пространственного позиционирования и правильности раскрытия) потоконаправляющего стента за счет учета различий не только в оптических, но и в механических свойствах между исследуемыми биологическими тканями (стенки кровеносного сосуда, кровь, структуры в составе атеросклеротической бляшки или тромба и т.п.) и материалом стента (нитинол, тантал, сплавы на основе кобальта или магния, в том числе тонким силикон-карбидным покрытием или покрытием из алмазоподобного углерода).

Поставленная техническая задача достигается тем, что предложенный способ отличается двухэтапным подходом к идентификации фрагментов каркаса стента, в котором первый этап базируется на учете всплесков интенсивности интерференционного сигнала, а второй на расчетных величинах модуля Юнга. При этом движение систолического объема крови используется в качестве деформирующего воздействия.

При принятии решений медицинские работники, как правило, руководствуются общепризнанными экспертными рекомендациями. Применительно к тематике заявленного способа речь идет об экспертных рекомендациях по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам [207-210]. Согласно этим рекомендациям [363] стент считается правильно раскрытым

(приемлемые гемодинамические отклонения и допустимые 3-х месячные риски осложнений), если расстояние от фрагментов каркаса стента до границ просвета (стенок) кровеносного сосуда составляет не менее 200 и не более 400 микрометров. Идеальный вариант (но там уже речь идет о средневзвешенном расстоянии и это не рассматривается в заявленном способе) – 230 микрометров. Первая пороговая величина по сути представляет собой «мнение врача» о максимально допустимом для конкретного пациента в пределах нормы расстоянии (в миллиметрах) от каркаса стента или отдельных его фрагментов до границ просвета исследуемого кровеносного сосуда. Вторая пороговая величина по сути представляет собой «мнение врача» о минимально допустимом для конкретного пациента в пределах нормы расстоянии (в миллиметрах) от каркаса стента или отдельных его фрагментов до границ просвета исследуемого кровеносного сосуда.

Таким образом, пороговые величины берутся не случайным образом, а имеют под собой строгие медицинские основы. Используемые в предложенном способе значения первой пороговой величины – 0.4 миллиметра, второй пороговой величины – 0.2 миллиметра.

Выполнена программная реализация способа оценки точности установки и правильности раскрытия потоконаправляющего стента. Разработанный программный продукт предназначен для контроля результативности эндоваскулярных операций по установке потоконаправляющих стентов. Исходными данными для обработки является совокупность структурных изображений интраваскулярной ОКТ [299, 300]. Оптические свойства материалов, из которых изготавливают потоконаправляющие стенты, как правило сильно отличаются от оптических свойств стенок кровеносных сосудов и цельной крови, поэтому имплант идентифицируется посредством цветовой сегментации и классификации [313].

В конкретной аппаратной реализации разработанного способа оценки точности пространственного позиционирования и правильности раскрытия

потоконправляющего стента в качестве интраваскулярной ОКЭ-системы была использована авторская модификация ОКТ-системы в комбинации с интраваскулярным зондом с коррекцией артефактов объемного движения и оценкой профиля деформирующего воздействия, оказываемого движением систолического объема крови.

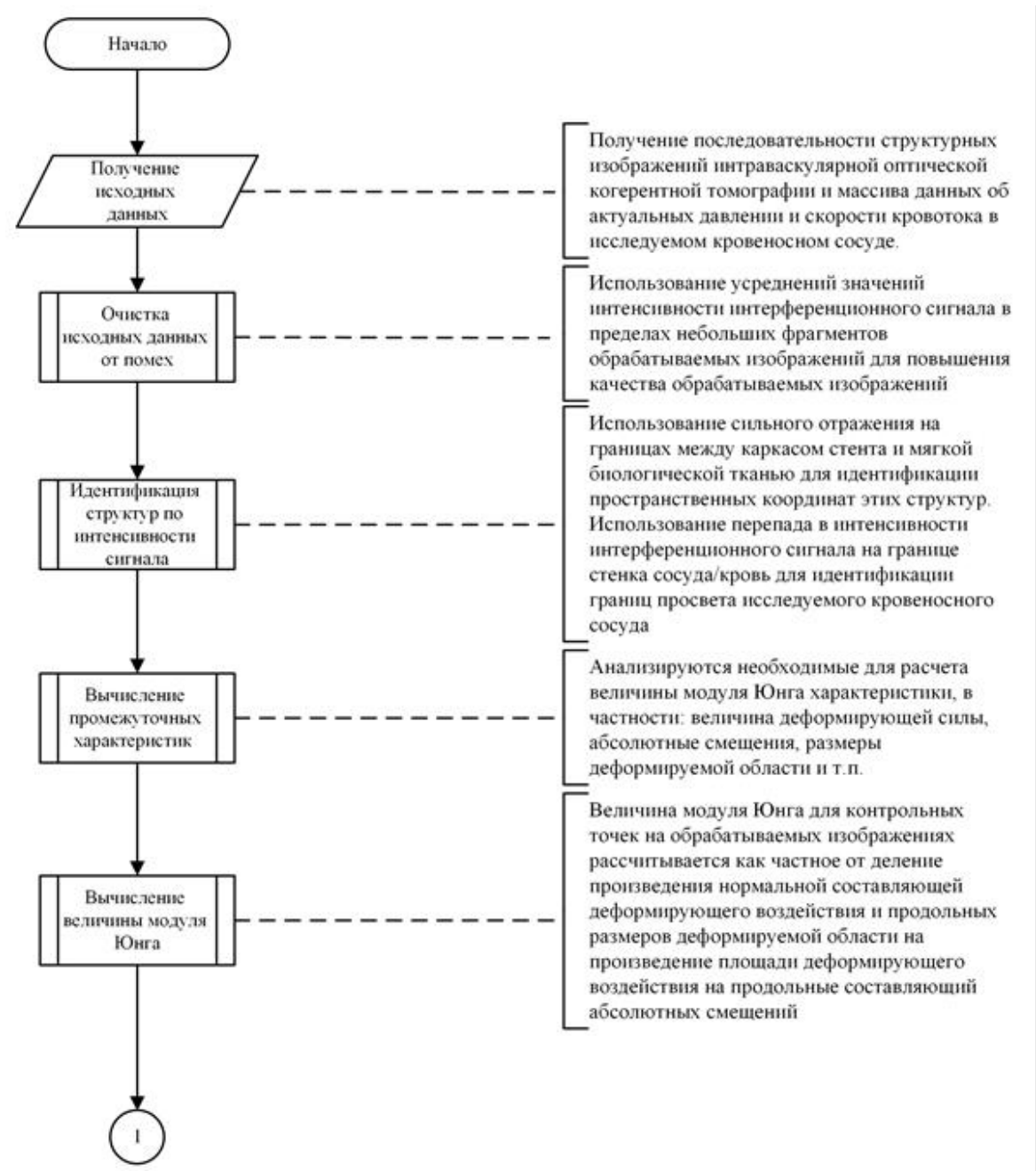


Рисунок 6.4 – Начальные этапы способа оценки точности пространственного позиционирования и правильности раскрытия потоконправляющего стента

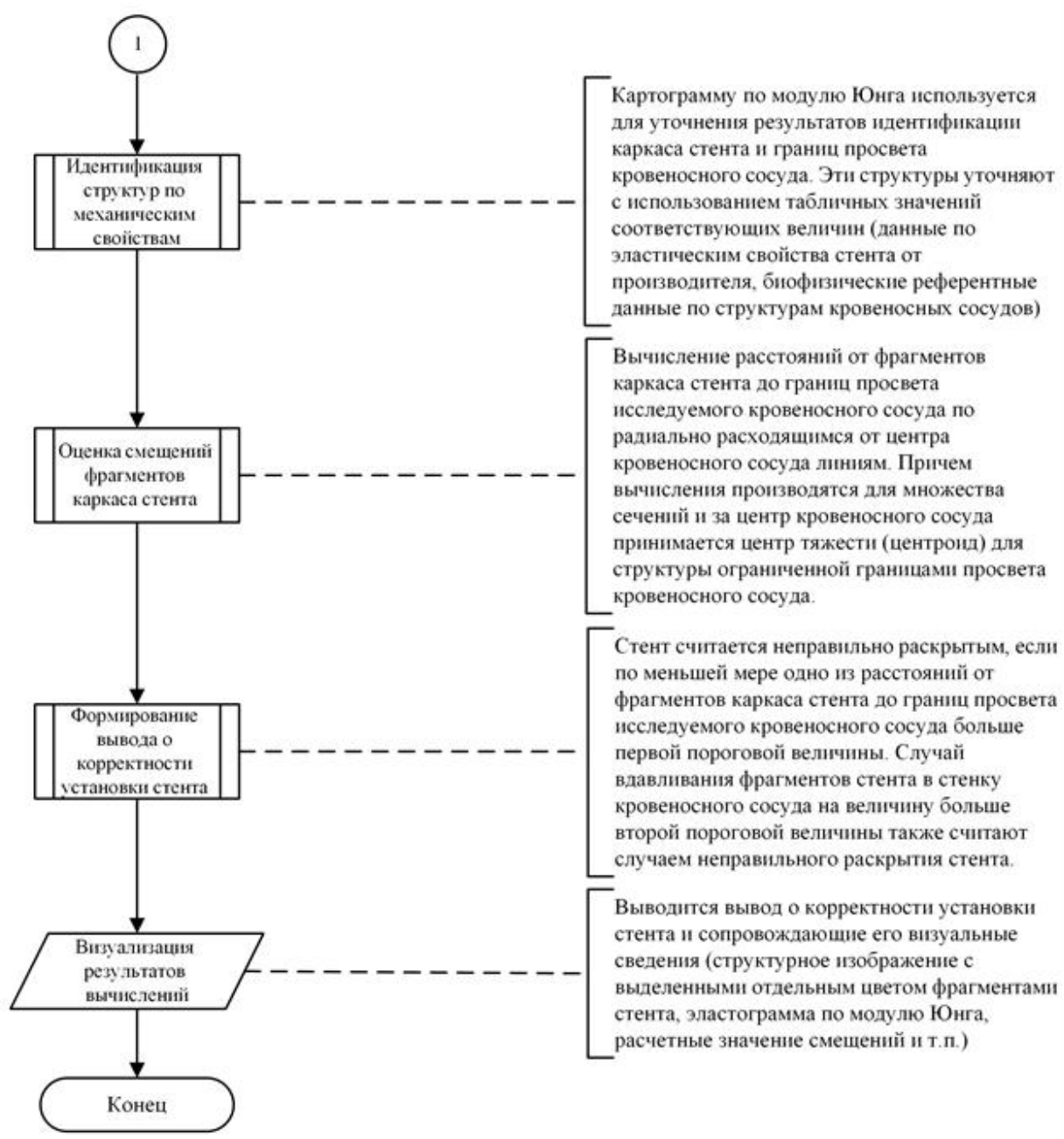


Рисунок 6.5 – Начальные этапы способа оценки точности пространственного позиционирования и правильности раскрытия потоконаправляющего стента

Интраваскулярный зонд для вышеуказанной ОКТ-системы представлял собой волоконно-оптический датчик многоразового использования с внутренним электромеханическим сканированием, встроенным интраваскулярным датчиком избыточного давления и рентгеновским маркером. В качестве интраваскулярного

датчика избыточного давления использован датчик для картирования давления «5026» фирмы «Tekscan» (США). В качестве рентгеновского маркера использован инкапсулированный сульфат бария. Для контроля местоположения интраваскулярного зонда (общее позиционирование по рентгеновскому маркеру) использовалась С-дуга «BV Libra» фирмы «Philips» (Нидерланды). В качестве потоконаправляющих стентов применены плотно плетеные нитиноловые полупроницаемые стенты для лечения интракраниальных аневризм SILK+ (размерами 4,5x40, 5x40 и 5,5x40 мм) фирмы «Balt Extrusion» (Франция). Управление работой интраваскулярной ОКТ-системы, интраваскулярного датчика картирования давления и С-дуги, а также компьютерная обработка исходных данных с последующей визуализацией и сохранением полученных результатов производились с использованием ноутбука «Acer Nitro AN517-51» с 6-и ядерным процессором «i7-9750H», 12 Гб оперативной памяти DDR4 и графическим контроллером «GeForce GTX1050» с 3 Гб графической памяти.

Следует отметить, что прямое сравнение интенсивности интерференционного сигнала (цветовая информация для поиска теней фрагментов каркаса стента) с вышеуказанными коэффициентам неприемлемо, поэтому расчеты производились косвенно [158], при этом переход от оптических свойств зондируемого объекта к интенсивности детектируемого излучение осуществлен с помощью закона Бугера-Ламберта-Бера. Аппроксимация каркаса стента производилась цилиндрической геометрией. Угол наклона аппроксимированного каркаса стента вычислялся по углу между большой осью аппроксимированного каркаса стента (цилиндра) и плоскость сканирования (имеется ввиду плоскость, соответствующая обрабатываемому В-скану).

Эталонные значения величин модуля Юнга для материала имплантированного в исследуемый сосуд стента представлены в таблице 6.2. Переход от интенсивности интерференционного сигнала, а также величин кровяного давления и скорости кровотока к величинам модуля Юнга, т. е. ОКЭ интраваскулярным зондом (глава 5) является отличительной особенностью предлагаемого способа.

С учетом рекомендаций медицинских работников для оценки эффективности предложенного метода оценки точности пространственного позиционирования и правильности раскрытия потоконаправляющего стента была выбрана веретенообразная аневризма. Из полученных медицинскими работниками медицинских изображений 3D-ротационной ангиографии сосудов головы реального пациента была извлечена индивидуальная форма позвоночных артерий и базилярной артерии пациента с веретенообразной аневризмой. По извлеченной из медицинских изображений индивидуальной форме артерий были сформированы 9-ть восковых негативных моделей. Гидродинамические фантомы были изготовлены в соответствии с методологией, представленной во 2-й главе. Нанесение слоев на негативную модель осуществлялось специальной кисточкой. При этом каждый последующий слой наносился на предыдущий только после его полного затвердевания. Получившаяся при этом комбинация гидродинамического фантома и негативной модели была подвергнута нагреву для удаления воска (расплавления негативной модели). Три варианта потоконаправляющих стентов SILK+ (с размерами 4.5x40, 5x40 и 5.5x40 мм.) были физически имплантированы в фантомы с привлечением медицинских работников таким образом, что из 9-и приблизительно одинаковых фантомов были сформированы 3-и группы: не правильно раскрытые (3 фантома, по одному с каждым вариантом стента), не правильно позиционированные (тоже самое количественное соотношение) и корректно установленные (тоже самое количественное соотношение). Нужная геометрия потока кровеймитирующей жидкости (ламинарный поток с локальными нарушениями ламинарного течения) была достигнута посредством управляемого перекручивания эластичной трубки несущей кровеймитирующую жидкость из специальной емкости в фантом. В частности перекручивания имитировали удары сердца, для получения набора структурных ОКТ-изображений учитывалась последовательность из 7-и перекручиваний. Временные интервалы между перекручиваниями составили около 0.85 секунды. Далее в строгом соответствии с формулами прототипа и предложенного способа были

произведены действия по оценке точности пространственного позиционирования и правильности раскрытия потоконаправляющего стента. Каждый эксперимент повторялся по 10 раз (т.е. в сумме 90 измерений). Корректность расчетов проверялась профильными медицинскими работниками. Расчеты по способу прототипу были признаны корректными в 74-х случаях, а по предложенному способу в 87-и случаях, что свидетельствует о задекларированном выполнении поставленной технической задачи [344, 362].

Таблица 6.2 Справочные данные по упругим свойствам основных материалов, применяемых для изготовления медицинских стентов

| <i>Материал стента</i> | <i>Величина модуля Юнга, ГПа</i> |
|------------------------|----------------------------------|
| Нержавеющая сталь | 193 |
| Нитинол | 83 |
| Элгиллой | 190 |
| Тантал | 185 |

Отдельно следует рассмотреть аспект, связанный с явлением кальцефикации при неоатеросклерозе [357]. С течением времени внутренний просвет стента постепенно покрывается бугристыми образованиями (неоатеросклероз). Применительно к предложенному способу особенно важно то, что области неоатеросклероза в основном состоят из липидов, но приблизительно в 25% случаев также встречаются скопления кальция. Согласно сведениям из референтных источников (таблица 6.1) оптические свойства жировой ткани и области кальцинации существенно отличаются. Комбинация более высокого коэффициента затухания оптического излучения с более низким коэффициентом обратного рассеяния ограничивает глубину зондирования и пространственное разрешение под областями кальцификации. Поэтому на структурном изображении интраваскулярной ОКТ они более темные и к тому же сочетаются с

артефактом изображения, связанным с ускоренной латеральной деградацией полезного сигнала (темная полоса под каждой областью кальцинации как аналог эхоакустической тени при УЗИ). Соответственно, некоторые фрагменты каркаса могут оказаться в области ограниченной видимости. Их идентификация на основе интенсивности интерференционного сигнала становится проблематичной. В такой ситуации при оценке корректности (некорректности) установки потоконаправляющего стента обрабатывают данные не о всех фрагментах каркаса стента, а только о тех, что удалось идентифицировать.

Дополнительно отметим, что с точки зрения биомеханики (таблица 6.1) жировая ткань и область кальцинации отличаются еще сильнее. Область кальцинации легко отличима от материалов, используемых при изготовлении медицинских стентов (таблица 6.2): нержавеющей стали, нитинол, элгилой, тантал. Однако, эластография по величине модуля Юнга осуществляется на основе интраваскулярной ОКТ, а значит потенциальный артефакт изображения, связанным с ускоренной латеральной деградацией полезного сигнала скажется и на качестве картограммы по магнитуде модуля Юнга [316].

Тем не менее, вышеописанные ситуации являются не частыми. Поскольку только четверть случаев неоатеросклероза ассоциированы со скоплениями кальция, и что гораздо важнее эти области не обязательно протяженные и не обязательно расположены строго над фрагментами каркаса стента. В дополнительных авторских экспериментах с гидродинамическими фантомами кровеносных сосудов области кальцефикации при неоатеросклерозе имитировались нанесением тонкого слоя густой стоматологической полировочной пасты (в основном глицерин и мягкий абразив на основе карбоната кальция). При этом использовались те же фантомы с физически имплантированными потоконаправляющими стентами SILK+ (с размерами 4.5x40, 5x40 и 5.5x40 мм.), что и при проверки достижимости технического результата. Действия по оценке корректности установки потоконаправляющего стента проводились в строгом соответствии с формулой изобретения. Результаты

экспериментов показали, что даже при использовании на внутренней поверхности гидродинамических фантомов кровеносных сосудов сплошного слоя стоматологической полировочной пасты переменной толщиной в диапазоне 0.05 – 0.2 мм. удастся идентифицировать более 94% фрагментов каркаса стента и обеспечить устойчивую работу предложенного способа. В общем случае (контрольный эксперимент после удаления полировочной пасты) обрабатывались данные уже о всех фрагментах в составе каркаса стента.

6.7 Оценка факторов риска разрыва церебральной аневризмы после установки потоконаправляющего стента

Разработан способ оценки целесообразности хирургических вмешательств по коррекции эффективности уже установленного потоконаправляющего стента [364] и программный продукт его реализующий [365]. Основные этапы работы предложенного способа показаны на рисунке 6.6. Формула изобретения включает в себя следующие признаки.

Способ оценки факторов риска разрыва церебральной аневризмы после установки потоконаправляющего стента включающий в себя получение медицинского изображения, содержащего сведения о кровеносных сосудах, извлечение геометрии интересующего кровеносного сосуда из медицинского изображения, получение сведений о коммерческой модели установленного потоконаправляющего стента посредством ее ручного выбора, получение дополнительных данных о характеристиках кровотока в пораженном сосуде, создание виртуальной модели выбранного потоконаправляющего стента внутри геометрии кровеносного сосуда, при этом потоконаправляющий стент моделируется в виде трубки, имеющей пористую поверхность, оценка кровотока через потоконаправляющий стент, прогнозируемый кровоток является характеристикой по которой оценивают эффективность установки потоконаправляющего стента [364].

Предложенный способ отличается тем, что вводятся пороговые уровни для допустимых отклонений в биомеханических свойствах стенки кровеносного сосуда и характеристиках гемодинамики в нем, в частности пороговые уровни для дифференциалов продольного и поперечного смещений стенки кровеносного сосуда под потоконаправляющим стентом в окрестности шейки аневризмы относительно аналогичных смещений под потоконаправляющим стентом с противоположной стороны кровеносного сосуда, пороговые уровни для дифференциалов скорости кровотока и кровяного давления в аналогичных пространственных позициях, для извлечения геометрии интересующего кровеносного сосуда используется набор трехмерных медицинских изображений интраваскулярной ОКТ, причем сканирование стенок пораженного кровеносного сосуда синхронизировано со сбором данных о кровяном давлении и скорости кровотока в окрестности интраваскулярного зонда, из набора трехмерных изображений интраваскулярной ОКТ выбираются первое и второе медицинские изображения, соответствующие моментам систолы и диастолы, первое и второе медицинские изображения сравниваются ко контрольным точкам, найденные векторные величины абсолютных смещений раскладываются по координатным осям на продольные и поперечные составляющие, продольные и поперечные смещения структур стенки кровеносного сосуда в окрестности шейки аневризмы сравниваются с продольными и поперечными смещениями условно здоровой стенки кровеносного сосуда с противоположной от аневризмы стороны, производится попарное сравнение модулей скорости кровотока, а также систолического и диастолического давления для тех же пространственных позиций и моментов времени, соответствующих первому и второму медицинским изображениям, риск послеоперационных осложнений считается высоким, если хотя бы один из анализируемых параметров превысил заданный пороговый уровень [364].

Важно отметить, что предлагаемый способ не отменяет необходимость выбора оптимальной модели потоконаправляющего стента для проведения

эндovasкулярной операции по стентированию пораженной артерии и не отменяет необходимость тщательного контроля биохимических параметров крови до и после хирургического вмешательства. Предложенный способ предназначен для быстрой послеоперационной проверки успешности хирургического вмешательства. Эта проверка может быть проведена через тот же разрез в бедренной артерии, тем же многофункциональным интраваскулярным зондом, что и использовался для доставки потоконаправляющего стента. Успешное стентирование приводит к резкому (на десятки процентов) снижению пристеночного напряжения сдвига и сдвиговых деформаций в аневризме. После установки потоконаправляющего стента доставить интраваскулярный зонд внутрь аневризмы не представляется возможным, но шейка аневризмы касается поверхности потоконаправляющего стента. Разрешения, быстродействия и глубины когерентного зондирования ОКТ-системы вполне достаточно для оценки смещений в структурах шейки аневризмы под воздействием движения систолического объема крови (рисунок 6.14). Изменения в кровяном давлении (отдельно для моментов систолы и диастолы) и скорости кровотока также косвенно характеризуют успешность хирургического вмешательства. Дело в том, что аневризма делает поток крови в пораженной артерии турбулентным, правильно установленный стент сделает течение крови ламинарным (скорость крови у стенок будет примерно одинаковой, но заметно ниже чем в центре).

Выполнена программная реализация способа оценки факторов риска разрыва церебральной аневризмы после установки потоконаправляющего стента. На основе программы проводится анализа характеристик артериального русла после установки потоконаправляющего стента. В качестве исходных данных используются совокупность структурных изображений интраваскулярной ОКТ в сочетании со сведениями об актуальных кровяном давлении и скорости кровотока. Рекомендация о повторном хирургическом вмешательстве (например, установке потоконаправляющего стента меньшего диаметра внутрь уже

инсталлированного) выдается в случае неблагоприятного исхода первой операции [366, 367].



Рисунок 6.6 – Способ оценки факторов риска разрыва церебральной аневризмы после установки потоконаправляющего стента

Программа может быть использована в качестве СППВР по эндоваскулярной хирургии церебральных артерий с аневризмами [368]. Рассмотрим более эффективность предложенного способа подробнее.

С учетом рекомендаций медицинских работников для оценки эффективности предложенного способа была выбрана веретенообразная аневризма. Для анализа послеоперационных гемодинамических изменений из полученных медицинскими работниками медицинских изображений 3D-ротационной ангиографии сосудов головы реального пациента была извлечена индивидуальная форма позвоночных артерий и базилярной артерии пациента с веретенообразной аневризмой [366, 369]. Далее с использованием вычислительной гидродинамики, т.е. посредством решения уравнений Навье-Стокса была произведена оценка факторов риска инсульта (в результате окклюзии внутреннего просвета потоконаправляющего стента, либо разрыва аневризмы) после установки потоконаправляющего стента в соответствии с формулой прототипа. При этом для виртуальной имплантации были созданы и использованы модели потоконаправляющих стентов SILK+ с размерами 4.5x40, 5x40 и 5.5x40 мм. Виртуальная имплантация проводилась в соавторстве с медицинскими работниками вдоль правой позвоночной артерии и базилярной артерии [367, 370]. Для случаев до и после виртуальной имплантации потоконаправляющих стентов было смоделировано семь последовательных сердечных цикла и оценивались следующие параметры прогнозируемого кровотока: объемное распределение пристеночного напряжения сдвига, колебательный индекс сдвига, относительное снижение скорости крови в полости аневризмы, усредненный в пределах сердечного цикла вектор пристеночного напряжения сдвига, усредненный в пределах сердечного цикла модуль пристеночного напряжения сдвига, относительное время пребывания. Присутствовавшие до виртуальной имплантации области вихревого течения в аневризме, после операции отсутствовали. Относительное снижение скорости крови в аневризме после виртуальной имплантации потоконаправляющих

стендов в среднем составило 72.4%. При этом после имплантации в полости аневризмы не наблюдались области высоких скоростей крови. Усредненный по времени модуль пристеночного напряжения сдвига снизился приблизительно на 85%, при одновременном приблизительно двукратном увеличении колебательного индекса сдвига для купола аневризмы. Относительное время пребывания увеличилось более чем в шесть раз, что является индикатором застоя крови в полости аневризмы и одним из условий для начала процесса тромбообразования внутри аневризмы. Результаты компьютерного моделирования подтверждены авторитетными медицинскими работниками профильных специальностей. Затраты времени на извлечение геометрии артерий составили около 12-и минут; на виртуальную имплантацию – около 90 минут; на моделирование ожидаемых характеристик кровотока посредством вычислительной гидродинамики – около 32 часов; на оценку факторов риска (анализ результатов моделирования) ушло еще около 23 минут [366, 367].

Важно отметить, что вышеприведенные цифры очищены от затрат времени на переносы и конвертации файлов, а также на многочисленные согласования между медицинскими и техническими специалистами и т.п. К тому же кровь моделировалась как несжимаемая жидкость.

Для биофизически корректного сравнения быстродействия оценки факторов риска по предложенному способу с быстродействием способа прототипа в лаборатории (рисунок 6.7). были изготовлены гидродинамические фантомы тех же самых кровеносных сосудов. По извлеченной из медицинских изображений индивидуальной форме позвоночных артерий и базилярной артерии были сформированы восковые негативные модели [188]. Гидродинамические фантомы были изготовлены по методике, описанной во 2-й главе. Нанесение слоев на негативную модель осуществлялось специальной кисточкой. При этом каждый последующий слой наносился на предыдущий только после его полного затвердевания. Получившаяся при этом комбинация гидродинамического фантома и негативной модели была подвергнута нагреву для удаления воска

(расплавления негативной модели). Потоконравляющие стенты SILK+ были физически имплантированы в фантомы, при этом для корректности экспериментов учтено их пространственное местоположение. Сложный профиль потока достигался посредством управляемого перекручивания эластичной трубки несущей кровезамещающую жидкость из специальной емкости в фантом [191]. Каждое перекручивание имитировало один удар сердца, поэтому учитывалась последовательность из 7-и перекручиваний. Временные интервалы между перекручиваниями составили около 0.85 секунды. Далее в строгом соответствии с формулой изобретения вышеописанного способа были произведены действия по оценке факторов риска. В частности, оценочные величины дифференциалов продольного и поперечного смещений шейки аневризмы варьировали в диапазоне от 1.3 до 2.2 мм. (рекомендованный медицинскими работниками для описываемой серии экспериментов пороговый уровень – 3 мм.); оценочные величины дифференциала скорости кровотока варьировали в диапазоне 0.02 до 0.12 м/с (рекомендованный медицинскими работниками для описываемой серии экспериментов пороговый уровень – 0.15 м/с); оценочные величины дифференциала кровяного давления варьировали в диапазоне от 0.27 до 0.49 кПа. (рекомендованный медицинскими работниками для описываемой серии экспериментов пороговый уровень – 5 мм. рт. ст. В качестве справочной информации: 1 мм. рт. ст. приблизительно равен 133.3 Па).

Достоверность значений интраваскулярных измерений факторов риска проверялась по настройкам экспериментальной установки (имеются в виду настройки обеспечивающего движение кровезамещающей жидкости насоса) и результатам ультразвуковой расходографии. Достоверность значений найденных продольных и поперечных смещений проверялась посредством множественного рассечения фантома и ручных замеров соответствующих расстояний [191, 367].



(a)



(б)

Рисунок 6.7 – Лаборатория кафедры «Биомедицинская техника»

В целом, предложенный способ, также как и способ прототип подтвердил достижение желаемого потоконаправляющего эффекта (т.е. отсутствие факторов риска послеоперационных осложнений). Но затраты машинного времени на обработку медицинских данных в соответствии с предложенным способом составляют не более 3-х секунд. Даже с учетом продолжительности сбора этих диагностических данных (не более 10 минут), полученный результат свидетельствует о выполнении поставленной технической задачи.

Полученный результат во многом связан с тем, что корректное решение уравнений Навье-Стокса возможно только в ситуации когда ячейки расчетной сетки меньше самого мелкого завихрения. Это приводит к высоким затратам машинного времени. Предложенный способ (в соответствии с формулой изобретения) содержит в своем составе в основном операции цифровой обработки электрических и оптических сигналов, а также операции машинного зрения. Столь ресурсоемких операций как решение систем дифференциальных уравнений в частных производных в предложенном способе не содержится.

Дополнительно проведены консультации с профильными медицинскими специалистами по вопросам влияния атеросклеротических отложений на стенках кровеносных сосудов на гемодинамику в целом и генез аневризм в частности, а также особенностям использования прицельной биопсии и ротационной атерэктомии в нейрохирургии [363], клинических подходов к оценке послеоперационных изменений в гемодинамике пациента и целесообразности коррекции эффективности уже установленного потоконаправляющего стента, корректировки разрабатываемого метода оценки точности установки и правильности раскрытия потоконаправляющего стента с помощью ОКТ интраваскулярным зондом [371], по высокоточному прогнозированию генеза аневризм без хирургических вмешательств [359], оценке целесообразности эндоваскулярных операций и прогнозированию продолжительности и выраженности положительного эффекта от стентирования церебральной артерии с аневризмой [140]. В результате контактов с медицинскими работниками и

техническими специалистами признано, что авторские исследования в области интраваскулярной ОКТ, включая разработку новых методов, устройств и программных продуктов, по изучению механических свойств стенок сосудов, включая церебральные сосуды с аневризмами, структуры и механических свойств атеросклеротических бляшек, являются новыми и имеют большие перспективы для использования в дальнейшем в клинической практике [229, 341, 366].

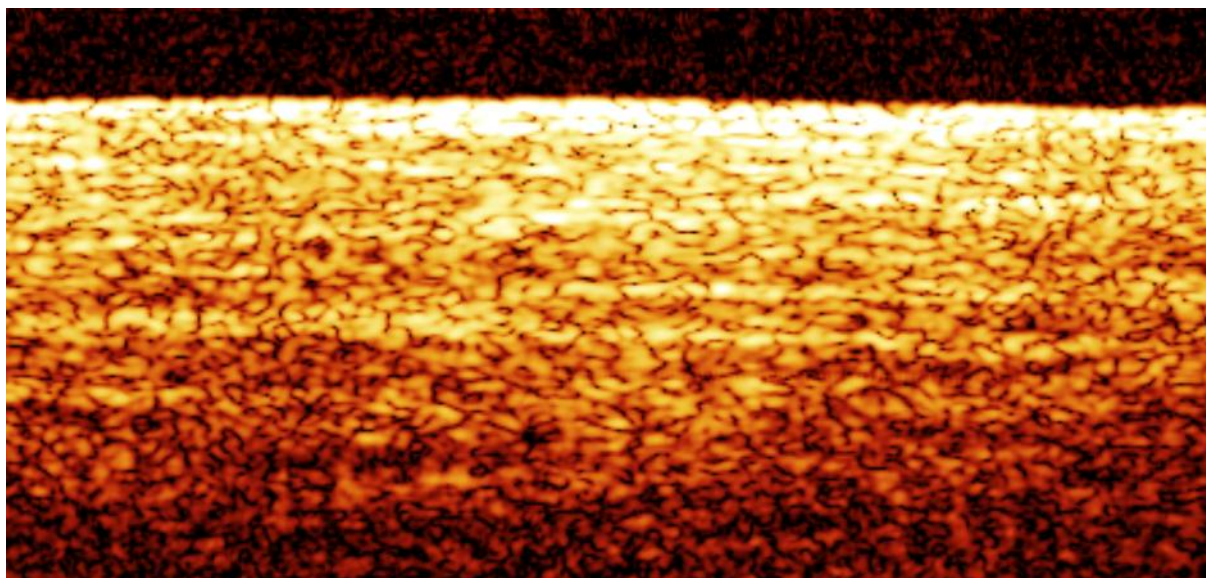
6.8 Тестирование разработанных способов определения основных биомеханических характеристик на медицинских фантомах и на реальных биологических тканях *ex vivo* и *in vivo*.

Проверка адекватности всех предложенных решений последовательно проводилась на фантомах, тканях лабораторных и сельскохозяйственных животных *ex vivo* (в сотрудничестве сертифицированными биологами) и тканях человека (в сотрудничестве с сертифицированными медицинскими работниками) *ex vivo* и *in vivo*.

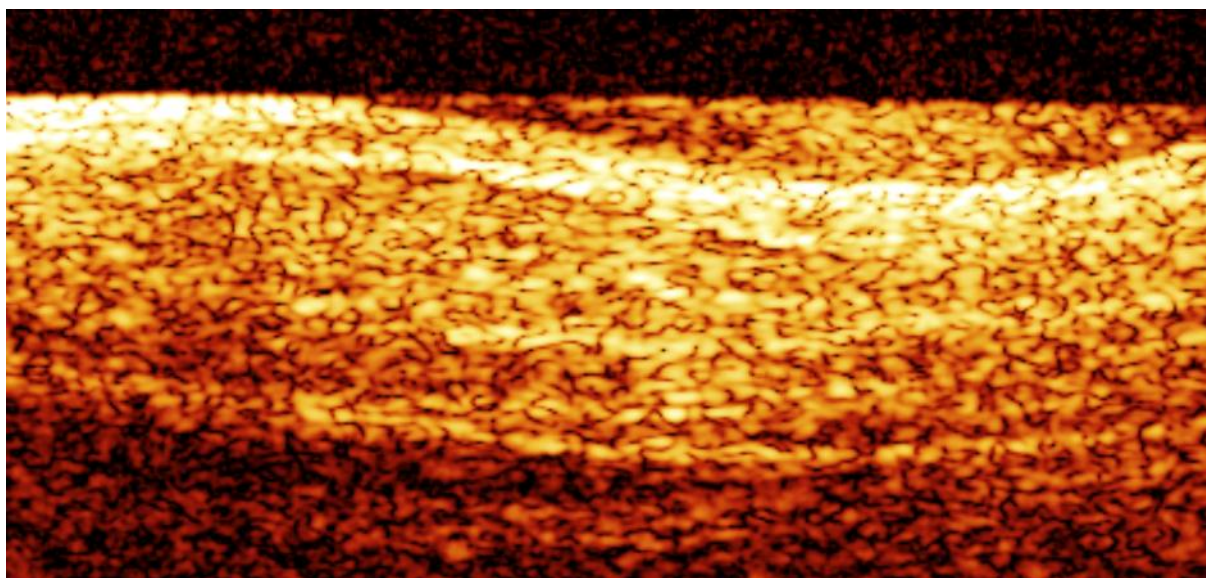
Были изготовлены наборы медицинских фантомов, включающие в себя конкретные реализации десятков вариантов реальных клинических случаев. Фантомы изготавливались в двух видах: упрощенные (литье в форму) и реалистичные (послойное нанесение на негативную форму).

Типичные примеры экспериментов на тканеимитирующих фантомах из полупрозрачного силикона на платиновой основе показаны на рисунках 6.8-6.11. Оптические и механические свойства фантомов были подогнаны под усредненные значения аналогичных параметров для коллагенсодержащих живых тканей [372–374].

В целом, подобные эксперименты детально описаны в предыдущих главах, поэтому в дополнительных обсуждениях не нуждаются.

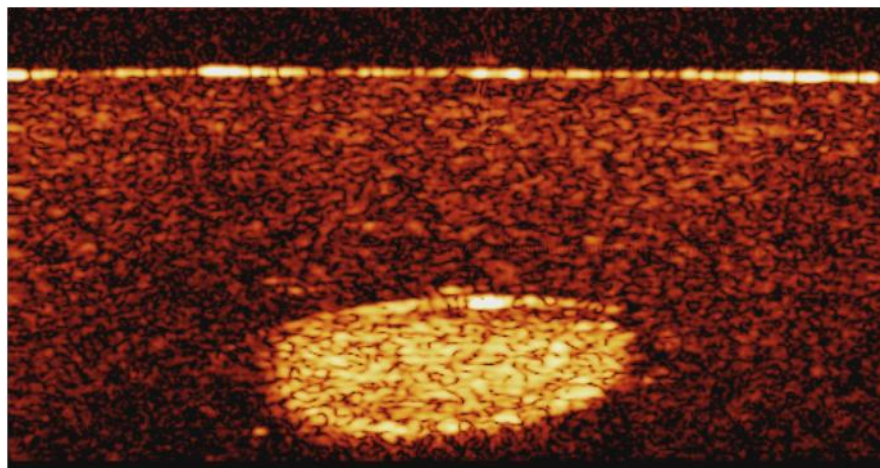


(a)

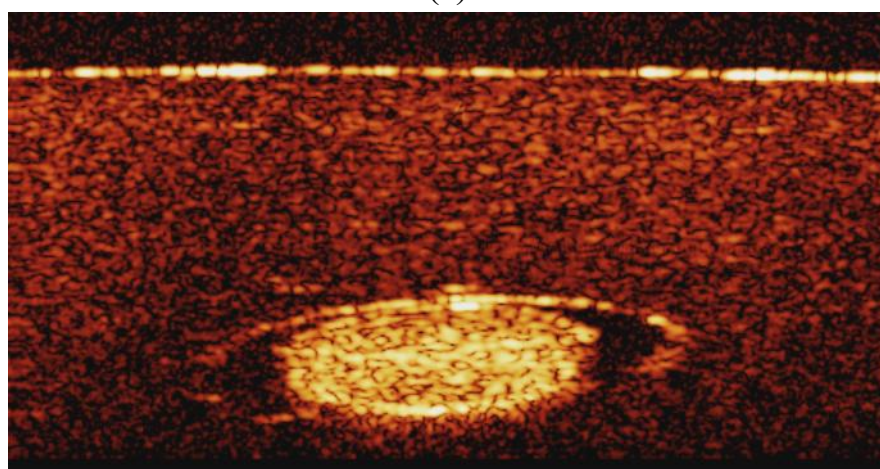


(б)

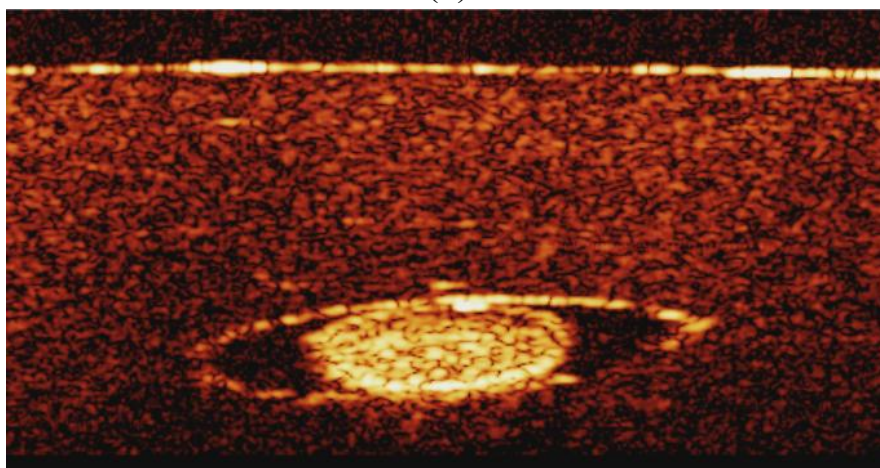
Рисунок 6.8 – Структурные ОКТ-изображения фантома кровеносного сосуда: (а) имитация недеформированного состояния; (б) имитация сдвиговой деформации под воздействием систолического объема крови. Полосы на изображениях соответствуют упорядоченному слоистому расположению эластической ткани



(a)

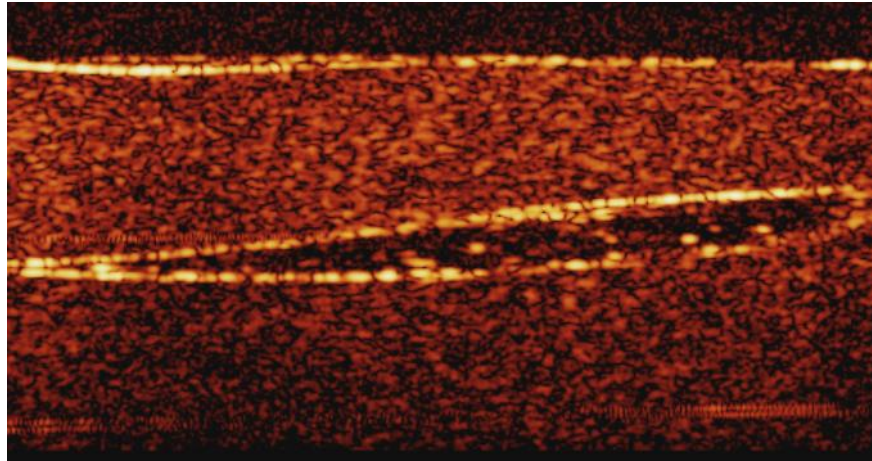


(б)

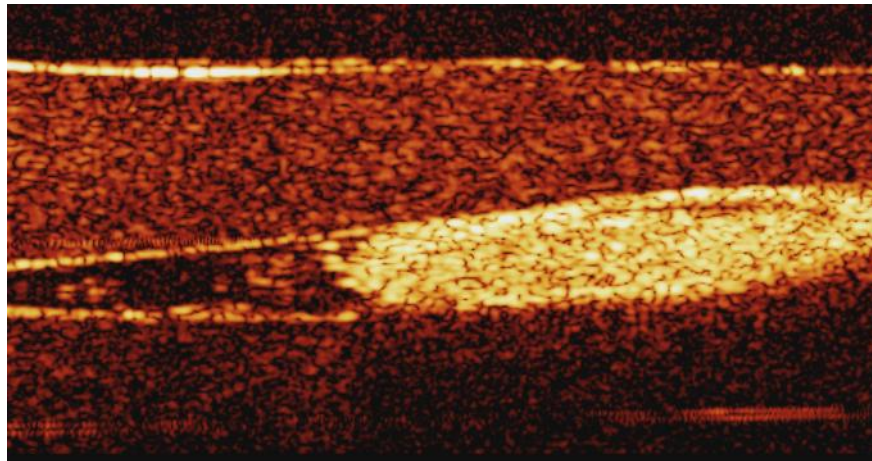


(в)

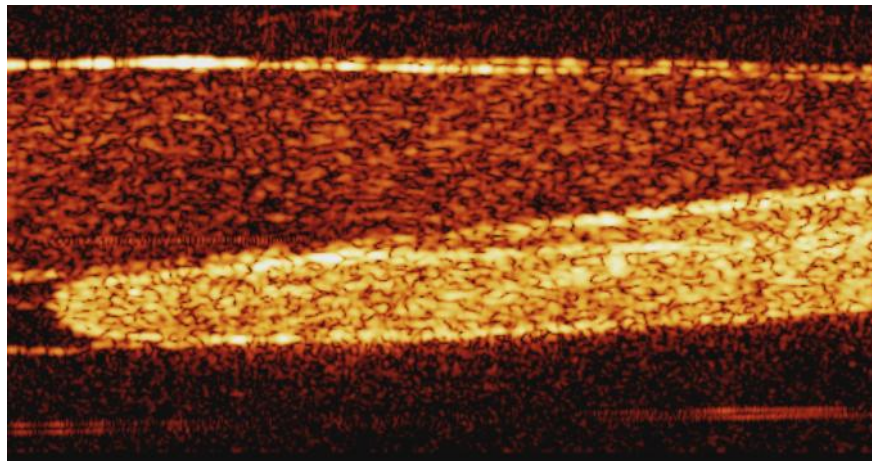
Рисунок 6.9 – Имитация способности кровеносных сосудов сопротивляться пережатиям (уплощаться, но сохранять внутренний просвет): (а) – (г) внешняя деформирующая сила нарастает от 1 до 10 Ньютонов



(a)



(б)



(в)

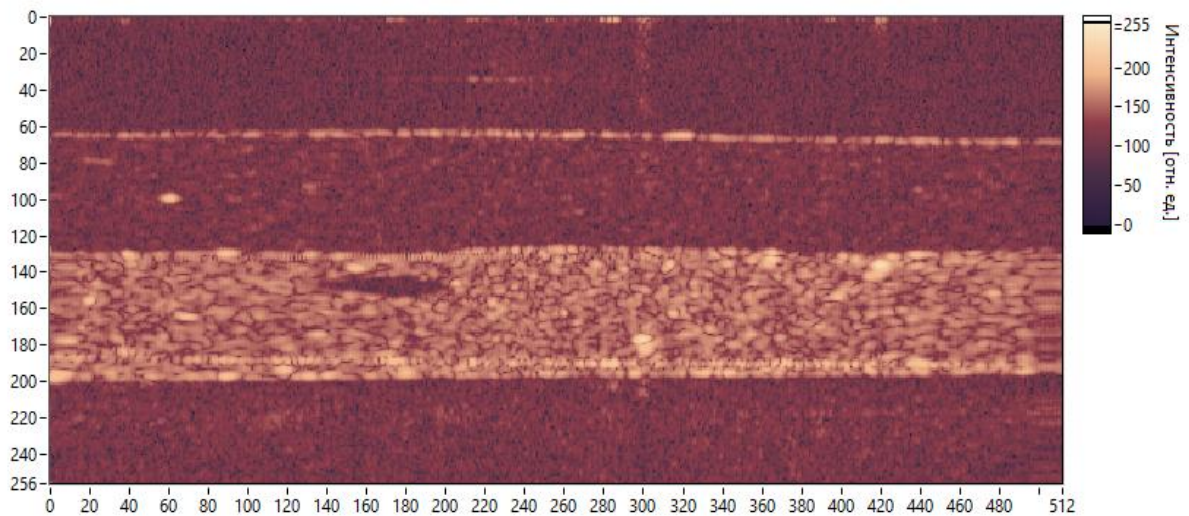
Рисунок 6.10 – Демонстрация деформирующего воздействия оказываемого на стенки кровеносного сосуда движением объема кровеймитирующей жидкости

Проверка работоспособности на реальных биологических объектах в первую очередь проводилась на тканях свиного сердца (которое по своему строению и геометрии во многом схоже с человеческим) *ex vivo*. Также проводились эксперименты с тканями бычьего сердца и печени. Во всех случаях тестовый объект не подвергался термической обработке и был тщательно отмыт от остатков крови. В упрощенных экспериментах ткани сердца свиньи сканировалась до использования кровеимитирующей жидкости (рисунок 6.12). Для закачки кровеимитирующей жидкости выходы крупных кровеносных сосудов несущих кровь к/от сердца были герметично перекрыты с использованием того же самого силикона, что применялся при изготовлении фантомов и снабжены специальными сдвоенными катетерами. Структура потоков кровеимитирующей жидкости организовывались с использованием представленного во 2-й главе устройства для формирования пульсирующих потоков [191].

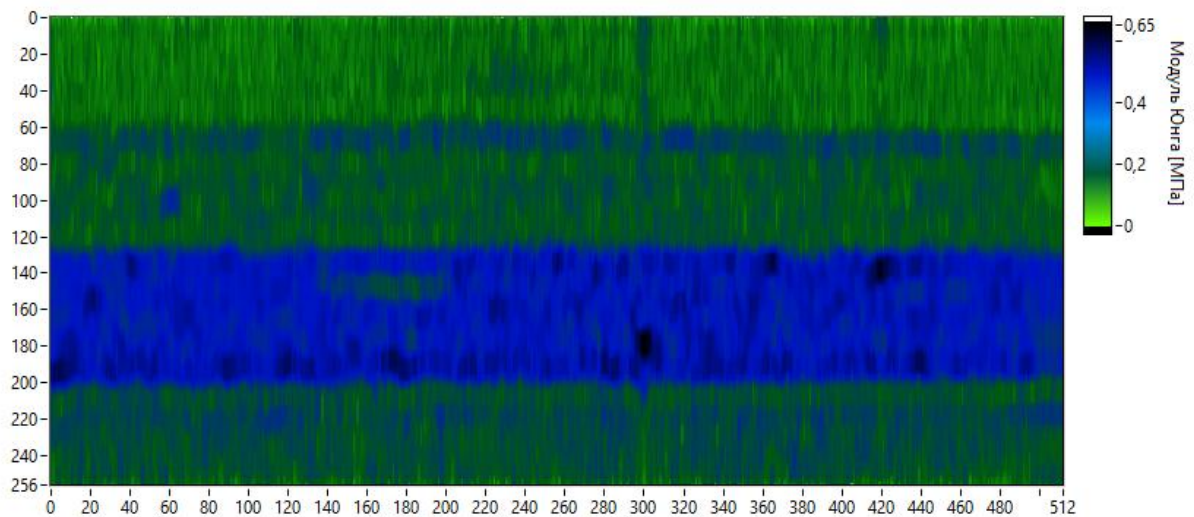
Анализ результатов экспериментов с реальными биологическими тканями *ex vivo* показал принципиальную работоспособность предложенных решений и послужил причиной мелких усовершенствований в экспериментальном оборудовании (например, использование специальной уплотнительной резинки к расширенной части катетера для сохранения герметичности при зондировании), а также основой для дополнительной математической модели влияния отраженных и малократно рассеянных фотонов на процесс построения структурных изображений в ОКТ [146, 166]. Однако, факты получения структурных и функциональных изображений при ОКТ-сканировании фантомов кровеносных сосудов, а также реальных артерий и вен, тканей и органов сельскохозяйственных животных *ex vivo* являются недостаточными для однозначного вывода о пригодности для нужд медицины всех полученных результатов, т.к. доказывают лишь работоспособность (верификация предложенных решений была описана ранее по тексту).

Окончательное подтверждение полученных (имеются ввиду расчетные значения основных биомеханических и гемодинамических показателей для людей)

результатов и валидация разработанных аппаратных и программных решений для реальной клинической практики проводились в сотрудничестве с профильными медицинскими работниками. В том числе использовалась УЗИ-эластография. Оценочные уровни чувствительности и специфичности предложенных решений для мультимодальной визуализации на основе ОКТ с использованием эндогенных и экзогенных деформирующих воздействий приведены в таблице 6.3.



(a)



(б)

Рисунок 6.11 – Структурное изображение (а) и эластограмма по модулю Юнга (б) биомедицинского фантома, полученные методом ОКТ

При этом, с медицинской точки зрения термины «чувствительность» и «специфичность» трактуются следующим образом:

Чувствительность – это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам диагностики выявляются как больные.

Специфичность – это доля тех, у которых тест отрицателен среди всех не болеющих представителей популяции.

Примеры дополнительных исследований на живых тканях проведены на рисунках 6.13 и 6.14. Подобные эксперименты также стали возможными только благодаря вышеуказанному тесному сотрудничеству с высококвалифицированными медицинскими работниками.

Таблица 6.3 – Развернутая оценка эффективности предложенных решений для структурной и функциональной визуализации на основе ОКТ сменными волоконно-оптическими зондами

| <i>Предусмотренные варианты визуализации</i> | <i>Деформирующее ее воздействие</i> | <i>Чувствительность, %</i> | <i>Специфичность, %</i> | <i>Режим обработки данных</i> |
|---|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Только структурные изображения | не обязательно | 89 | 87 | реальное время |
| Только эластограмма по величине модуля Юнга | экзогенное | 78 | 83 | реальное время |
| | эндогенное | 74 | 76 | диалоговый режим |
| Мультимодальная визуализация (включая опции получения картограмм по величине модуля сдвига и коэффициента Пуассона) | экзогенное | 97 | 97 | реальное время |
| | эндогенное | 95 | 96 | диалоговый режим |

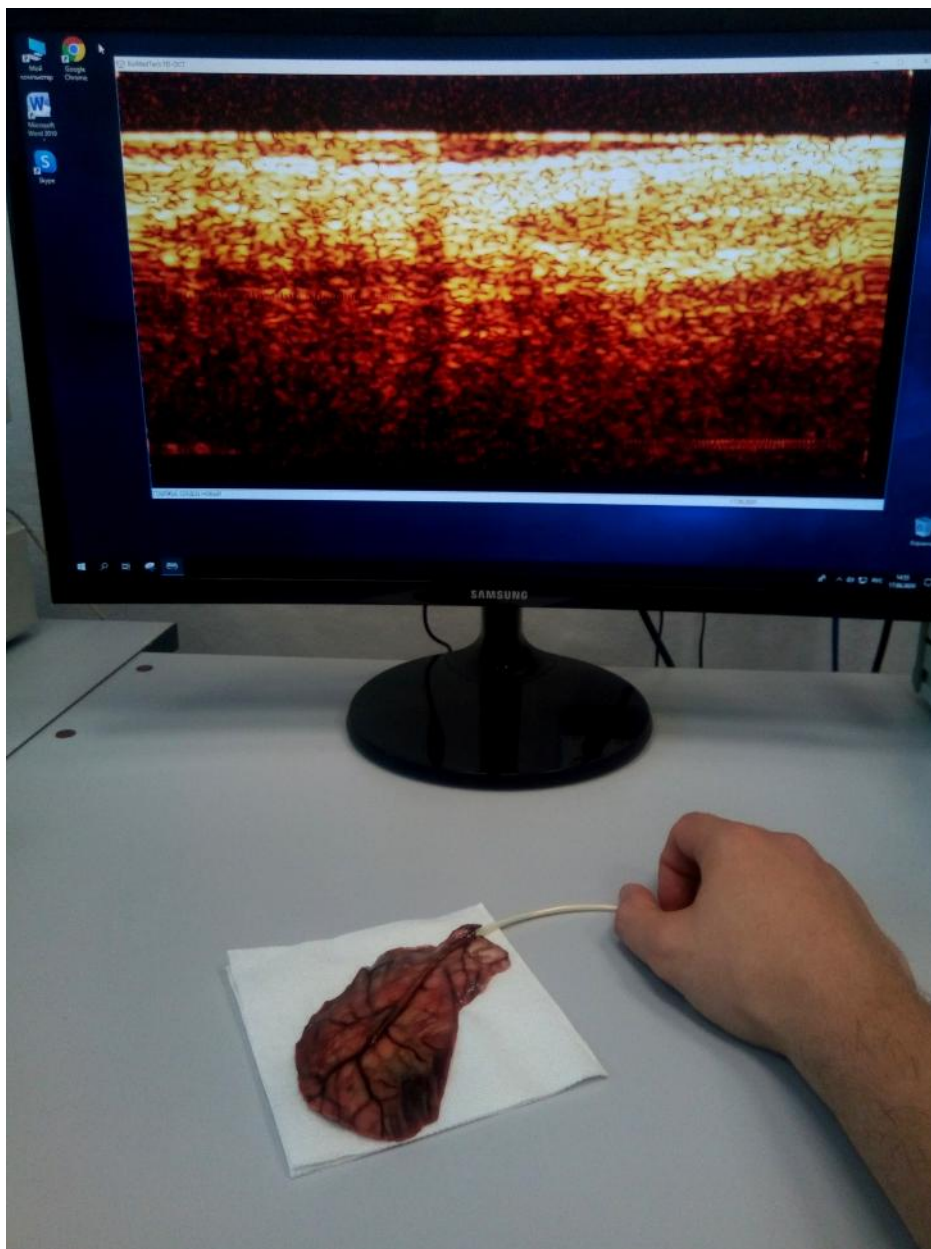


Рисунок 6.12 – Пример экспериментов по тестированию и отладке предложенных методов и устройств на тканях сельскохозяйственных животных *ex vivo*.

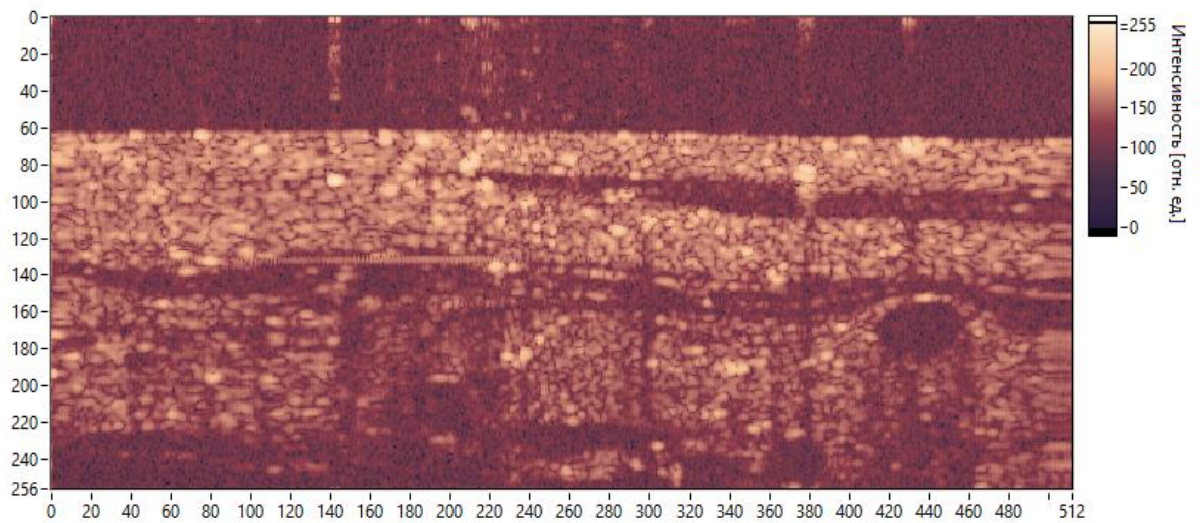
Итоговое повышение достоверности оценки и последующего пространственного картирования механических свойств биологических тканей при использовании предложенных решений составило по меньшей мере 29%. Вышеуказанный практический эффект был в основном [88, 141, 227, 265] достигнут за счет построения и учета профиля деформирующего воздействия (2 – 4 главы), «пересборки» исходных данных (3-я глава), комбинированного подхода

к оценке абсолютных смещений (в расчет берутся и амплитудная и фазовая составляющая интерференционного сигнала) и развертывания фазы в пределах одного А-скана с учетом информации от всех соседних А-сканов (2 и 5-я главы), расчета основных биомеханических характеристик по адаптированным для нужд ОКЭ классическим формулам теории сопротивления материалов, а также визуализации полученных результатов в удобной для интерпретации медицинским персоналом форме (5 и 6-я главы).

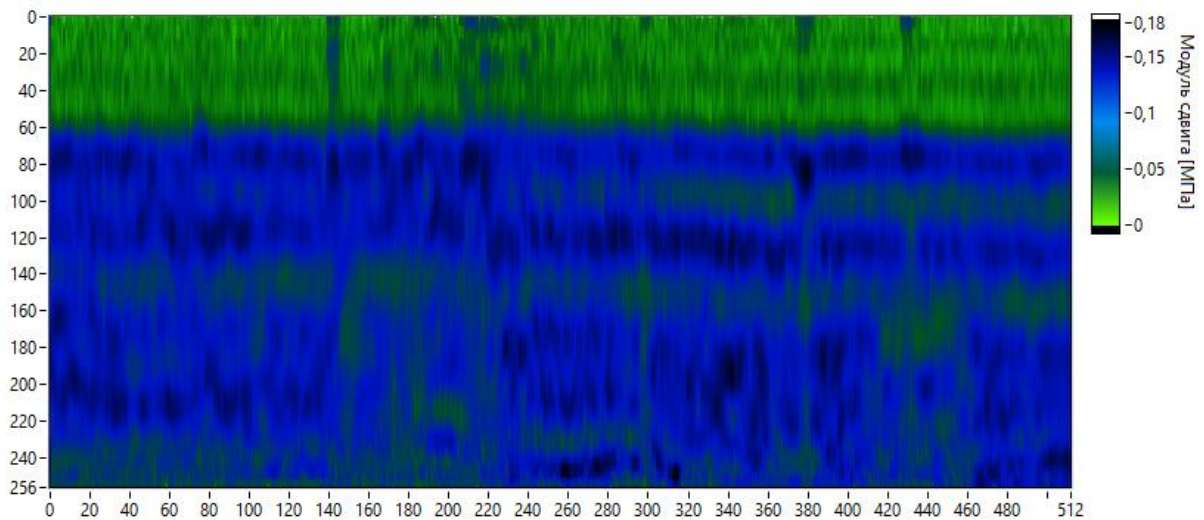
Оценка практического эффекта производилась посредством сравнения с базовым вариантом ОКЭ на основе фазового подхода [86], предложенным и развитым группой из Университета Западной Австралии и Института медицинских исследований Гарри Перкинса под руководством Брендана Кеннеди. При этом при осуществлении эластографии на основе методологии-прототипа исследуемые объекты фиксировались, а предложенные в диссертационном исследовании авторские решения применялись без взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого биообъекта.

Следует отметить, небольшое повышение стоимости аппаратной части (на 4-6%), вызванное использованием в авторских модификациях матрицы датчиков давления, дополнительных МЭМС (гироскопа, акселерометра), системы оптической синхронизации и т. п.

Также подтверждено, что актуальным для нейрохирургии является использование не только индивидуализированного высокоточного математического моделирования церебральной гемодинамики для прогнозирования вероятности разрыва аневризм [364–366], но и применение ОКТ и ОКЭ сменными волоконно-оптическими зондами для определения биомеханических свойств стенок кровеносных сосудов [298, 306, 307]. В таблице 6.4 приведены вполне устроившие медицинский персонал временные рамки работы вышеописанных методов формирования аргументированных рекомендаций в составе СППВР [375–377].



(a)



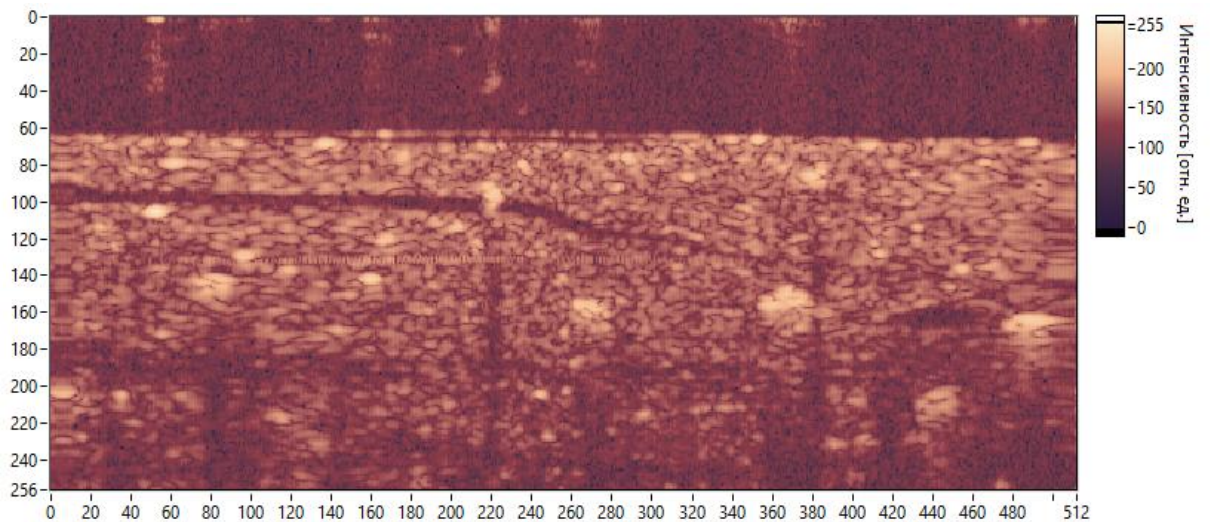
(б)

Рисунок 6.13 – Структурное изображение (а) и эластограмма по модулю сдвига (б) поврежденного участка верхних дыхательных путей, полученные методом ОКТ

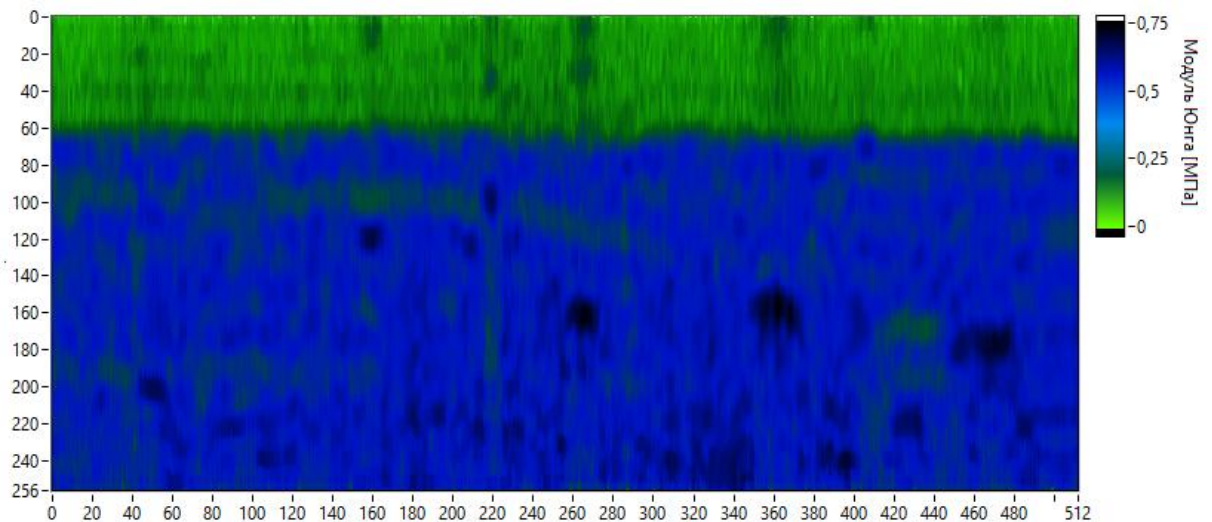
Сканированные копии документов, поясняющих особенности практического использования предложенных решений представлены в приложении В.

Дополнительно следует отметить что пристеночное напряжение сдвига является гемодинамическим аналогом модуля сдвига [348, 366]. Его измерение, как уже было показано можно проводить в режиме реального времени во время

эндovasкулярной операции на основе применения ОКТ и ОКЭ с эндогенным деформирующим воздействием (движение систолического объема крови). Таким образом, использование интраваскулярной ОКТ для оценки механических свойств стенок церебральных сосудов с аневризмой является новым эффективным методом контроля процедур атерэкомии, биопсии и стентирования [239, 240, 364]



(a)



(б)

Рисунок 6.14 – Структурное изображение (а) и эластограмма по модулю Юнга (б) кожных покровов с базально-клеточной карциномой, полученные методом ОКТ

Таблица 6.4 – Развернутая оценка затрат машинного времени на многоуровневую обработку данных ОКТ и ОКЭ для формирования аргументированных рекомендаций медицинскому персоналу в рамках СППВР

| <i>Аспекты предложенной методологии</i> | <i>Быстродействие (без учета затрат на предварительную подготовку)</i> |
|---|--|
| Выбор оптимальной модели потоконаправляющего стента для процедуры имплантации | ≈ 17 минут |
| Автоматизированная оценка структуры и состава областей атеросклеротических отложений | ≈ 5.2 сек |
| Оценки стабильности атеросклеротических бляшек | ≈ 6.1 сек |
| Оценка эффективности эндоваскулярных операций церебрального стентирования | ≈ 4.6 сек |
| Оценка факторов риска разрыва церебральной аневризмы после установки потоконаправляющего стента | ≈ 3 сек |

В завершении, рекомендации медицинского персонала подтвердили важность опции оценки и картирования величины коэффициента Пуассона [307, 308, 378]. В ситуациях избыточного пристеночного напряжения сдвига меняется приоритетное направление роста эндотелиальных клетках стенок кровеносных сосудов, что в свою очередь существенно изменяет величину коэффициента Пуассона (из-за нарушения целостности клеточного матрикса).

6.9 Выводы по шестой главе

1. Разработан метод оценки риска послеоперационных осложнений после имплантации потоконаправляющего стента, позволяющий за счет учета

геометрии аневризмы, а также ее оптических и биомеханических свойств спрогнозировать с достоверностью свыше 94% снижение кровотока в полости аневризмы, а также наличие достаточных тромбогенных факторов для формирования тромба внутри аневризмы и исключения ее из кровотока.

2. Разработан метод выбора потоконаправляющего стента для процедуры стентирования с учетом минимизации риска послеоперационных осложнений, позволяющий выбрать из набора имеющихся, тот стент имплантация которого минимизирует дифференциал кровотока между окрестностью шейки аневризмы (относительно здоровый участок кровеносного сосуда) и телом аневризмы.

3. Разработан набор анатомически-корректных медицинских фантомов оптических и биомеханических свойств биологических тканей, позволяющий с нулевым риском для здоровья пациентов медицинских учреждений протестировать экспериментальные разработки в области оптической когерентной томографии и эластографии.

4. Разработаны метод, алгоритм и программные продукты для оценки и визуализации структуры и биомеханических свойств атеросклеротических бляшек, позволяющий осуществлять идентификацию структурных составляющих атеросклеротических бляшек, а также оценивать их стабильность.

5. Разработан способ и соответствующий программный продукт для оценки внутренней структуры атеросклеротических бляшек посредством интраваскулярной оптической когерентной томографии, позволяющий идентифицировать (автоматически распознать) жировые составляющие, кальций, кристаллы холестерина, скопления макрофагов, тромбы и т.п. в составе областей атеросклеротических поражений кровеносных сосудов с точностью по меньшей мере на 11% выше, чем у прототипа.

6. Разработан способ и соответствующий программный продукт для оценки стабильности атеросклеротической бляшки, позволяющий на основе идентификации структур и анализа геометрических характеристик фиброзной

покрышки, областей кальциевых отложений и липидного ядра повысить более чем на 19% точность определения типа поверхности атеросклеротической бляшки (гладкая, шероховатая, в стадии эрозии), а также прогнозирования потенциального летального для конкретного пациента отрыва вышеуказанной атеросклеротической бляшки или ее отдельной части.

7. Разработана полезная модель интраваскулярного зонда для прицельной биопсии под контролем оптической когерентной томографии (с микронным пространственным разрешением), позволяющего по меньшей мере на 15.6% повысить эффективность подбора места для забора биоматериала (при миокардите, височном артериите, узелковом периаартерите и т.п.) посредством режима эластографии.

8. Разработана полезная модель интраваскулярного зонда для ротационной атерэктомии под контролем оптической когерентной томографии (с микронным пространственным разрешением), позволяющая снизить риск случайного повреждения стенки подвергаемого ротационной атерэктомии кровеносного сосуда снизился на 10.3% по сравнению с прототипом за счет режима эластографии с использованием движения систолического объема крови в качестве эндогенного деформирующего воздействия.

9. Разработан способ и соответствующий программный продукт для оценки точности установки и правильности раскрытия потоконаправляющего стента, позволяющий за счет двухэтапного подхода к идентификации фрагментов каркаса стента (первый этап базируется на учете всплесков интенсивности интерференционного сигнала, а второй на расчетных величинах модуля Юнга) повысить точность оценки его пространственного положения по меньшей мере на 14.5%.

10. Разработан способ и соответствующий программный продукт для оценки целесообразности хирургических вмешательств по коррекции эффективности уже установленного потоконаправляющего стента, позволяющий вычислить дифференциал смещения под воздействием систолического объема

движущейся крови стенки кровеносного сосуда под потоконаправляющим стентом в окрестности шейки аневризмы относительно аналогичного смещения под потоконаправляющим стентом с противоположной (условно здоровой) стороны кровеносного сосуда.

11. Установлено, что разработанное методологическое, аппаратное и программное обеспечение в целом позволяют организовать ОКЭ без жесткой взаимной фиксации сканируемого объекта и сканирующего зонда, причем достоверность оценки и последующего пространственного картирования механических свойств биологических тканей повышена по сравнению с практической реализацией методологии-прототипа по меньшей мере на 29%.

12. Посредством серии компьютерных и физических экспериментов (с фантомами и тканями сельскохозяйственных животных) подтверждено предположение об том, что риск разрыва аневризм в основном связан с ее геометрическими и биомеханическими характеристиками, из гемодинамических факторов особенно опасно резкое повышение внутричерепного давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты и выводы по диссертационной работе заключаются в следующем:

1. Предложена и развита научная идея оптической когерентной эластографии с отслеживанием профиля экзогенного либо эндогенного деформирующего воздействия и многоуровневой коррекцией артефактов объемного движения, позволяющей организовать многомерную структурную и функциональную визуализацию в диалоговом режиме работы с достоверностью $>96\%$ без жесткой взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого биообъекта.

2. Разработаны метод изготовления мультимодальных тканеимитирующих фантомов и совместно работающее с ними устройство для формирования пульсирующих потоков в имитаторах кровеносных сосудов, позволяющие имитировать не только геометрию границ анатомических структур биологических тканей, их оптические и механические свойства, но также и движение физиологических жидкостей, причем анатомические особенности реальных биообъектов в целом описываются с достоверностью $>93\%$, а характеристики кровотока в полостях в толще фантома в натуральных экспериментах с кровеимитирующей жидкостью моделируются с достоверностью $>91\%$.

3. Разработаны математическая модель, алгоритмы и программное обеспечение, совместно описывающие оптические и биомеханические процессы, происходящие в исследуемой биологической ткани при оптической когерентной эластографии и позволяющие прогнозировать фотонный транспорт и напряженно-деформированные состояния исследуемого биообъекта с достоверностью $>88\%$ в пакетном режиме обработки.

4. Разработаны экспериментальная установка, методы, алгоритмы и программные продукты для коррекции артефактов объемных движений сканирующего зонда и сканируемого биообъекта друг относительно друга,

позволяющие стабилизировать оптические изображения в диалоговом режиме работы с точностью, равной удвоенному пространственному разрешению по соответствующей координатной оси.

5. Разработаны методы, головки для волоконно-оптических зондов, алгоритмы и программные продукты для оценки и последующей реконструкции трехмерного профиля деформирующего воздействия, оказываемого на исследуемый биологический объект или его отдельную часть, позволяющие работать с переменным количеством точек детектирования и восстанавливать профиль деформирующего воздействия с точностью до 0.1 кПа.

6. Разработаны методы, алгоритмы, программное обеспечение и модификации волоконно-оптических зондов для оптической когерентной эластографии на основе отдельно эндогенных, отдельно экзогенных, суперпозиции экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий, позволяющие оценивать величину модуля Юнга для мягких биологических тканей в диапазоне от 0,1 кПа до 8,0 МПа, величину коэффициента Пуассона в диапазоне от 0,1 до 0,9, величину модуля сдвига в диапазоне от 0,5 кПа до 3,0 МПа.

7. Разработаны методы, эндоскопические и интраваскулярные модификации волоконно-оптических зондов, алгоритмы и программное обеспечение для клинических применений оптической когерентной эластографии, не требующие жесткой взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого биообъекта и позволяющие представлять диагностические данные медицинскому персоналу в диалоговом режиме работы и в удобной для интерпретации форме.

8. Осуществлено внедрение в практику основных результатов диссертационного исследования в следующих организациях: АО «Тулиновский приборостроительный завод», ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова, ООО «Биомедтех» (г. Тамбов), ООО «Медтехника» (г. Тамбов), ООО

«Интертехмед» (г. Тамбов), ООО «Доступная диагностика» (г. Тамбов), кафедра «Биомедицинская техника» ФГБОУ ВО «ТГТУ».

Таким образом, разработаны методологическое, аппаратное и программное обеспечение для медицинской интроскопии на основе оптической когерентной эластографии с использованием экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий. Причем предложенные решения по меньшей мере на 29% повышают достоверность оценки и последующего пространственного картирования механических свойств биологических тканей, при этом не требуя жесткой взаимной фиксации сканирующего зонда и сканируемого биообъекта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО – адаптивная оптика;

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование;

ИК – инфракрасный;

КТ – (рентгеновская) компьютерная томография;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

МЭМС – микроэлектромеханическая система;

ОКТ – оптическая когерентная томография;

ОКЭ – оптическая когерентная эластография;

ПЗС – прибор с зарядовой связью;

ПМИ – проекция максимальной интенсивности;

СЛД – суперлюминесцентный диод;

СОКВ – сдвиговая оптическая когерентная вискозиметрия;

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЦДК – цветное доплеровское картирование;

ЦПОС – цифровой процессор обработки сигналов (цифровой сигнальный процессор);

ЭВМ – электронная вычислительная машина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Enhanced** Medical Diagnosis for dOCTors: a Perspective of Optical Coherence Tomography / R. A. Leitgeb, F. Placzek, E. A. Rank, L. Krainz, R. Haind, Q. Li, M. Liu, M. Liu, A. Unterhuber, T. Schmoll, W. Drexler // *Journal of Biomedical Optics*. – 2021. – Vol. 26. – Is. 10. – Art. No. 100601. – DOI: 10.1117/1.JBO.26.10.100601.
2. **Optofluidic** Phantom Mimicking Optical Properties of Porcine Livers / R. Long, T. King, T. Akl, M. N. Ericson, M. Wilson, G. L. Coté, M. J. McShane // *Biomedical Optics Express*. – 2011. – Vol. 2. – Is. 7. – P. 1877 – 1892. – DOI: 10.1364/BOE.2.001877.
3. **Singh, M.** Introduction to Optical Coherence Elastography: Tutorial / M. Singh, F. Zvietcovich, K. V. Larin // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2022. – Vol. 39. – Is. 3. – P. 418 – 430. – DOI: 10.1364/JOSAA.444808.
4. **Перспективы** мультимодальной визуализации биологических тканей с использованием флуоресцентного имиджинга / Д. К. Тучина, И. Г. Меерович, О. А. Синдеева, В. В. Жердева, Н. И. Казачкина, И. Д. Соловьев, А. П. Савицкий, А. А. Богданов, В. В. Тучин // *Квантовая электроника*. – 2021. – Т. 51. – № 2. – P. 104 – 117.
5. **Gao, G.** Viscoelasticity Imaging of Biological Tissues with Phase-Resolved Photoacoustic Measurement / G. Gao, S. Yang, D. Xing // *Optics Letters*. – 2011. – Vol. 36. – Is. 17. – P. 3341 – 3343. – DOI: 10.1364/OL.36.003341.
6. **Medical** Images Classification for Skin Cancer using Quantitative Image Features with Optical Coherence Tomography / W. Gao, V. P. Zakharov, O. O. Myakinin, I. A. Bratchenko, D. N. Artemyev, D. V. Kornilin // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. – 2016. – Vol. 9. – Is. 2. – Art. No. 1650003 – DOI: 10.1142/S1793545816500036.
7. **Simultaneous** Multi-Spatial Scanning Optical Coherence Tomography based on Spectrum-Slicing of a Broadband Source / T. Mekonnen, A. Kourmatzis, J. Amatory,

S. Cheng // Measurement Science and Technology. – 2019. – Vol. 30. – Is. 4. – Art. No. 045203. – DOI: 10.1088/1361-6501/ab0c63.

8. **Fried, D.** Detecting Dental Decay with Infrared Light / D. Fried // Optics and Photonics News. – 2020. – Vol. 31. – Is. 5. – P. 48 – 53. – DOI: 10.1364/OPN.31.5.000048.

9. **Towards** Miniaturized OCT-guided Laser Osteotomy: Integration of Fiber-Coupled Er:YAG Laser with OCT / A. Hamidi, Y. A. Bayhaqi, A. A. Navarini, P. C. Cattin, A. Zam, F. Canbaz // Optics Continuum. – 2023. – Vol. 2. – Is. 10. – P. 2106 – 2115. – DOI: 10.1364/OPTCON.497483.

10. **Quantitative** Compression Optical Coherence Elastography as an Inverse Elasticity Problem / L. Dong, P. Wijesinghe, J. T. Dantuono, D. D. Sampson, P. R. Munro, B. F. Kennedy, A. A. Oberai // IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics. – 2015. – Vol. 22. – Is. 3. – Art. No. 6802211. – DOI: 10.1109/JSTQE.2015.2512597.

11. **Passive** Elastography of the Esophagus: from Model to Preliminary *in-vivo* Experiments using Diameter Measurements / V. Delattre, S. Catheline, G. Laloy-Borgna, A. Zorgani, S. Roman // Biomedical Physics & Engineering Express. – 2021. – Vol. 7. – Is. 6. – Art. No. 065029. – DOI: 10.1088/2057-1976/ac277d.

12. **Static** Compression Optical Coherence Elastography to Measure the Mechanical Properties of Soft Contact Lenses / Z. Quince, D. Alonso-Caneiro, S. A. Read, M. J. Collins // Biomedical Optics Express. – 2021. – Vol. 12. – Is. 4. – P. 1821 – 1833. – DOI: 10.1364/BOE.419344.

13. **Sensing** Inhalation Injury-Associated Changes in Airway Wall Compliance by Anatomic Optical Coherence Elastography / R. Bu, S. Balakrishnan, N. Iftimia, H. Price, C. Zdanski, S. Mitran, A. L. Oldenburg // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2020. – Vol. 68. – Is. 8. – P. 2360 – 2367. – DOI: 10.1109/TBME.2020.3037288.

14. **Kennedy, B. F.** Optical Coherence Elastography / B. F. Kennedy, K. M. Kennedy, D. D. Sampson // Optics and Photonics News. – 2015. – Vol. 26. – Is. 4. – P. 32 – 39. – DOI: 10.1364/OPN.26.4.000032.

15. ***In situ*** Assessment of Lens Elasticity with Noncontact Optical Coherence Elastography / Y. Chen, S. Ye, Q. Wang, M. Shen, F. Lu, J. Qu, D. Zhu // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13. – Is. 12. – P. 6671 – 6681. – DOI: 10.1364/BOE.475306.
16. **Reverberant** Optical Coherence Elastography using Multifocal Acoustic Radiation Force / T. Mekonnen, A. W. Schill, C. Zevallos-Delgado, M. Singh, S. R. Aglyamov, K. V. Larin // *Optics Letters*. – 2023. – Vol. 48. – Is. 11. – P. 2773 – 2776. – DOI: 10.1364/OL.482201.
17. **Subcellular** Mechano-Microscopy: High Resolution Three-Dimensional Elasticity Mapping using Optical Coherence Microscopy / A. Mowla, J. Li, M. S. Hepburn, S. Maher, L. Chin, G. C. Yeoh, Y. S. Choi, B. F. Kennedy // *Optics Letters*. – 2022. – Vol. 47. – Is. 13. – P. 3303 – 3306. – DOI: 10.1364/OL.451681.
18. **Optical** Coherence Tomography Applications for Dental Diagnostic Imaging: Prototype System Performance and Preclinical Trial / E. S. Choi, W.-J. Yi, C.-S. Kim, W. Song, B. Lee // *Current Optics and Photonics*. – 2023. – Vol. 7. – Is. 3. – P. 283 – 296. – DOI: 10.3807/COPP.2023.7.3.283.
19. ***In vivo*** Three-Dimensional Optical Coherence Elastography / B. F. Kennedy, X. Liang, S. G. Adie, D. K. Gerstmann, B. C. Quirk, S. A. Boppart, D. D. Sampson // *Optics Express*. – 2011. – Vol. 19. – Is. 7. – P. 6623 – 6634. – DOI: 10.1364/OE.19.006623.
20. **Shi, P.** A-line-based Thin-Cap Fibroatheroma Detection with Multi-View IVOCT Images using Multi-Task Learning and Contrastive Learning / P. Shi, J. Xin, N. Zheng // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2022. – Vol. 39. – Is. 12. – P. 2298 – 2306. – DOI: 10.1364/JOSAA.464303.
21. **Attenuation** Coefficient for Layer-by-Layer Assessment of the Intestinal Wall in Acute Ischemia According to Optical Coherence Tomography / E. B. Kiseleva, M. G. Ryabkov, A. A. Moiseev, M. A. Sizov, E. L. Bederina, Y. V. Korzhimanova, G. V. Gelikonov, V. M. Gelikonov, N. D. Gladkova // *Laser Physics Letters*. – 2022. – Vol. 19. – Is. 7. – Art. No. 075605. – DOI: 10.1088/1612-202X/ac72a9.
22. **Compression** OCT-Elastography Combined with Speckle-Contrast Analysis as an Approach to the Morphological Assessment of Breast Cancer Tissue /

A. A. Plekhanov, E. V. Gubarkova, M. A. Sirotkina, A. A. Sovetsky, D. A. Vorontsov, L. A. Matveev, S. S. Kuznetsov, A. Y. Bogomolova, A. Y. Vorontsov, A. L. Matveyev, S. V. Gamayunov, E. V. Zagaynova, V. Y. Zaitsev, N. D. Gladkova // *Biomedical Optics Express*. – 2023. – Vol. 14. – Is. 6. – P. 3037 – 3056. – DOI: 10.1364/BOE.489021.

23. **Quantification** of Tissue Optical Properties: Perspectives for Precise Optical Diagnostics, Phototherapy and Laser Surgery / A. N. Bashkatov, E. A. Genina, V. I. Kochubey, V. V. Tuchin // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2016. – Vol. 49. – Is. 50. – Art. No. 501001. – DOI: 10.1088/0022-3727/49/50/501001.

24. **Physics-Informed** Neural Network Estimation of Material Properties in Soft Tissue Nonlinear Biomechanical Models / F. Caforio, F. Regazzoni, S. Pagani, E. Karabelas, C. Augustin, G. Haase, G. Plank, A. Quarteroni // *Computational Mechanics*. – 2024. – DOI: 10.1007/s00466-024-02516-x.

25. **Periyasamy, V.** Advances in Monte Carlo Simulation for Light Propagation in Tissue / V. Periyasamy, M. Pramanik // *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. – 2017. – Vol. 10. – P. 122 – 135. – DOI: 10.1109/RBME.2017.2739801.

26. **Palmer, G. M.** Monte Carlo-based Inverse Model for Calculating Tissue Optical Properties. Part I: Theory and Validation on Synthetic Phantoms / G. M. Palmer, N. Ramanujam // *Applied Optics*. – 2006. – Vol. 45. – Is. 5. – P. 1062 – 1071. – DOI: 10.1364/AO.45.001062.

27. **Monte** Carlo Light Transport-based Blood Vessel Quantification using Linear Array Photoacoustic Tomography / X. Lin, M. Sun, N. Feng, D. Hu, Y. Shen // *Chinese Optics Letters*. – 2017. – Vol. 15. – Is. 11. – Art. No. 111701. – DOI: 10.3788/COL201715.111701.

28. **Monte** Carlo-based Inverse Model for Calculating Tissue Optical Properties. Part II: Application to Breast Cancer Diagnosis / G. M. Palmer, C. Zhu, T. M. Breslin, F. Xu, K. W. Gilchrist, N. Ramanujam // *Applied Optics*. – 2006. – Vol. 45. – Is. 5. – P. 1072 – 1078. – DOI: 10.1364/AO.45.001072.

29. **Prediction** of Tissue Optical Properties using the Monte Carlo Modeling of Photon Transport in Turbid Media and Integrating Spheres / P. D. Cook, J. N. Bixler,

R. J. Thomas, E. A. Early // *OSA Continuum*. – 2020. – Vol. 3. – Is. 6. – P. 1456 – 1476. – DOI: 10.1364/OSAC.377805.

30. **Optical** Micro-Scale Mapping of Dynamic Biomechanical Tissue Properties / X. Liang, A. L. Oldenburg, V. Crecea, E. J. Chaney, S. A. Voppart // *Optics Express*. – 2008. – Vol. 16. – Is. 15. – P. 11052 – 11065. – DOI: 10.1364/OE.16.011052.

31. **Анизотропия** рассеяния света вспененными жидкостями / Д. А. Зимняков, С. А. Ювченко, А. А. Исаева, Е. А. Исаева, О. В. Ушакова // *Оптика и спектроскопия*. – 2018. – Т. 125. – Вып. 11. – С. 699 – 707. – DOI: 10.21883/OS.2018.11.46846.99-18.

32. **Two** Applications of Solid Phantoms in Performance Assessment of Optical Coherence Tomography Systems / M. R. Avanaki, A. G. Podoleanu, M. C. Price, S. A. Corr, S. A. Hojjatoleslami // *Applied Optics*. – 2013. – Vol. 52. – Is. 29. – P. 7054 – 7061. – DOI: 10.1364/AO.52.007054.

33. **Designing** Phantoms to Accurately Replicate Circular Depolarization in Biological Scattering Media / C. M. Macdonald, B. Kunnen, C. Stayner, M. R. Eccles // *Applied Optics*. – 2019. – Vol. 58. – Is. 35. – P. 9577 – 9584. – DOI: 10.1364/AO.58.009577.

34. **Pardini, P. A.** A Novelty Technique for the Fabrication of Biomedical Optics Phantoms with Cyst-Mimicking Inclusions / P. A. Pardini, J. A. Pomarico, D. I. Iriarte // *Journal of Near Infrared Spectroscopy*. – 2017. – Vol. 25. – Is. 2. – P. 91 – 102. – DOI: 10.1177/0967033516686045.

35. **Thermal** Stability of Intralipid Optical Phantoms / P. I. Rowe, R. Künnemeyer, A. McGlone, S. Talele, P. Martinsen, R. Oliver // *Applied Spectroscopy*. – 2013. – Vol. 67. – Is. 8. – P. 993 – 996. – DOI: 10.1366/12-06971a.

36. **Application** of a Wide-Field Phantom Eye for Optical Coherence Tomography and Reflectance Imaging / A. Corcoran, G. Muyo, J. Hemert, A. Gorman, A. R. Harvey // *Journal of Modern Optics*. – 2015. – Vol. 62. – Is. 21. – P. 1828 – 1838. – DOI: 10.1080/09500340.2015.1045309.

37. **Refractive** Index Measurement of Acute Rat Brain Tissue Slices using Optical Coherence Tomography / J. Sun, S. J. Lee, L. Wu, M. Sarntinoranont, H. Xie // *Optics Express*. – 2012. – Vol. 20. – Is. 2. – P. 1084 – 1095. – DOI: 10.1364/OE.20.001084.

38. **Inverse** Scattering for Rotationally Scanned Optical Coherence Tomography / D. L. Marks, T. S. Ralston, P. S. Carney, S. A. Boppart // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2006. – Vol. 23. – Is. 10. – P. 2433 – 2439. – DOI: 10.1364/JOSAA.23.002433.

39. **Sergeev, A. M.** Optical Tomography of Biotissues: Past, Present, Future / A. M. Sergeev, L. S. Dolin, D. H. Reitze // *Optics & Photonics News*. – 2001. – Vol. 12. – Is. 7. – P. 28 – 35. – DOI: 10.1364/OPN.12.7.000028.

40. **Tuchin, V. V.** Dynamic Optical Coherence Tomography in Studies of Optical Clearing, Sedimentation, and Aggregation of Immersed Blood / V. V. Tuchin, X. Xu, R. K. Wang // *Applied Optics*. – 2002. – Vol. 41. – Is. 1. – P. 258 – 271. – DOI: 10.1364/AO.41.000258.

41. **Parametric** Imaging of Attenuation by Optical Coherence Tomography: Review of Models, Methods, and Clinical Translation / P. Gong, M. Almasian, G. Soest, D. M. Bruin, T. G. Leeuwen, D. D. Sampson, D. J. Faber // *Journal of Biomedical Optics*. – 2020. – Vol. 25. – Is. 4. – Art. No. 040901. – DOI: 10.1117/1.JBO.25.4.040901.

42. **Жильников, А. А.** Развитие объемной томографии для определения векторных физических величин / А. А. Жильников, Т. А. Жильников, В. И. Жулев // *Инженерная физика*. – 2019. – № 9. – С. 10 – 15. – DOI: 10.25791/infizik.09.2019.834.

43. **Phase-Sensitive** Optical Coherence Tomography for Non-Contact Monitoring Photocuring Process / B. Dong, Y. Bai, S. Xie, B. Pan // *Measurement Science and Technology*. – 2021. – Vol. 32. – Is. 11. – Art. No. 115104. – DOI: 10.1088/1361-6501/ac0b6e.

44. **Comparison** of Optical Coherence Tomography and High Frequency Ultrasound Imaging in Mice for the Assessment of Skin Morphology and Intradermal Volumes / K. Schuetzenberger, M. Pfister, A. Messner, V. Froehlich, G. Garhofer,

C. Hohenadl, L. Schmetterer, R. M. Werkmeister // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – Art. No. 13643. – DOI: 10.1038/s41598-019-50104-4.

45. **Methods** and Applications of Full-Field Optical Coherence Tomography: a Review / L. Wang, R. Fu, C. Xu, M. Xu // *Journal of Biomedical Optics*. – 2022. – Vol. 27. – Is. 5. – Art. No. 050901. – DOI: 10.1117/1.JBO.27.5.050901.

46. **Swept** Source Optical Coherence Tomography Compared to Ultrasound and Biomicroscope for Diagnosis of Posterior Vitreous Detachment / M. D. Wang, C. Truong, Z. Mammo, S. A. Hussnain, R. W. Chen // *Clinical Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 15. – P. 507 – 512. – DOI: 10.2147/OPTH.S297307.

47. **Проскурин, С. Г.** Растровое сканирование и усреднение для уменьшения влияния спеклов в оптической когерентной томографии / С. Г. Проскурин // *Квантовая электроника*. – 2012. – Т. 42. – № 6 – P. 495 – 499.

48. **μОСТ** imaging using depth of focus extension by self-imaging wavefront division in a common-path fiber optic probe / B. Yin, K. K. Chu, C.-P. Liang, K. Singh, R. Reddy, G. J. Tearney // *Optics Express*. – 2016. – Vol. 24. – Is. 5. – P. 5555 – 5564. – DOI: 10.1364/OE.24.005555.

49. **Optical** Coherence Tomography – Near Infrared Spectroscopy System and Catheter for Intravascular Imaging / A. M. Fard, P. Vacas-Jacques, E. Hamidi, H. Wang, R. W. Carruth, J. A. Gardecki, G. J. Tearney // *Optics Express*. – 2013. – Vol. 21. – Is. 25. – P. 30849 – 30858. – DOI: 10.1364/OE.21.030849.

50. **Liu, H.-C.** Four-Dimensional Phase Velocity Optical Coherence Elastography in Heterogeneous Materials and Biological Tissue / H.-C. Liu, P. Kijanka, M. W. Urban // *Biomedical Optics Express*. – 2020. – Vol. 11. – Is. 7. – P. 3795 – 3817. – DOI: 10.1364/BOE.394835.

51. **Trimodality** Imaging System and Intravascular Endoscopic Probe: Combined Optical Coherence Tomography, Fluorescence Imaging and Ultrasound Imaging / S. Liang, T. Ma, J. Jing, X. Li, J. Li, K. K. Shung, Q. Zhou, J. Zhang, Z. Chen // *Optics Letters*. – 2014. – Vol. 39. – Is. 23. – P. 6652 – 6655. – DOI: 10.1364/OL.39.006652.

52. **Bimodal** Endoscopic Probe Combining White-Light Microscopy and Optical Coherence Tomography / M. Blattmann, S. Kretschmer, S. Thiele, C. Ataman, H. Zappe, A. Herkommer, A. Seifert // *Applied Optics*. – 2016. – Vol. 55. – Is. 15. – P. 4261 – 4269. – DOI: 10.1364/AO.55.004261.

53. **Ultrahigh** Speed Endoscopic Optical Coherence Tomography for Gastroenterology / T.-H. Tsai, H.-C. Lee, O. O. Ahsen, K. Liang, M. G. Giacomelli, B. M. Potsaid, Y. K. Tao, V. Jayaraman, M. Figueiredo, Q. Huang, A. E. Cable, J. Fujimoto, H. Mashimo // *Biomedical Optics Express*. – 2014. – Vol. 5. – Is. 12. – P. 4387 – 4404. – DOI: 10.1364/BOE.5.004387.

54. **Forward** Imaging OCT Endoscopic Catheter based on MEMS Lens Scanning / H.-C. Park, C. Song, M. Kang, Y. Jeong, K.-H. Jeong // *Optics Letters*. – 2012. – Vol. 37. – Is. 13. – P. 2673 – 2675. – DOI: 10.1364/OL.37.002673.

55. **Yang, W.** Beam-Scanning Imaging Needle for Endoscopic Optical Coherence Tomography / W. Yang, J. Hwang, S. Moon // *Current Optics and Photonics*. – 2021. – Vol. 5. – Is. 5. – P. 532 – 537. – DOI: 10.3807/COPP.2021.5.5.532.

56. **Scanning** and Tunable Micro-Optics for Endoscopic Optical Coherence Tomography / K. Aljasem; L. Froehly; A. Seifert; H. Zappe // *Journal of Microelectromechanical Systems*. – 2011. – Vol. 20. – Is. 6. – P. 1462 – 1472. – DOI: 10.1109/JMEMS.2011.2167656.

57. **A Miniature** Endoscopic Optical Coherence Tomography Probe based on C-Lens / S. Luo, L. Zhou, D. Wang, C. Duan, H. Liu, Y. Zhu, G. Li, H. Zhao, J. Tang, Y. Wu, X. An, X. Li, Y. Liu, H. Xie, L. Huo // *IEEE Photonics Journal*. – 2018. – Vol. 10. – Is. 5. – Art. No. 3901310 – DOI: 10.1109/JPHOT.2018.2870690.

58. **Identifying** Gastric Cancer by Optical Coherence Tomography based on an Optimized Depth-Resolved Attenuation Estimation / C. Zhao, Y. Shu, L. Cui, X. He, W. Mao, X. Shi, H. Zhao, J. Ma // *Journal of Optics*. – 2024. – Vol. 26. – Is. 8. – Art. No. 085301. – DOI: 10.1088/2040-8986/ad5456.

59. **In vivo** Endoscopic Optical Coherence Elastography based on a Miniature Probe / H. Xu, Q. Xia, C. Shu, J. Lan, X. Wang, W. Gao, S. Lv, R. Lin, Z. Xie, X. Xiong,

F. Li, J. Zhang, X. Gong // *Biomedical Optics Express*. – 2024. – Vol. 15. – Is. 7. – P. 4237 – 4252. – DOI: 10.1364/BOE.521154.

60. **Image-Guided** Control of an Endoscopic Robot for OCT Path Scanning / Z. Zhang, B. Rosa, O. Caravaca-Mora, P. Zanne, M. J. Gora, F. Nageotte // *IEEE Robotics and Automation Letters*. – 2021. – Vol. 6. – Is. 3. – P. 5881 – 5888. – DOI: 10.1109/LRA.2021.3087085.

61. **Micron-scale** Hysteresis Measurement using Dynamic Optical Coherence Elastography / W. Li, J. Feng, Y. Wang, Q. Shi, G. Ma, S. Aglyamov, K. V. Larin, G. Lan, M. Twa // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13. – Is. 5. – P. 3021 – 3041. – DOI: 10.1364/BOE.457617.

62. **Wang, X.** Development of a Handheld Compression Optical Coherence Elastography Probe with a Disposable Stress Sensor / X. Wang, Q. Wu, J. Chen, J. Mo // *Optics Letters*. – 2021. – Vol. 46. – Is. 15. – P. 3669 – 3672. – DOI: 10.1364/OL.429955.

63. **Yang, D.** A Novel Needle Probe for Deeper Photoacoustic Viscoelasticity Measurement / D. Yang, Z. Chen, D. Xing // *Chinese Optics Letters*. – 2022. – Vol. 20. – Is. 8. – Art. No. 081701. – DOI: 10.3788/COL202220.081701.

64. **Handheld** Probe for Quantitative Micro-Elastography / Q. Fang, B. Krajancich, L. Chin, R. Zilkens, A. Curatolo, L. Frewer, J. D. Anstie, P. Wijesinghe, C. Hall, B. F. Dessauvague, B. Latham, C. M. Saunders, B. F. Kennedy // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 8. – P. 4034 – 4049. – DOI: 10.1364/BOE.10.004034.

65. **Collecting** Optical Coherence Elastography Depth Profiles with a Micromachined Cantilever Probe / D. Chavan, J. Mo, M. Groot, A. Meijering, J. F. Boer, D. Iannuzzi // *Optics Letters*. – 2013. – Vol. 38. – Is. 9. – P. 1476 – 1478. – DOI: 10.1364/OL.38.001476.

66. **Liu, P.** Optical Coherence Elastography for Measuring the Deformation within Glass Fiber Composite / P. Liu, R. M. Groves, R. Benedictus // *Applied Optics*. – 2014. – Vol. 53. – Is. 22. – P. 5070 – 5077. – DOI: 10.1364/AO.53.005070.

67. **Оптический** когерентный томограф для неинвазивного исследования среднего уха человека / П. А. Шилягин, А. А. Новожилов, Т. Э. Абубакиров,

А. Л. Диленян, А. В. Шахов, А. А. Моисеев, Д. А. Терпелов, С. Ю. Ксенофонов, В. А. Маткивский, В. М. Геликонов, Г. В. Геликонов // Квантовая электроника. – 2021. – Т. 51. – № 1. – Р. 38 – 42.

68. **Volumetric** Microscopy of Cerebral Arteries with a Miniaturized Optical Coherence Tomography Imaging Probe / V. M. Pereira, P. Lylyk, N. Cancelliere, P. N. Lylyk, I. Lylyk, V. Anagnostakou, C. Bleise, H. Nishi, M. Epshtein, R. M. King, M. S. Shazeeb, A. S. Puri, C. W. Liang, R. A. Hanel, J. Spears, T. R. Marotta, D. K. Lopes, M. J. Gounis, G. J. Ughi // Science Translational Medicine. – 2024. – Vol. 16. – Is. 747. – Art. No. 4497. – DOI: 10.1126/scitranslmed.adl4497.

69. **Monte-Carlo** Study for Look Ahead Distance of Near-Infrared Probe for Neurosurgical Microwound Manipulation / C. Huang, Z. Qian, M. Ling, Q. Wu, R. Li, X. Liu // Chinese Optics Letters. – 2005. – Vol. 3. – Is. S1. – P. S229 – S231.

70. **Ex vivo** Characterization of Atherosclerosis using Intravascular Photoacoustic Imaging / S. Sethuraman, J. H. Amirian, S. H. Litovsky, R. W. Smalling, S. Y. Emelianov // Optics Express. – 2007. – Vol. 15. – Is. 25. – P. 16657 – 16666. – DOI: 10.1364/OE.15.016657.

71. **Larin, K. V.** Optical Coherence Elastography – OCT at Work in Tissue Biomechanics / K. V. Larin, D. D. Sampson // Biomedical Optics Express. – 2017. – Vol. 8. – Is. 2. – P. 1172 – 1202. – DOI: 10.1364/BOE.8.001172.

72. **Whole** Embryo Biomechanics with Reverberant Optical Coherence Elastography / M. Singh, F. Zvietcovich, C. Zevallos-Delgado, Y. S. Ambekar, S. R. Aglyamov, K. V. Larin // Optica. – 2024. – Vol. 11. – Is. 5. – P. 686 – 692. – DOI: 10.1364/OPTICA.521367.

73. **Noncontact** Longitudinal Shear Wave Imaging for the Evaluation of Heterogeneous Porcine Brain Biomechanical Properties using Optical Coherence Elastography / Y. Zhu, J. Shi, T. E. G. Alvarez-Arenas, C. Li, H. Wang, D. Zhang, X. He, X. Wu // Biomedical Optics Express. – 2023. – Vol. 14. – Is. 10. – P. 5113 – 5126. – DOI: 10.1364/BOE.497801.

74. **Confocal** Air-Coupled Ultrasonic Optical Coherence Elastography Probe for Quantitative Biomechanics / F. Zvietcovich, A. Nair, Y. S. Ambekar, M. Singh, S. R. Aglyamov, M. D. Twa, K. V. Larin // *Optics Letters*. – 2020. – Vol. 45. – Is. 23. – P. 6567 – 6570. – DOI: 10.1364/OL.410593.
75. **OCT-based** Arterial Elastography: Robust Estimation Exploiting Tissue Biomechanics / R. C. Chan, A. H. Chau, W. C. Karl, S. Nadkarni, A. S. Khalil, N. Iftimia, M. Shishkov, G. J. Tearney, M. R. Kaazempur-Mofrad, B. E. Bouma // *Optics Express*. – 2004. – Vol. 12. – Is. 19. – P. 4558 – 4572. – DOI: 10.1364/OPEX.12.004558.
76. **Wang, S.** Shear Wave Imaging Optical Coherence Tomography for Ocular Tissue Biomechanics / S. Wang, K. V. Larin // *Optics Letters*. – 2014. – Vol. 39. – Is. 1. – P. 41 – 44. – DOI: 10.1364/OL.39.000041.
77. **Emerging** Approaches for High-Resolution Imaging of Tissue Biomechanics with Optical Coherence Elastography / J. A. Mulligan, G. R. Untracht, S. N. Chandrasekaran, C. N. Brown, S. G. Adie // *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. – 2015. – Vol. 22. – Is. 3. – Art. No. 6800520. – DOI: 10.1109/JSTQE.2015.2481705.
78. **Quantification** for Biomechanical Properties of Human Cornea by using Acoustic Radiation Force Optical Coherence Elastography / Y. Zhao, Y. Wang, Y. Xu, Y. Zhang, H. Yang, X. Han, Y. Zhu, Y. Zhang, G. Huang // *Journal of Modern Optics*. – 2022. – Vol. 69. – Is. 3. – P. 150 – 159. – DOI: 10.1080/09500340.2021.2011453.
79. **Spatial** Characterization of Corneal Biomechanical Properties with Optical Coherence Elastography after UV Cross-Linking / M. D. Twa, J. Li, S. Vantipalli, M. Singh, S. Aglyamov, S. Emelianov, K. V. Larin // *Biomedical Optics Express*. – 2014. – Vol. 5. – Is. 5. – P. 1419 – 1427. – DOI: 10.1364/BOE.5.001419.
80. Volumetric Quantitative Optical Coherence Elastography with an Iterative Inversion Method / L. Dong, P. Wijesinghe, D. D. Sampson, B. F. Kennedy, P. R. Munro, A. A. Oberai // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 2. – P. 384 – 398. – DOI: 10.1364/BOE.10.000384.

81. **Reverberant** 3D Optical Coherence Elastography Maps the Elasticity of Individual Corneal Layers / F. Zvietcovich, P. Pongchalee, P. Meemon, J. P. Rolland, K. J. Parker // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – Art. No. 4949. – DOI: 10.1038/s41467-019-12803-4.
82. **Quantitative** Shear-Wave Optical Coherence Elastography with a Programmable Phased Array Ultrasound as the Wave Source / S. Song, N. M. Le, Z. Huang, T. Shen, R. K. Wang // *Optics Letters*. – 2015. – Vol. 40. – Is. 21. – P. 5007 – 5010. – DOI: 10.1364/OL.40.005007.
83. **Ultrasound** Shear Wave Elastography and Transient Optical Coherence Elastography: Side-by-Side Comparison of Repeatability and Accuracy / J. R. Rippey, M. Singh, S. R. Aglyamov, K. V. Larin // *IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 2. – P. 179 – 186. – DOI: 10.1109/OJEMB.2021.3075569.
84. **Characterization** of Natural Frequencies from Nanoscale Tissue Oscillations using Dynamic Optical Coherence Elastography / G. Lan, K. V. Larin, S. Aglyamov, M. D. Twa // *Biomedical Optics Express*. – 2020. – Vol. 11. – Is. 6. – P. 3301 – 3318. – DOI: 10.1364/BOE.391324.
85. **Zhu, J.** Acoustic Radiation Force Optical Coherence Elastography for Elasticity Assessment of Soft Tissues / J. Zhu, X. He, Z. Chen // *Applied Spectroscopy Reviews*. – 2019. – Vol. 54. – Is. 6. – P. 457 – 481. – DOI: 10.1080/05704928.2018.1467436.
86. **Optical** Coherence Micro-Elastography: Mechanical-Contrast Imaging of Tissue Microstructure / B. F. Kennedy, R. A. McLaughlin, K. M. Kennedy, L. Chin, A. Curatolo, A. Tien, B. Latham, C. M. Saunders, D. D. Sampson // *Biomedical Optics Express*. – 2014. – Vol. 5. – Is. 7. – P. 2113 – 2124. – DOI: 10.1364/BOE.5.002113.
87. **Optical** Coherence Tomography / B. E. Bouma, J. F. Boer, D. Huang, I.-K. Jang, T. Yonetsu, C. L. Leggett, R. Leitgeb, D. D. Sampson, M. Suter, B. J. Vakoc, M. Villiger, M. Wojtkowski // *Nature Reviews Methods Primers*. – 2022. – Vol. 2. – Art. No. 79. – DOI: 10.1038/s43586-022-00162-2.

88. **Potlov, A. Yu.** Visualization of Anatomical Structures of Biological Tissues by Optical Coherence Tomography with Digital Processing of Morphological Data / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // *Biomedical Engineering*. – 2020. – Vol. 54. – Is. 1. – P. 9 – 13. – DOI: 10.1007/s10527-020-09964-8.

89. **Идентификация** отдельных рассеивателей на фоне шумов на изображении оптической когерентной томографии / П. А. Шилягин, А. А. Новожилов, А. Л. Диленян, Т. В. Василенкова, А. А. Моисеев, И. В. Касаткина, В. М. Геликонов, Г. В. Геликонов // *Квантовая электроника*. – 2021. – Т. 51. – № 5. – P. 371 – 376.

90. **Higher-Order** Core-Like Modes in Double-Clad Fiber Contribute to Multipath Artifacts in Optical Coherence Tomography / A. Tanskanen, G. Hohert, A. Lee, P. M. Lane // *Journal of Lightwave Technology*. – 2021. – Vol. 39. – Is. 17. – P. 5573 – 5581. – DOI: 10.1109/JLT.2021.3088055.

91. **Compression** Optical Coherence Elastography with Two-Dimensional Displacement Measurement and Local Deformation Visualization / E. Li, S. Makita, S. Azuma, A. Miyazawa, Y. Yasuno // *Optics Letters*. – 2019. – Vol. 44. – Is. 4. – P. 787 – 790. – DOI: 10.1364/OL.44.000787.

92. **Signal-Carrying** Speckle in Optical Coherence Tomography: a Methodological Review on Biomedical Applications / V. B. Silva, D. A. Jesus, S. Klein, T. Walsum, J. Cardoso, L. Sánchez Brea, P. G. Vaz // *Journal of Biomedical Optics*. – 2022. – Vol. 27. – Is. 3. – Art. No. 030901. – DOI: 10.1117/1.JBO.27.3.030901.

93. **Displacement** Field Estimation from OCT Images Utilizing Speckle Information with Applications in Quantitative Elastography / E. Sherina, L. Krainz, S. Hubmer, W. Drexler, O. Scherzer // *Inverse Problems*. – 2020. – Vol. 36. – Is. 12. – Art. No. 124003. – DOI: 10.1088/1361-6420/abaf65.

94. **Speckle-Dependent** Accuracy in Phase-Sensitive Optical Coherence Tomography / M. S. Hepburn, K. Y. Foo, P. Wijesinghe, P. R. Munro, L. Chin, B. F. Kennedy // *Optics Express*. – 2021. – Vol. 29. – Is. 11. – P. 16950 – 16968. – DOI: 10.1364/OE.417954.

95. **Adaptive** Incremental Method for Strain Estimation in Phase-Sensitive Optical Coherence Elastography / Y. Bai, S. Cai, S. Xie, B. Dong // *Optics Express*. – 2021. – Vol. 29. – Is. 16. – P. 25327 – 25336. – DOI: 10.1364/OE.433245.
96. **Amplitude** Zone Plate in Adaptive Optics: Proposal of the Principle / V. Matkivsky, A. Moiseev, P. Shilyagin, G. Gelikonov // *Photonics*. – 2022. – Vol. 9. – Is. 3. – Art. No. 163 – DOI: 10.3390/photonics9030163.
97. **Aleman-Castañeda, L. A.** Reverberant Elastography for the Elastic Characterization of Anisotropic Tissues / L. A. Aleman-Castaneda, F. Zvietcovich, K. J. Parker // *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. – 2021. – Vol. 27. – Is. 4. – Art. No. 7201312. – DOI: 10.1109/JSTQE.2021.3069098.
98. **Aging** of Deep Venous Thrombosis *in-vivo* using Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography / G. L. Jones, H. Albadawi, L. P. Hariri, B. E. Bouma, R. Oklu, M. Villiger // *Biomedical Optics Express*. – 2024. – Vol. 15. – Is. 6. – P. 3627 – 3638. – DOI: 10.1364/BOE.522238.
99. **Yahya, M.** Empirical Modelling to Predict the Refractive Index of Human Blood / M. Yahya, M. Z. Saghir // *Physics in Medicine & Biology*. – 2016. – Vol. 61. – Is. 4. – Art. No. 1405. – DOI: 10.1088/0031-9155/61/4/1405.
100. **In-vivo** 3D Corneal Elasticity using Air-Coupled Ultrasound Optical Coherence Elastography / Z. Jin, R. Khazaeinezhad, J. Zhu, J. Yu, Y. Qu, Y. He, Y. Li, T. E. Alvarez-Arenas, F. Lu, Z. Chen // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 12. – P. 6272 – 6285. – DOI: 10.1364/BOE.10.006272.
101. **Ramier, A.** Measuring Mechanical Wave Speed, Dispersion, and Viscoelastic Modulus of the Cornea using Optical Coherence Elastography / A. Ramier, B. Tavakol, S.-H. Yun // *Optics Express*. – 2019. – Vol. 27. – Is. 12. – P. 16635 – 16649. – DOI: 10.1364/OE.27.016635.
102. **Single-Shot** Two-Dimensional Spectroscopic Magnetomotive Optical Coherence Elastography with Graphics Processing Unit Acceleration / P.-C. Huang, R. R. Iyer, Y.-Z. Liu, S. A. Boppart // *Optics Letters*. – 2020. – Vol. 45. – Is. 15. – P. 4124 – 4127. – DOI: 10.1364/OL.397900.

103. **Lin, Y.** Spectroscopic Photonic Force Optical Coherence Elastography / Y. Lin, N. Leartprapun, S. G. Adie // *Optics Letters*. – 2019. – Vol. 44. – Is. 19. – P. 4897 – 4900. – DOI: 10.1364/OL.44.004897.
104. **Spectroscopic** Optical Coherence Elastography / S. G. Adie, X. Liang, B. F. Kennedy, R. John, D. D. Sampson, S. A. Boppart // *Optics Express*. – 2010. – Vol. 18. – Is. 25. – P. 25519 – 25534. – DOI: 10.1364/OE.18.025519.
105. **Optical** Coherence Angiography without Motion Correction Preprocessing / A. A. Moiseev, S. Yu. Ksenofontov, D. A. Terpelov, E. B. Kiseleva, K. S. Yashin, M. A. Sirotkina, N. D. Gladkova, G. V. Gelikonov // *Laser Physics Letters*. – 2019. – Vol. 16. – Is. 4. – Art. No. 045601. – DOI: 10.1088/1612-202X/aaf996.
106. **Cycloid** Scanning for Wide Field Optical Coherence Tomography Endomicroscopy and Angiography *in vivo* / K. Liang, Z. Wang, O. O. Ahsen, H.-C. Lee, B. M. Potsaid, V. Jayaraman, A. Cable, H. Mashimo, X. Li, J. G. Fujimoto // *Optica*. – 2018. – Vol. 5. – Is. 1. – P. 36 – 43. – DOI: 10.1364/OPTICA.5.000036.
107. **Efficient** and High Accuracy 3-D OCT Angiography Motion Correction in Pathology / S. B. Ploner, M. F. Kraus, E. M. Moulton, L. Husvogt, J. Schottenhamml, A. Y. Alibhai, N. K. Waheed, J. S. Duker, J. G. Fujimoto, A. K. Maier // *Biomedical Optics Express*. – 2021. – Vol. 12. – Is. 1. – P. 125 – 146. – DOI: 10.1364/BOE.411117.
108. **Differential** Phase Standard-Deviation-based Optical Coherence Tomographic Angiography for Human Retinal Imaging *in vivo* / W. Shi, C. Chen, C. R. Pasarikovski, W. Gao, V. X. Yang // *Applied Optics*. – 2019. – Vol. 58. – Is. 13. – P. 3401 – 3409. – DOI: 10.1364/AO.58.003401.
109. **Three-dimensional** Vascular Graph Construction from Depth Information of Blood Vessel Centerlines in Optical Coherence Tomography Angiography / T. Okamoto, H. Okamura, T. Iwase, T. Niizawa, Y. Kawamata, H. Yokouchi, T. Baba, H. Haneishi // *Optics Continuum*. – 2024. – Vol. 3. – Is. 7. – P. 1132 – 1148. – DOI: 10.1364/OPTCON.524641.
110. **Three-Dimensional** Retinal and Choroidal Capillary Imaging by Power Doppler Optical Coherence Angiography with Adaptive Optics / K. Kurokawa, K. Sasaki,

S. Makita, Y.-J. Hong, Y. Yasuno // *Optics Express*. – 2012. – Vol. 20. – Is. 20. – P. 22796 – 22812. – DOI: 10.1364/OE.20.022796.

111. **Design** of 1300 nm Spectral Domain Optical Coherence Tomography Angiography System for Iris Microvascular Imaging / G. Lan, J. Xu, Z. Hu, Y. Huang, Y. Wei, X. Yuan, H. Liu, J. Qin, Y. Wang, Q. Shi, J. Zeng, Y. Shi, J. Feng, H. Tan, L. An, X. Wei // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2021. – Vol. 54. – Is. 26. – Art. No. 264002. – DOI: 10.1088/1361-6463/abf577.

112. Pu, Y. A Comparison of Cross-Correlation-based and Phase-Correlation-based Image Registration Algorithms for Optical Coherence Tomographic Angiography / Y. Pu, C. Chen // *Chinese Optics Letters*. – 2024. – Vol. 22. – Is. 7. – Art. No. 071101. – DOI: 10.3788/COL202422.071101.

113. **In vivo** Assessment of Functional and Morphological Alterations in Tumors under Treatment using OCT-Angiography Combined with OCT-Elastography / M. A. Sirotkina, E. V. Gubarkova, A. A. Plekhanov, A. A. Sovetsky, V. V. Elagin, A. L. Matveyev, L. A. Matveev, S. S. Kuznetsov, E. V. Zagaynova, N. D. Gladkova, V. Y. Zaitsev // *Biomedical Optics Express*. – 2020. – Vol. 11. – Is. 3. – P. 1365 – 1382. – DOI: 10.1364/BOE.386419.

114. **Dynamic** Spectral-Domain Optical Coherence Elastography for Tissue Characterization / X. Liang, S. G. Adie, R. John, S. A. Boppart // *Optics Express*. – 2010. – Vol. 18. – Is. 13. – P. 14183 – 14190. – DOI: 10.1364/OE.18.014183.

115. **Оптическая** когерентная томографическая ангиография в диагностике офтальмологических заболеваний. Проблемы, перспективы / В. А. Серебряков, Э. В. Бойко, М. В. Гацу, А. С. Измайлов, Н. А. Калинцева, М. В. Мелихова, Г. В. Папаян // *Оптический журнал*. – 2020. – Т. 87. – №. 2. – С. 3 – 35. – DOI: 10.17586/1023-5086-2020-87-02-03-35.

116. **Laser** Speckle Contrast Imaging for Measuring Cerebral Blood Flow Changes Caused by Electrical Sensory Stimulation / A. Cho, C. Yeon, D. Kim, E. Chung // *Journal of the Optical Society of Korea*. – 2016. – Vol. 20. – Is. 1. – P. 88 – 93. – DOI: 10.3807/JOSK.2016.20.1.088.

117. **Dual-beam** Delay-Encoded all fiber Doppler Optical Coherence Tomography for *in vivo* Measurement of Retinal Blood Flow / M. Wan, S. Liang, X. Li, Z. Duan, J. Zou, J. Chen, J. Yuan, J. Zhang // Chinese Optics Letters. – 2022. – Vol. 20. – Is. 1. – Art. No. 011701. – DOI: 10.3788/COL202220.011701.

118. **Temporally** and Spatially Adaptive Doppler Analysis for Robust Handheld Optical Coherence Elastography / X. Liu, F. R. Zaki, H. Wu, C. Wang, Y. Wang // Biomedical Optics Express. – 2018. – Vol. 9. – Is. 7. – P. 3335 – 3353. – DOI: 10.1364/BOE.9.003335.

119. **Фасеточная** нейронная сеть для доплеровской локации внутрисердечного кровотока плода / А. П. Казанцев, Л. М. Субботина, А. А. Сенин, Н. С. Минаев, Ю. Н. Пономарева, Е. М. Чацкис, Е. М. Прошин // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2018. – № 8. – С. 85 – 92.

120. **Imaging** and Characterizing Shear Wave and Shear Modulus under Orthogonal Acoustic Radiation Force Excitation using OCT Doppler Variance Method / J. Zhu, Y. Qu, T. Ma, R. Li, Y. Du, S. Huang, K. K. Shung, Q. Zhou, Z. Chen // Optics Letters. – 2015. – Vol. 40. – Is. 9. – P. 2099 – 2102. – DOI: 10.1364/OL.40.002099.

121. **Analysis** of Longitudinal Sections of Retinal Vessels using Doppler OCT / S. Desissaire, F. Schwarzthans, M. Salas, A. Wartak, G. Fischer, C. Vass, M. Pircher, C. K. Hitzenberger // Biomedical Optics Express. – 2020. – Vol. 11. – Is. 4. – P. 1772 – 1789. – DOI: 10.1364/BOE.385938.

122. **Automatic** Boundary Segmentation of Vascular Doppler Optical Coherence Tomography Images based on Cascaded U-net Architecture / C. Wu, Y. Xie, L. Shao, J. Yang, D. Ai, H. Song, Y. Wang, Y. Huang // OSA Continuum. – 2019. – Vol. 2. – Is. 3. – P. 677 – 689. – DOI: 10.1364/OSAC.2.000677.

123. **Doppler** OCT Clutter Rejection using Variance Minimization and Offset Extrapolation / A. Akif, K. Walek, C. Polucha, J. Lee // Biomedical Optics Express. – 2018. – Vol. 9. – Is. 11. – P. 5340 – 5352. – DOI: 10.1364/BOE.9.005340.

124. **Two-Dimensional** Phase Unwrapping in Doppler Fourier Domain Optical Coherence Tomography / Y. Wang, D. Huang, Y. Su, X. S. Yao // *Optics Express*. – 2016. – Vol. 24. – Is. 23. – P. 26129 – 26145. – DOI: 10.1364/OE.24.026129.

125. **OCT-Elastography-based** Optical Biopsy for Breast Cancer Delineation and Express Assessment of Morphological/Molecular Subtypes / E. V. Gubarkova, A. A. Sovetsky, V. Yu. Zaitsev, A. L. Matveyev, D. A. Vorontsov, M. A. Sirotkina, L. A. Matveev, A. A. Plekhanov, N. P. Pavlova, S. S. Kuznetsov, A. Yu. Vorontsov, E. V. Zagaynova, N. D. Gladkova // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 5. – P. 2244 – 2263. – DOI: 10.1364/BOE.10.002244.

126. **Rapid** Non-Destructive Volumetric Tumor Yield Assessment in Fresh Lung Core Needle Biopsies using Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography / S. Nandy, T. L. Helland, B. W. Roop, R. A. Raphaely, A. Ly, M. Lew, S. R. Berigei, M. Villiger, A. Sorokina, M. V. Szabari, F. J. Fintelmann, M. J. Suter, L. P. Hariri // *Biomedical Optics Express*. – 2021. – Vol. 12. – Is. 9. – P. 5597 – 5613. – DOI: 10.1364/BOE.433346.

127. **Noninvasive** Virtual Biopsy using Micro-Registered Optical Coherence Tomography (OCT) in Human Subjects / Y. Winetraub, A. V. Vleck, E. Yuan, I. Terem, Jinjing Zhao, C. Yu, W. Chan, H. Do, S. Shevidi, M. Mao, J. Yu, M. Hong, E. Blankenberg, K. E. Rieger, S. Chu, S. Aasi, K. Y. Sarin, A. Zerda // *Science Advances*. – 2024. – Vol. 10. – Is. 15. – Art. No. 5794. – DOI: 10.1126/sciadv.adi5794.

128. **Tomographic** Imaging with Polarized Light / V. Y. Soloviev, G. Zacharakis, G. Spiliopoulos, R. Favicchio, T. Correia, S. R. Arridge, J. Ripoll // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2012. – Vol. 29. – Is. 6. – P. 980 – 988. – DOI: 10.1364/JOSAA.29.000980.

129. **Optoacoustic** Tomography with Varying Illumination and Non-uniform Detection Patterns / T. Jetzfellner, A. Rosenthal, A. Buehler, A. Dima, K.-H. Englmeier, V. Ntziachristos, D. Razansky // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2010. – Vol. 27. – Is. 11. – P. 2488 – 2495. – DOI: 10.1364/JOSAA.27.002488.

130. **Polarization-Sensitive** Optical Coherence Elastography / A. Miyazawa, S. Makita, E. Li, K. Yamazaki, M. Kobayashi, S. Sakai, Y. Yasuno // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 10. – P. 5162 – 5181. – DOI: 10.1364/BOE.10.005162

131. **Spatial** Resolution in Optical Coherence Elastography of Bounded Media / G. Regnault, M. A. Kirby, M. Kuriakose, T. Shen, R. K. Wang, M. O'Donnell, I. Pelivanov // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13. – Is. 9. – P. 4851 – 4869. – DOI: 10.1364/BOE.469019.

132. **Combination** of OCT and Raman Spectroscopy for Improved Characterization of Atherosclerotic Plaque Depositions / K. Egodage, C. Matthäus, S. Dochow, I. W. Schie, C. Härdtner, I. Hilgendorf, J. Popp // *Chinese Optics Letters*. – 2017. – Vol. 15. – Is. 9. – Art. No. 090008. – DOI: 10.3788/COL201715.090008.

133. **Gussakovsky, E.** Assessment of Near-Infrared Path Length in Fibrous Phantom and Muscle Tissue / E. Gussakovsky, V. Kupriyanov // *Applied Spectroscopy*. – 2008. – Vol. 62. – Is. 6. – P. 671 – 676. – DOI: 10.1366/000370208784658174.

134. ***In-vivo*** Mechanical Characterization of Coronary Atherosclerotic Plaques in Living Swine using Intravascular Laser Speckle Imaging / Z. Hajjarian, J. D. Toussaint, J. L. Guerrero, S. K. Nadkarni // *Biomedical Optics Express*. – 2021. – Vol. 12. – Is. 4. – P. 2064 – 2078. – DOI: 10.1364/BOE.418939.

135. **Integrated** Mechanical and Structural Features for Photoacoustic Characterization of Atherosclerosis using a Quasi-Continuous Laser / C. Chen, Y. Zhao, S. Yang, D. Xing // *Optics Express*. – 2015. – Vol. 23. – Is. 13. – P. 17309 – 17315. – DOI: 10.1364/OE.23.017309.

136. **Schmitt, J.** Intravascular Optical Coherence Tomography Opens a Window Onto Coronary Artery Disease / J. Schmitt, D. Kolstad, C. Petersen // *Optics and Photonics News*. – 2004. – Vol. 15. – Is. 2. – P. 20 – 25. – DOI: 10.1364/OPN.15.2.000020.

137. **Segmentation** of Anatomical Layers and Imaging Artifacts in Intravascular Polarization Sensitive Optical Coherence Tomography using Attending Physician and Boundary Cardinality Losses / M. Haft-Javaherian, M. Villiger, K. Otsuka, J. Daemen,

P. Libby, P. Golland, B. E. Bouma // *Biomedical Optics Express*. – 2024. – Vol. 15. – Is. 3. – P. 1719 – 1738. – DOI: 10.1364/BOE.514673.

138. **Lumen** Segmentation in Intravascular Optical Coherence Tomography using Backscattering Tracked and Initialized Random Walks / A. G. Roy, S. Conjeti, S. G. Carlier, P. K. Dutta, A. Kastrati, A. F. Laine, N. Navab, A. Katouzian, D. Sheet // *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. – 2015. – Vol. 20. – Is. 2. – P. 606 – 614. – DOI: 10.1109/JBHI.2015.2403713.

139. **Intravascular** Optical Coherence Tomography / B. E. Bouma, M. Villiger, K. Otsuka, W.-Y. Oh // *Biomedical Optics Express*. – 2017. – Vol. 8. – Is. 5. – P. 2660 – 2686. – DOI: 10.1364/BOE.8.002660.

140. **Review** of Intraluminal Optical Coherence Tomography Imaging for Cerebral Aneurysms / J. C. Ku, C. R. Pasarikovski, Y. Dobashi, J. Ramjist, S. M. Priola, V. X. Yang // *Frontiers in Photonics*. – 2022. – Vol. 3. – Art. No. 1015661. – DOI: 10.3389/fphot.2022.1015661.

141. **Young's** Modulus Evaluation of the Walls of Cerebral Arteries with Aneurysms / S. V. Frolov, A. Yu Potlov, S. G. Proskurin, T. A. Frolova // *Proceedings of Medical Technologies Congress, Antalya (Turkey), 2020*. – Art. No. 9299261. – DOI: 10.1109/TIPTEKNO50054.2020.9299261.

142. **Automatic** Stent Detection in Intravascular OCT Images using Bagged Decision Trees / H. Lu, M. Gargsha, Z. Wang, D. Chamie, G. F. Attizzani, T. Kanaya, S. Ray, M. A. Costa, A. M. Rollins, H. G. Bezerra, D. L. Wilson // *Biomedical Optics Express*. – 2012. – Vol. 3. – Is. 11. – P. 2809 – 2824. – DOI: 10.1364/BOE.3.002809.

143. **Gong, Z.** iStent Insertion Orientation and Impact on Trabecular Meshwork Motion Resolved by Optical Coherence Tomography Imaging / Z. Gong, M. A. Johnstone, R. K. Wang // *Journal of Biomedical Optics*. – 2024. – Vol. 29. – Is. 7. – Art. No. 076008. – DOI: 10.1117/1.JBO.29.7.076008.

144. **Rapid** Automated Lumen Segmentation of Coronary Optical Coherence Tomography Images followed by 3D Reconstruction of Coronary Arteries / W. Wu, M. Roby, A. Banga, U. M. Oguz, V. K. Gadamidi, C. H. Vasa, S. Zhao, V. S. Dasari,

A. K. Thota, S. Tanweer, C. Lee, G. S. Kassab, Y. S. Chatzizisis // *Journal of Medical Imaging*. – 2024. – Vol. 11. – Is. 1. – Art. No. 014004. – DOI: 10.1117/1.JMI.11.1.014004.

145. **Analysis** of Friction in Quantitative Micro-Elastography / K. L. Metzner, Q. Fang, R. W. Sanderson, A. Mowla, B. F. Kennedy // *Biomedical Optics Express*. – 2023. – Vol. 14. – Is. 10. – P. 5127 – 5147. – DOI: 10.1364/BOE.494013.

146. **Моделирование** структурного изображения биологического объекта, получаемого с помощью оптической когерентной томографии методом Монте-Карло на основе воксельной геометрии среды / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Д. А. Петров, С. Г. Проскурин // *Квантовая электроника*. – 2017. – Т. 47. – № 4. – P. 347 – 354.

147. **Potlov, A. Yu.** An Algorithm for Localization of Optical Disturbances in Turbid Media using Time-Resolved Diffuse Optical Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // *Proceedings of SPIE*. – 2018. – Vol. 10716. – Art. No. 107160B. – DOI: 10.1117/12.2315096.

148. **A Novel** Digital Phantom using an Optical Noncontact Measurement System / X. Yang, A. Ren, T. Zhu, F. Hu // *IEEE Life Sciences Letters*. – 2016. – Vol. 2. – Is. 1. – P. 1 – 4. – DOI: 10.1109/LLS.2016.2568259.

149. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2017615206. Моделирование оптических и механических свойств биологических тканей / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. Г. Проскурин, С. В. Синдеев. – 5 мая 2017 г.

150. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018665746. Численное моделирование оптических свойств и геометрии тканей глаза человека / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 10 декабря 2018 г.

151. **Jönsson, J.** Multi-Scattering Software: Part I: Online Accelerated Monte Carlo Simulation of Light Transport through Scattering Media / J. Jönsson, E. Berrocal // *Optics Express*. – 2020. – Vol. 28. – Is. 25. – P. 37612 – 37638. – DOI: 10.1364/OE.404005.

152. **Leino, A. A.** ValoMC: a Monte Carlo Software and MATLAB Toolbox for Simulating Light Transport in Biological Tissue / A. A. Leino, A. Pulkkinen, T. Tarvainen // *OSA Continuum*. – 2019. – Vol. 2. – Is. 3. – P. 957 – 972. – DOI: 10.1364/OSAC.2.000957.

153. **Monte-Carlo** Simulation of OCT Structural Images of Human Skin using Experimental B-Scans and Voxel based Approach to Optical Properties Distribution / S. V. Frolov, A. Yu. Potlov, D. A. Petrov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2017. – Vol. 10336. – Art. No. 103360Z. – DOI: 10.1117/12.2269659.

154. **Потлов, А. Ю.** Фрактальный подход к численному моделированию фотонного транспорта в биологических тканях на основе метода статистических испытаний Монте-Карло / А. Ю. Потлов // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2024. – Т. 12. – № 3. – URL : <https://moitvivr.ru/ru/journal/pdf?id=1648>. – DOI: 10.26102/2310-6018/2024.46.3.022.

155. **Потлов, А. Ю.** Численное моделирование миграции фотонов в однородных и неоднородных цилиндрических фантомах / А. Ю. Потлов, С. В. Фролов, С. Г. Проскурин // Оптика и спектроскопия. – 2020. – Т. 128. – Вып. 6. – С. 832 – 839. – DOI: 10.21883/OS.2020.06.49417.33-20.

156. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018665745. Численное моделирование распространения непрерывного низкокогерентного излучения ближнего инфракрасного диапазона в мягких биологических тканях / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 10 декабря 2018 г.

157. **Potlov, A. Yu.** Photon Density Normalized Maximum Movement in Soft Biological Tissue Considering Turbid Media Deformation / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of International conference on Advanced Laser Technologies 2017, Busan (South Korea), 2017. – P. 198.

158. **Potlov, A. Yu.** Neuroimaging Technique using Time-Resolved Diffuse Optical Tomography and Inhomogeneity Localization Algorithm / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11065. – Art. No. 110650Z. – DOI: 10.1117/12.2523239.

159. **Frantz, D.** Multi-Scattering Software Part II: Experimental Validation for the Light Intensity Distribution / D. Frantz, J. Jönsson, E. Berrocal // Optics Express. – 2022. – Vol. 30. – Is. 2. – P. 1261 – 1279. – DOI: 10.1364/OE.445394.

160. **Monte Carlo Modelling of OCT with Finite-Size-Spot Photon Beam** / R. Liao, H. Zhu, Y. Huang, J. Lv // *Chinese Optics Letters*. – 2005. – Vol. 3. – Is. S1. – P. S346 – S347.

161. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019665541. Моделирование влияния отраженных и малократно рассеянных фотонов на процесс построения структурных изображений в оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, В. О. Черешнев, А. Ю. Потлов., С. Г. Проскурин. – 25 ноября 2019 г.

162. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019667379. Численное моделирование процессов миграции фотонов и формирования В-сканов в спектроскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. Г. Проскурин, Т. И. Авсиевич. – 23 декабря 2019 г.

163. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019666245. Численное моделирование движения сканирующего пучка излучения в спектроскопической оптической когерентной томографии эндоскопическим зондом / С. В. Фролов, И. А. Толстухин, М. С. Фролова, А. Ю. Потлов. – 6 декабря 2019 г.

164. **Фролов, С. В.** Разработка комплексного метода сканирования для одноволновой и спектроскопической интраваскулярной оптической когерентной томографии: техническая реализация и модельные исследования / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова // Труды XXI Международной конференции «Математическое моделирование и суперкомпьютерные технологии», Н. Новгород, 2021. – С. 379–384.

165. **Potlov, A. Yu.** Numerical Simulation of Optical Coherence Tomography Interference Signal Occurring in the Intravascular Space / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, T. A. Frolova, S. G. Proskurin // *Proceedings of International conference on Advanced Laser Technologies 2019, Prague (Czech Republic), 2019.* – P. 318.

166. **Фролов, С. В.** Моделирование интерференционного сигнала во внутрисосудистом пространстве для систем оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова // *Известия Тульского государственного университета. Технические науки.* – 2020. – Вып. 11. – С. 294 – 302.

167. **An Approach** for Patient-Specific Hemodynamics Modeling Taking into Account Biomechanical Properties of the Cerebral Artery / S. Frolov, S. Sindeev, A. Potlov, D. Liepsch // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2018. – № 5. – С. 26 – 29.

168. **Sindeev, S. V.** Mathematical Modeling of Blood Flow in a Patientspecific Model of the Middle Cerebral Artery Taking into Account Non-Newtonian Blood Behavior / S. V. Sindeev, S. V. Frolov, A. Yu. Potlov // Proceedings of International Science and Technology Conference «EastConf», Vladivostok (Russia), 2019. – Art. No. 8725318. – DOI: 10.1109/EastConf.2019.8725318.

169. **Han, K.** High-Throughput Sensing of Freely Flowing Particles with Optomechanofluidics / K. Han, J. Kim, G. Bahl // Optica. – 2016. – Vol. 3. – Is. 6. – P. 585 – 591. – DOI: 10.1364/OPTICA.3.000585.

170. **Quantification** of Iris Elasticity using Acoustic Radiation Force Optical Coherence Elastography / Y. Zhu, Y. Zhang, G. Shi, Q. Xue, X. Han, S. Ai, J. Shi, C. Xie, X. He // Applied Optics. – 2020. – Vol. 59. – Is. 34. – P. 10739 – 10745. – DOI: 10.1364/AO.406190.

171. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018665129. Моделирование потоков биологических жидкостей сквозь плоскость ОКТ-сканирования и оценка пространственного спектра формируемых спекл-структур / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 3 декабря 2018 г.

172. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018665744. Численное моделирование кровотока в биологических тканях и его влияния на процесс формирования ОКТ-изображения / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 10 декабря 2018 г.

173. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2017615147. Моделирование распространения когерентного излучения в биологических тканях и их фантомах / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. Г. Проскурин, С. В. Синдеев. – 4 мая 2017 г.

174. **Rubanov, N. A.** Construction of Solutions of One Class Autonomous Systems of Ordinary Differential Equations / N. A. Rubanov, S. G. Semerginsky // Transactions of the Tambov State Technical University. – 2012. – Vol. 18. – Is. 4. – P. 1024 – 1030.

175. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018612852. Расчет гемодинамики церебральной артерии с учетом патологических факторов глобальной гемодинамики / С. В. Фролов, С. В. Синдеев, А. Ю. Потлов. – 1 марта 2018 г.

176. **Analysis** of Image Formation in Optical Coherence Elastography using a Multiphysics Approach / L. Chin, A. Curatolo, B. F. Kennedy, B. J. Doyle, P. R. Munro, R. A. McLaughlin, D. D. Sampson // Biomedical Optics Express. – 2014. – Vol. 5. – Is. 9. – P. 2913 – 2930. – DOI: 10.1364/BOE.5.002913.

177. **In Vivo** Intravascular Optical Coherence Tomography Structural and Blood Flow Imaging based Mechanical Simulation Analysis of a Blood Vessel / C. Sun, H. Pan, J. Jia, H. Liu, J. Chen // Cardiovascular Engineering and Technology. – 2022. – Vol. 13. – Is. 5. – P. 685 – 698. – DOI: 10.1007/s13239-022-00608-4.

178. **Потлов, А. Ю.** Моделирование оптических и механических свойств стенок кровеносных сосудов для нужд компрессионной эластографии на основе эндоскопической оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов, С. В. Фролов, Т. А. Фролова // Сборник научных трудов VI Съезда биофизиков России: в 2 томах, Краснодар, 2019. – Т. 2. – С.132–133.

179. **Optical** Tomography of Turbid Media Containing Diffusive and Non-diffusive Inclusions: an Error Modeling Approach / P. Pardini, G. Baez, D. Iriarte, J. Pomarico // Journal of Near Infrared Spectroscopy. – 2019. – Vol. 27. – Is. 6. – P. 402 – 415. – DOI: 10.1177/0967033519870305.

180. **In vivo** Whole-Body Optoacoustic Scanner with Real-Time Volumetric Imaging Capacity / T. F. Fehm, X. L. Deán-Ben, S. J. Ford, D. Razansky // Optica. – 2016. – Vol. 3. – Is. 11. – P. 1153 – 1159. – DOI: 10.1364/OPTICA.3.001153.

181. **Bisailon, C.-É.** Artery Phantoms for Intravascular Optical Coherence Tomography: Healthy Arteries / C.-É. Bisailon, M. L. Dufour, G. Lamouche // *Biomedical Optics Express*. – 2011. – Vol. 2. – Is. 9. – P. 2599 – 2613. – DOI: 10.1364/BOE.2.002599.

182. **Direct** Laser Writing of a Titanium Dioxide-Laden Retinal Cone Phantom for Adaptive Optics-Optical Coherence Tomography / A. C. Lamont, M. A. Restaino, A. T. Alsharhan, Z. Liu, D. X. Hammer, R. D. Sochol, A. Agrawal // *Optical Materials Express*. – 2020. – Vol. 10. – Is. 11. – P. 2757 – 2767. – DOI: 10.1364/OME.400450.

183. **Jones, C. J.** Stability of Gel Wax based Optical Scattering Phantoms / C. J. Jones, P. R. Munro // *Biomedical Optics Express*. – 2018. – Vol. 9. – Is. 8. – P. 3495 – 3502. – DOI: 10.1364/BOE.9.003495.

184. **Adaptive** Operation Algorithm of Intelligent Humidity Sensor / S. V. Artemova, A. A. Artemov, P. A. Podkhvatilin, I. Yu. Koshelev // *Transactions of the Tambov State Technical University*. – 2015. – Vol. 21. – Is. 3. – P. 393 – 398. – DOI: 10.17277/vestnik.2015.03.pp.393-398.

185. **Skin** Color Correction for Tissue Spectroscopy: Demonstration of a Novel Approach with Tissue-Mimicking Phantoms / O. O. Soyemi, M. R. Landry, Y. Yang, P. O. Idwasi, B. R. Soller // *Applied Spectroscopy*. – 2005. – Vol. 59. – Is. 2. – P. 237 – 244. – DOI: 10.1366/0003702053085151.

186. **Sthalekar, C. C.** Optical Characterization of Tissue Phantoms using a Silicon Integrated fdNIRS System on Chip / C. C. Sthalekar, Y. Miao, V. J. Koomson // *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*. – 2016. – Vol. 11. – Is. 2. – P. 279 – 286. – DOI: 10.1109/TBCAS.2016.2586103.

187. **Stiffness** Comparison of Tissue Phantoms using Optical Coherence Elastography without a Load Cell / Y.-G. Chae, E.-K. Park, M. Y. Jeon, B.-H. Jeon, Y.-C. Ahn // *Current Optics and Photonics*. – 2017. – Vol. 1. – Is. 1. – P. 17 – 22. – DOI: 10.3807/COPP.2017.1.1.017.

188. **Пат. 2682459** Российская Федерация, МПК А61В 6/00, G09В 23/28. Способ формирования фантомов кровеносных сосудов для эндоскопической оптической когерентной эластографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин,

С. В. Синдеев ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2017143499 ; заявл. 13.12.17; опубл. 19.03.2019, Бюл. № 8.

189. **Моделирование** пульсирующих потоков крови для задач оптической когерентной томографии в офтальмологии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин, Т. А. Фролова // Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]. – 2020. – № 11. – URL : <http://jre.cplire.ru/jre/nov20/3/text.pdf>. – DOI: 10.30898/1684-1719.2020.11.3.

190. **Phantoms** of Optical and Stress-Related Properties of Cerebral Arteries with Aneurysms for Intravascular Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, T. A. Frolova, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11457. – Art. No. 114571Q. – DOI: 10.1117/12.2563854.

191. **Пол. мод. 187572** Российская Федерация, МПК G09B 23/28, A61B 5/00. Устройство для формирования пульсирующих потоков в фантомах кровеносных сосудов / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2018144094 ; заявл.13.12.18 ; опубл. 12.03.19, Бюл. № 8.

192. **Физическое** моделирование пульсирующих потоков крови для задач оптической когерентной томографии в офтальмологии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин, Т. А. Фролова // Вестник Российского нового университета. Серия: Сложные системы: модели, анализ, управление. – 2020. – Вып. S. – С. 47 – 55. – DOI: 10.25586/RNU.V9187.20.05.P.047.

193. **Potlov, A. Yu.** Tissue-Like Phantoms Mimicking Blood Vessel for Intravascular Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. G. Proskurin, S. V. Frolov // Proceedings of SPIE. – 2021. – Vol. 11845. – Art. No. 118450P. – DOI: 10.1117/12.2590620.

194. **Study** of Inks Used in Biomedical Optics Phantoms: Stability and Ageing / P. A. Pardini, M. V. Serra, H. F. Ranea-Sandoval, J. A. Pomarico, D. I. Iriarte // Journal of Near Infrared Spectroscopy. – 2015. – Vol. 23. – Is. 4. – P. 219 – 225. – DOI: 10.1255/jnirs.1171.

195. **Пол. мод. 184084** Российская Федерация, МПКА61М 25/00, А61В 6/00. Устройство эндоскопического зонда для оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин, С. В. Синдеев ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2017143485 ; заявл. 13.12.17 ; опубл. 15.10.18, Бюл. № 29.

196. **Frolov, S. V.** An Endoscopic Optical Coherence Tomography System with Improved Precision of Probe Positioning / S. V. Frolov, A. Yu. Potlov // *Biomedical Engineering*. – 2019. – Vol. 53. – Is. 1. – P. 6 – 10. – DOI: 10.1007/s10527-019-09866-4.

197. **Schmitt, J. M.** OCT Elastography: Imaging Microscopic Deformation and Strain of Tissue / J. M. Schmitt // *Biomedical Optics Express*. – 1998. – Vol. 3. – Is. 6. – P. 199 – 211. – DOI: 10.1364/OE.3.000199.

198. **Improved** Measurement of Vibration Amplitude in Dynamic Optical Coherence Elastography / B. F. Kennedy, M. Wojtkowski, M. Szkulmowski, K. M. Kennedy, K. Karnowski, D. D. Sampson // *Biomedical Optics Express*. – 2012. – Vol. 3. – Is. 12. – P. 3138 – 3152. – DOI: 10.1364/BOE.3.003138.

199. **3D** Static Elastography at the Micrometer Scale using Full Field OCT / A. Nahas, M. Bauer, S. Roux, A. C. Voccara // *Biomedical Optics Express*. – 2013. – Vol. 4. – Is. 10. – P. 2138 – 2149. – DOI: 10.1364/BOE.4.002138.

200. **Guo, S.** Implementation of Cost-effective Common Path Spectral Domain Free-hand Scanning OCT System / S. Guo, X. Liu, J. U. Kang // *Current Optics and Photonics*. – 2023. – Vol. 7. – Is. 2. – P. 176 – 182. – DOI: 10.3807/COPP.2023.7.2.176.

201. **Ultra-Fast** Dynamic Line-Field Optical Coherence Elastography / M. Singh, A. W. Schill, A. Nair, S. R. Aglyamov, I. V. Larina, K. V. Larin // *Optics Letters*. – 2021. – Vol. 46. – Is. 19. – P. 4742 – 4744. – DOI: 10.1364/OL.435278.

202. **Marmin, A.** Full-Field Passive Elastography using Digital Holography / A. Marmin, S. Catheline, A. Nahas // *Optics Letters*. – 2020. – Vol. 45. – Is. 11. – P. 2965 – 2968. – DOI: 10.1364/OL.388327.

203. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018610466. Детектирование и предварительная обработка интерференционного сигнала в

эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. В. Синдеев. – 11 января 2018 г.

204. **Potlov, A. Yu.** Numerical Simulation of Optical Coherence Tomography Interference Signal Occurring in the Intravascular Space under a Layer of Soft Biological Tissue / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11457. – Art. No. 114571R. – DOI: 10.1117/12.2563858.

205. **Pramanik, M.** Improving Tangential Resolution with a Modified Delay-and-Sum Reconstruction Algorithm in Photoacoustic and Thermoacoustic Tomography / M. Pramanik // Journal of the Optical Society of America A. – 2014. – Vol. 31. – Is. 3. – P. 621 – 627. – DOI: 10.1364/JOSAA.31.000621.

206. **Combined** Method of Neurocontrol for Nonlinear Non-Stationary Object / S. Frolov, S. Sindeev, A. Korobov, A. Potlov // Proceedings of International Conference on Control Systems, Mathematical Modeling, Automation and Energy Efficiency (SUMMA), Lipetsk (Russia), 2020. – Art. No. 9280705. – DOI: 10.1109/SUMMA50634.2020.9280705.

207. **In vivo** Dynamic Optical Coherence Elastography using a Ring Actuator / B. F. Kennedy, T. R. Hillman, R. A. McLaughlin, B. C. Quirk, D. D. Sampson // Optics Express. – 2009. – Vol. 17. – Is. 24. – P. 21762 – 21772. – DOI: 10.1364/OE.17.021762.

208. **Пол. мод. 179037** Российская Федерация, МПК А61В 6/00. Устройство эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин, С. В. Синдеев ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2017143479 ; заявл. 13.12.17 ; опубл. 25.04.18, Бюл. № 12.

209. **Optic** Axis Mapping with Catheter-based Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography / M. Villiger, B. Braaf, N. Lippok, K. Otsuka, S. K. Nadkarni, B. E. Bouma // Optica. – 2018. – Vol. 5. – Is. 10. – P. 1329 – 1337. – DOI: 10.1364/OPTICA.5.001329.

210. **Rejesh, N. A.** Deconvolution-based Deblurring of Reconstructed Images in Photoacoustic/Thermoacoustic Tomography / N. A. Rejesh, H. Pullagurla, M. Pramanik // Journal of the Optical Society of America A. – 2013. – Vol. 30. – Is. 10. – P. 1994 – 2001. – DOI: 10.1364/JOSAA.30.001994.

211. **Macdonald, C. M.** Characterizing the Depolarization of Circularly Polarized Light in Turbid Scattering Media / C. M. Macdonald // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2018. – Vol. 35. – Is. 12. – P. 2104 – 2110. – DOI: 10.1364/JOSAA.35.002104.

212. **Dong, B.** Enhancing the Dynamic Range of Phase-Sensitive Optical Coherence Elastography by Overcoming Speckle Decorrelation / B. Dong, Y. Zhang, B. Pan // *Optics Letters*. – 2018. – Vol. 43. – Is. 23. – P. 5805 – 5808. – DOI: 10.1364/OL.43.005805.

213. **Lan, G.** Theory and Design of Schwarzschild Scan Objective for Optical Coherence Tomography / G. Lan, M. D. Twa // *Optics Express*. – 2019. – Vol. 27. – Is. 4. – P. 5048 – 5064. – DOI: 10.1364/OE.27.005048.

214. **Пол. мод. 187692** Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 6/03, А61В 1/06, А61В 3/10. Устройство эндоскопической оптической когерентной томографии с коррекцией волнового фронта / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2018144097 ; заявл.13.12.18 ; опубл. 14.03.19, Бюл. № 8.

215. **High Resolution Optical Coherence Tomography** / X. Ge, S. Chen, S. Chen, L. Liu // *Journal of Lightwave Technology*. – 2021. – Vol. 39. – Is. 12. – P. 3824 – 3835. – DOI: 10.1109/JLT.2021.3061606.

216. **Feng, Y.** Theoretical Model of Optical Coherence Tomography for System Optimization and Characterization / Y. Feng, R. K. Wang, J. B. Elder // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2003. – Vol. 20. – Is. 9. – P. 1792 – 1803. – DOI: 10.1364/JOSAA.20.001792.

217. **Фролов, С. В.** Реконструкция структурных изображений эндоскопической оптической когерентной томографии посредством учета спекл-паттернов / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова // *Инженерный вестник Дона*. – 2020. – № 10. – URL : ivdon.ru/ru/magazine/archive/n10y2020/6647.

218. **Пат. 2679947** Российская Федерация, МПК А61В 6/00, А61В 1/00, G02В 27/48. Способ получения структурных изображений в эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин,

С. В. Синдеев ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2017143491 ; заявл. 13.12.17 ; опубл. 14.02.2019, Бюл. № 5.

219. **Построение** изображений оптической когерентной томографии биологических тканей на основе анализа интенсивности пикселей / В. О. Черешнев, С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2019. – № 3. – С. 104 – 112.

220. **Витязев, В. В.** Многоскоростная обработка сигналов в задачах режекции узкополосных помех / В. В. Витязев, П. Б. Никишкин // Цифровая обработка сигналов. – 2017. – № 2. – С. 31 – 36.

221. **Алгоритм** повышения тканевого контраста при визуализации структуры сильно рассеивающих сред методом оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова, С. Г. Проскурин // Вестник Тамбовского государственного технического университета. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 504 – 512. – DOI: 10.17277/vestnik.2020.04.pp.504-512.

222. **Potlov, A. Yu.** An Algorithm for Speckle Noise Reduction in Endoscopic Optical Coherence Tomography Structural Imaging / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11065. – Art. No. 110650W. – DOI: 10.1117/12.2523236.

223. **Potlov, A. Yu.** An Algorithm for Improving the Quality of Structural Images of Turbid Media in Endoscopic Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2018. – Vol. 10716. – Art. No. 1071609. – DOI: 10.1117/12.2314967.

224. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018664883. Численное моделирование спекл-структур в дифракционном поле и в области ОКТ-изображения / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 26 ноября 2018 г.

225. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018610467. Обработка структурных ОКТ-изображений для использования в компрессионной эластографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. В. Синдеев, С. Г. Проскурин – 11 января 2018 г.

226. **Потлов, А. Ю.** Оптическая когерентная томография и эластография с корректировкой артефактов объемных движений / А. Ю. Потлов // Сборник статей по материалам IX Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (АПМНО-2023), Пенза, 2023. – С. 196–199.

227. **Потлов, А. Ю.** Использование топологических скелетов для коррекции артефактов объемного движения в оптической когерентной томографии и эластографии / А. Ю. Потлов // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2024. – Т. 12. – № 4. – URL : <https://moitvivr.ru/ru/journal/pdf?id=1715>. – DOI: 10.26102/2310-6018/2024.47.4.008.

228. **Noniterative** Digital Aberration Correction for Cellular Resolution Retinal Optical Coherence Tomography *in vivo* / L. Ginner, A. Kumar, D. Fechtig, L. M. Wurster, M. Salas, M. Pircher, R. A. Leitgeb // *Optica*. – 2017. – Vol. 4. – Is. 8. – P. 924 – 931. – DOI: 10.1364/OPTICA.4.000924.

229. **Liu, X.** Spatial Coordinate Corrected Motion Tracking for Optical Coherence Elastography / X. Liu, B. Hubbi, X. Zhou // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 12. – P. 6160 – 6171. – DOI: 10.1364/BOE.10.006160.

230. **Parmar, A.** Motion-Artifact-Free Single Shot Two-Beam Optical Coherence Elastography System / A. Parmar, K. Singh // *Journal of Biomedical Optics*. – 2024. – Vol. 29. – Is. 2. – Art. No. 025003. – DOI: 10.1117/1.JBO.29.2.025003.

231. **Handheld** Optical Palpation of Turbid Tissue with Motion-Artifact Correction / B. Krajancich, A. Curatolo, Q. Fang, R. Zilkens, B. F. Dessauvague, C. M. Saunders, B. F. Kennedy // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 1. – P. 226 – 241. – DOI: 10.1364/BOE.10.000226.

232. **Depth-Encoded** Optical Coherence Elastography for Simultaneous Volumetric Imaging of Two Tissue Faces / Q. Fang, L. Frewer, P. Wijesinghe, W. M. Allen, L. Chin, J. Hamzah, D. D. Sampson, A. Curatolo, B. F. Kennedy // *Optics Letters*. – 2017. – Vol. 42. – Is. 7. – P. 1233 – 1236. – DOI: 10.1364/OL.42.001233.

233. **Stability** in Computed Optical Interferometric Tomography (Part I): Stability Requirements / N. D. Shemonski, S. G. Adie, Y.-Z. Liu, F. A. South, P. S. Carney,

S. A. Voppart // *Optics Express*. – 2014. – Vol. 22. – Is. 16. – P. 19183 – 19197. – DOI: 10.1364/OE.22.019183.

234. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2022683905. Построение топологического скелета для амплитудной и фазовой составляющих интерференционного сигнала при оптической когерентной томографии и эластографии / А. Ю. Потлов., К. С. Савинова. – 8 декабря 2022 г.

235. **Stability** in Computed Optical Interferometric Tomography (Part II): *in vivo* Stability Assessment / N. D. Shemonski, A. Ahmad, S. G. Adie, Y.-Z. Liu, F. A. South, P. S. Carney, S. A. Voppart // *Optics Express*. – 2014. – Vol. 22. – Is. 16. – P. 19314 – 19326. – DOI: 10.1364/OE.22.019314.

236. **Model-Based** Motion Compensation for Corneal Topography by Optical Coherence Tomography / J. Wagner, L. Robledo, S. Pezold, L. Eggenschwiler, P. Hasler, D. Goldblum, P. C. Cattin // *OSA Continuum*. – 2020. – Vol. 3. – Is. 7. – P. 1967 – 1987. – DOI: 10.1364/OSAC.389898.

237. **Эластография** мягких биологических тканей и эндоскопические исследования с помощью оптической когерентной томографии [Электронный ресурс] : монография / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. В. Синдеев, С. Г. Проскурин. – Тамбов : Изд-во ФГБОУ ВО «ТГТУ», 2017. – 79 с. – ISBN 978-5-8265-1834-2.

238. **Потлов, А. Ю.** Оценка профиля деформирующего воздействия на исследуемую сильно рассеивающую среду при оптической когерентной эластографии эндоскопическим зондом / А. Ю. Потлов // Тематический выпуск журнала «Автоматизированное проектирование в машиностроении» по материалам одноименной XI Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2023. – №15. – С. 118–120.

239. **Пол. мод. 205368** Российская Федерация, МПК А61В 17/94, А61В 8/12, G01В 9/02. Устройство интраваскулярного зонда для совместного использования прицельной биопсии и оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, Т. А. Фролова, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2020141148 ; заявл. 14.12.2020 ; опубл. 12.07.2021, Бюл. № 20.

240. **Пол. мод. 205369** Российская Федерация, МПК А61В 17/3207, А61В 17/22, G01В 9/02. Устройство интраваскулярного зонда для совместного использования ротационной атерэктомии и оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов, С. В. Фролов, Т. А. Фролова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2020141152 ; заявл. 14.12.2020 ; опубл. 12.07.2021, Бюл. № 20.

241. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2023685025. Количественная оценка профиля нелинейного деформирующего воздействия на анализируемый биологический объект и управление распределением механического напряжения под нагруженной областью / А. Ю. Потлов. – 22 ноября 2023 г.

242. **Potlov, A. Yu.** Young's Modulus Evaluation for Blood Vessel Equivalent Phantoms using Optical Coherence Elastography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11065. – Art. No. 110650X. – DOI: 10.1117/12.2523237.

243. **Imaging** the Mechanical Stiffness of Skin Lesions by *in vivo* Acousto-Optical Elastography / S. J. Kirkpatrick, R. K. Wang, D. D. Duncan, M. Kulesz-Martin, K. Lee // Optics Express. – 2006. – Vol. 14. – Is. 21. – P. 9770 – 9779. – DOI: 10.1364/OE.14.009770.

244. **Ultrahigh-Resolution** Optical Coherence Elastography / A. Curatolo, M. Villiger, D. Lorenser, P. Wijesinghe, A. Fritz, B. F. Kennedy, D. D. Sampson // Optics Letters. – 2016. – Vol. 41. – Is. 1. – P. 21 – 24. – DOI: 10.1364/OL.41.000021.

245. **Optical** Coherence Elastography to Evaluate Depth-Resolved Elasticity of Tissue / C. Yang, Z. Xiang, Z. Li, N. Nan, X. Wang // Optics Express. – 2022. – Vol. 30. – Is. 6. – P. 8709 – 8722. – DOI: 10.1364/OE.451704.

246. **Wang, S.** Noncontact Depth-Resolved Micro-Scale Optical Coherence Elastography of the Cornea / S. Wang, K. V. Larin // Biomedical Optics Express. – 2014. – Vol. 5. – Is. 11. – P. 3807 – 3821. – DOI: 10.1364/BOE.5.003807..

247. **Visualizing** Ultrasonically Induced Shear Wave Propagation using Phase-Sensitive Optical Coherence Tomography for Dynamic Elastography / T.-M. Nguyen,

S. Song, B. Arnal, Z. Huang, M. O'Donnell, R K. Wang // *Optics Letters*. – 2014. – Vol. 39. – Is. 4. – P. 838 – 841. – DOI: 10.1364/OL.39.000838.

248. **Acoustomotive** Optical Coherence Elastography for Measuring Material Mechanical Properties / X. Liang, M. Orescanin, K. S. Toohey, M. F. Insana, S. A. Boppart // *Optics Letters*. – 2009. – Vol. 34. – Is. 19. – P. 2894 – 2896. – DOI: 10.1364/OL.34.002894.

249. **Dual-Channel** Air-Pulse Optical Coherence Elastography for Frequency-Response Analysis / C. Song, W. He, J. Feng, M. D. Twa, Y. Huang, J. Xu, J. Qin, L. An, X. Wei, G. Lan // *Biomedical Optics Express*. – 2024. – Vol. 15. – Is. 5. – P. 3301 – 3316. – DOI: 10.1364/BOE.520551.

250. **Quantitative** Elasticity Measurement of Urinary Bladder Wall using Laser-Induced Surface Acoustic Waves / C. Li, G. Guan, F. Zhang, S. Song, R. K. Wang, Z. Huang, G. Nabi // *Biomedical Optics Express*. – 2014. – Vol. 5. – Is. 12. – P. 4313 – 4328. – DOI: 10.1364/BOE.5.004313.

251. **Optical** Coherence Elastography under Homolateral Parallel Acoustic Radiation Force Excitation for Ocular Elasticity Quantification / C. Wang, F. Fan, J. Ma, Z. Ma, X. Meng, J. Zhu // *Optics Letters*. – 2024. – Vol. 49. – Is. 10. – P. 2817 – 2820. – DOI: 10.1364/OL.523215.

252. **Feng, X.** Ultra-Wideband Optical Coherence Elastography from Acoustic to Ultrasonic Frequencies / X. Feng, G.-Y. Li & S.-H. Yun // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14. – Art. No. 4949. – DOI: 10.1038/s41467-023-40625-y.

253. **Interstitial** Magnetic Thermotherapy Dosimetry based on Shear Wave Magnetomotive Optical Coherence Elastography / P.-C. Huang, E. J. Chaney, R. R. Iyer, D. R. Spillman, B. Odintsov, N. A. Sobh, S. A. Boppart // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 2. – P. 539 – 551. – DOI: 10.1364/BOE.10.000539.

254. **Magnetomotive** Optical Coherence Elastography using Magnetic Particles to Induce Mechanical Waves / A. Ahmad, J. Kim, N. A. Sobh, N. D. Shemonski, S. A. Boppart // *Biomedical Optics Express*. – 2014. – Vol. 5. – Is. 7. – P. 2349 – 2361. – DOI: 10.1364/BOE.5.002349.

255. **Nanobomb** Optical Coherence Elastography in Multilayered Phantoms / M. Hatami, D. Nevozhay, M. Singh, A. Schill, P. Boerner, S. Aglyamov, K. Sokolov, K. V. Larin // *Biomedical Optics Express*. – 2023. – Vol. 14. – Is. 11. – P. 5670 – 5681. – DOI: 10.1364/BOE.502576.

256. **Zvietcovich, F.** Wave-based Optical Coherence Elastography: the 10-Year Perspective / F. Zvietcovic, K. V. Larin // *Progress in Biomedical Engineering*. – 2022. – Vol. 4. – Is. 1. – Art. No. 012007. – DOI: 10.1088/2516-1091/ac4512

257. **Бесконтактная** оценка пульса на базе спектрального анализа видеоизображения / А. Ю. Лоскутов, О. В. Мельник, Е. Р. Муратов, М. Б. Никифоров // *Биомедицинская радиоэлектроника*. – 2021. – № 4. – С. 33 – 39. – DOI: 10.18127/j15604136-202104-05.

258. **Viscoelasticity** Quantification of Cancerous Tongue using Intraoral Optical Coherence Elastography: a Preliminary Study / Y. Zhang, X. Han, J. Luo, Q. Zhang, X. He // *Biomedical Optics Express*. – 2024. – Vol. 15. – Is. 5. – P. 3480 – 3491. – DOI: 10.1364/BOE.519078.

259. **Li, G.-Y.** *In Vivo* Optical Coherence Elastography Unveils Spatial Variation of Human Corneal Stiffness / G.-Y. Li, X. Feng, S.-H. Yun // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2023. – Vol. 71. – Is. 5. – P. 1418 – 1429. – DOI: 10.1109/TBME.2023.3338086.

260. **Single-Cell** All-Optical Coherence Elastography with Optical Tweezers / M. A. Sirotnin, M. N. Romodina, E. V. Lyubin, I. V. Soboleva, A. A. Fedyanin // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13. – Is. 1. – P. 14 – 25. – DOI: 10.1364/BOE.444813.

261. **Localized** Compliance Measurement of the Airway Wall using Anatomic Optical Coherence Elastography / R. Bu, S. Balakrishnan, H. Price, C. Zdanski, S. Mitran, A. L. Oldenburg // *Optics Express*. – 2019. – Vol. 27. – Is. 12. – P. 16751 – 16766. – DOI: 10.1364/OE.27.016751.

262. **Characterizing** Rayleigh Wave and Longitudinal Shear Wave Propagation for Measurements of Elastic Moduli using Optical Coherence Elastography / C. Wang, J. Zhu,

L. Zhu, J. Liu, F. Fan, Q. Yang, F. Zhang // *Applied Physics Express*. – 2021. – Vol. 14. – Is. 1. – Art. No. 012010. – DOI: 10.35848/1882-0786/abd676.

263. **Determining** the Effect of Cardiac Blood Volume on Accuracy of Uptake Rate Constants by Simulation / L. C. Johnson, M. A. Guerraty, S. C. Moore, S. D. Metzler // *Physics in Medicine & Biology*. – 2023. – Vol. 68. – Is. 20. – Art. No. 205012. – DOI: 10.1088/1361-6560/ace0f1.

264. **Liu, H.-C.** Optical Coherence Tomography for Evaluating Capillary Waves in Blood and Plasma / H.-C. Liu, P. Kijanka, M. W. Urban // *Biomedical Optics Express*. – 2020. – Vol. 11. – Is. 2. – P. 1092 – 1106. – DOI: 10.1364/BOE.382819.

265. **Оценка** механических свойств стенок кровеносных сосудов и высокоточное математическое моделирование гемодинамики в задачах выбора потоконаправляющих стентов для проведения эндоваскулярных операций по стентированию церебральных артерий [Электронный ресурс] : монография / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. В. Синдеев. – Тамбов : Изд-во ФГБОУ ВО «ТГТУ», 2018. – 127 с. – ISBN 978-5-8265-1983-7.

266. **Collagen** Fiber Anisotropy Characterization by Polarized Photoacoustic Imaging for Just-in-Time Quantitative Evaluation of Burn Severity / Z. Zhang, W. Chen, D. Cui, J. Mi, G. Mu, L. Nie, S. Yang, Y. Shi // *Photonics Research*. – 2023. – Vol. 11. – Is. 5. – P. 817 – 828. – DOI: 10.1364/PRJ.485022.

267. **Crawling** Wave Optical Coherence Elastography / P. Meemon, J. Yao, Y.-J. Chu, F. Zvietcovich, K. J. Parker, J. P. Rolland // *Optics Letters*. – 2016. – Vol. 41. – Is. 5. – P. 847 – 850. – DOI: 10.1364/OL.41.000847.

268. **Фролов, С. В.** Анализ влияния характеристик потока биологической жидкости сквозь плоскость ОКТ-сканирования на интерференционный сигнал / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова // Сборник трудов XXXIII Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы», Рязань, 2020. – С. 340– 344.

269. **Potlov, A. Yu.** Specific Features of Movement of the Photon Density Normalized Maximum in Highly Scattering Media with Tissue-Like Optical Properties / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2017. – Vol. 10336. – Art. No. 103360Y. – DOI: 10.1117/12.2269328.

270. **Numerical** Simulation of Low-Coherence Radiation Propagation in Turbid Media and Structural Image Reconstruction in Endoscopic Optical Coherence Tomography with Allowance for Speckle Fluctuations / S. V. Frolov, A. Yu. Potlov, S. V. Sindeev, S. G. Proskurin / Proceedings of International Multi-Conference on Industrial Engineering and Modern Technologies (FarEastCon), Vladivostok (Russia), 2018. – Art. No. 8602649. – DOI: 10.1109/FarEastCon.2018.8602649.

271. **Potlov, A.** Features of Diffuse Photon Migration in Soft Biological Tissue / A. Potlov, S. Frolov, S. Proskurin // Journal of Physics: Conference Series. – 2018. – Vol. 1084. – Art. No. 012012. – DOI: 10.1088/1742-6596/1084/1/012012.

272. **Phase-Sensitive** Optical Coherence Elastography at 1.5 million A-Lines Per Second / M. Singh, C. Wu, C.-H. Liu, J. Li, A. Schill, A. Nair, K. V. Larin // Optics Letters. – 2015. – Vol. 40. – Is. 11. – P. 2588 – 2591. – DOI: 10.1364/OL.40.002588.

273. **Пат. 2692225** Российская Федерация, МПК А61В 3/00. Способ ангиографии в эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2018144093 ; заявл. 13.12.18 ; опубл. 21.06.19, Бюл. № 18.

274. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018664884. ОКТ-ангиография по динамике изменения контраста спекл-структур последовательности ОКТ-изображений / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 26 ноября 2018 г.

275. **Фролов, С. В.** Идентификация спекл-структур для нужд картирования потоков биологических жидкостей / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова // Вестник Тамбовского государственного технического университета. – 2022. – Т. 28. – № 1. – С. 17 – 23. – DOI: 10.17277/vestnik.2022.01.pp.017-023.

276. **Potlov, A. Yu.** Color Mapping of One Specific Velocity of a Biological Fluid Flows with Complex Geometry using Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2018. – Vol. 10716. – Art. No. 107160A. – DOI: 10.1117/12.2314439.

277. **Potlov, A. Yu.** Tissue-Mimicking Phantoms of Human Retina with Consideration to Blood Circulation for Doppler Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11457. – Art. No. 114571S. – DOI: 10.1117/12.2563859.

278. **Пат. 2763677** Российская Федерация, МПК А61В 5/02, G06Т 7/00, G06Т 9/00, А61В 5/0285. Способ бесконтактного цветового доплеровского картирования кровотока в сосудах сетчатки глаза и зрительного нерва / А. Ю. Потлов, С. В. Фролов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2020143114 ; заявл. 25.12.2020 ; опубл. 30.12.2021, Бюл. № 1.

279. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019667384. Картирование одной выбранной скорости в офтальмологических приложениях доплеровской оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. Г. Проскурин. – 23 декабря 2019 г.

280. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020665120. Формирование цветовых доплеровских картограмм для офтальмологических приложений оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов. – 23 ноября 2020 г.

281. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019667383. Цветовое доплеровское картирование кровотока в сосудах сетчатки и зрительного нерва с использованием оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов. – 23 декабря 2019 г.

282. **Пат. 2692220** Российская Федерация, МПК А61В 3/00. Способ цветового доплеровского картирования в эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2018144096 ; заявл. 13.12.18 ; опубл. 21.06.19, Бюл. № 18.

283. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019667385. Оценка относительной скорости кровотока в мягких биологических тканях на основе анализа флуктуаций спекл-структур на ОКТ-сканах / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 23 декабря 2019 г.

284. **Frolov, S. V.** Doppler Mapping of Blood Flow in Soft Biological Tissues Based on Digital Processing of Raw Data Obtained by Real-Time Optical Coherence Tomography / S. V. Frolov, A. Yu. Potlov // *Biomedical Engineering*. – 2021. – Vol. 55. – Is. 2. – P. 79 – 83. – DOI: 10.1007/s10527-021-10075-1.

285. **Wideband** Electrically Pumped 1050-nm MEMS-Tunable VCSEL for Ophthalmic Imaging / D. D. John, C. B. Burgner, B. Potsaid, M. E. Robertson, B. K. Lee, W. J. Choi, A. E. Cable, J. G. Fujimoto, V. Jayaraman // *Journal of Lightwave Technology*. – 2015. – Vol. 33. – Is. 16. – P. 3461 – 3468. – DOI: 10.1109/JLT.2015.2397860.

286. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018665092. Доплеровское картирование потоков биологических жидкостей с учетом функции корреляции спекл-структур / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 3 декабря 2018 г.

287. **Фролов, С. В.** Цветовое картирование одной выбранной скорости в знакопеременных потоках биологических жидкостей с помощью доплеровской оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. Г. Проскурин // *Биотехносфера*. – 2017. – Т. 50. – № 2. – С. 11 – 15.

288. **Кошелев, В. И.** Эффективность многоканальной доплеровской фильтрации неэквидистантных последовательностей импульсов / В. И. Кошелев, Чинь Н. Х. // *Цифровая обработка сигналов*. – 2023. – № 2. – С. 3 – 8.

289. **Пол. мод. 198741** Российская Федерация, МПК А61М 25/00. Устройство эндоскопического зонда для спектроскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2019141026 ; заявл. 12.12.2019 ; опубл. 24.07.2020, Бюл. № 21.

290. **Пол. мод. 196595** Российская Федерация, МПК G01В 9/02, G01N 21/39. Устройство спектроскопической оптической когерентной томографии эндоскопическим зондом / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов ; заявитель и

патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2019141025 ; заявл. 12.12.2019 ; опубл. 06.03.2020, Бюл. № 7.

291. **Deep** Tissue Imaging using Spectroscopic Analysis of Multiply Scattered Light / T. E. Matthews, M. Medina, J. R. Maher, H. Levinson, W. J. Brown, A. Wax // *Optica*. – 2014. – Vol. 1. – Is. 2. – P. 105 – 111. – DOI: 10.1364/OPTICA.1.000105.

292. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020665119. Формирование структурного изображения мягкой биологической ткани в спектроскопической оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов. – 23 ноября 2020 г.

293. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019666244. Построение структурных изображений в спектроскопической оптической когерентной томографии эндоскопическим зондом / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов. – 6 декабря 2019 г.

294. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020665053. Формирование функциональных изображений мягкой биологической ткани в спектроскопической оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов. – 20 ноября 2020 г.

295. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019667378. Построение функциональных изображений в спектроскопической оптической когерентной томографии эндоскопическим зондом / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. В. Синдеев. – 23 декабря 2019 г.

296. **Potlov, A. Yu.** A Method for Evaluation of Absolute and Relative Blood Flow Velocities in Soft Biological Tissues using Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // *Proceedings of SPIE*. – 2021. – Vol. 11845. – Art. No. 118450N. – DOI: 10.1117/12.2590617.

297. **Potlov, A. Yu.** Young's Modulus Evaluation for the Blood Vessel Walls using Intravascular Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. G. Proskurin, S. V. Frolov // *Proceedings of International Conference on e-Health and Bioengineering*

(ЕНВ), Iasi (Romania), 2020. – Art. No. 9280242. – DOI: 10.1109/ЕНВ50910.2020.9280242.

298. **Пат. 2742917** Российская Федерация, МПК А61В 5/02, А61В 6/03, G06Т 7/20. Способ определения модуля сдвига для стенки кровеносного сосуда на основе интраваскулярной оптической когерентной томографии // А. Ю. Потлов, С. В. Фролов, Т. А. Фролова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» –№ 2019141019 ; заявл. 12.12.2019 ; опубл. 11.02.2021, Бюл. № 5.

299. **Фролов, С. В.** Оценка механических свойств стенок кровеносных сосудов на основе использования эндоваскулярной оптической когерентной эластографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2020. – Т. 8. – № 4. – URL : <https://moitvivr.ru/ru/journal/pdf?id=837>. – DOI: 10.26102/2310-6018/2020.31.4.001.

300. **Потлов, А. Ю.** Оптическая когерентная эластография биологических тканей с использованием экзогенных и эндогенных деформирующих воздействий / А. Ю. Потлов // Тематический выпуск журнала «Фундаментальные основы механики» по материалам одноименной IX Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2024. – №14. – С. 153–156.

301. **Nonlinear** Characterization of Elasticity using Quantitative Optical Coherence Elastography / Y. Qiu, F. R. Zaki, N. Chandra, S. A. Chester, X. Liu // Biomedical Optics Express. – 2016. – Vol. 7. – Is. 11. – P. 4702 – 4710. – DOI: 10.1364/BOE.7.004702.

302. **Phase** Unwrapping for MHz Optical Coherence Elastography and Application to Brain Tumor Tissue / S. Burhan, N. Detrez, K. Rewerts, P. Strenge, S. Buschschlüter, J. Kren, C. Hagel, M. M. Bonsanto, R. Brinkmann, R. Huber // Biomedical Optics Express. – 2024. – Vol. 15. – Is. 2. – P. 1038 – 1058. – DOI: 10.1364/BOE.510020.

303. **Fluorescent** Nanodiamonds for Characterization of Nonlinear Microscopy Systems / M. Žurauskas, A. Alex, J. Park, S. R. Hood, S. A. Boppart // Photonics Research. – 2021. – Vol. 9. – Is. 12. – P. 2309 – 2318. – DOI: 10.1364/PRJ.434236.

304. **Intravascular** Optical Coherence Elastography / T. Wang, T. Pfeiffer, A. Akyildiz, H. M. Beusekom, R. Huber, A. F. Steen, G. Soest // Biomedical Optics Express. – 2022. – Vol. 13. – Is. 10. – P. 5418 – 5433. – DOI: 10.1364/BOE.470039.

305. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2022683161. Количественная оценка абсолютных смещений анатомических структур биологической ткани по контрольным точкам при оптической когерентной эластографии / А. Ю. Потлов., К. С. Савинова. – 1 декабря 2022 г.

306. **Пат. 2669732** Российская Федерация, МПК А61В 6/03, G06Т 7/20. Способ определения модуля продольной упругости стенки кровеносного сосуда на основе эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. В. Синдеев ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2017143495 ; заявл. 13.12.17 ; опубл. 15.10.2018, Бюл. № 29.

307. **Пат. 2691619** Российская Федерация, МПК А61В 6/00. Способ определения коэффициента Пуассона для стенки кровеносного сосуда на основе эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2018144095 ; заявл. 13.12.18 ; опубл. 14.06.19, Бюл. № 17.

308. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018665091. Определение коэффициента Пуассона для мягких биологических тканей с использованием эндоскопической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 3 декабря 2018 г.

309. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018610465. Построение цветowych эластограмм в эндоскопической оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов. – 11 января 2018 г.

310. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021664533. Оптическая когерентная эластография мягких биологических тканей для нужд офтальмологии и дерматологии / А. Ю. Потлов. – 8 сентября 2021 г.

311. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018610627. Определение модуля Юнга для биологических тканей и жидкостей на основе

структурных ОКТ-изображений до и после деформирующего воздействия / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. В. Синдеев. – 15 января 2018 г.

312. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019666246. Построение цветowych эластограмм в интраваскулярной оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов, Т. А. Фролова. – 6 декабря 2019 г.

313. **High-Precision** Evaluation of Stress-Related Properties of Blood Vessel Walls using Intravascular Optical Coherence Elastography with Forward-View Probe / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, T. A. Frolova, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2020. – Vol. 11457. – Art. No. 114571P. – DOI: 10.1117/12.2563849.

314. **Потлов, А. Ю.** Построение и оценка зависимости «механическое напряжение–деформация» для сильно рассеивающей среды с оптическими и механическими свойствами мягкой биологической ткани / А. Ю. Потлов // Тематический выпуск журнала «Фундаментальные основы механики» по материалам одноименной IX Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2024. – №14. – С. 150–152.

315. **Kirkpatrick, S. J.** OCT-based Elastography for Large and Small Deformations / S. J. Kirkpatrick, R. K. Wang, D. D. Duncan // Optics Express. – 2006. – Vol. 14. – Is. 24. – P. 11585 – 11597. – DOI: 10.1364/OE.14.011585.

316. **Пат. 2759070** Российская Федерация, МПК А61В 5/0255. Способ оценки внутренней структуры атеросклеротических бляшек посредством интраваскулярной оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2020140848 ; заявл. 11.12.2020 ; опубл. 09.11.2021, Бюл. № 31.

317. **Stochastic** Gauss-Newton Method for Estimating Absorption and Scattering in Optical Tomography with the Monte Carlo Method for Light Transport / J. Kangasniemi, M. Mozumder, A. Pulkkinen, T. Tarvainen // Biomedical Optics Express. – 2024. – Vol. 15. – Is. 8. – P. 4925 – 4942. – DOI: 10.1364/BOE.528666.

318. **Глазкова, И. А.** К вопросу формализации функционирования сложных систем распознавания образов / И. А. Глазкова, М. А. Ивановский,

Б. Х. М. Эль Эиссави // Вестник Тамбовского государственного технического университета. – 2024. – Т. 30. – № 1. – С. 42 – 52. – DOI: 10.17277/vestnik.2024.01.pp.042-052.

319. **Potlov, A. Yu.** Borderline Reconstruction of Absorbing and Scattering Inhomogeneity in Biological Tissue using Time-Resolved Diffuse Optical Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // Proceedings of SPIE. – 2019. – Vol. 11065. – Art. No. 110650Y. – DOI: 10.1117/12.2523238.

320. **2-D Ultrasonic Array-Based Optical Coherence Elastography** / H. Kang, X. Qian, R. Chen, R. Wodnicki, Y. Sun, R. Li, Y. Li, K. K. Shung, Z. Chen, Q. Zhou // IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control. – 2020. – Vol. 68. – Is. 4. – P. 1096 – 1104. – DOI: 10.1109/TUFFC.2020.3033304.

321. **Correlating** Optical Coherence Elastography based Strain Measurements with Collagen Content of the Human Ovarian Tissue / S. Nandy, H. S. Salehi, T. Wang, X. Wang, M. Sanders, A. Kueck, M. Brewer, Q. Zhu // Biomedical Optics Express. – 2015. – Vol. 6. – Is. 10. – P. 3806 – 3811. – DOI: 10.1364/BOE.6.003806.

322. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020664769. Трехмерная визуализация поверхности и внутренней структуры атеросклеротической бляшки в интраваскулярной оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, Т. А. Фролова, А. Ю. Потлов. – 18 ноября 2020 г.

323. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020664768. Идентификация структурных составляющих в составе атеросклеротической бляшки на основе данных интраваскулярной оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов, Т. И. Авсиевич. – 18 ноября 2020 г.

324. **Liu, H.-C.** Optical Coherence Viscometry / H.-C. Liu, M. W. Urban // Applied Physics Letters. – 2021. – Vol. 118. – Is. 16. – Art. No. 164102. – DOI: 10.1063/5.0048608.

325. **Real-Time** Nondestructive Viscosity Measurement of Soft Tissue Based on Viscoelastic Response Optical Coherence Elastography / Z. Liu, W. Liu, Q. Chen, Y. Hu, Y. Li, X. Zheng, D. Fang, H. Liu, C. Sun // Materials. – 2023. – Vol. 16. – Is. 17. – Art. No. 6019. – DOI: 10.3390/ma16176019.

326. **Leartprapun, N.** Microrheological Quantification of Viscoelastic Properties with Photonic Force Optical Coherence Elastography / N. Leartprapun, Y. Lin, S. G. Adie // *Optics Express*. – 2019. – Vol. 27. – Is. 16. – P. 22615 – 22630. – DOI: 10.1364/OE.27.022615.

327. **Potlov, A. Yu.** Evaluation of Dynamic Viscosity of Turbid Fluids using Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // *Proceedings of SPIE*. – 2021. – Vol. 11846. – Art. No. 118460R. – DOI: 10.1117/12.2590621.

328. **Фролов, С. В.** Оптическая когерентная вискозиметрия / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова // *Известия Тульского государственного университета. Технические науки*. – 2021. – Вып. 12. – С. 256 – 261. – DOI: 10.24412/2071-6168-2021-12-256-261.

329. **Newtonian** and non-Newtonian blood flow at a 90°-bifurcation of the cerebral artery: a comparative study of fluid viscosity models / S. V. Frolov, S. V. Sindeev, D. Liepsch, A. Balasso, P. Arnold, J. S. Kirschke, S. Prothmann, A. Yu. Potlov // *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 18. – Is. 5. – Art. No. 1850043. – DOI: 10.1142/S0219519418500434.

330. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2023686492. Количественная оценка коэффициента внутреннего трения для биологических жидкостей и жидких лекарственных форм на основе оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов. – 6 декабря 2023 г.

331. **Low-Consumption** Photoacoustic Method to Measure Liquid Viscosity / Y. Zhou, C. Liu, X. Huang, X. Qian, L. Wang, P. Lai // *Biomedical Optics Express*. – 2021. – Vol. 12. – Is. 11. – P. 7139 – 7148. – DOI: 10.1364/BOE.444144.

332. **Michels, A. F.** Optically Monitored Dip Coating as a Contactless Viscometry Method for Liquid Films / A. F. Michels, T. Menegotto, F. Horowitz // *Applied Optics*. – 2005. – Vol. 44. – Is. 6. – P. 912 – 912. – DOI: 10.1364/AO.44.000912.

333. **Quantitative** Elastography Provided by Surface Acoustic Waves Measured by Phase-Sensitive Optical Coherence Tomography / C. Li, G. Guan, X. Cheng, Z. Huang,

R. K. Wang // *Optics Letters*. – 2012. – Vol. 37. – Is. 4. – P. 722 – 724. – DOI: 10.1364/OL.37.000722.

334. **Eguchi, M.** Non-Contact Optical Hand-Held Viscosity Sensor with Incident Angle and Irradiation Timing Controls / M. Eguchi, Y. Taguchi, Y. Nagasaka // *Optics Express*. – 2018. – Vol. 26. – Is. 26. – P. 34070 – 34080. – DOI: 10.1364/OE.26.034070.

335. **Xu, X.** Effect of Fibrinogen on Blood Coagulation Detected by Optical Coherence Tomography / X. Xu, X. Teng // *Physics in Medicine & Biology*. – 2015. – Vol. 60. – Is. 10. – Art. No. 4185. – DOI: 10.1088/0031-9155/60/10/4185.

336. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2021664816. Количественная и качественная оценка биомеханических свойств тканей человека посредством оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов. – 14 сентября 2021 г.

337. **Compression** Optical Coherence Elastography Versus Strain Ultrasound Elastography for Breast Cancer Detection and Differentiation: Pilot Study / E. V. Gubarkova, A. A. Sovetsky, D. A. Vorontsov, P. A. Buday, M. A. Sirotkina, A. A. Plekhanov, S. S. Kuznetsov, A. L. Matveyev, L. A. Matveev, S. V. Gamayunov, A. Y. Vorontsov, V. Y. Zaitsev, N. D. Gladkova // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13. – Is. 5. – P. 2859 – 2880. – DOI: 10.1364/BOE.451059.

338. **Needle** Optical Coherence Elastography for Tissue Boundary Detection / K. M. Kennedy, B. F. Kennedy, R. A. McLaughlin, D. D. Sampson // *Optics Letters*. – 2012. – Vol. 37. – Is. 12. – P. 2310 – 2312. – DOI: 10.1364/OL.37.002310.

339. **Обработка** разнодиапазонных изображений на базе матричных приборов с зарядовой связью / А. Н. Ветров, А. Ю. Потлов, С. В. Фролов, Д. Е. Судаков // *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. – 2022. – Т. 10. – № 1. – URL : <https://moitvvt.ru/ru/journal/pdf?id=1072>. – DOI: 10.26102/2310-6018/2022.36.1.011.

340. **Near** Video-Rate Optical Coherence Elastography by Acceleration with a Graphics Processing Unit / R. W. Kirk, B. F. Kennedy, D. D. Sampson, R. A. McLaughlin //

Journal of Lightwave Technology. – 2015. – Vol. 33. – Is. 16. – P. 3481 – 3485. – DOI: 10.1109/JLT.2015.2413402.

341. **Исследование** геометрии и механических свойств атеросклеротических бляшек на стенках сосудов методами интраваскулярной оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, Т. А. Фролова, С. Г. Проскурин // Вестник Тамбовского государственного технического университета. – 2021. – Т. 27. – № 1. – С. 42 – 49. – DOI: 10.17277/vestnik.2021.01.pp.042-049.

342. **Dual-Convolutional** Neural Network-Enhanced Strain Estimation Method for Optical Coherence Elastography / Y. Bai, Z. Zhang, Z. He, S. Xie, B. Dong // Optics Letters. – 2024. – Vol. 49. – Is. 3. – P. 438 – 441. – DOI: 10.1364/OL.507931.

343. **Strain** Estimation in Phase-Sensitive Optical Coherence Elastography / B. F. Kennedy, S. H. Koh, R. A. McLaughlin, K. M. Kennedy, P. R. Munro, D. D. Sampson // Biomedical Optics Express. – 2012. – Vol. 3. – Is. 8. – P. 1865 – 1879. – DOI: 10.1364/BOE.3.001865.

344. **Numerical** Modeling of the Effects of a Flow-Diverting Stent on Hemodynamic Characteristics in a Cerebral Aneurysm / S. V. Frolov, S. V. Sindeev, A. Yu. Potlov, D. Liepsch // Biomedical Engineering. – 2017. – Vol. 50. – Is. 6. – P. 363 – 366. – DOI: 10.1007/s10527-017-9656-0.

345. **Frolov, S. V.** Selection of Flow-Diverter Stent Models using Optical Coherence Tomography and Mathematical Modeling of Hemodynamics / S. V. Frolov, A. Yu. Potlov, S. V. Sindeev // Biomedical Engineering. – 2018. – Vol. 51. – Is. 6. – P. 381 – 384. – DOI: 10.1007/s10527-018-9754-7.

346. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020664767. Количественная оценка биомеханических свойств атеросклеротических отложений в интраваскулярной оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов., С. В. Фролов, С. Г. Проскурин. – 18 ноября 2020 г.

347. **Модель** сердечно-сосудистой системы с регуляцией на основе нейронной сети / С. В. Фролов, А. А. Коробов, Д. Ш. Газизова, А. Ю. Потлов // Модели, системы,

сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2021. – № 2. – С. 79 – 94. – DOI: 10.21685/2227-8486-2021-2-5.

348. **Automated** Stent Coverage Analysis in Intravascular OCT Image Volumes using a Support Vector Machine and Mesh Growing / H. Lu, J. Lee, S. Ray, K. Tanaka, H. G. Bezerra, A. M. Rollins, D. L. Wilson // *Biomedical Optics Express*. – 2019. – Vol. 10. – Is. 6. – P. 2809 – 2828. – DOI: 10.1364/BOE.10.002809.

349. **Deep-Learning-based** Approach for Strain Estimation in Phase-Sensitive Optical Coherence Elastography / B. Dong, N. Huang, Y. Bai, S. Xie // *Optics Letters*. – 2021. – Vol. 46. – Is. 23. – P. 5914 – 5917. – DOI: 10.1364/OL.446403.

350. **Quantitative** Characterization of Human Breast Tissue based on Deep Learning Segmentation of 3D Optical Coherence Tomography Images / Y. Liu, R. Adamson, M. Galan, B. Hubbi, X. Liu // *Biomedical Optics Express*. – 2021. – Vol. 12. – Is. 5. – P. 2647 – 2660. – DOI: 10.1364/BOE.423224.

351. **Пат. 2636189** Российская Федерация, МПК А61В 6/00. Способ выбора потоконаправляющего стента / С. В. Фролов, С. В. Синдеев, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2016112096 ; заявл. 30.03.16 ; опубл. 21.11.17, Бюл. № 33.

352. **Пат. 2636864** Российская Федерация, МПК А61В 6/00. Способ выбора модели стента для процедуры стентирования церебральных артерий с аневризмой / С. В. Фролов, С. В. Синдеев, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2015145079 ; заявл. 20.10.15 ; опубл. 28.11.17, Бюл. № 34.

353. **Wang, P.** Multi-Parameter Characterization of Atherosclerotic Plaques based on Optical Coherence Tomography, Photoacoustic and Viscoelasticity Imaging / P. Wang, Z. Chen, D. Xing // *Optics Express*. – 2020. – Vol. 28. – Is. 9. – P. 13761 – 13774. – DOI: 10.1364/OE.390874.

354. **Automatic** Classification of Atherosclerotic Tissue in Intravascular Optical Coherence Tomography Images / P. Zhou, T. Zhu, C. He, Z. Li // *Journal of the Optical Society of America A*. – 2017. – Vol. 34. – Is. 7. – P. 1152 – 1159. – DOI: 10.1364/JOSAA.34.001152.

355. **Characterizing** Blood Clots using Acoustic Radiation Force Optical Coherence Elastography and Ultrasound Shear Wave Elastography / H.-C. Liu, M. Abbasi, Y. H. Ding, T. Roy, M. Capriotti, Y. Liu, S. Fitzgerald, K. M. Doyle, M. Guddati, M. W. Urban, W. Brinjikji // *Physics in Medicine & Biology*. – 2021. – Vol. 66. – Is. 3. – Art. No. 035013. – DOI: 10.1088/1361-6560/abcb1e.

356. **Пат. 2767875** Российская Федерация, МПК А61В 6/03. Способ оценки стабильности атеросклеротической бляшки посредством интраваскулярной оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, Т. А. Фролова, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2020141141 ; заявл. 14.12.2020 ; опубл. 22.03.2022, Бюл. № 9.

357. **Potlov, A. Yu.** Evaluation of Geometric Characteristics and Internal Structure of Atherosclerotic Plaques on the Walls of the Blood Vessels and their Phantoms using Intravascular Optical Coherence Tomography / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, S. G. Proskurin // *Proceedings of SPIE*. – 2021. – Vol. 11845. – Art. No. 118450O. – DOI: 10.1117/12.2590618.

358. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020664606. Оценка нестабильности и типа атеросклеротической бляшки на основе данных интраваскулярной оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. Г. Прокурин. – 16 ноября 2020 г.

359. **Stein, K.-P.** Aneurysm Architecture: First *in vivo* Imaging of Human Cerebral Aneurysms with Extravascular Optical Coherence Tomography / K.-P. Stein, B. Neyazi, I. E. Sandalcioglu // *Cerebrovascular Diseases*. – 2019. – Vol. 48. – Is. 1. – P. 26 – 31. – DOI: 10.1159/000502450.

360. **Comparing** Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Guidance for Percutaneous Coronary Intervention: Trends and Outcomes 2010-2019 / A. M. Balakrishna, M. Ismayl, R. W. Walters, A. Aboeata, R. M. Gowda, S. Vallabhajosyula, A. M. Goldsweig, K. Dahal // *Current Problems in Cardiology*. – 2022. – Vol. 47. – Is. 9. – Art. No. 101270. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101270.

361. **Kim, J.** Dual-coil Magnetomotive Optical Coherence Tomography for Contrast Enhancement in Liquids / J. Kim, A. Ahmad, S. A. Boppart // *Optics Express*. – 2013. – Vol. 21. – Is. 6. – P. 7139 – 7147. – DOI: 10.1364/OE.21.007139.

362. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020664605. Автоматизированная оценка пространственного положения и геометрии раскрытия потоконаправляющего стента на основе данных интраваскулярной оптической когерентной томографии / С. В. Фролов, М. С. Фролова, А. Ю. Потлов. – 16 ноября 2020 г.

363. **Clinical** Considerations and Recommendations for OCT-Guided Carotid Artery Stenting / G. Donato, E. Pasqui, G. Alba, G. Giannace, C. Panzano, A. Cappelli, C. Setacci, G. Palasciano // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2020. – Vol. 18. – Is. 4. – P. 219 – 229. – DOI: 10.1080/14779072.2020.1756777.

364. **Пат. 2768150** Российская Федерация, МПК А61В 6/03. Способ оценки факторов риска разрыва церебральной аневризмы после установки потоконаправляющего стента / С. В. Фролов, М. С. Фролова, А. Ю. Потлов ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ТГТУ» – № 2020141108 ; заявл. 14.12.2020 ; опубл. 23.03.2022, Бюл. № 9.

365. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2020664515. Количественная оценка целесообразности хирургических вмешательств по коррекции кровотока в церебральной артерии с установленным потоконаправляющим стентом / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов., С. В. Синдеев. – 13 ноября 2020 г.

366. **CFD** and MRI Studies of Hemodynamic Changes after Flow Diverter Implantation in a Patient-Specific Model of the Cerebral Artery / S. V. Frolov, S. V. Sindeev, J. S. Kirschke, P. Arnold, S. Prothmann, D. Liepsch, A. Balasso, A. Potlov, I. Larrabide, S. Kaczmarz // *Experiments in Fluids*. – 2018. – Vol. 59. – Art. No. 176. – DOI: 10.1007/s00348-018-2635-8.

367. **Compression** Elastography and Endoscopic Optical Coherence Tomography for Biomechanical Properties Evaluation of Cerebral Arteries Walls with Aneurysm and their Phantoms / S. V. Frolov, A. Yu. Potlov, T. A. Frolova, S. G. Proskurin // *AIP*

Conference Proceedings. – 2019. – Vol. 2140. – Art. No. 020020. – DOI: 10.1063/1.5121945.

368. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018612853. СППР врача при индивидуализированной оценке предоперационного состояния гемодинамики пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / С. В. Фролов, С. В. Синдеев, А. Ю. Потлов. – 1 марта 2018 г.

369. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018610105. Модель локальной гемодинамики конкретного пациента / С. В. Фролов, С. В. Синдеев, А. Ю. Потлов. – 9 января 2018 г.

370. **Свидетельство** о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2018611120. Индивидуализация математической модели локальной гемодинамики церебральной артерии под конкретного пациента с учетом индивидуальных биомеханических свойств стенки церебральной артерии / С. В. Фролов, С. В. Синдеев, А. Ю. Потлов. – 24 января 2018 г.

371. **Kubo, T.** Recent Advances in Intracoronary Imaging Techniques: Focus on Optical Coherence Tomography / T. Kubo, T. Akasaka // Expert Review of Medical Devices. – 2008. – Vol. 5. – Is. 6. – P. 691 – 697. – DOI: 10.1586/17434440.5.6.691.

372. **Optical** Coherence Elastography of Human Blood Vessel Walls and their Phantoms / S. Frolov, A. Potlov, S. Proskurin, T. Frolova // Proceedings of IEEE International Conference on Electrical Engineering and Photonics (EExPolytech), St. Petersburg (Russia), 2020. – Art. No. 9243950. – DOI: 10.1109/EExPolytech50912.2020.9243950.

373. **Finger-Mounted** Quantitative Micro-Elastography / R. W. Sanderson, A. Curatolo, P. Wijesinghe, L. Chin, B. F. Kennedy // Biomedical Optics Express. – 2019. – Vol. 10. – Is. 4. – P. 1760 – 1773. – DOI: 10.1364/BOE.10.001760.

374. **Leartprapun, N.** Recent Advances in Optical Elastography and Emerging Opportunities in the Basic Sciences and Translational Medicine / N. Leartprapun, S. G. Adie // Biomedical Optics Express. – 2023. – Vol. 14. – Is. 1. – P. 208 – 248. – DOI: 10.1364/BOE.468932.

375. **Automated** Classification of Coronary Plaque Calcification in OCT Pullbacks with 3D Deep Neural Networks / C. He, J. Wang, Y. Yin, Z. Li // *Journal of Biomedical Optics*. – 2020. – Vol. 25. – Is. 9. – Art. No. 095003. – DOI: 10.1117/1.JBO.25.9.095003.

376. **Муромцев, Д. Ю.** Методика проектирования базы знаний для активных экспертных систем / Д. Ю. Муромцев, В. В. Ермолаев, А. Ю. Коток // *Вопросы современной науки и практики. Университет им. В. И. Вернадского*. – 2014. – Том. 52. – Вып. S2. – С. 92 – 95.

377. **Синдеев, С. В.** Система поддержки принятия решений врача при оценке предоперационного состояния больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / С. В. Синдеев, С. В. Фролов, А. Ю. Потлов // *Вестник Тамбовского государственного технического университета*. – 2017. – Т. 23. – № 4. – С. 581 – 588. – DOI: 10.17277/vestnik.2017.04.pp.581-588.

378. **Потлов, А. Ю.** Принципы цифровой обработки сигналов при оптической когерентной эластографии мягких биологических тканей / А. Ю. Потлов // *Сборник трудов XXXVII Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы»*, Рязань, 2024. – С. 3 – 7.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патенты на изобретения и полезные модели

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
№ 2742917

Способ определения модуля сдвига для стенки кровеносного сосуда на основе интраваскулярной оптической когерентной томографии

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролов Сергей Владимирович (RU), Фролова Татьяна Анатольевна (RU)*

Заявка № 2019141019
Приоритет изобретения 12 декабря 2019 г.
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 11 февраля 2021 г.
Срок действия исключительного права на изобретение истекает 12 декабря 2039 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности



Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2763677

**СПОСОБ БЕСКОНТАКТНОГО ЦВЕТОВОГО
ДОПЛЕРОВСКОГО КАРТИРОВАНИЯ КРОВОТОКА В
СОСУДАХ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА И ЗРИТЕЛЬНОГО
НЕРВА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тамбовский государственный технический университет»
(ФГБОУ ВО «ТГТУ»)* (RU)

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролов Сергей
Владимирович (RU)*

Заявка № 2020143114

Приоритет изобретения 25 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 30 декабря 2021 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 25 декабря 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г. П. Ильев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 205369

**УСТРОЙСТВО ИНТРАВАСКУЛЯРНОГО ЗОНДА ДЛЯ
СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
РОТАЦИОННОЙ АТЕРЭКТОМИИ И ОПТИЧЕСКОЙ
КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролов Сергей Владимирович (RU), Фролова Татьяна Анатольевна (RU)*

Заявка № 2020141152

Приоритет полезной модели 14 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 12 июля 2021 г.

Срок действия исключительного права на полезную модель истекает 14 декабря 2030 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Изrael

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2767875

**СПОСОБ ОЦЕНКИ СТАБИЛЬНОСТИ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ
ПОСРЕДСТВОМ ИНТРАВАСКУЛЯРНОЙ
ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (ФГБОУ ВО «ТГТУ»)* (RU)

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Фролова Татьяна Анатольевна (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2020141141

Приоритет изобретения **14 декабря 2020 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **22 марта 2022 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **14 декабря 2040 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2759070

**Способ оценки внутренней структуры
атеросклеротических бляшек посредством
интраваскулярной оптической когерентной томографии**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тамбовский государственный технический
университет» (ФГБОУ ВО «ТГТУ»)* (RU)

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон
Юрьевич (RU)*

Заявка № 2020140848

Приоритет изобретения 11 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 09 ноября 2021 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 11 декабря 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2669732

Способ определения модуля продольной упругости стенки кровеносного сосуда на основе эндоскопической оптической когерентной томографии

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU), Синдеев Сергей Вячеславович (RU)*

Заявка № 2017143495

Приоритет изобретения 13 декабря 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 октября 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Исвлев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2691619

Способ определения коэффициента Пуассона для стенки кровеносного сосуда на основе эндоскопической оптической когерентной томографии

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролова Татьяна Анатольевна (RU)*

Заявка № 2018144095

Приоритет изобретения 13 декабря 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 14 июня 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев Г.П. Излиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2768150

**СПОСОБ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗРЫВА
ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ ПОСЛЕ
УСТАНОВКИ ПОТОКОНАПРАВЛЯЮЩЕГО СТЕНТА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (ФГБОУ ВО «ТГТУ»)* (RU)

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Фролова Мария Сергеевна (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2020141108

Приоритет изобретения 14 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 23 марта 2022 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 14 декабря 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2682459

**Способ формирования фантомов кровеносных сосудов для
эндоскопической оптической когерентной эластографии**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"*
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон
Юрьевич (RU), Проскурин Сергей Геннадьевич (RU), Синдеев
Сергей Вячеславович (RU)*

Заявка № 2017143499

Приоритет изобретения 13 декабря 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 19 марта 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев Г.П. Излиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 205368

**УСТРОЙСТВО ИНТРАВАСКУЛЯРНОГО ЗОНДА ДЛЯ
СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИЦЕЛЬНОЙ
БИОПСИИ И ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ
ТОМОГРАФИИ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (ФГБОУ ВО
«ТГТУ») (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Фролова Татьяна
Анатольевна (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2020141148

Приоритет полезной модели 14 декабря 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 12 июля 2021 г.

Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает 14 декабря 2030 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 196595

**Устройство спектроскопической оптической когерентной
томографии эндоскопическим зондом**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU),
Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2019141025

Приоритет полезной модели 12 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных

моделей Российской Федерации 06 марта 2020 г.

Срок действия исключительного права

на полезную модель истекает 12 декабря 2029 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 187692

**Устройство эндоскопической оптической когерентной
томографии с коррекцией волнового фронта**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU),
Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2018144097

Приоритет полезной модели 13 декабря 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 14 марта 2019 г.

Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает 13 декабря 2028 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 198741

**Устройство эндоскопического зонда для спектроскопической
оптической когерентной томографии**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU),
Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2019141026

Приоритет полезной модели 12 декабря 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 24 июля 2020 г.

Срок действия исключительного права

на полезную модель истекает 12 декабря 2029 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивашев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2692225

Способ ангиографии в эндоскопической оптической когерентной томографии

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролова Татьяна Анатольевна (RU)*

Заявка № 2018144093

Приоритет изобретения 13 декабря 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 июня 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2692220

**Способ цветового доплеровского картирования в
эндоскопической оптической когерентной томографии**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"*
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU),
Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2018144096

Приоритет изобретения 13 декабря 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 июня 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2038 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2636864

**СПОСОБ ВЫБОРА МОДЕЛИ СТЕНТА ДЛЯ ПРОЦЕДУРЫ
СТЕНТИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С
АНЕВРИЗМОЙ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Синдеев Сергей Вячеславович (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2015145079

Приоритет изобретения 20 октября 2015 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 ноября 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 20 октября 2035 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 187572

**Устройство для формирования пульсирующих потоков в
фантомах кровеносных сосудов**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"*
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU),
Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2018144094

Приоритет полезной модели 13 декабря 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 12 марта 2019 г.

Срок действия исключительного права

на полезную модель истекает 13 декабря 2028 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2679947

**Способ получения структурных изображений в
эндоскопической оптической когерентной томографии**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон
Юрьевич (RU), Проскурин Сергей Геннадьевич (RU), Синдеев
Сергей Вячеславович (RU)*

Заявка № 2017143491

Приоритет изобретения 13 декабря 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 14 февраля 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 декабря 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2636189

СПОСОБ ВЫБОРА ПОТОКОНАПРАВЛЯЮЩЕГО
СТЕНТА

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Синдеев Сергей Вячеславович (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2016112096

Приоритет изобретения 30 марта 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 21 ноября 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 30 марта 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 184084

**Устройство эндоскопического зонда для оптической
когерентной томографии**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Тамбовский государственный технический университет"
(ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон
Юрьевич (RU), Проскурин Сергей Геннадьевич (RU), Синдеев
Сергей Вячеславович (RU)*

Заявка № 2017143485

Приоритет полезной модели 13 декабря 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных
моделей Российской Федерации 15 октября 2018 г.

Срок действия исключительного права
на полезную модель истекает 13 декабря 2027 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 179037

Устройство эндоскопической оптической когерентной томографии

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный технический университет" (ФГБОУ ВО "ТГТУ") (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU), Проскурин Сергей Геннадьевич (RU), Синдеев Сергей Вячеславович (RU)*

Заявка № 2017143479

Приоритет полезной модели 13 декабря 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 25 апреля 2018 г.

Срок действия исключительного права

на полезную модель истекает 13 декабря 2027 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Основные свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации программы для ЭВМ
№ 2021664533

«Оптическая когерентная эластография мягких биологических тканей для нужд офтальмологии и дерматологии»

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (RU)*

Автор(ы): *Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № **2021663704**
Дата поступления **31 августа 2021 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **08 сентября 2021 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности



Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023686492

«Количественная оценка коэффициента внутреннего трения для биологических жидкостей и жидких лекарственных форм на основе оптической когерентной томографии»

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (RU).*

Автор(ы): *Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2023684438

Дата поступления 17 ноября 2023 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 06 декабря 2023 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023685025

«Количественная оценка профиля нелинейного деформирующего воздействия на анализируемый биологический объект и управление распределением механического напряжения под нагруженной областью»

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (RU)*

Автор(ы): *Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2023684396

Дата поступления 16 ноября 2023 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 22 ноября 2023 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2021664816

**«Количественная и качественная оценка
биомеханических свойств тканей человека посредством
оптической когерентной томографии»**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тамбовский государственный технический
университет» (RU)*

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролов Сергей
Владимирович (RU)*

Заявка № 2021663705

Дата поступления 31 августа 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 14 сентября 2021 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022683905

**«Построение топологического скелета для амплитудной
и фазовой составляющих интерференционного сигнала при
оптической когерентной томографии и эластографии»**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Савинова Кристина
Сергеевна (RU)*



Заявка № 2022682685

Дата поступления 23 ноября 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 08 декабря 2022 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022683161

**«Количественная оценка абсолютных смещений
анатомических структур биологической ткани по
контрольным точкам при оптической когерентной
эластографии»**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Савинова Кристина
Сергеевна (RU)*



Заявка № 2022682690

Дата поступления 23 ноября 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 01 декабря 2022 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2019666246

**«Построение цветowych эластограмм в интраваскулярной
оптической когерентной томографии»**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролов Сергей
Владимирович (RU), Фролова Татьяна Анатольевна (RU)*



Заявка № 2019665144

Дата поступления 26 ноября 2019 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 06 декабря 2019 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018610465

**«Построение цветowych эластограмм в эндоскопической
оптической когерентной томографии»**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU),
Потлов Антон Юрьевич (RU)*



Заявка № 2017661728

Дата поступления 14 ноября 2017 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 11 января 2018 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Изrael

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2020664767

**«Количественная оценка биомеханических свойств
атеросклеротических отложений в интраваскулярной
оптической когерентной томографии»**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Потлов Антон Юрьевич (RU), Фролов Сергей
Владимирович (RU), Прокурин Сергей Геннадьевич (RU)*

Заявка № 2020663563

Дата поступления 03 ноября 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 18 ноября 2020 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2020664605

«Автоматизированная оценка пространственного положения и геометрии раскрытия потоконаправляющего стента на основе данных интраваскулярной оптической когерентной томографии»

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Фролова Мария Сергеевна (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2020663600

Дата поступления 03 ноября 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 16 ноября 2020 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018612853

**«СПП врача при индивидуализированной оценке
предоперационного состояния гемодинамики пациентов с
острыми нарушениями мозгового кровообращения»**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU), Синдеев Сергей
Вячеславович (RU), Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № 2018610131

Дата поступления 12 января 2018 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 01 марта 2018 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ислюев Г.П. Ислюев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018665744

**Численное моделирование кровотока в биологических
тканях и его влияния на процесс формирования
ОКТ-изображения**

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский
государственный технический университет» (RU)*

Авторы: *Фролов Сергей Владимирович (RU),
Потлов Антон Юрьевич (RU)*

Заявка № **2018663726**

Дата поступления **30 ноября 2018 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **10 декабря 2018 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Ивлиев**



ПРИЛОЖЕНИЕ В

Документы о практическом использовании результатов диссертационного исследования



Акционерное общество
«ТУЛИНОВСКИЙ ПРИБОРОСТРОИТЕЛЬНЫЙ ЗАВОД

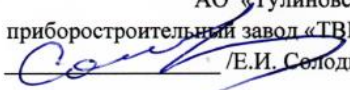
«Т В Е С»



ГОСТ Р ИСО 9001-2015

392511, Россия, Тамбовская область,
Тамбовский район,
с. Тулиновка, ул. Позднякова, 3
Тел. (4752) 617044, 713630, 712605
E-mail: info@tves.com.ru
<http://www.tves.com.ru>
ст. Бокино Юго-Восточн. ж.д., код
601507;
ст. Цна Юго-Восточн. ж.д., код
602209

ИНН 6820002711
КПП 682 001 001
Р/сч. 40702810161000101212
Кор./сч. 30101810800000000649
БИК 046850649 Тамбовское ОСБ
8594
г. Тамбов Код по ОКОНХ 14325
Код по ОКПО 00226454

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
АО «Тулинский
приборостроительный завод «ТВЕС»

/Е.И. Солодков/

АКТ

внедрения результатов докторской диссертации Потлова Антона Юрьевича

Настоящим актом подтверждается использование акционерным обществом «Тулинский приборостроительный завод «ТВЕС» следующих результатов, полученных Потловым А.Ю. в рамках подготовки диссертационной работы на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения»:

- ✓ Совокупность способов для количественной оценки биомеханических свойств (модуль Юнга, модуль сдвига и коэффициента Пуассона) исследуемых биологических тканей посредством оптической когерентной эластографии.
- ✓ Комплексный метод сканирования в оптической когерентной томографии сменными оптоволоконными зондами и его аппаратная реализация.
- ✓ Метод и полезная модель устройства для эндоскопической и интраваскулярной оптической когерентной томографии с высокоточным позиционированием сменного оптоволоконного зонда.
- ✓ Метод и полезная модель устройства для оценки деполяризующих свойств и параметров двулучепреломления исследуемых биологических объектов или их частей на основе оптической когерентной томографии

✓ Методы микрофлюидики, в том числе оценки вязкости крови и фармацевтических жидкостей на основе оптической когерентной томографии.

Основным направлением деятельности акционерного общества «Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС» является производство медицинской техники (код ОКВЭД 26.60. «Производство облучающего и электротерапевтического оборудования, применяемого в медицинских целях»). В связи, с этим особое внимание уделяется сотрудничеству с кафедрами и научными работниками профильной специальности, а также переходу к 6-му технологическому укладу.

Результаты диссертационного исследования Потлова А.Ю. расширяют возможности метода оптической когерентной томографии в частности, позволяют совмещать преимущества эндоскопии, низкокогерентной оптической визуализации и эластографии. Предложенные комплексные решения позволяют проводить не только высокоточную диагностику состояния органов зрения и кожных покровов, но также полостей и трактов организма человека (сердечно-сосудистая система, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и т.п.). Предложенные решения также пригодны для высокоточной оценки реологических свойств вязких сильно рассеивающих сред (кровь, многие фармацевтические жидкости). Опытное, в идеале серийное производство подобных высокотехнологичных медицинских диагностических систем соответствует долгосрочным целям развития акционерного общества «Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС».

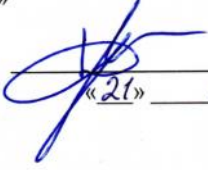
Переход к 6-му технологическому укладу применительно к производству медицинской техники акционерным обществом «Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС» означает использование разработанных Потловым А.Ю. технических решений для входного контроля качества закупаемых материалов (тонкопленочные покрытия, химические волокна, целлюлозно-бумажные материалы и т.п.) и комплектующих (микроэлектромеханические схемы, оптические компоненты, жидкокристаллические дисплеи и т.п.), промежуточного контроля результатов литья и 3D-печати, корпусирования интегральных схем, поверхностного монтажа электронных компонентов, а также выходного тестирования (прецизионные 3D-измерения, контроль внутренних поверхностей приборов без их разборки) готовых изделий медицинского назначения.

В целом, опытная эксплуатация предложенных научно-технических решений в сфере оптической когерентной томографии показала: повышение глубины когерентного зондирования до 2.5 мм; снижение уровня спекл-шумов >50%; принципиальную возможность использования эндоскопических и интраваскулярных зондов длиной свыше 1 м и диаметром дистальной части менее 2.7 мм.; наличие режима цветового доплеровского картирования потоков биологических и фармацевтических жидкостей в диапазоне 2-800 мм/с; наличие режима ангиографии кровеносных сосудов с диаметром внутреннего просвета

свыше 30 мкм; наличие режима компрессионной эластографии по модулю Юнга в диапазоне от 1 кПа до 7 МПа; наличие режима компрессионной эластографии по коэффициенту Пуассона в диапазоне от 0.06 до 0.94; наличие режима компрессионной эластографии по модулю сдвига в диапазоне от 0.3 кПа до 5 МПа; наличие режима поляризационной чувствительности, позволяющий отслеживать изменения пространственной ориентации оптической оси более чем на 1 градус.

Директор по развитию и подготовке производства
АО «Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС»



 /Д.Е. Солодков/
«21» 06 2022 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
«Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»
имени академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Тамбовский филиал

(Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России)

Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, тел. (4752) 55-98-16; факс 71-51-65; E-mail: mntk@mntk - tambov.ru ОГРН1027739714606
ОКПО 05200643 ИНН. 7713059497, ИНН/КПП 7713059497/ 682902001

08.07.2022 № *348*

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Тамбовского филиала
ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад.
С.Н. Федорова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
О.Л. Фабрикантов



08 июля 2022г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

докторской диссертации к.т.н., доцента кафедры «Биомедицинская техника» ФГБОУ ВО
«Тамбовский государственный технический университет» доцента
Потлова Антона Юрьевича в Тамбовском филиале ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс
«Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова»

Настоящим актом удостоверяется, что следующие результаты диссертационного исследования Потлова А.Ю. внедрены и используются Тамбовским филиалом ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»:

- 1) Программное обеспечение для цифровой пост-обработки интерференционных сигналов оптической когерентной томографии.
- 2) Программное обеспечение для моделирования биомеханических свойств переднего отрезка глаза.
- 3) Клинико-лабораторные способы изготовления фантомов оптических и механических свойств тканей глаза человека, а также гемодинамики в них.
- 4) Способ и устройство для формирования пульсирующих потоков кровенмитающей (в оптическом диапазоне длин волн) жидкости в вышеуказанных фантомах.

Диссертационное исследование Потлова А.Ю. посвящено развитию методов и технических средств для эластографии (качественного и количественного анализа

биомеханических свойств тканей) на основе оптической когерентной томографии. Предложенные научно-технические решения пригодны для практического использования в дерматологии (особенно диагностика меланом), гастроэнтерологии (диагностика язв, опухолей и т.п., причем с оценкой глубины инвазии), кардиологии (оценка правильности установки потоконаправляющего стента, оценка геометрии и состава атеросклеротических отложений, контроль над процедурой ротационной атерэктомии и т.п.). Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» в первую очередь интересуют офтальмологические применения предложенных решений. Поскольку многие заболевания влияют на структурную организацию и функции клеток человека, коллагеновых волокон и внеклеточного матрикса, эластограммы (картограммы локальных изменений в биомеханических свойствах) полезны для диагностики поражений тканей переднего отрезка глаза, в первую очередь роговицы, передней части склеры и хрусталика.

Сопутствующие результаты, такие как математические модели механических свойств биологических тканей (в том числе переднего отрезка глаза), способы изготовления анатомически корректных мультимодальных фантомов тканей глаза человека, кожных покровов, кровеносных сосудов (в том числе с атеросклеротическими бляшками) и технические средства для имитации процесса кровотока в них также востребованы на практике. Математические модели пригодны для проведения научных медицинских исследований, таких как изучение патологических процессов в тканях роговицы. Фантомы, имитирующие геометрию границ, оптические и механические свойства исследуемой ткани, а также устройство для формирования в этих фантомах пульсирующих потоков кровеимитирующей жидкости с заданным профилем скорости удобны для оценки технического состояния используемых Тамбовским филиалом ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» приборов для оптической диагностики и, к тому же, пригодны для практических занятий по отработке профессиональных навыков со студентами и молодыми специалистами.

Заведующий научным отделом
Тамбовского филиала ФГАУ «НМИЦ
«МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад.
С.Н. Федорова» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



/ Николашин С.И./
Ушаев 2022 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ
результатов диссертационной работы
Потлова Антона Юрьевича
на соискание ученой степени доктора технических наук

Настоящий акт подтверждает, что следующие результаты научных исследований и опытно-конструкторских работ, проводимых Потловым А.Ю. в рамках написания докторской диссертации по специальности 2.2.12 (05.11.17) «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» внедрены и практически используются обществом с ограниченной ответственностью «Биомедтех»:

I) Методы и технические средства для эластографии мягких биологических тканей на основе оптической когерентной томографии с использованием обусловленных физиологическими процессами и искусственно созданных деформирующих воздействий.

II) Методы и технические средства для повышения качества структурной и функциональной визуализации в оптической когерентной томографии посредством коррекции искажений волнового фронта, вызванных оптической системой глаза (офтальмологические приложения) или зонда (эндоскопические или интраваскулярные приложения).

III) Методы и технические средства для комплексных эндоскопических и интраваскулярных процедур, таких как прицельная биопсия под контролем оптической когерентной томографии, атерэктомия с учетом гемодинамики пораженного сосуда и внутреннего строения атеросклеротической бляшки.

IV) Модели патофизиологических процессов *in vitro* и *in silico*, в том числе тканемитирующие фантомы с анатомически корректной геометрией границ, оптическими и биомеханическими свойствами мягких биологических тканей; устройство для формирования потоков кровеемитирующей жидкости с заданными характеристиками движения в полостях в толще фантомов; математические модели оптических и биомеханических свойств мягких биологических тканей; математические модели локальной и глобальной гемодинамики; математические модели формирования интерференционных сигналов и построения изображений оптической когерентной томографии во временной и частотной областях.

Генеральный директор ООО «Биомедтех»,
кандидат технических наук, доцент



_____ А. Ю. Куликов
« 27 » _____ 04 _____ 20 22 г.

Исх. 515 от 11.08. 2022 г.392000, г. Тамбов,
ул. Московская, 19АРоссийская Федерация
г. ТамбовОбщество с ограниченной ответственностью
«Медтехника»тел./факс: +7 (475-2) 72-73-
51

email: i7128@bk.ru

<http://www.inbio-tech.com>

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор общества с
ограниченной ответственностью «Медтехника»
/ С.В. Прокураков/
_____ 2022 года

**АКТ**

*о практическом использовании результатов диссертационного исследования
Потлова Антона Юрьевича*

Настоящий акт подтверждает, что результаты диссертационной работы Потлова Антона Юрьевича на соискание ученой степени доктора технических наук внедрены и используются обществом с ограниченной ответственностью «Медтехника» при оценке и контроле технического состояния и функционирования медицинских изделий, а также при разработке оборудования и программного обеспечения для вышеуказанных процедур, в частности:

- способы формирования мультимодальных тканеимитирующих фантомов применяются для изготовления тестовых объектов с заданными оптическими, акустическими, механическими, гидродинамическими и геометрическими свойствами, которые в свою очередь необходимы для оценки технического состояния целого ряда систем для эластографии, оптической томографии, ангиографии и ультразвуковой диагностики;


- математические модели и программное обеспечение для имитации фотонного транспорта и сдвиговых деформаций в биологических тканях, а также системной гемодинамики и органной микроциркуляции используются для определения оптимальных значений пользовательских настроек соответствующих систем для томографии, ангиографии, доплерографии и эластографии;

- выявленные закономерности, связывающие изменения в оптических свойствах мягких биологических тканей с характеристиками компрессионного воздействия на них учитываются как тематические трактовки физических основ оптической оксиметрии при тестировании пульсоксиметрических устройств и датчиков для них;

- метод и программное обеспечение для косвенной оценки величины деформирующего воздействия, оказываемого пульсовой волной на заданный участок стенки кровеносного сосуда, на основе данных инвазивного мониторинга кровяного давления и скорости кровотока в

окрестности вышеуказанного участка используются при обучении персонала работе с перспективными медицинскими технологиями.

Главный инженер общества с
ограниченной ответственностью «Медтехника»

 / С.В. Жалнин/
« 11 » 05. 2022 года

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор ООО «Интертехмед»
Пундиков В.В. /
2022 года



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы Потлова Антона Юрьевича на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 2.2.12 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения»

Настоящий акт удостоверяет, что общество с ограниченной ответственностью «Интертехмед» использует с своей текущей деятельности следующие результаты диссертационного исследования Потлова А.Ю.:

1) Анатомически и физиологически корректные биомедицинские фантомы, способы их изготовления и устройства для формирования пульсирующих потоков кровеемитирующих жидкостей переменного состава в них.

2) Способы, алгоритмы и программное обеспечение для получения высококачественных структурных и функциональных изображений в оптической когерентной томографии.


3) Полезные модели устройств для компрессионной эластографии, эндоскопических и интраваскулярных исследований на основе оптической когерентной томографии в частотной области.

Касательно 1-го пункта, разработанные Потловым А.Ю. методы формирования мультимодальных фантомов геометрических, оптических и механических свойств мягких биологических тканей, а также методы и устройства для имитации кровотока в них позволяют изготавливать и в последующем использовать биомедицинские фантомы для контроля технического состояния оптических томографов и УЗИ-сканеров. Вышеуказанные фантомы отличаются высокой достоверностью физического моделирования реальных биомедицинских объектов или их отдельных частей, стабильностью имитируемых свойств во времени, а также относительной дешевизной.

По 2-му и 3-му пункту, целесообразно отметить следующее. Основной идеей диссертационного исследования Потлова А.Ю. является расширение диагностических возможностей оптической когерентной томографии посредством сочетания высококачественной структурной визуализации с получением высокоточных эластограмм, ангиограмм, цветовых доплеровских картограмм и пространственных распределений поляризационных свойств. Причем, вышеуказанные способы, алгоритмы и программные продукты эффективно работают не только в классических (дерматологические и

офтальмологические применения), но и в эндоскопических и интраваскулярных приложениях оптической когерентной томографии. В сочетании с авторскими полезными моделями устройств для оптической когерентной томографии в частотной области сменными эндоскопическими и интраваскулярными зондами (в том числе с функциями ротационной атерэктомии и прицельной биопсии) предложенные способы, алгоритмы и программные продукты создают научно-технический задел для мелкосерийного производства отечественных многофункциональных оптических томографов. Общество с ограниченной ответственностью «Интертехмед» использует предложенную методологию (2-й пункт), а также комбинацию вышеуказанных программных и аппаратных (2-й и 3-й пункты, соответственно) средств для решения задачи импортозамещения в области оптических биомедицинских диагностических систем с высокой степенью визуализации.

Главный инженер ООО «Интертехмед»

 / Севостьянов С.В. /
« 18 » 05 2022 года



ДОСТУПНАЯ ДИАГНОСТИКА

г. Тамбов, Ерофеевская, 22
т. 44-64-92; 55-97-09

Лиц. ЛО-68-01-001142 от 06.08.2018 г.

ИНН 6829099909
ОГРН 1146829002638
КПП 682901001
392009, Российская Федерация,
Тамбовская обл.,
г. Тамбов, улица Ерофеевская,
д.22, помещение № 2
admin@dd-tmb.ru
16 мая 2022 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы

Настоящим актом подтверждается практическое использование обществом с ограниченной ответственностью «Доступная Диагностика» следующих результатов, полученных Антоном Юрьевичем Потловым в рамках подготовки его докторской диссертации:

1. Методы, алгоритмы и программное обеспечение для обработки интерференционных сигналов оптической когерентной томографии.
2. Методы, алгоритмы и программное обеспечение для сегментации, классификации и идентификации анатомических структур на изображениях оптической когерентной томографии.
3. Способы и программные продукты для компрессионной эластографии на основе оптической когерентной томографии.

Разработанные Потловым А.Ю. методы, алгоритмы и программные продукты повышают диагностическую ценность метода оптической когерентной томографии посредством сочетания мультимодального подхода к сбору и предварительной обработке биомедицинских сигналов и данных с последующим их интеллектуальным анализом («Data Mining»). Для оценки биомеханических свойств исследуемых биологических тканей по максимуму используются относительно безвредные деформирующие воздействия, обусловленные физиологическими процессами (например, движением пульсовой волны). При этом оригинальный подход к сбору данных («Raw Data») заключается в синхронном детектировании интерференционного сигнала и косвенных параметров (в вышерассмотренном примере – кровяного давления и скорости кровотока), позволяющих оценить величину физиологического деформирующего воздействия. Искусственно созданные деформирующие воздействия на исследуемую мягкую биологическую ткань используются только в крайних случаях. Интеллектуальный анализ данных основан на передовых достижениях в области машинного зрения («Computer Vision»), например, операциях геометрического соответствия с учетом морфологических признаков, цветового анализа с учетом топографического рельефа, улучшенных версиях алгоритма «FREAK» («Fast Retina Keypoint») для работы с контрольными точками и т.п., что позволяет оценить степень структурных и функциональных изменений в исследуемой биологической ткани.

Таким образом, технические и методологические аспекты диссертационного исследования Потлова А.Ю. позволяют на практике добиться более высокой достоверности структурной и функциональной диагностики с использованием оптической когерентной томографии, снижения трудозатрат на расшифровку получаемых медицинских изображений и повышения точности постановки медицинских диагнозов, что в целом соответствует деловым принципам общества с ограниченной ответственностью «Доступная Диагностика».

Генеральный директор
ООО «Доступная диагностика»
кандидат технических наук



Суконкин Илья Александрович

16.05.2022 г.



Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тамбовский государственный технический университет»
(ФГБОУ ВО «ТГТУ»)

392000 Тамбов, ул. Советская, 106/5, помещение 2.
Телефон (4752) 63-10-19, факс (4752) 63-06-43, E-mail: tstu@tstu.ru
Лиц. № 2162 сер. 90Л01 №0009207 выдана Федеральной службой по
надзору в сфере образования и науки 26.05.2016,
ОГРН 1026801156557; ИНН 6831006362, ОКПО 02069289

№ 01.02.18/821/4
« 06 » 05 2022 г.
На № _____
« _____ » _____ 20 _____ г.



«УТВЕРЖДАЮ»
Первый проректор ФГБОУ ВО «ТГТУ»,
доктор педагогических наук, профессор
Н. В. Молоткова
05 2022 г.

СПРАВКА

об использовании результатов диссертационной работы

Выдана доценту (0.5 ставки) кафедры «Биомедицинская техника» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» Потлову Антону Юрьевичу для предоставления в диссертационный совет 24.2.375.03 (Д 212.211.04) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный радиотехнический университет им. В.Ф. Уткина».

Результаты диссертационной работы Потлова А.Ю. используются на кафедре «Биомедицинская техника» ФГБОУ ВО «ТГТУ» в процессе обучения бакалавров направления подготовки 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии» и магистров направления подготовки 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии», в частности при проведении: практических занятий по дисциплинам «Методы обработки биомедицинских сигналов и данных» (бакалавриат), «Управление в биотехнических и медицинских системах» (бакалавриат) и «Проблемы управления в биологических и медицинских системах» (магистратура); лабораторных работ по дисциплинам «Медицинские приборы, аппараты, системы и комплекс» (бакалавриат) и «Узлы и элементы биотехнических систем» (бакалавриат).

Следует отметить, что часть результатов диссертационного исследования Потлова А.Ю. дополнительно (в упрощенной форме) изложена им в мультимедийных обучающих электронных изданиях «Моделирование динамических процессов в биотехнических системах» (номер государственной регистрации обязательного экземпляра 0321804547, регистрирующий орган ФГУП НТИЦ «Информрегистр», дата регистрации: 24.01.2019 г.) и «Цифровая обработка изображений и системы технического зрения в биомедицинской технике» (номер государственной регистрации обязательного экземпляра 0322000005, регистрирующий орган ФГУП НТИЦ «Информрегистр», дата регистрации: 15.01.2020 г.) для студентов высших учебных заведений.

Директор института энергетики, приборостроения и
радиоэлектроники ФГБОУ ВО «ТГТУ»,
доктор технических наук, профессор

Т. И. Чернышова
« 06 » 05 2022 г.