

На правах рукописи

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Proskurin'.

ПРОСКУРИН СЕРГЕЙ ГЕННАДЬЕВИЧ

**МЕТОДЫ И ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДИАГНОСТИКИ
БИОМЕДИЦИНСКИХ ОБЪЕКТОВ НА ОСНОВЕ
ОПТИЧЕСКОЙ ТОМОГРАФИИ МАЛОКРАТНО И
МНОГОКРАТНО РАССЕЯННЫХ ФОТОНОВ**

Специальность 05.11.17 – Приборы, системы и изделия
медицинского назначения

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Тамбов – 2016

Работа выполнена на кафедре «Биомедицинская техника» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тамбовский государственный технический университет» (ФГБОУ ВО «ТГТУ»).

Научный консультант

Фролов Сергей Владимирович –
д-р техн. наук, профессор

Официальные
оппоненты:

Подмастерьев Константин Валентинович –
д-р техн. наук, профессор, заведующий
кафедрой «Приборостроение, метрология и
сертификация», ФГБОУ ВО «Орловский
государственный университет
им. И. С. Тургенева»

Старченко Ирина Борисовна –
д-р техн. наук, профессор, директор, Особое
конструкторское бюро «Ритм», профессор
кафедры «Электрогидроакустическая
и медицинская техника», ФГАОУ ВО
«Южный федеральный университет»

Зимняков Дмитрий Александрович –
д-р физ.-мат. наук, профессор, заведующий
кафедрой «Физика», ФГБОУ ВО
«Саратовский государственный технический
университет им. Гагарина Ю. А.»

Ведущая организация

ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский университет «Московский
институт электронной техники»

Защита диссертации состоится **20 декабря 2016 г. в 12 часов** на заседании диссертационного совета Д 212.211.04 в ФГБОУ ВО «Рязанский государственный радиотехнический университет» по адресу:

390005, г. Рязань, ул. Гагарина, д. 59/1, ауд. 235.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Рязанский государственный радиотехнический университет» и на сайте университета: <http://www.rsreu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.211.04
д-р техн. наук, доцент

Г. В. Овечкин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Современные методы биомедицинской диагностики отличаются большим разнообразием и эффективностью. Применение многих из них является доступным, неинвазивным и минимально инвазивным для биологических объектов, отдельных органов и организма в целом. Однако ряд современных методов, дающих очень хорошее разрешение: магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), рентгеновская диагностика различных типов и рентгеновская томография (КТ – компьютерная томография), нельзя отнести к доступным по цене, мобильным и, главное, полностью безвредным для биологических организмов.

В этой связи для определения свойств и структуры биомедицинских объектов последние десятилетия активно развиваются методы оптической диагностики – спектроскопии и томографии. В качестве источника оптического излучения используются импульсные (пико- и фемтосекундные) лазеры и высококогерентные ($\Delta\lambda = 0,1 \dots 1$ нм) непрерывные лазеры видимого и ближнего инфракрасного (ИК) диапазонов излучения. С появлением мощных, недорогих суперлюминисцентных диодов (СЛД), ввиду их стабильности и низкой когерентности излучения ($\Delta\lambda = 10 \dots 100$ нм), лазерные источники стали заменяться ими. Современные фотодетекторы тоже стали компактными, доступными и обеспечивают стабильность и чувствительность на уровне стандартных фотоэлектронных умножителей. Применение СЛД и фотодиодов в ряде случаев позволяет заменить дорогие, массивные фемтосекундные лазеры и стриккамеры более дешёвыми и мобильными системами.

Оптическую томографию делят на диффузионную (ДОТ – диффузионная оптическая томография) и низкокогерентную (ОКТ – оптическая когерентная томография). Стандартные принципы работы ДОТ аналогичны рентгеновской томографии, но коэффициент рассеяния фотонов ИК-излучения значительно выше, чем коэффициент рассеяния рентгеновских квантов. Это в десятки и сотни раз уменьшает разрешение ДОТ. ОКТ аналогична принципам ультразвукового исследования (УЗИ). Однако разрешение ОКТ в 100 – 500 раз выше, но и глубина зондирования в ОКТ в 100 – 500 раз меньше, чем в УЗИ. Это происходит в силу того, что длина ультразвуковой волны в 100 – 500 раз больше, чем длина волны оптического излучения. ОКТ позволяет получать структурные изображения биомедицинских объектов глубиной до нескольких миллиметров, но с разрешением в десятки, и даже единицы микрон. Важно, что и ДОТ и ОКТ не инвазивны, абсолютно безвредны и могут использоваться в качестве мобильной дешёвой прикроватной диагностики.

Степень разработанности темы. Значительный вклад в разработку основ оптической томографии внесли зарубежные исследователи: М. С. Паттерсон (*M. S. Patterson*), Б. Чанс (*B. Chance*), Б. Вилсон

(*B. Wilson*), М. Тамура (*M. Tamura*), Д. Делпи (*D. Delpy*), С. Арридж (*S. Arridge*), А. Ф. Ферхер (*A. F. Fercher*), Дж. Айзат (*J. Izatt*), Дж. Фужимото (*J. Fujimoto*) и др. Отдельными экспериментальными и теоретическими аспектами проблемы занимались отечественные учёные: С. А. Гончуков, Ю. М. Романовский, А. В. Приезжев, В. В. Тучин, Д. А. Зимняков, В. М. Геликонов, А. М. Сергеев, и др. Однако в их работах преимущественно были рассмотрены вопросы непосредственного перехода от УЗИ к ОКТ и от КТ к ДОТ. Изначально методы, используемые в УЗИ и КТ, были перенесены на оптический ИК-диапазон – ОКТ и ДОТ соответственно. Проблемы, которые возникают из-за диффузии и миграции фотонов в сильно рассеивающей среде (биологической ткани), решались, как правило, уменьшением временного окна зондирования и увеличением числовых апертур детектирующих систем.

Сегодня стандартными объектами диагностики и исследования ОКТ являются: сетчатка глаза человека и животных (ретинотомография), верхние слои слизистых оболочек и кожи. Зондирование обеспечивается на глубине 1...2 мм со стандартным аксиальным разрешением ~5...10 мкм. Такая диагностика позволяет визуализировать и различить здоровые и повреждённые слои биообъекта. А также показать структуру кровеносных сосудов, получить функциональную информацию о разнонаправленных движениях границ раздела коэффициентов преломления и потоках крови с точностью от 0,01 мкм/с до десятков мм/с. Объектами исследования диффузионной спектроскопии и ДОТ являются гематомы в голове новорождённого, неоднородности и злокачественные образования женской груди, поперечные сечения предплечья, кисти, пальцев человека.

Несмотря на тысячи работ в области оптической томографии в последнее десятилетие, изначально разработкой детектирования диффузионной компоненты – поздно пришедших фотонов (для ДОТ) и разделением групповой и фазовой скорости в ОКТ непосредственно не занимались. В частности, в работах М. С. Патерсона, Б. Чанса, Б. Вилсона описывался метод диффузионной оптической спектроскопии (ДОС) для определения коэффициентов рассеяния и поглощения биологических тканей, в котором используется основная часть диффузно прошедшего сигнала – рано пришедшие фотоны (I) и средняя часть (среднее время пролёта фотонов – II). В работах Б. Чанса и А. Йода для построения томографического изображения использовались только рано пришедшие фотоны как наименее рассеянные и больше похожие на рентгеновские кванты. В работах Д. Делпи и С. Арриджа применялась вторая часть диффузно прошедшего сигнала. В обоих случаях для построения томографического изображения, как и в КТ, использовалось преобразование Радона. Преимущественная глубина зондирования определялась расстоянием между детектором и приёмником, рассматривалась широкая, изогнутая область облучения в форме банана.

В ОКТ-системах также использовались либо линейно-сканирующие оптические линии задержки (ОЛЗ) – сканирующий интерферометр Майкельсона, либо автокорреляторы на основе углового сканирования в фурье-области дифракционной решётки. Эти методы получили название – исследование во временной области. Применение систем для выделения доплеровской компоненты от движущихся потоков биологических жидкостей в этих системах было весьма затруднено.

Математическое моделирование, преимущественно, проводилось методом статистических испытаний (метод Монте-Карло). Оно ограничивалось решением задач миграции фотонов во временную область в сильно рассеивающей среде и, как правило, исследованием широкой изогнутой области плотности фотонов, которые наиболее вероятно попадают в детектор. При этом исследуются наименее отклонённые от наиболее вероятной оси миграции фотоны. Альтернативная модель миграции волн (в частотной области не нашла широкого практического применения, в силу того, что один ультракороткий импульс (от пикосекунд до фемтосекунд) представляет собой стремящийся к бесконечности набор частот. Чтобы получить адекватные временному подходу результаты, необходимо перекрывать бесконечную частотную область, а это практически невозможно.

Таким образом, актуальной является проблема оптической низкокогерентной и импульсно-модуляционной диагностики при отражении и малократном рассеянии в ближнем ИК-диапазоне. До последнего времени не были разработаны методы и технические средства, позволяющие точно регистрировать многократного рассеянные, поздно пришедшие фотоны временной функции рассеяния точки (ВФРТ), несущие информацию обо всём биомедицинском объекте. При выборе числа источников и детекторов не была решена задача определения их необходимого количества. Обычно выбиралось более 4 источников и более 20 приёмников, что не является теоретически оправданным. Кроме того, при детектировании отражённой когерентной составляющей, традиционно выбиралась высокоапертурная оптика. Обоснованием этого является стремление максимально сфокусировать излучение низкокогерентного источника и получить более детализированную картину объекта. При таком подходе накладываются существенные ограничения на дистанционное сканирование, которое обычно осуществляется только в пределах малых амплитуд.

Цель и задачи работы. Целью диссертационной работы является разработка экспериментальных и теоретических методов экспресс детектирования неоднородностей, увеличения глубины когерентного зондирования (ГКЗ) и исследование потоков со сложной геометрией биомедицинских объектов при помощи методов ДОТ, ОКТ и доплеровской ОКТ на основе малократно и многократно рассеянных фотонов.

Для достижения этой цели в работе решаются следующие задачи:

1. Разработка детектирования многократно рассеянного ультракороткого ИК-импульса с большим динамическим диапазоном интенсивно-

сти в живых и модельных объектах с оптическими свойствами биологических тканей в норме и патологии.

2. Разработка методов регистрации и численной обработки диффузно прошедшего оптического импульса – временной функции рассеяния точки (ВФРТ), сравнение с результатами моделирования методом конечных элементов и конечных разностей.

3. Разработка метода регистрации отражённой и малократно рассеянной когерентной составляющей низкокогерентного непрерывного или импульсного источника.

4. Экспериментальное наблюдение спектра несущей частоты и доплеровских спектров в системах ОКТ с различными оптическими линиями задержки для улучшения качества структурного и функционального изображения.

5. Адаптация алгоритмов усреднения и сжатия данных для практических задач, обработки изображений оптической когерентной томографии при малократном обратном рассеянии на основе полученных экспериментальных данных.

Объектом исследования в работе являются методы измерения и обработки данных при исследовании биомедицинских объектов и гидродинамических фантомов для решения задач ДОТ, ОКТ и доплеровской ОКТ. Изготовленные фантомы с оптическими свойствами биомедицинских объектов и разработанные экспериментальные диагностические установки использовались для создания прототипов медицинских диагностических приборов.

Предметной областью исследования являются: оптическая неинвазивная и минимально инвазивная диагностика биомедицинских объектов для получения ценной биомедицинской информации в ближнем ИК-диапазоне; методы получения полного необходимого набора данных импульсно-модуляционной ДОТ; методы быстрого детектирования оптических неоднородностей головного мозга до решения обратной томографической задачи; способы теоретического описания и обработки интерференционного ОКТ-сигнала; способы увеличения ГКЗ и соотношения сигнал-шум; методы функциональной диагностики и получения доплеровских карт распределения разнонаправленных скоростей потоков биологических жидкостей.

Методология и методы исследования. Теоретическая часть диссертационной работы построена на базе численного моделирования, дифференциальных уравнений, линейной алгебры, теории спектрального анализа, теории фильтрации шумов, теории обработки сигналов и спектров, теории обнаружения сигналов и математической статистики. Экспериментальные исследования проводились на базе разработанных автором экспериментальных установок импульсно-модуляционной диффузионной оптической томографии, быстро сканирующей оптической когерентной

томографии, доплеровской лазерной микроскопии и доплеровской оптической когерентной томографии. Результаты исследований считывались и обрабатывались в программных средах LabVIEW, MathCAD, Matlab.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 05.11.17 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» (п. 1 и п. 2).

Научные положения, выносимые на защиту

1. Теоретические положения, доказывающее необходимость двухступенчатого детектирования ультракороткого ИК импульса, диффузно прошедшего через сильно рассеивающую среду.

2. Методика поэтапного детектирования ВФРТ, позволяющий получить абсолютные значения формы ВФРТ, включающий два основных этапа регистрации данных, отличающийся тем, что на первом этапе записывается непрерывное излучение с сохранением абсолютных значений интенсивности, на втором этапе записывается форма нормированных на единицу ВФРТ.

3. Алгоритм получения томографических данных при использовании многократно рассеянного ультракороткого светового импульса, включающий объединение двух наборов данных, отличающийся простой их обработки и позволяющий представить все ВФРТ в трёхмерном виде.

4. Методика оптической компенсации изменения несущей частоты (дисперсии) интерференционного сигнала, включающая обработку отражённых и малократно рассеянных фотонов, отличающаяся использованием для компенсации одного оптического элемента, позволяющая минимизировать дисперсию импульсного лазерного и непрерывного низкокогерентного оптического источника.

5. Способ детектирования и численной обработки малократно рассеянных фотонов, полученный за счёт изменения схемы сканирования, отличающийся уменьшением числовой апертуры оптики в плече образца и позволяющий достичь увеличения глубины когерентного зондирования (ГКЗ) в полтора раза.

6. Методы и алгоритмы расчёта кривых доплеровских спектров, отличающиеся аппроксимацией их верхних частей и позволяющие отделить их от паразитных сигналов и шумов без дополнительной фильтрации.

7. Метод увеличения глубины когерентного зондирования на 20...50%, отличающаяся применением малоуглового растрового сканирования с последующим усреднением, позволяющий визуализировать ногтевое ложе, слои кожи, подкожные кровеносные сосуды человека при внешнем механическом воздействии *in vivo*.

8. Метод, включающий детектирование интерференционного сигнала, отличающаяся регистрацией отражённой и малократно рассеянной

когерентной составляющей, позволяющий осуществить фильтрацию и сжатие ОКТ изображений одновременно.

Научная новизна результатов работы

1. Предложена методика многоступенчатого получения полного набора необходимых данных для задач импульсно-модуляционной ДОТ многократного рассеяния.

2. Впервые теоретически обоснована, на основе экспериментальных и численных методов продемонстрирована и подтверждена возможность и целесообразность детектирования многократно рассеянных, поздно пришедших фотонов (ППФ).

3. Предложена методология контроля, настройки и фильтрации несущей частоты гетеродинных оптических сигналов, позволяющая на 10...30 dB увеличить соотношение сигнал-шум и на 20...50% увеличить ГКЗ при диагностике биомедицинских объектов с использованием отражённых и малократно рассеянных фотонов.

4. Разработана и построена быстро сканирующая модифицированная оптическая линия задержки для ОКТ-диагностики биомедицинских объектов, на которой были продемонстрированы несущие частоты в области спектра 20...30 кГц для задач с использованием малократно рассеянных фотонов.

5. Разработаны и исследованы методы компенсации на 20...90% изменения несущей частоты (чирпа) интерференционного сигнала импульсного и непрерывного низкокогерентного оптического источника.

6. Разработаны и исследованы принципы расчёта аппроксимирующих кривых доплеровских спектров и спектров несущей частоты для задач восстановления структурного и функционального изображений биологических тканей. С использованием регистрации малократно рассеянных фотонов ГКЗ кожи, подкожных слоёв, подкожных кровеносных сосудов и ногтевого ложа человека *in vivo* увеличена до 1,7...1,8 мм.

7. Разработаны и исследованы принципы и методы изучения потоков со сложной геометрией на примере гидродинамических моделей капиллярного входа с коэффициентом сжатия 4:1. Для минимизации искажений структурного изображения в задачах значочувствительной доплеровской ОКТ предложено использовать наклонный капиллярный вход с углом наклона 8...12°.

8. Разработаны и получены алгоритмы фильтрации, усреднения и сжатия структурного ОКТ-изображения. При помощи отражённых и малократно рассеянных фотонов впервые получены структурные изображения подкожных кровеносных сосудов человека, диаметром ~1 мм на всю их глубину, получено структурное изображение крови размером 0,2...0,5 мм, движущейся со скоростью 1...2 мм/с *in vivo*.

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

В отличие от известных методов регистрации ВФРТ, предлагаемая методика двухэтапного подхода к получению временных зависимостей диффузно прошедшего импульса формирует полный необходимый набор данных для ДОТ. В отличие от регистрации рано пришедших фотонов, такой подход позволил регистрировать многократно рассеянные фотоны последней части ВФРТ (поздно пришедшие фотоны) с абсолютной синхронизацией по времени кривых полного набора данных ДОТ. В отличие от существующих методов регистрации скорости в ОКТ, предложена аналоговая и цифровая фильтрация сигнала для визуализации одной выбранной скорости – ОСВ-картирование знакопеременных потоков со сложной геометрий.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретически доказана и продемонстрирована на практике возможность синхронного детектирования многократно рассеянных фотонов последней части диффузно прошедшего ультракороткого импульса для задач ДОТ. Этот метод был практически реализован для оптической маммографической диагностики злокачественных опухолей (рака) молочной железы *in vivo*.

Получена сходимость кривых последней части диффузно прошедшего оптического импульса в параллельные линии (и одну плоскость) и в параллельные линии (плоскость с провалом) при наличии поглощающей неоднородности внутри сильно рассеивающих объектов, что необходимо для быстрой и непосредственной регистрации оптических неоднородностей до решения обратной задачи ДОТ.

По результатам диссертационной работы изданы учебные пособия для студентов вузов, обучающихся по направлению «Биотехнические системы и технологии».

Получены методы и алгоритмы обработки и сжатия зашумлённых структурных ОКТ-изображений в смысле минимизации спеклов и размера файлов с данными, а также максимизации отношения сигнал-шум для А-сканов (интерферограмма) и В-сканов (двумерное изображение).

Разработанные методики допускают быструю модификацию существующих прототипов и серийное производство новых приборов. Разработанные принципы используются в практических задачах ДОТ, ОКТ и доплеровской ОКТ в России и за рубежом.

Достоверность результатов обеспечена теоретическим обоснованием и экспериментальным подтверждением выдвинутых положений; проведением экспериментальных исследований с получением большого объёма данных на построенных автором прототипах приборов неинвазивной биомедицинской диагностики; систематической проверкой решения задач теории диффузии, теории оптимизации, численных методов; практической проверкой правильности теоретических выводов посредством моделирования методом конечных элементов в профессиональной среде Matlab; сравнением полученных результатов с результатами научных ра-

бот и теоретических моделей других авторов; сравнением полученных экспериментальных данных с известными теоретическими и экспериментальными методами исследования, опубликованных данных испытаний на модельных и биологических объектах.

Внедрение результатов работы. Предложенные методы получения, обработки и анализа оптической биомедицински значимой информации использованы в исследованиях, выполненных в Отделении биомеханики Инженерномеханической лаборатории (Наукоград Тцукуба, Япония), Кранфилдском университете (Великобритания), ОГБУЗ «Тамбовская офтальмологическая больница», ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова», ОАО «ТВЕС», ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный технический университет» в учебном процессе и в рамках Государственного задания № 12.849.2014/К на выполнение НИР, проектная часть (2014 – 2016 гг.), стипендий Президента и Правительства Российской Федерации 2012 – 2015 гг. Также использовались гранты правительства Японии и Великобритании (The Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) GR/R06816/02, GR/R52978/02), хозяйственные НИР Шеффилдского университета и Королевской клиники в Глостере (Великобритания).

Ряд теоретических положений и экспериментальных результатов диссертации отражены в курсах «Биофизические основы живых систем» и «Автоматизация обработки экспериментальных данных», читаемых в Тамбовском государственном техническом университете. Алгоритмы уменьшения шумов, усреднения и сжатия данных оптической томографии используются в лекционных курсах и задачах лабораторного практикума ФГБОУ ВО «ТГТУ».

Ряд экспериментальных результатов были подтверждены и используются в различных лабораториях. Применение двух акустооптических модуляторов в задачах ОКТ дало возможность усовершенствовать получение интерферограмм и В-сканов в спектральной ОКТ. Применение методов детектирования поздно пришедших фотонов впервые позволило получить изображения злокачественных опухолей оптическими методами *in vivo* (Миланский политехнический университет, Италия).

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы более тридцати раз докладывались и обсуждались на все-союзных и международных научно-технических конгрессах и конференциях в России, Венгрии, Японии, США, Великобритании, а именно: Симпозиумах SPIE, Общества оптических инженеров (Сан Хосе, США, 1992 – 1997, 2003 – 2005 гг.); ежегодной Международной конференции «Saratov Fall Meeting» (Саратов, 2003, 2007, 2010 – 2014 гг.); ежегодной Европейской конференции «Advanced Laser Technologies» (ALT, 2003, 2007, 2011, 2014 гг.); Всероссийской НТК «Биомедсистемы» (Рязань, 2012 – 2014 гг.); Всероссийских конференциях и семинарах ФГБОУ ВО

«ТГТУ» (Тамбов, 2006 – 2014 гг.); Азиатской конференции Международного офтальмологического общества ARVO (Йокогама, Япония, 2015 г.); НТК OCT for Non-Destructive Testing (Дрезден, Германия, 2015 г.). Приглашённые доклады по теме диссертации были сделаны автором в Рязанском государственном радиотехническом университете; Лозаннском политехническом университете (EPFL, Швейцария); Университете Упсалы (Швеция); Пенсильванском университете (UPENN, США); Кранфилдском университете (Великобритания).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано более 100 научных работ на русском и английском языках, в том числе одна монография, 18 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 40 зарубежных публикаций в изданиях, индексируемых Scopus или Web of Science, 4 патента РФ и 13 свидетельств о государственной регистрации программ.

Личный вклад автора. Результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и опубликованы в ряде работ без соавторов и в соавторстве с коллегами, аспирантами, студентами и научным консультантом. Разработка и построение экспериментальных установок, планирование и проведение экспериментов выполнены автором лично. Разработка математических методов и компьютерных алгоритмов реконструкции и обработки диагностических изображений биомедицинских объектов проводилась автором лично и совместно с аспирантами и студентами под руководством автора.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы из 282 наименований, приложений. Общий объём работы составляет 269 страниц основного текста, в том числе 7 таблиц и 113 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность темы исследований, формулируется цель и задачи работы, научная новизна, объясняется практическая значимость и обосновывается достоверность полученных результатов. Приводится структура диссертации и основные положения, выносимые на защиту.

Рентгеновское излучение является жёстким ионизирующим излучением и является опасным для живого организма. В силу квантовой природы взаимодействия, даже при малых дозах оно может вызвать мутации на генетическом уровне и привести к серьёзным заболеваниям. Магниторезонансная томография (МРТ) тоже имеет громоздкую аппаратуру и использует сильные магнитные поля. Вопрос влияния этих полей на живой организм до конца не изучен, однако в медицинской практике наложены существенные ограничения на силу магнитного поля (до 4 Тесла).

Инфракрасная спектроскопия и томография основаны на измерении спектров поглощения и рассеяния оптического излучения с длиной волны 700...1500 нм. Чаще используется окно 780...830 нм, около, так называемой изоспестической точки ($\lambda = 805$ нм), где поглощение артериальной и венозной крови одинаково. Оптические методы используют безвредные, неинвазивные, на порядок менее громоздкие и на два порядка менее дорогие методы диагностики. В перспективе предполагается довести размеры таких приборов до размеров портативного компьютера для реализации удобной портативной прикроватной диагностики.

Обычно используются два метода инфракрасной диффузионной спектроскопии и томографии: временной (импульсно-модуляционная томография) и частотный (частотно-модуляционная томография). Очевидно, что эти два подхода связаны преобразованием Фурье, однако на практике использование импульсного излучения даёт некоторые преимущества. Регистрация рассеянного ультракороткого оптического импульса эквивалентно детектированию излучения, модулированного в широкой полосе частот, теоретически от нуля до бесконечности. Если использовать ИК-импульс длиной 100 фс, то это эквивалентно частотам модуляции от 0 до 10^{13} Гц. Аппаратура для частотно-модуляционной томографии меньше и дешевле, но накопление и обработка сигнала занимает существенно больше времени.

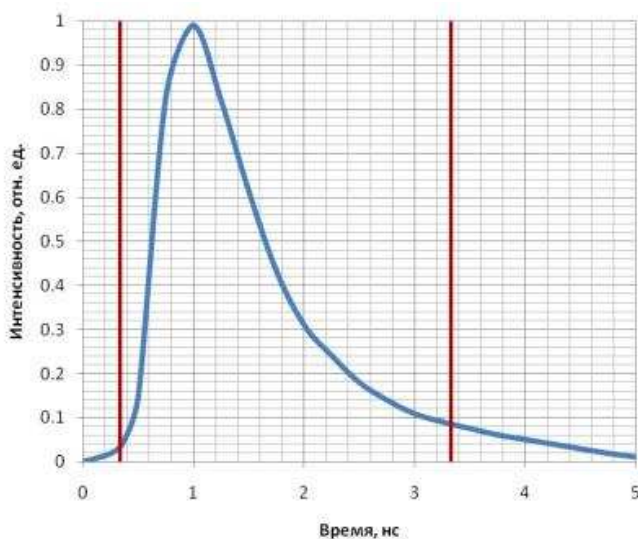


Рисунок 1 – Временная функция рассеяния точки (ВФРТ) – оптический импульс, диффузно прошедший через сильно рассеивающую среду

В **первой главе** приводятся модели миграции фотонов в сильно рассеивающих средах и живых тканях. Рассматривается физика распространения света, модели рассеяния, диффузного прохождения и отражения фотонов в различных структурах.

Первый и важный закон – это закон прямолинейности распространения света – между двумя точками свет распространяется вдоль прямой. Важным здесь оказывается понятие луча. Такой «наблюдаемый» луч оказывается прямолинейным и о его отражении и преломлении обычно идет речь при постановке экспериментов. Но свет имеет волновую природу и более строго лучом называется кривая, проведенная перпендикулярно касательным к фронтам волны в разных точках.

Одним из наиболее перспективных и хорошо зарекомендовавших себя методов является оптическая когерентная томография (ОКТ). Метод ОКТ позволяет восстановить изображение внутренней структуры биотканей. Полученные результаты интерпретируются в рамках возможного применения ОКТ для исследования сильно анизотропных рассеивающих сред, например, крови и кожи.

Одним из наиболее эффективных методов качественной и количественной оценки влияния кратностей рассеяния различных порядков на формирование детектируемого сигнала является метод статистического моделирования – метод Монте-Карло. Метод позволяет учесть структуру биоткани, параметры экспериментальной установки, размер и форму пучка падающего излучения, переотражение на границах раздела слоев среды различной формы, интерференционные эффекты и другие параметры.

При использовании импульсно-модуляционной томографии регистрируют зависимости от времени, диффузно прошедшего через рассеивающий объект ультракороткого импульса инфракрасного излучения $R'(\alpha, t)$ – временной функции рассеяния точки (ВФРТ) (рис. 1). Здесь α – угол между световодом источника и световодом детектора. Обычно обращают внимание на начальную часть кривой (I) – рано пришедшие фотоны или на среднюю часть (II) – вычисляют среднее время пролёта импульса, но можно использовать и последнюю часть временной зависимости диффузно прошедшего излучения (III) – поздно пришедшие фотоны (ППФ). Важно отметить, что поздно пришедшие фотоны практически не вносят вклад в вычисление среднего времени пролёта диффузно прошедшего импульса.

Во **второй главе** описываются методы диффузионной оптической томографии. Изучаются вопросы детектирования неоднородностей для задачи получения карты распределения поглощения и рассеяния мягких тканей. Рассматривается частотно-модуляционный подход, и в особенности, импульсно-модуляционный подход для описания диффузно прошедших фотонов в сильно рассеивающих объектах. Предлагается метод непо-

средственного детектирования и пространственной локализации поглощающих и рассеивающих неоднородностей, таких как киста, гематома, опухоль, уровень оксигенации, деоксигенации крови. Для задач диффузионной оптической томографии предлагается использовать поздно пришедшие фотоны кривой распределения диффузно прошедшего импульса через рассеивающий объект – временной функции рассеяния точки.

Диффузионная оптическая томография (ДОТ) в отдельных случаях может заменить рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) и методы ядерного магнитного резонанса (ЯМР), а в ряде случаев, может использоваться как дополняющий метод диагностики к указанным двум. КТ и ЯМР дают очень хорошее пространственное разрешение, но используют достаточно громоздкое и дорогое оборудование. Методы ДОТ существенно дешевле, мобильнее и дают информацию об оксигенации, деоксигенации крови и функциональном состоянии тканей.

В данной работе предлагается модель капли – движения импульса излучения с фиксированным исходным числом фотонов, который падает на объект около поверхности и диффундирует (расплывается) по нему с преимущественным движением к центру объекта. Такая модель рассматривается как единственная возможность описать экспериментально полученные автором оригинальные данные как для однородного, так и для неоднородного случаев. Эта модель представляет собой решение уравнение переноса излучения в диффузионном приближении:

$$\nabla \left(\frac{1}{3\mu_{tr}} \nabla U(r,t) - \mu_a U(r,t) \right) - \frac{1}{c} \frac{\partial U(r,t)}{\partial t} = - \frac{S_d(r,t)}{3\mu_{tr}}, \quad (1)$$

где $U(r,t)$ – диффузионная составляющая лучистой энергии; $\mu_{tr} = \mu_a + \mu'_s$ – транспортный коэффициент экстинкции, который есть сумма коэффициента поглощения и редуцированного коэффициента рассеяния – $\mu'_s = (1-g)\mu_s$; g – параметр анизотропии рассеяния; $S_d(r,t)$ – функция источника оптического излучения.

С другой стороны, согласно микроскопическому закону Бэра–Ламберта, ВФРТ, как решение уравнения (1), может быть представлена в виде мультипликативной функции: произведения независимо рассеивающей и независимо поглощающей компоненты:

$$R(t) = I_0(\mu'_s, t) \exp(-\mu_{ia}, c_n, t), \quad (2)$$

где I_0 – исходная интенсивность излучения, которая соответствует числу фотонов в одном импульсе; c_n – скорость света в среде с показателем преломления n ; индекс $i = 1, 2$ обозначает две рассеивающие среды с двумя разными показателями поглощения.

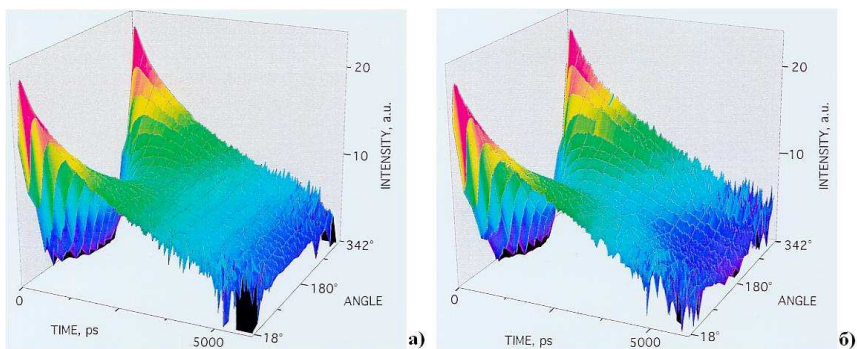


Рисунок 2 – Трехмерное представление временных зависимостей ВФРТ для различных случаев. Представлены результаты эксперимента, соответствующие и однородному случаю (плоскость) (а), и неоднородному, с поглощающей неоднородностью, расположенной около 180° (плоскость с провалом) (б)

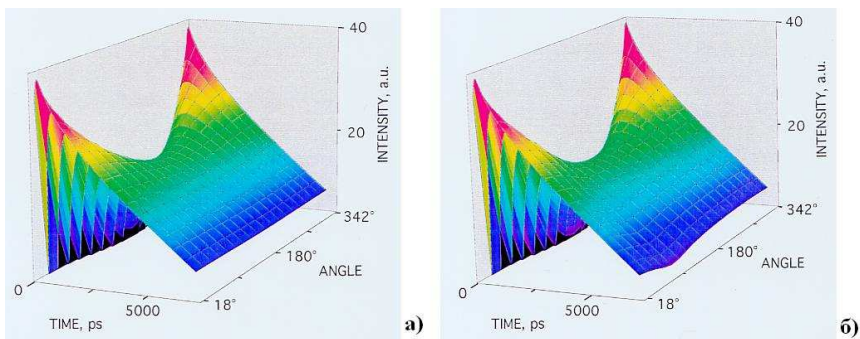


Рисунок 3 – Трехмерное представление временных зависимостей ВФРТ для различных случаев. Представлены результаты моделирования, соответствующие однородному случаю (плоскость) (а), и поглощающей неоднородности, расположенной около 90° (плоскость с провалом) (б)

В третьей главе рассматривается отражённая компонента низкокогерентного света в поверхностных слоях биомедицинских объектов – поверхность лукавицы (*Allium sepa*), кожа человека, ногтевая пластинка и ногтевое ложе человека. Оптическая когерентная томография (ОКТ) разработана на основе принципов ультразвуковой эхографии для исследования указанных объектов. Будучи аналогичной УЗИ, с инженерно-технической точки, ОКТ использует принципиально другую схему регистрации отражённого и обратно рассеянного оптического излучения.

Проведено сравнение УЗИ и ОКТ-систем. Пьезоэлектрические датчики УЗИ могут работать и как источники, и как приёмники ультразвука. В ОКТ в качестве источника излучения используется суперлюминисцентный непрерывный диод или импульсный лазер. В качестве приёмника излучения используются квадратичные фотодетекторы, включённые в балансную схему. Эти источник и детекторы обычно собираются на базе интерферометра Майкельсона, схема которого имеет опорное плечо и плечо образца. Такая схема принципиально отличается от схемы УЗИ прибора, что ведёт к отличиям в обработке интерферограмм (А-сканов) и построению структурного изображения (В-скан).

В ОКТ детектируется интерференционный сигнал на начальной и заключительной стадиях цикла сканирования оптической линии задержки интерферометра, обусловленный отражениями от слоёв биомедицинского объекта или фантома. Важнейшим параметром ОКТ-системы является разрешение по глубине, зависящее от ширины спектра источника. Использование дополнительных устройств позволяет расширить область применения ОКТ в клинической практике. Широкие диагностические возможности для ОКТ-систем есть в стоматологии, урологии, отоларингологии, гастроэнтерологии. Специфической областью ОКТ-диагностики, из-за малого рассеяния стала визуализация внутренней структуры глаза (роговица, хрусталик и сетчатка) человека и животных.

Успехи, достигнутые в использовании ОКТ для морфологического анализа биотканей, стимулировали дальнейшее развитие метода. В результате были разработаны некоторые модификации ОКТ с дополнительными функциональными возможностями: многоволновая, или спектрально-чувствительная ОКТ, поляризационно-чувствительная ОКТ, доплеровская ОКТ (ДОКТ).

Важным условием, определяющим качество формируемого структурного изображения, является выбор размера спекла, обеспечивающего минимальные искажения статистики флуктуации интенсивности при заданном пространственном разрешении, чувствительности и динамическом диапазоне. С использованием цветовой или яркостной кодировки изображения могут быть получены двумерные распределения (В-скан) уровня микроциркуляции крови в поверхностных слоях биотканей.

Информация, получаемая с помощью ОКТ, является прижизненной и отражает не только структуру, но и особенности функционального состояния тканей.

По сравнению с другими неинвазивными методами – ультразвуковым исследованием и конфокальной микроскопией – ОКТ-технология имеет ряд преимуществ: более глубокая проникающая способность, чем у конфокальной микроскопии, более высокое разрешение, чем в УЗИ. Вместе с тем разрешение ОКТ всё же ниже, чем у флуоресцентной лазерной микроскопии, позволяющей увидеть не только структурные образования, но и отдельные клетки, размер которых составляет приблизительно 5 мкм.

Структурные (*in vivo*, *ex vivo*) ОКТ-изображения и гистологический анализ дают сходную морфологическую информацию, другими словами, они соответствуют друг другу и их легко сравнивать.

Рассмотрена пространственная разрешающая способность (продольное и поперечное разрешение) и глубина когерентного зондирования (ГКЗ). Для того чтобы исключить влияние размеров объектов на оценку разрешающей способности, в качестве элементов принимаются точечные отражающие объекты. Несущая частота и её уширение при этом становятся очень большими и, следовательно, уменьшаются разрешение и глубина когерентного зондирования. Изменяя когерентность источника излучения, возможно добиться соответствия когерентного пакета пространственному разрешению в глубоких слоях биообъекта.

Более глубокие слои кожи возможно визуализировать только за счёт переходного квазидиффузионного когерентного режима регистрации фотонов. Уменьшение разрешения нижних слоёв в 3 – 5 раз по сравнению с верхними слоями соответствует наличию рассеяния излучения и перехода в промежуточный режим между когерентной и диффузионной томографией. Это и есть режим несколько раз рассеянных назад фотонов, которые всё ещё сохраняют когерентность с опорным плечом интерферометра ОКТ-системы.

Предложенные и реализованные усовершенствования важны с практической точки зрения, они позволяют уменьшить физические размеры быстро сканирующей ОЛЗ до $10 \times 3 \times 5 \text{ см}^3$ и использовать малошумящий низкокогерентный источник излучения, СЛД с малой мощностью до 0,4...0,5 милливатт. Применённое растровое усреднение в пределах одного пиксела двумерного структурного изображения уменьшает спекл-шумы и увеличивает соотношение С/Ш на 4...10 dB, что позволяет увеличить ГКЗ на 20...25% (рис. 4, 5).

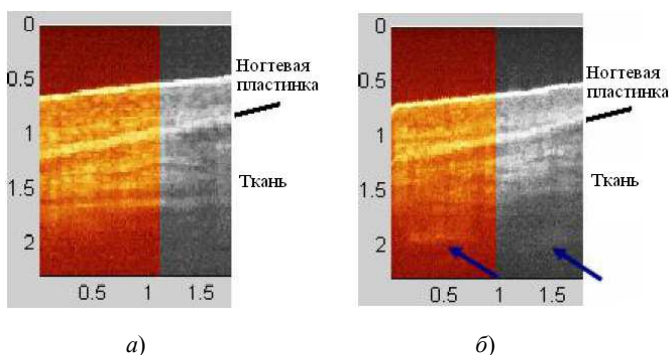


Рисунок 4 – ОКТ-изображения ногтевой пластинки человека до (а) и после (б) и после малоуглового растрового сканирования и усреднения.
Размер изображений $2 \times 2 \text{ мм}$

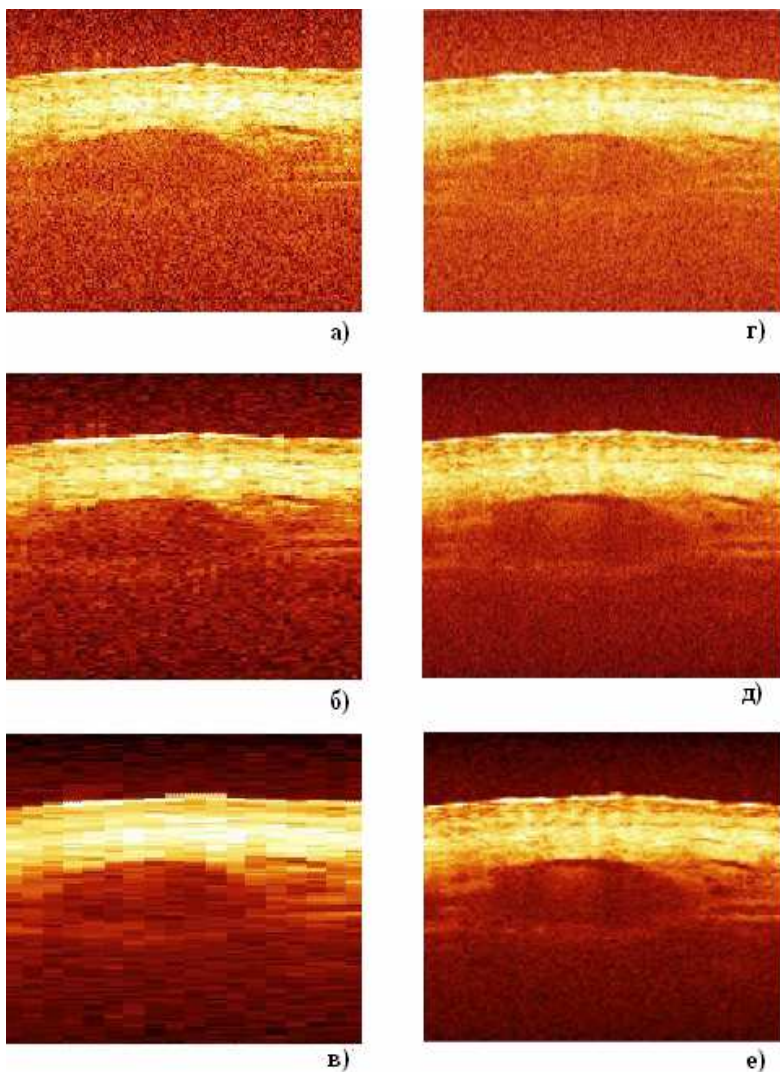


Рисунок 5 – ОКТ-изображения кожи и кровеносного сосуда пальца человека *in vivo* до усреднения (а, г) и после усреднения по трём (б, д) и десяти (в, е) соседним А-сканам.

Изображения слева (а – в) имеют 180 исходных вертикальных А-сканов, а изображения справа (г – е) – в пять раз больше, 900 А-сканов.

Стрелки указывают место, где структурное изображение крови контрастно проявляется только после усреднений.

Размер изображений 2х2 мм

Рисунки 6 и 7 показывают количественное изменение соотношения С/Ш в зависимости от числа усреднений. При линейном сканировании и усреднении соотношение С/Ш ведёт себя не регулярно (рис. 6). При растровом сканировании и усреднении соотношение С/Ш достигает наилучшего контраста при 4 – 6 усреднениях (рис. 7).

Представленный метод показал, что при растровом сканировании и усреднении соотношение С/Ш достигает насыщения даже при 60 усреднениях. Это же усреднение позволяет уменьшить компьютерный файл для хранения и передачи информации. Плавное насыщение кривой на рис. 6, 7 показывает, что при дальнейшем увеличении числа усреднений контраст изображения и глубина когерентного зондирования увеличиваться не будет. Дальнейшее усреднение также не ведёт и к уменьшению размера файла.

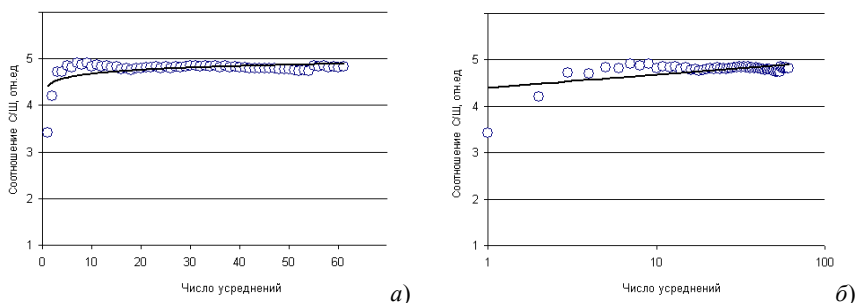


Рисунок 6 – Зависимость соотношения сигнал-шум от числа усреднений в случае линейного сканирования и усреднения. Линейная шкала (а), логарифмическая шкала (б)

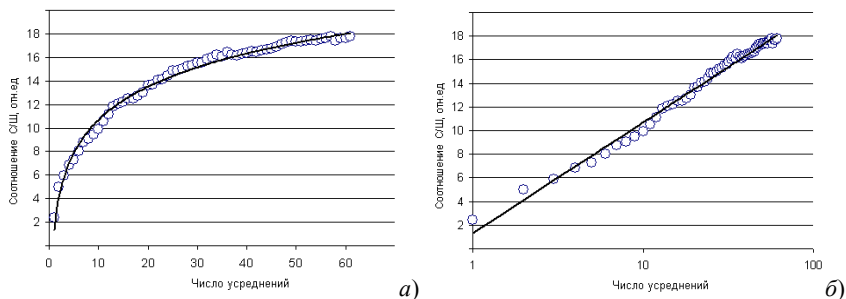


Рисунок 7 – Зависимость соотношения сигнал-шум от числа усреднений в случае растрового сканирования и усреднения. Линейная шкала (а), логарифмическая шкала (б)

В четвёртой главе рассматриваются методы оптической знаочувствительной доплеровской диагностики, решаются задачи измерения скорости в нестационарных знакопеременных потоках. Разрабатываются методы доплеровской ОКТ для целей измерения скорости кровотока в подкожных кровеносных сосудах и в сосудах сетчатки глаза человека и животных.

Доплеровская ОКТ является оригинальной модификацией ОКТ-системы. В отличие от оптической томографии с использованием анализа контраста спеклов при частично когерентном освещении или регистрации сдвига фазы А-скана, разработанный прототип доплеровского ОКТ-прибора использует регистрацию сдвига несущей частоты интерферограммы. Методы доплеровской ОКТ применяются для исследования двумерного картирования потока сильно рассеивающей жидкости в потоке со сложной геометрией. Тройники кровеносных сосудов тоже имеют сложную геометрию, но не являются осесимметричными.

Предложенный и реализованный для исследования таких потоков гидродинамический фантом – наклонный капиллярный вход (сходящийся поток) является удобной и легко реализуемой моделью потока со сложной геометрией (рис. 8, 9). Для того чтобы зарегистрировать доплеровский сдвиг несущей частоты и получить продольную компоненту скорости, необходимо наклонить ось фантома и измерять проекцию скорости на вертикальную ось. Наклонный капиллярный вход (рис. 9, б) был сделан для того, чтобы минимизировать искажения изображения около самого входа.

Сходящийся знакопеременный поток был исследован методами доплеровской ОКТ до и после капиллярного входа с разрешением $15 \times 15 \times 10$ мкм. Представлены структурные изображения фантома (рис. 9, а) и изображения одной выбранной скорости (ОСВ-картирование) (рис. 9, б). Множество различных профилей скорости были экспериментально получены до и после входа капиллярного входа (рис. 10, 11). Вогнутый, уплощённый, параболический и треугольный профили показаны на рис. 10. Они были получены после капиллярного входа, но до формирования ламинарного потока с параболическим профилем (рис. 11, б).

Знаочувствительный алгоритм цветового ОСВ-картирования разделяет исходные данные на две части, которые соответствуют положительному и отрицательному сдвигу несущей частоты. Независимое построение 2D структурного ОКТ-изображения и 2D ОСВ-изображений с цветовым кодированием позволяет представить их отдельно или с последующим комплексированием.

Обсуждается применение знаочувствительного метода исследования потоков к исследованию циркуляции и микроциркуляции крови. Потоки биологических жидкостей, таких как лимфа и кровь, реализуются в условиях сложной геометрии. Микроциркуляция крови как неньютоновской жидкости показывает отклонения от параболического профиля из-за ветвления сосудов и сложности сосудистой сети.

Циркуляция крови в сердце позвоночных на входе и выходе из желудочков и предсердий имеет асимметричные вихри, которые помогают закрывать сердечные клапаны. В результате анализа полученных структурных изображений одной заранее выбранной скорости (рис. 9) обосновывается предположение, что форма клапанов сердца эволюционировала под действием возникающих вихрей и вела к ассиметричной четырёхкамерной геометрии сердца ввиду того, что это энергетически выгодно с гидродинамической точки зрения.

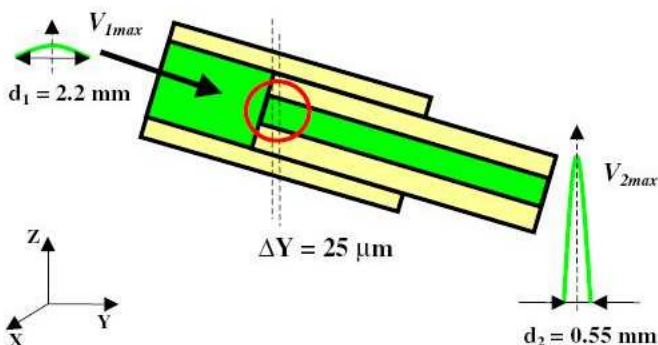
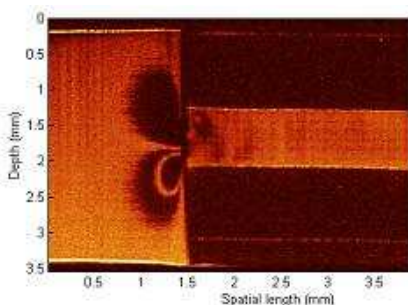
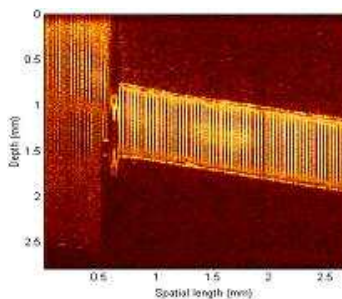


Рисунок 8 – Капиллярный вход – модель сходящегося потока со сложной геометрией, $d_1 = 2,2$ мм, $d_2 = 0,55$ мм – внутренние диаметры трубок. Внешний диаметр равен 4 мм. Аксиальное разрешение равно ОКТ-системе $\Delta z = 12$ мкм, поперечный шаг сканирования $\Delta Y = 25$ мкм



а)



б)

Рисунок 9 – Поперечные структурные изображения гидродинамического фантома (рис. 8) со сходящимся потоком со сложной геометрией. Аналоговый полосовой фильтр соответствует скорости ≈ 8 мм/с, углу наклона $\alpha = 9^\circ$. Считывание всех А-сканов даёт плавное изменение интенсивности (а); каждый следующего А-скана представляет полосатую картину (б)

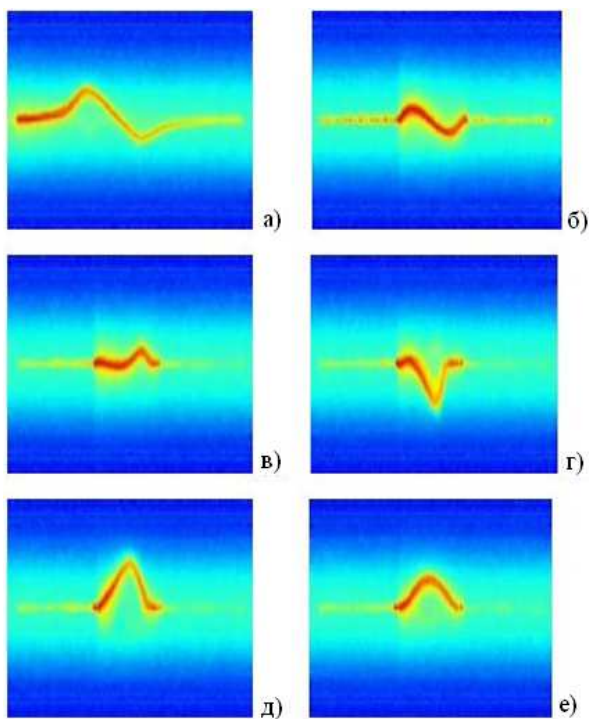


Рисунок 10 – Профили скорости, полученные в гидродинамическом фантоме с потоком со сложной геометрией (рис. 9) до капиллярного входа (а) и после него (б – е). Параболический профиль формируется после 1,5...2 мм после входа. Вертикальная ось показывает изменение частоты доплеровского сдвига примерно от -30 кГц до $+30$ кГц

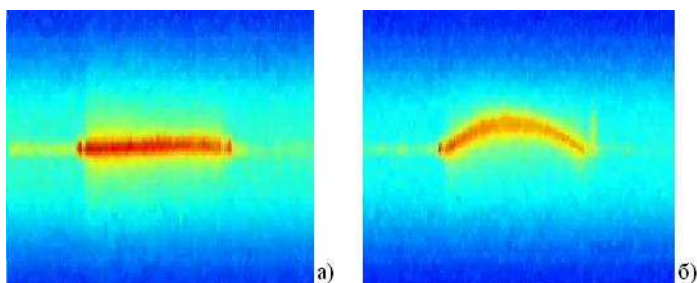


Рисунок 11 – Профили скорости, получаемые на расстоянии 1,5...2 мм от капиллярного входа. Прямая линия (а) соответствует перпендикулярному расположению фантома (рис. 9, а). Параболический профиль (б) соответствует наклонному расположению фантома (рис. 9, б)

Описана методика, в которой используется доплеровская оптическая когерентная томография для точной оценки скорости рассеянного потока жидкости без предварительного знания угла Допплера. Она основана на совместном использовании сдвига Допплера в интерференционном сигнале и уширения доплеровского спектра благодаря движению частиц через пучок света плеча образца.

Потоки со сложной геометрией существуют не только на уровне сантиметровой шкалы (доплеровская УЗИ), но и на уровне шкалы в несколько сотен микрон. Представленная симметричная гидродинамическая модель капиллярного входа сходящегося потока с соотношением диаметров 1:4 (рис. 8), и особенно, реализованная впервые модель наклонного капиллярного входа (рис. 9) позволяет применять низкокогерентные методы доплеровской ОКТ для ОСВ-картирования потоков со сложной геометрией.

Кроме низкокогерентных доплеровских спектров и различных профилей скорости, были получены и ОСВ-изображения при перпендикулярном и параллельном сканировании относительно оси гидродинамического фантома. Такой подход даёт исчерпывающую информацию о динамике потоков различных биологических жидкостей, суспензий эритроцитов и цельной крови.

Пятая глава посвящена практической значимости работы. Результаты теоретических и экспериментальных исследований диффузионной (рис. 12) и когерентной (рис. 13 – 15) оптической томографии, принципов построения, функциональных параметров, технических характеристик и программного обеспечения построения структурного и доплеровского изображений послужили основой для создания прототипов приборов для клинических испытаний.

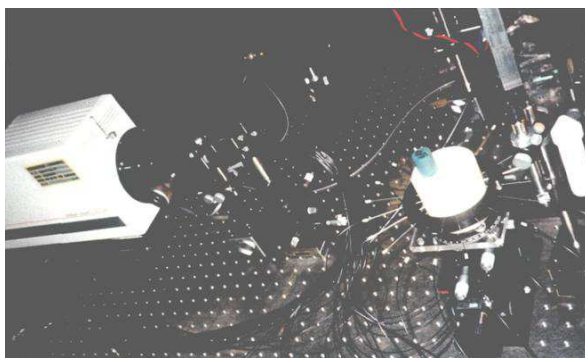


Рисунок 12 – Экспериментальная установка для диффузионной оптической томографии с разработанным (однородным–неоднородным) фантомом (справа) и пучком световодов вокруг него

Представлены результаты многолетней экспериментальной практической и теоретической работы по системному решению сложных и актуальных проблем разработки, производства и применения аппаратуры для оптической томографии и применения этих приборов для биомедицинской диагностики фантомов, исследованию потоков жидкостей и слоёв кожи человека *in vivo*.



Рисунок 13 – Прибор оптической когерентной томографии (кожный томограф) для исследования поверхностных слоёв кожи и слизистых человека

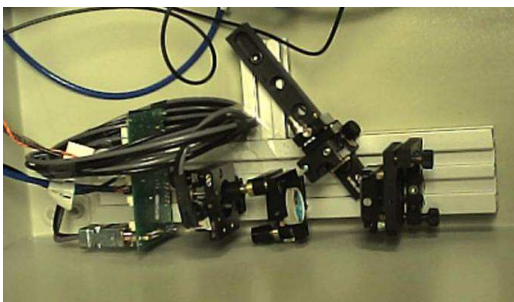


Рисунок 14 – Опорное плечо оптического когерентного томографа – модифицированная, быстросканирующая ОЛЗ, разработанная для использования двух длин волн одновременно (дифференциальная ОКТ)

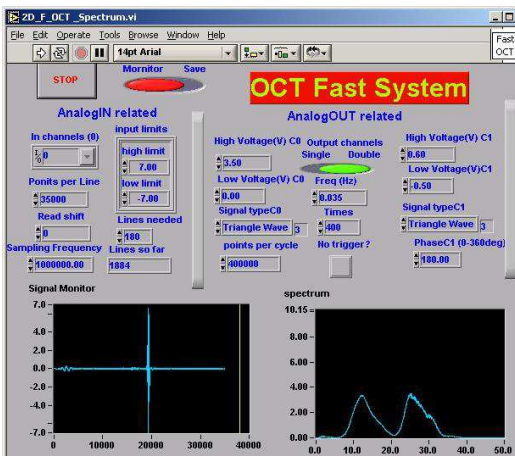


Рисунок 15 – Рабочее окно программы, выполненной в пакете LabVIEW, для онлайн-управления работой прототипа ОКТ-прибора, фурье-обработки А-скана (слева) и цифровой обработки спектра (справа) для одновременно используемых двух длин волн (1300 нм и 1500 нм) для зондирования биообъекта

Разработка методов, экспериментальных установок и приборов для оптической томографической диагностики потребовала решения ряда организационных проблем, связанных с координацией исследований, разработок и производства, клинического применения и технического обслуживания.

Главная практическая ценность проделанной работы заключается в создании технических средств оптической томографии для исследования ногтевого ложа, кожи, подкожных структур и кровеносных сосудов человека. Применение наклонного капиллярного входа в качестве модели асимметричного потока со сложной геометрией позволяет *in vitro* изучать сложные потоки, возникающие в сердце человека около сердечных клапанов.

Учитывая то, что оптические методики могут быть и, во многом, являются дешёвыми, портативными, безвредными инновационными технологиями, которые предлагают виды медицинской диагностики, в которых, прежде всего, нуждаются больные, которых нельзя транспортировать и пациенты, которым необходима регулярная, каждодневная или непрерывная диагностика. Эта научно-техническая задача имеет большое социальное значение. Исследованные и внедрённые прототипы оптических приборов и систем позволяют осуществлять неинвазивную и безвредную прикроватную диагностику.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

В диссертации решён ряд научно-технических и практических проблем разработки экспериментальных методов и принципов их реализации, теоретических и практических алгоритмов получения структурных и функциональных изображений биологических объектов на основе оригинальных методик регистрации данных, фильтрации шумов и сжатия данных оптической томографии, имеющих важное теоретическое и прикладное значение:

1. Предложен и реализован двухступенчатый метод детектирования рассеянного светового импульса в модельных объектах с оптическими свойствами органов человека в норме и патологии.
2. Предложен и исследован метод дискретной регистрации и числовой обработки ВФРТ, диффузно прошедшего через биомедицинский объект оптического импульса. Сравнение экспериментальных результатов с результатами моделирования достигает 10...15%.
3. Предложен и реализован новый способ создания фантомов для ДОТ, который позволил повысить точность измерений на один-два порядка, так как в нём меняются не сами фантомы, а только исследуемая неоднородность.

4. Теоретически обоснована и экспериментально продемонстрирована возможность и важность детектирования поздно пришедших фотонов (ППФ) ВФРТ для задач диффузионной оптической томографии.

5. Предложен и исследован на однородных и неоднородных объектах зависящий от времени индекс неоднородности $HI(t)$. Получено хорошее (до 8...15%) соответствие экспериментально полученного $HI(t)$ с теоретически рассчитанным.

6. Разработан метод регистрации отражённой и слабोरассеянной когерентной составляющей низкокогерентного непрерывного и импульсного источника.

7. Предложена и реализована модифицированная, быстросканирующая линии задержки (RSOD). С её помощью удалось сдвинуть несущую частоту сканирующего интерферометра Майкельсона ОКТ-системы в область низких частот спектра – 20...30 кГц, что позволило увеличить соотношение сигнал-шум на 10...30 dB.

8. Проведена адаптация разработанных принципов быстросканирующей ОЛЗ для практических задач, уменьшения чирпа на 80...95% и обработки изображений оптической когерентной томографии на основе полученных экспериментальных данных.

9. Разработаны и исследованы методики компенсации изменения несущей частоты и линеаризации интерференционного сигнала при использовании импульсного и непрерывного низкокогерентного оптического источника.

10. Разработаны и исследованы принципы расчёта аппроксимирующих кривых доплеровских спектров и спектров несущей частоты для задач восстановления структурного и функционального изображения биологических тканей.

11. Предложен и реализован новый гидродинамический фантом – наклонный капиллярный вход с коэффициентом сжатия 4:1 – для исследования разнонаправленных потоков со сложной геометрией. Угол наклона 8...12 градусов позволяет минимизировать искажения структурного изображения и визуализировать разнонаправленные потоки со сложной геометрией в задачах доплеровской ОКТ.

12. Разработан и реализован прототип ОКТ-прибора для изучения разнонаправленных потоков со сложной геометрией на примере гидродинамических моделей капиллярного входа.

13. Предложена и реализована аналоговая и цифровая фильтрация ДОКТ-данных для визуализации одной, заранее выбранной скорости (ОСВ-картирование) знакопеременных потоков со сложной геометрией.

14. Исследована и внедрена методика увеличения глубины когерентного зондирования на 20...50% при исследовании ногтевого ложа, кожи, подкожных кровеносных сосудов и фасции человека *in vivo* с использованием оптического просветления и без него.

15. Разработаны и реализованы прототипы ОКТ-прибора с увеличенной до 1,7...1,8 мм глубиной когерентного зондирования кожи и подкожных сосудов человека *in vivo*.

16. Впервые получены структурные изображения подкожных кровеносных сосудов на всю их глубину (диаметром ~1 мм), получен структурный сигнал размером 0,2...0,5 мм от крови внутри сосуда *in vivo*. Экспериментально продемонстрирована динамика изменения формы сосуда человека при внешнем механическом воздействии *in vivo*.

17. Предложены и реализованы алгоритмы фильтрации, усреднения и сжатия файлов (в 2–3 раза) структурного изображения оптической когерентной томографии. Показана их эффективность на примере полученных исходных данных оцифрованных интерферрограмм разработанных и внедрённых ОКТ-систем.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии

1. Фролов, С. В. Оптическая томография и индивидуализированное высокоточное моделирование биомедицинских объектов [Электронный ресурс, мультимедиа] : монография / С. В. Фролов, А. Ю. Потлов, С. В. Синдеев, С. Г. **Проскурин**. – Тамбов : Изд-во ФГБОУ ВПО «ТГТУ», 2016. – 153 с. – 1 электрон. опт. Диск (CD-ROM)

Публикации в изданиях из перечня ВАК

2. **Проскурин, С. Г.** Закономерности диффузионной миграции фотонов в сильно рассеивающих средах с оптическими свойствами биологических тканей / С. Г. Проскурин, А. Ю. Потлов, С. В. Фролов // Квантовая электроника. – 2015. – Т. 45, № 6. – С. 540 – 546.

3. **Проскурин, С. Г.** Время-разрешённая диффузионная оптическая томография биологических тканей на основе поздно пришедших фотонов / С. Г. Проскурин, А. Ю. Потлов, С. В. Фролов // Вестник Рязанского государственного радиотехнического университета. – 2014. – Т. 49, № 3. – С. 41 – 45.

4. Галеб, К. И. С. Уменьшение спекл-шумов при построении структурного ОКТ изображения / К. И. С. Галеб, С. Г. **Проскурин** // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 479 – 483.

5. **Проскурин, С. Г.** Спектральный анализ автоколебательной подвижности в изолированном тяжёлом плазмодии *Physarum polycephalum* / С. Г. Проскурин, Т. И. Авсиевич // Биофизика. – 2014. – Т. 59, № 6. – С. 1143 – 1150.

6. Потлов, А. Ю. Трёхмерное представление поздно пришедших фотонов для детектирования неоднородностей в диффузионной оптической

томографии / А. Ю. Потлов, **С. Г. Проскурин**, С. В. Фролов // Квантовая электроника. – 2014. – Т. 2, № 44. – С. 174 – 181.

7. **Проскурин, С. Г.** Допплеровское картирование знакопеременного потока со сложной геометрией при помощи оптической когерентной томографии / С. Г. Проскурин, А. Ю. Потлов, С. В. Фролов // Квантовая электроника. – 2014. – Т. 1, № 44. – С. 54 – 58.

8. Потлов, А. Ю. Регистрация неоднородностей в сильно рассеивающих средах без решения обратной задачи / А. Ю. Потлов, К. И. С. Галёб, **С. Г. Проскурин** // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 5, № 10. – С. 1019 – 1022.

9. Потлов, А. Ю. Алгоритм цветового доплеровского картирования направлений потоков биологических жидкостей в оптической когерентной томографии / А. Ю. Потлов, **С. Г. Проскурин** // Научно-технические ведомости СПбГПУ, 2013. – Т. 176, № 4. – С. 71 – 78.

10. **Проскурин, С. Г.** Детектирование поглощающей неоднородности в биологическом объекте при регистрации рассеянных фотонов / С. Г. Проскурин, С. В. Фролов, А. Ю. Потлов // Медицинская техника. – 2012. – № 6. – С. 1 – 5.

11. **Проскурин, С. Г.** Детектирование поглощающей неоднородности биологических тканей в диффузионной оптической томографии на основе поздно пришедших фотонов / С. Г. Проскурин, С. В. Фролов, А. Ю. Потлов // Журнал радиоэлектроники: электронный журнал. – 2012. – № 9. – С. 1 – 13.

12. **Проскурин, С. Г.** Построение структурного изображения биологического объекта с использованием растрового усреднения в оптической когерентной томографии / С. Г. Проскурин, А. Ю. Потлов, К. И. С. Галёб, С. Н. Абдулкарим // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2012. – № 9. – С. 129 – 134.

13. **Проскурин, С. Г.** Визуализация кровеносных сосудов при помощи оптической когерентной томографии / С. Г. Проскурин, С. В. Фролов // Медицинская техника. – 2012. – № 3. – С. 9 – 14.

14. **Проскурин, С. Г.** Детектирование поглощающей неоднородности в диффузионной оптической томографии / С. Г. Проскурин, А. Ю. Потлов, С. В. Фролов, В. Ю. Ошурков // Вестник ТГУ. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 212 – 215.

15. **Проскурин, С. Г.** Растровое сканирование и усреднение для уменьшения влияния спеклов в оптической когерентной томографии / С. Г. Проскурин // Квантовая электроника. – 2012. – Т. 42, № 6. – С. 495 – 499.

16. **Проскурин, С. Г.** Использование поздно пришедших фотонов для диффузионной оптической томографии биологических объектов / С. Г. Проскурин // Квантовая электроника. – 2011. – Т. 5, № 41. – С. 402 – 406.

17. **Проскурин, С. Г.** Визуализация подкожных кровеносных сосудов человека посредством увеличения глубины когерентного зондирования / С. Г. Проскурин, Р. К. Ванг // Квантовая электроника. – 2004. – Т. 34, № 12. – С. 1157 – 1162.

18. Левенко, Б. А. Исследование скоростей потока крови в сердечно-сосудистой системе эмбрионов рыбы используя лазерный доплеровский микроскоп / Б. А. Левенко, А. В. Приезжев, **С. Г. Проскурин** // Вестник Московского Университета, серия Биология. – 1992. – Т. 47, № 3. – С. 25 – 29.

19. Кудинов, И. А., Экспериментальное и теоретическое исследование изменения частоты на примере ТЕА СО₂ лазера с кольцевым резонатором и стимулированным излучением / И. А. Кудинов, В. Т. Платоненко, **С. Г. Проскурин**, Ю. Ю. Путивский // Квантовая электроника. – 1989. – Т. 19, № 12. – С. 1573 – 1579.

Публикации в изданиях из перечня Web of Science и Scopus:

20. Potlov, A. Yu. Forward Problem of Time-Resolved Diffuse Optical Tomography Considering Biological Tissue Deformation / A. Yu. Potlov, T. I. Avsievich, S. V. Frolov, **S. G. Proskurin** // Chapter 5 in ‘Computational Biomechanics for Medicine’, G. Joldes, B. Doyle, A. Wittek, P. M. F. Nielsen, K. Miller Eds. – 2016 – 150 p. ISBN-13: 9783319283272

21. Avsievich, T. I. Characterization of Endoplasmic Streaming in Physarum Polycephalum using Direction Sensitive Laser Doppler Microscopy / T. I. Avsievich, S. V. Frolov, **S. G. Proskurin** // Optical and Quantum Electronics. – 2016. – V. 48, № 102. – P. 1 – 10.

22. Potlov, A. Yu. Inhomogeneity Localization in Diffuse Optical Tomography Using Late Arriving Photons / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, **S. G. Proskurin** // Optics and Spectroscopy. – 2016. – V. 120, № 1. – P. 9 – 19.

23. Avsievich, T. I. Spectral Characteristics of Shuttle Self-oscillating Endoplasmic Motility in Slime Mold Plasmodium / T. I. Avsievich, S. V. Frolov, **S. G. Proskurin** // Optics and Spectroscopy. – 2016. – V. 120, № 1. – P. 70 – 75.

24. **Proskurin, S. G.** One Specific Velocity Color Mapping Using Optical Coherence Tomography / S. G. Proskurin, A. Yu. Potlov, S. V. Frolov // Journal of Biomedical Optics. – 2015. – V. 20, № 5. – P. 0510341 – 0510346.

25. Potlov, A. Yu. Movement of the Photon Density Normalized Maximum in Homogeneous and Inhomogeneous Media with Tissue-like Optical Properties / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, **S. G. Proskurin** // Laser Physics. – 2015. – V. 25, № 3. – P. 0356011 – 0356015.

26. Potlov, A. Yu. Inhomogeneity Detection in Diffuse Optical Imaging using Conformal Mapping / A. Yu. Potlov, S. V. Frolov, **S. G. Proskurin** // Proc. of SPIE. – 2015. – V. 9448. – P. 9448051 – 9448058.

27. **Frolov, S. V.** Model Studies of Blood flow in Basilar Artery with 3D Laser Doppler Anemometer / S. V. Frolov, S. V. Sindeev, D. Liepsch, A. Balasso, S. G. Proskurin, A. Yu. Potlov // Proc. of SPIE. – 2015. – V. 9448. – P. 9448081 – 9448086.

28. Avsievich, T. I. Endoplasmic Motility Spectral Characteristics in Plasmodium of Physarum Polycephalum / T. I. Avsievich, K. E. S. Ghaleb, S. V. Frolov, **S. G. Proskurin** // Proc. of SPIE. – 2015. – V. 9448. – P. 94480H1 – 94480H7.

29. Bonesi, M. Imaging of Subcutaneous Blood Vessels and Flow Velocity Profiles by Optical Coherence Tomography / M. Bonesi, **S. G. Proskurin**, I. V. Meglinski // Laser Physics. – 2010. – V. 20, № 4. – P. 891 – 899.

30. **Proskurin, S. G.** Optical Coherence Tomography Imaging Depth Enhancement by Superficial Skin Optical Clearing / S. G. Proskurin, I. V. Meglinski // Laser Physics Letters. – 2007. – V. 4, № 11. – P. 824 – 826.

31. **Proskurin, S. G.** Doppler Optical Coherence Imaging of Converging Flow / S. G. Proskurin, Y. He, R. K. Wang // Physics in Medicine and Biology. – 2004. – V. 49, № 7. – P. 1265 – 1276.

32. **Proskurin, S. G.** Imaging of Non-parabolic Velocity Profiles in Converging Flow with Optical Coherence Tomography / S. G. Proskurin, I. A. Sokolova, R. K. Wang // Physics in Medicine and Biology. – 2003. – V. 48, № 17. – P. 2907 – 2918.

33. **Proskurin, S. G.** Determination of Flow-velocity Vector Based on Doppler Shift and Spectrum Broadening with Optical Coherence Tomography / S. G. Proskurin, Y. He, R. K. Wang // Optics Letters. – 2003. – V. 28, № 14. – P. 1227 – 1229.

34. Jones, M. R. Application of the Zooming Method in Near Infrared Imaging / M. R. Jones, **S. G. Proskurin**, Y. Yamada, Y. Tanikawa // Physics in Medicine and Biology. – 1997. – V. 42. – P. 1993 – 2009.

35. Sokolova, I. A. Can Blood Flow Properties Have Pronounced Influence on Microvessel Resistance? / I. A. Sokolova, A. A. Shahnazarov, M. I. Timkina, M. S. Polyakova, **S. G. Proskurin**, A. V. Priezzhev // Biorheology. – 1995. – V. 32. – P. 286.

36. **Proskurin, S. G.** Absorption Coefficient Measurements of Strongly Scattering Media Using Time-resolved Transmittance of a Short pulse in NIR Wavelength Range / S. G. Proskurin, Y. Yamada, Y. Takahashi // Optical Review. – 1995. – V. 2, № 4. – P. 292 – 297.

37. Firsov, N. N. Laser Scattering Studies of Structural and Dynamic Colloidal Properties of Protoplasm and Blood / N. N. Firsov, N. B. Lapteva, B. A. Levenko, A. V. Priezzhev, **S. G. Proskurin**, O. M. Riaboshapka // Progress in Colloid & Polymer Science. – 1993. – V. 93, № 19. – P. 81 – 84.

38. **Proskurin, S. G.** Early- and Late-arriving Photons in Diffuse Optical Tomography / S. G. Proskurin, A. Y. Potlov // Photonics & Lasers in Medicine. – 2013. – V. 2, № 2. – P. 139 – 145.

39. **Proskurin, S. G.** Optical Coherence-domain Imaging of Subcutaneous Human Blood Vessels in Vivo // *Advances in Life Sciences*. – 2011. – V. 1, № 2. – P. 40 – 44.

40. **Proskurin, S. G.** Comparison of High and Low Coherence Doppler Spectra for Human Subcutaneous Blood Flow Diagnostics in Vivo / S. G. Proskurin // *Proc. of SPIE*. – 2005. – V. 5702. – P. 44 – 53.

41. **Proskurin, S. G.** One Specific Velocity Visualization in Flows with Complex Geometry / S. G. Proskurin, R. K. Wang // *Proc. of SPIE*. – 2005. – V. 5696. – P. 129 – 135.

42. **Proskurin, S. G.** Investigation of Flows with Complex Geometry Using Coherence Domain Tomography / S. G. Proskurin, Y. He, R. K. Wang // *Proc. of SPIE*. – 2004. – V. 5330. – P. 38 – 44.

43. **Proskurin, S. G.** Determination of Fluid Flow-velocity Independent of Doppler Angle by Optical Coherence Tomography / S. G. Proskurin, Y. He, R. K. Wang // *Proc. of SPIE*. – 2004. – V. 5316. – P. 136 – 140.

44. **Proskurin, S. G.** Optical Coherence Tomography Imaging of Converging Flow / S. G. Proskurin, Y. He, R. K. Wang // *Proc. of SPIE*. – 2004. – V. 5486. – P. 136 – 140.

45. He, Y. Optical Clearing of in Vivo Human Skin with Hyperosmotic Chemicals Investigated by Optical Coherence Tomography and Near Infrared Reflectance Spectroscopy / Y. He, **S. G. Proskurin**, X. Xu, R. K. Wang, J. Elder // *Proc. of SPIE*. – 2004. – V. 5486. – P. 129 – 135.

46. Galanzha, E. I. Application of Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Measurements of Glycated Hemoglobin / E. I. Galanzha, A. V. Solovieva, V. V. Tuchin, R. K. Wang, **S. G. Proskurin** // *Proc. of SPIE*. – 2003. – V. 5140. – P. 125 – 132.

47. Kwee, I. W. Image Reconstruction of Optical Tomography Using Nullspace Correction and MAP Algorithm / I. W. Kwee, **S. G. Proskurin**, Y. Tanikawa, Y. Yamada // *Transactions of Japan Society of Mechanical Engineering*. – 1999. – V. 65, № 633. – P. 982 – 988.

48. Takeuchi, A. A New Method of Bone Tissue Measurement Based Upon Light Scattering / A. Takeuchi, R. Araki, **S. G. Proskurin**, Y. Takahashi, Y. Yamada, J. Ishii, S. Katayama, A. Itabashi // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1997. – V. 12, № 2. – P. 261 – 266.

49. **Proskurin, S. G.** Measurements of Time-resolved Transmittances through Cylindrical Solid Phantoms. Comparison with 2D and 3D FEM Simulations / S. G. Proskurin, S. Takahashi, I. W. Kwee, Y. Tanikawa, Y. Yamada // *Proc. of SPIE*. – 1997. – V. 2979. – P. 261 – 271.

50. Jones, M. R. Optical Tomography by using the Zooming Method in the Inversion Process / M. R. Jones, **S. G. Proskurin**, Y. Tanikawa, Y. Yamada // *Japanese Journal of Medical Electronics and Biological Engineering*. – 1997. – V. 35, № 1. – P. 55 – 63.

51. Kwee, I. W. Performance of a Nullspace-MAP Image Reconstruction Algorithm / I. W. Kwee, Y. Tanikawa, **S. G. Proskurin**, S. R. Arridge, D. T. Delpy, Y. Yamada // Proc. of SPIE. – 1997. – V. 2979. – P. 185 – 196.

52. **Proskurin, S. G.** Diffuse Transmittance Measurements of Homogeneous and Inhomogeneous Cylindrical Phantoms. Comparison with FEM Calculations / S. G. Proskurin, Y. Tanikawa, I. Kwee, Y. Yamada // Proc. of SPIE. – 1996. – V. 2925. – P. 2 – 11.

53. Kwee, I. W. Nullspace Regularization and MAP Reconstruction in the Ill-posed Inverse Imaging Problem / I. W. Kwee, Y. Tanikawa, **S. G. Proskurin**, S. Arridge, D. T. Delpy, Y. Yamada // Proc. of SPIE. – 1996. – V. 2925. – P. 43 – 54.

54. Takahashi, Y. Measurements and FEM Calculations of Light Pulse Propagation through Cylindrical Homogeneous and Inhomogeneous Phantoms / Y. Takahashi, Y. Yamada, **S. G. Proskurin**, S. Mizuno, H. Maki // Proc. of SPIE. – 1995. – V. 2626. – P. 103 – 112.

55. Takeuchi, A. Optical Measurement of Bone Quality: Correlation with DXA Bone Densitometry / A. Takeuchi, R. Araki, **S. G. Proskurin**, Y. Takahashi, Y. Yamada, J. Ishii, A. Itabashi // Osteoporosis International. – 1995. – V. 5, № 4. – P. 74.

56. **Proskurin, S. G.** Absorption Coefficient Measurements of Highly Scattering Media in Slabs and Cylindrical Phantoms by Means of Time-resolved Optical Spectroscopy / S. G. Proskurin, Y. Yamada, Y. Takahashi // Proc. of SPIE. – 1995. – V. 2389. – P. 157 – 166.

57. Polyakova, M. S. Blood Flow Velocity Measurements in Rat Mesentery Arterioles in Health and under Hypertensive Conditions / M. S. Polyakova, I. A. Sokolova, A. V. Priezzhev, **S. G. Proskurin**, A. A. Shakhnazarov, N. B. Savchenko // Proc. of SPIE. – 1994. – V. 2136. – P. 63 – 68.

58. Levenko, B. A. Laser Doppler Microscopy of Biological Objects with Different Optical Properties / B. A. Levenko, A. V. Priezzhev, **S. G. Proskurin**, N. B. Savchenko // Proc. of SPIE. – 1994. – V. 2100. – P. 190 – 194.

59. **Proskurin, S. G.** Potentialities of Laser Doppler Microscopy in Biomedical Research / S. G. Proskurin, A. V. Priezzhev, N. B. Lapteva // Proc. of SPIE. – 1994. – V. 2082. – P. 78 – 85.

Патенты РФ

60. Патент RU158234U1. Устройство дифференциальной оптической когерентной томографии / **Проскурин С. Г.**, Потлов А. Ю., Фролов С. В. Патент – Заявка на полезную модель № RU2015130212/28 от 21.07.2015 ; опубл. 27.07.2015.

61. Патент RU147284U1. Способ получения структурного изображения биообъекта в оптической когерентной томографии / **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В., Потлов А. Ю. – Заявка на изобретение № 2013107910 от 21.02.2013 ; опубл. 18.06.2014.

62. Патент RU 2013152707. Устройство время-разрешённой диффузионной оптической томографии / **Проскурин С. Г.**, Потлов А. Ю., Фролов С. В. – Заявка на полезную модель № 1605/480 от 11.11.2013 ; опубл. 06.08.2014.

63. Патент RU2013152707. Устройство сканирующего опорного плеча оптического когерентного томографа / **Проскурин С. Г.**, Потлов А. Ю., Фролов С. В. – Заявка на полезную модель № 1605/479 от 27.11.2013 ; опубл. 14.07.2014.

Свидетельства о государственной регистрации программ

64. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2016615414. Формирование начального приближения при решении обратной задачи время-разрешённой диффузионной оптической томографии / Потлов А. Ю., Фролов С. В., **Проскурин С. Г.** – Заявка на ПО № 2016612687 от 28.03.2016. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 24.05.2016.

65. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2016613996. Формирование математической модели оптических свойств биологического объекта в распределённых координатах по результатам КТ- или МРТ-исследования / Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В. – Заявка на ПО № 2016611390 от 24.02.2016. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 12.04.2016.

66. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2015615159. Анализ особенностей движения максимума и минимума фотонной плотности в фантомах биологических тканей / Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В. – Заявка на ПО № 2015612008 от 20.03.2014. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 12.05.2015.

67. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2014662539. Моделирование миграции фотонов в фантомах биологических тканей методом статистических испытаний Монте-Карло / Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В. – Заявка на ПО № 2014660639 от 20.10.2014. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 02.12.2014.

68. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2014613130. Модель миграции фотонов в сильно рассеивающих цилиндрических и сферических конечных объектах / Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В. – Заявка на ПО № 2014610725 от 04.02.2014. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 18.03.2014.

69. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2013661775. Построение и анализ двумерного изображения профиля скорости в доплеровской

оптической когерентной томографии / Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.** – Заявка на ПО № 2013619928 от 30.10.2013. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 16.12.2013.

70. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2013661682. Визуализация неоднородностей в диффузионной оптической томографии с помощью конформно-отображённых ВФРТ / Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В. – Заявка на ПО № 2013619225 от 16.10.2013. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 12.12.2013.

71. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2013614222. Цветовое картирование одной выбранной скорости в оптической когерентной томографии / Фролов С. В., Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.** – Заявка на ПО № 2013614222 от 07.03.2013. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 25.04.2013.

72. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2013611012. Трёхмерное представление ВФРТ для регистрации неоднородностей в диффузионной оптической томографии / **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В., Потлов А. Ю. – Заявка на ПО № 2012619929 от 19.11.2012. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 09.01.2013.

73. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2012613778. Оценка эффективности медико-биологической диагностики / **Проскурин С. Г.**, Голубятников О. О., Галёб К. И. С. – Заявка на ПО № 2012611418 от 28.02.2012. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 23.04.2012.

74. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2012615093. Моделирование рассеяния света в биологической ткани / **Проскурин С. Г.**, Фролов С. В., Потлов А. Ю. – Заявка на ПО № 2012612783 от 11.04.2012. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 07.06.2012.

75. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2012615094. Визуализация тремора / Фролов С. В., Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.**, Горбунов А. В. – Заявка на ПО № 2012612784 от 11.04.2012. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 07.06.2012.

76. Свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ Федеральной службой по интеллектуальной собственности № 2012615095. Построение структурных изображений в оптической когерентной томографии / Фролов С. В., Потлов А. Ю., **Проскурин С. Г.** – Заявка на ПО № 2012612785 от 11.04.2012. – Зарег. в реестре программ для ЭВМ 07.06.2012.

Подписано в печать 14.09.2016.
Формат 60×84/16. 1,86 усл. печ. л. Тираж 100 экз. Заказ № 376

Издательско-полиграфический центр ФГБОУ ВО «ТГТУ»
392000, г. Тамбов, ул. Советская, д. 106, к. 14
Тел./факс (4752) 63-81-08, 63-81-33. E-mail: izdatelstvo@admin.tstu.ru