

Жарких Елена Валерьевна

**МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ ИЗМЕРЕНИЯ
ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ТКАНЕЙ ПАЦИЕНТОВ
С ТРОФИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Направление 12.04.04 – Биотехнические системы и технологии
Направленность «Биомедицинская фотоника и электроника»

АВТОРЕФЕРАТ

Магистерской выпускной квалификационной работы

Работа выполнена на кафедре «Приборостроение, метрология и сертификация»
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Научные руководители: кандидат технических наук, доцент,
ведущий научный сотрудник
научно-технологического центра
биомедицинской фотоники
Дунаев Андрей Валерьевич

кандидат технических наук
генеральный директор
ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва),
Сидоров Виктор Васильевич

Официальный рецензент: кандидат физ.-мат. наук, доцент
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
национальный исследовательский
университет информационных технологий,
механики и оптики», руководитель лабораторией
Терагерцовая Биомедицина, факультет
фотоники и оптоинформатики (г. Санкт-Петербург)
Ходзицкий Михаил Константинович

Защита состоится 03 июля 2019 года в 10⁰⁰ часов на заседании
Государственной экзаменационной комиссии по адресу: 302020, РФ, г.Орел
Наугорское шоссе, 29, (ауд 308л)

С выпускной квалификационной работой можно ознакомиться на кафедре
ПМиС ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Системные микроциркуляторные и метаболические нарушения играют ключевую роль в патогенезе осложнений сахарного диабета (СД). Клинические наблюдения показывают, что устойчивый высокий уровень сахара в крови может повреждать кровеносные сосуды и нервные окончания, и что микрососудистые аномалии могут появиться уже на доклинических стадиях диабета. Нарушения микроциркуляции проявляются во всех частях тела и влияют на функционирование различных органов, включая почки, глаза, сердечно-сосудистую систему и кожу. Это значительно снижает качество жизни пациентов и может привести к полной инвалидности.

По данным Международной диабетической федерации (IDF), проблема ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения при СД в настоящее время является одной из самых приоритетных в современном здравоохранении. Медицинское, социальное и экономическое значение диабета в первую очередь определяется высокой распространенностью этого заболевания и частотой изнурительных и снижающих качество жизни осложнений, от которых могут страдать затронутые люди. В докладе IDF за 2017 год указывалось, что во всем мире насчитывается более 425 миллионов пациентов с диагностированным диабетом, причем этот показатель, согласно прогнозам, вырастет до 629 миллионов к 2045 году. Данная проблема актуальна и для Российской Федерации, которая занимает 5 место в мире по распространенности сахарного диабета. Число диагностированных больных в России составляет около 6,5 млн человек. Наиболее распространенным является СД 2-го типа. Он может протекать бессимптомно многие годы, и на момент постановки диагноза у 40-50 % пациентов уже имеются серьезные осложнения.

В клинической практике для выявления осложнений сахарного диабета, связанных с наличием микроциркуляторных и метаболических нарушений, наиболее часто используются субъективные методы оценки, такие как осмотр истории болезни, тщательный визуальный осмотр стоп, оценка чувствительности при помощи пальпации и т.д. Для оценки кровообращения в конечностях применяют дуплексное ультразвуковое сканирование артерий, что позволяет определить уровень трофических нарушений, в частности гемодинамику, однако для оценки микроциркуляторных нарушений ультразвуковой доплер недостаточно эффективен. Другие методы, такие как радиоконтрастная ангиография, имеют значительные ограничения при регулярном контроле пациента: инвазивность, токсичность контрастного вещества и длительная лучевая нагрузка на пациента.

В связи с вышесказанным становятся актуальными задачи поиска новых методов диагностики нарушений микроциркуляции крови и метаболических процессов, возникающих у пациентов с сахарным диабетом и разработки устройств, реализующих эти методы.

Цели и задачи исследования.

Целью настоящего исследования является повышение качества диагностики

жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями за счет разработки метода и устройства диагностики, основанного на совместном применении нескольких оптических неинвазивных методов при локальной тепловой пробе и вейвлет-анализе регистрируемых сигналов.

Задачами исследования являются:

1) обзор и анализ существующих инструментальных методов оценки микроциркуляторных и метаболических процессов в биологических тканях человека;

2) обоснование принципа получения диагностической информации о функциональном состоянии микроциркуляции и метаболизма биологических тканей человека, заключающегося в совместном использовании оптических технологий, таких как лазерная доплеровская флуометрия (ЛДФ), флуоресцентная спектроскопия (ФС) и спектроскопия диффузного отражения (СДО), при применении функциональных проб, на примере нарушений, возникающих в биотканях человека при сахарном диабете;

3) проведение теоретических и экспериментальных исследований с целью выявления информативных признаков, отражающих функциональное состояние биологических тканей человека, а именно – наличие или отсутствие микроциркуляторных и метаболических нарушений в биоткани;

4) разработка метода оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями и выявления сопутствующих им осложнений;

5) разработка устройства оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями на основе разработанного метода;

6) разработка методики применения носимых устройств оптической неинвазивной диагностики микроциркуляторных нарушений пациентов с трофическими нарушениями.

Объектом исследования являются микроциркуляторно-тканевые системы организма человека.

Предметом исследования являются оптические неинвазивные методы диагностики жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями и реализующие их устройства.

Методы исследования. Результаты работы получены на основе прикладной математической статистики, спектрального анализа, методов корреляционного и линейного дискриминантного анализа, методов клинических исследований.

Научная новизна работы заключается в том, что при решении задач оценки жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями предложены:

1) метод диагностики жизнеспособности биологических тканей пациентов с трофическими нарушениями, включающий одновременную регистрацию сигнала перфузии ткани кровью и интенсивности автофлуоресценции биомаркеров кожи с применением температурных проб с

последующей математической обработкой данных;

2) анализ изменения колебаний микроциркуляторного кровотока у пациентов с сахарным диабетом при базовом тесте и во время применения функциональных нагрузочных проб;

3) принцип построения устройства оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности тканей пациентов с трофическими нарушениями;

4) методика диагностики нарушений системы микроциркуляции крови, основанная на применении носимой реализации устройства лазерной доплеровской флоуметрии с последующей математической обработкой данных.

Практическая значимость работы состоит в том, что:

– предложен новый метод диагностики жизнеспособности биотканней, позволяющий оценить наличие и степень тяжести микроциркуляторных и метаболических нарушений у пациентов с трофическими нарушениями;

– предложен принцип построения устройства для диагностики жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями.

– предложена новая методика диагностики нарушений системы микроциркуляции крови, основанная на применении носимой реализации устройства лазерной доплеровской флоуметрии с последующей математической обработкой данных.

Результаты диссертационного исследования использованы в БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», а также приняты к внедрению в ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва), а также в учебный процесс ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» при подготовке магистров по направлению «Биотехнические системы и технологии».

Личный вклад автора заключается в проведении обзора текущего состояния вопросов диагностики микроциркуляторного русла, планировании и проведении экспериментальных исследований, формулировке требований к разрабатываемому методу и устройству для исследования жизнеспособности тканей пациентов с трофическими нарушениями.

Положения, выносимые на защиту:

1) анализ изменений колебаний микроциркуляторного кровотока у пациентов с сахарным диабетом при базовом тесте и во время применения функциональных нагрузочных проб;

2) метод диагностики жизнеспособности тканей пациентов с трофическими нарушениями, включающий одновременную регистрацию сигнала перфузии ткани кровью и интенсивности автофлуоресценции биомаркеров кожи с применением температурных проб с последующей математической обработкой данных;

3) принцип построения устройства оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности тканей пациентов с трофическими нарушениями;

4) методика диагностики нарушений системы микроциркуляции

крови, основанная на применении носимой реализации устройства лазерной доплеровской флоуметрии с последующей математической обработкой данных.

Степень достоверности и апробация результатов:

Достоверность результатов обоснована использованием апробированных и подтвержденных методов и методик обработки результатов измерений. Апробация результатов работы проводилась на базе БУЗ ОО «Орловская областная клиническая больница».

Материалы исследования доложены и обсуждены на 19 международных и 4 всероссийских конференциях, в том числе: VI-м Всероссийском конгрессе молодых учёных (Санкт-Петербург, 2017); XXVI, XXVII-м Международном научно-техническом семинаре «Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации» (Алушта, 2017, 2018); X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биотехнология и биомедицинская инженерия», (Курск, 2017); Young scientist Chinese-Russian Optics & Photonics Symposium (Санкт-Петербург, 2017); международной научно-практической конференции «Трансляционная медицина» (Орёл, 2017); V, VI Symposium: Optics and Biophotonics – Saratov Fall Meeting (Саратов, 2017, 2018); International Congress SPIE «Photonics West», Conference BiOS (Сан-Франциско, США, 2018, 2019); IV MESO-BRAIN Summer School «Photonics Meets Biology» (Таррагона, Испания, 2017); International Congress SPIE «Photonics Europe», (Страсбург, Франция, 2018); São Paulo School of Advanced Science on Modern Topics in Biophotonics (Сан Паулу, Бразилия, 2019); Optics and Photonics International Congress 2019, OPIC2019 (Йокогама, Япония, 2019).

Публикации:

По теме диссертации опубликовано более 29 научных работ, в том числе 14 публикаций в ведущих рецензируемых научных изданиях, входящих в базы данных Web Of Science и Scopus, в изданиях, рекомендованных ВАК, получены патенты Российской Федерации на устройство (№2663938) и способ (№2688811).

Структура и объем выпускной квалификационной работы:

Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованных источников, включающего 118 наименований, 9 приложений и изложена на 137 страницах машинописного текста, содержит 40 рисунков, 20 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи исследования, а также научная новизна и положения, выносимые на защиту, определен объект исследования.

В первой главе приводится медико-биологическое описание объекта исследования, проводится обзор, краткое описание и классификация методов диагностики функционального состояния микроциркуляции крови и метаболических процессов в стопах пациентов с трофическими

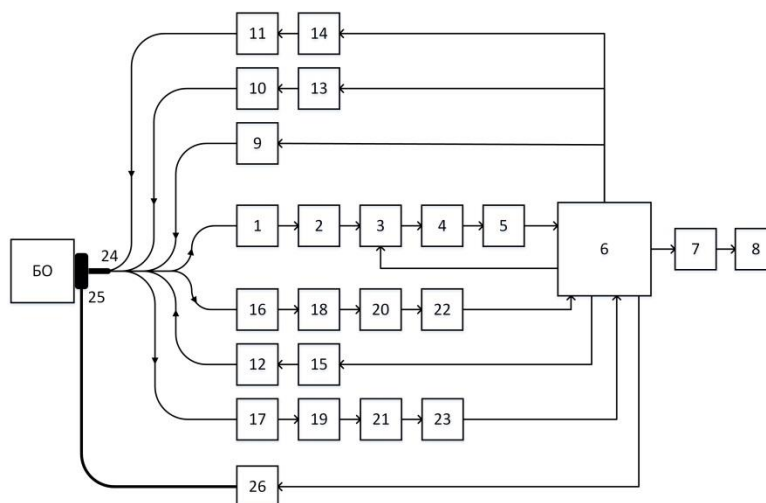
нарушениями. Сформулированы основные требования, предъявляемые к методам диагностики указанных нарушений, проведен анализ соответствия рассмотренных методов предъявленным требованиям. Проведенный анализ показал, что методы диагностики, применяемые в клинической практике для оценки кровотока и метаболизма тканей стоп пациентов с трофическими нарушениями, являются в большинстве субъективными, инвазивными и сложными к исполнению, либо не позволяют производить достоверную диагностику микроциркуляции. В этой связи особую актуальность приобретает разработка метода и реализующего его устройства, позволяющего проводить неинвазивную диагностику жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями и выявлять развитие осложнений на более ранних стадиях. По результатам проведенного обзора установлена перспективность применения для поставленной цели методов ЛДФ и ФС с применением локальной температурной нагрузочной пробы.

ЛДФ является одним из наиболее распространенных неинвазивных методов оценки состояния микроциркуляции, позволяющим к тому же выявить особенности регуляции кровотока в микроциркуляторном русле и его адаптивные возможности. Для более полного исследования микроциркуляторно-тканевых систем в настоящее время считается гораздо более эффективным применять различные функциональные нагрузочные пробы при проведении диагностики методом ЛДФ. По результатам анализа научной литературы в диагностике осложнений сахарного диабета наиболее информативным считается применять локальную тепловую пробу.

Для оценки жизнеспособности биологических тканей также важным параметром является статус ее кислородного метаболизма, для оценки которого в настоящей работе предложено применение метода флуоресцентной спектроскопии. Метод позволяет регистрировать спектры флуоресценции эндогенных и экзогенных флуорофоров кожи и оценивать накопление конечных продуктов гликирования, происходящее при длительном течении СД.

На основании предложенных медико-технических требований разработано устройство оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями и описан принцип его работы. Была предложена функциональная схема устройства (рисунок 5), на основании которой были разработаны схемы электрические принципиальные каналов ЛДФ и ФС, произведен выбор и расчет их элементов, рассчитаны конструктивные параметры печатной платы разрабатываемого устройства, рассчитаны толщина проводников и другие параметры.

Во второй главе разработан технологический процесс сборки печатного блока устройства.



1 – светофильтр; 2 – полихроматор с плоской дифракционной решеткой; 3 – ПЗС приемник; 4 – усилитель сигнала с ПЗС; 5 – аналого-цифровой преобразователь сигнала с ПЗС; 6 – блок управления; 7 – интерфейс связи с персональным компьютером (ПК); 8 – персональный компьютер; 9 – широкополосный источник излучения с диапазоном длин волн 360-2400 нм; 10 – светодиод с длиной волны 365 нм; 11 – лазерный излучатель с длиной волны 450 нм; 12 – лазерный излучатель с длиной волны 1064 нм; 13, 14, 15 – драйверы излучателей; 16, 17 – фотоприемники; 18, 19 – преобразователи ток-напряжения; 20, 21 – усилители сигнала; 22, 23 – аналого-цифровые преобразователи; 24 – волоконный жгут; 25 – элемент Пельтье; 26 – блок управления элементом Пельтье.

Рисунок 1 – Схема функциональная устройства оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности тканей пациентов с трофическими нарушениями

В третьей главе изложен педагогический раздел, в котором разработаны методические указания по выполнению лабораторной работы «Исследование функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем неинвазивными оптическими методами при проведении окклюзионной пробы носимыми устройствами ЛДФ», включенной в лабораторный практикум по предмету «Неинвазивные диагностические методы исследования системы микроциркуляции крови» у магистров направления 12.04.04. Биотехнические системы и технологии, направленности «Биомедицинская фотоника и электроника».

В четвертой главе представлены экспериментальные исследования изменения показателя микроциркуляции крови и интенсивности флуоресценции при проведении локальной тепловой пробы на здоровых добровольцах и пациентах с сахарным диабетом.

В предварительных экспериментальных исследованиях проводилась оценка параметров микроциркуляторно-тканевых систем пациентов в покое для оценки информативности применения предложенных методов диагностики в анализе жизнеспособности тканей стоп пациентов с трофическими нарушениями. Дополнительной целью исследований было также выявить наиболее приемлемую область биологической ткани для проведения измерений. По результатам исследований показана высокая чувствительность методов ЛДФ и ФС при их сочетанном применении для

выявления нарушений в гемодинамических и метаболических процессах биоткани при СД.

Для проведения исследований применялся многофункциональный лазерный диагностический комплекс «ЛАЗМА-СТ» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва), который реализует методы ЛДФ и ФС. Для проведения температурных проб использовали аппарат «ЛАЗМА-ТЕСТ». Исследования проводили в точке, расположенной на плато между 1-й и 2-й плюсневыми костями на дорсальной поверхности стопы. Перед началом каждого исследования производилась регистрация спектров диффузного отражения в указанной точке с использованием малогабаритного спектрометра «FLAME» (Ocean Optics, США). Дополнительно для пациентов с видимыми трофическими нарушениями в виде трофических язв спектры отражения снимались непосредственно в области язвы и в 1 см от нее (в интактной области). На рисунке 2 представлено расположение исследуемых областей.

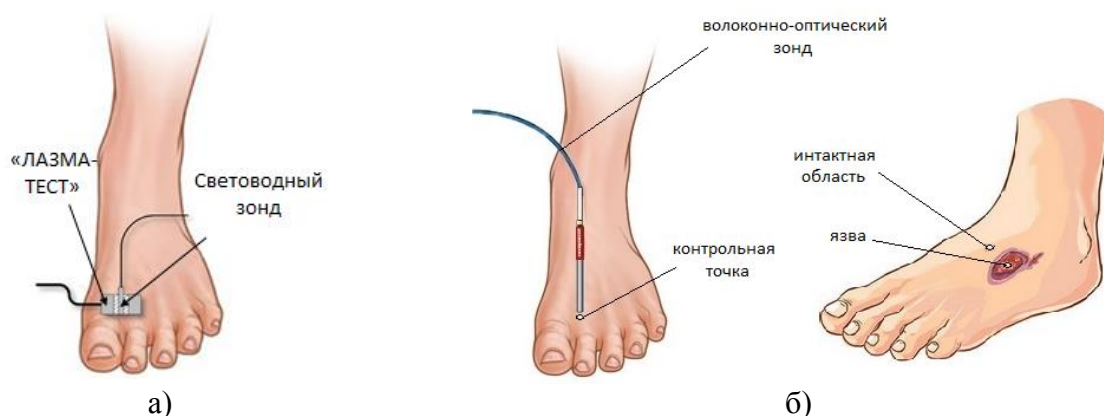


Рисунок 2 – Расположение оптического волокна и нагревательного элемента на стопе пациента при исследовании методом ЛДФ и ФС (а) и при снятии спектров диффузного отражения кожи (б)

В исследованиях приняли участие 70 пациентов эндокринологического отделения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (Орёл, Россия) с диагнозом сахарный диабет и 47 условно-здоровых добровольцев. Для проведения исследований был разработан протокол, утвержденный на заседании этического комитета при ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» от 03.11.2015 (протокол заседания № 7). Все участники экспериментальных исследований были ознакомлены с содержанием исследования и подписывали бланк информированного согласия с указанием их готовности к участию в измерениях. Исследование включало 4 стадии: запись сигнала в базовых условиях – 4 минуты, охлаждение места исследования до 25 °С – 4 минуты, локальная тепловая проба с температурой 35 °С – 4 минуты и локальная тепловая проба с температурой 42 °С – 10 минут. Результаты измерения уровня перфузии ткани кровью и интенсивности флуоресценции представлены на рисунке 3.

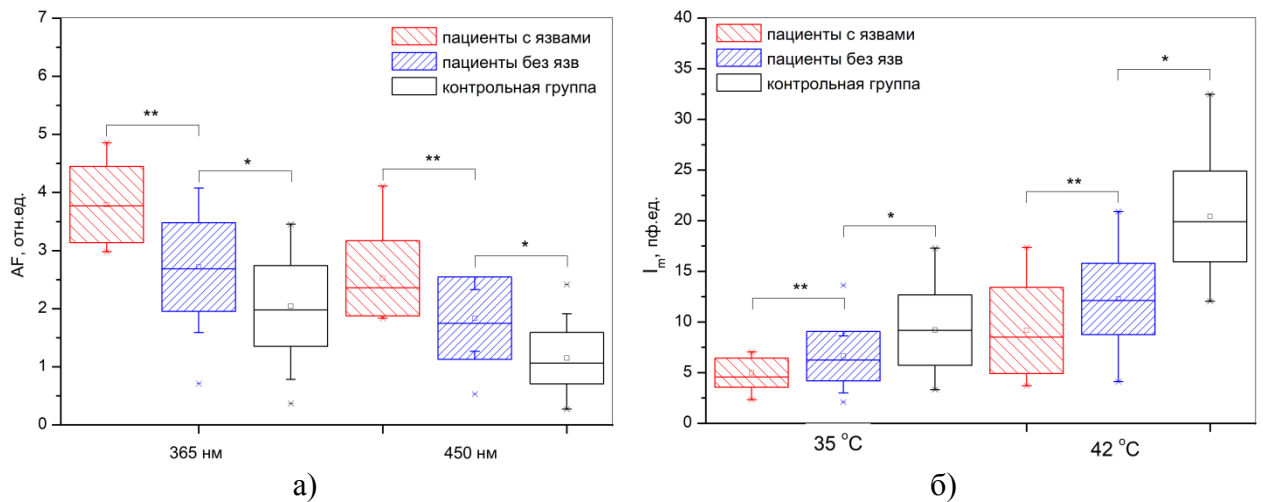


Рисунок 3 - Результаты экспериментальных исследований: нормированные амплитуды флуоресценции (а) и средняя перфузия в этапах с нагревом до 35 и 42 оС (б) для контрольной группы (пустые боксы), пациентов с диабетом (синие) и пациентов с диабетическими язвами (красные)

Выявлено, что интенсивность флуоресценции для пациентов в целом больше по сравнению с контрольной группой. В то же время уровень перфузии для пациентов меньше, что особенно проявляется при тепловых пробах. Флуоресценция кожи и уровень перфузии тканей кровью при тепловой пробе может быть маркером различной степени осложнений, от начала течения СД до образования трофических язв. Увеличение флуоресценции у пациентов может быть следствием накопления конечных продуктов гликирования, которые инициируют экспрессию генов коллагена и других белков капиллярной мембраны и кожи. Пониженные значения показателя микроциркуляции у пациентов могут означать недостаточную регуляцию системы микроциркуляции крови механизмами, обеспечивающими вазодилатацию. Для выявления причины пониженных значений показателя микроциркуляции у пациентов была проведена дополнительная математическая обработка полученных экспериментальных данных. Записи ЛДФ были подвергнуты вейвлет-анализу с использованием оригинального алгоритма, основанного на вейвлете Морле. На рисунке 4 приведены результаты анализа для этапов исследования с применением локальной тепловой пробы.

Полученные данные показали, что локальные тепловые пробы вызывают расширение сосудов во всех трех группах. Перфузия при нагревании до 35 и 42 °C была статистически меньше для пациентов по сравнению с контрольной группой. В то же время при базовых условиях кровотоков у пациентов был несколько выше, чем у добровольцев, что свидетельствует о низком резерве микроциркуляторного русла у пациентов. Меньшее увеличение колебаний при нагревании до 35 °C в диапазоне частот 0,05-0,45 Гц у пациентов по сравнению с контрольной группой указывает на отсутствие функционирования ноцицептивных рецепторов. Уменьшенная энергия колебаний на частоте около 1 Гц была также обнаружена у

пациентов с диабетом, что может указывать на увеличение жесткости артериальной стенки у пациентов. Интересно, что отмеченные выше различия были более выраженными у пациентов с СД 1 типа.

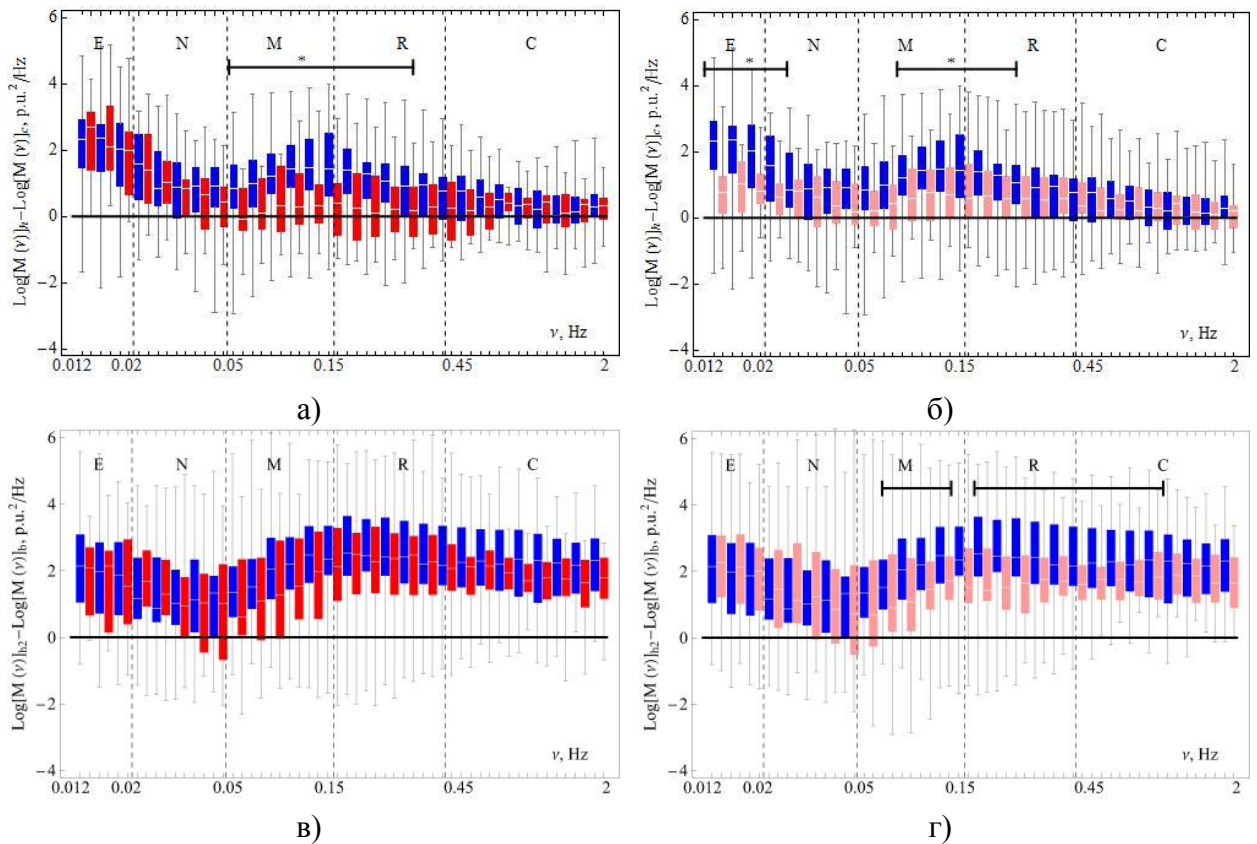


Рисунок 4 – Изменение спектральной энергии ($M(v)_h - M(v)_b$), вызванное нагревом до 35 °C (а и б) и до 42 °C (в и г). На рисунке синие боксы – контрольная группа, красные – пациенты с СД 2 типа, розовые – пациенты с СД 1 типа.

Чтобы оценить специфичность вейвлет-анализа колебаний кровотока к определению нарушений, связанных с различными патологиями, были проведены дополнительные исследования. Исследования включали сравнение нарушений микроциркуляции при диабете с нарушениями, происходящими при ревматических заболеваниях посредством сравнения амплитудно-частотных спектров групп пациентов с аналогичными параметрами контрольных групп. На рисунке 5 приведены полученные результаты исследований.

Анализ выявил существенную разницу в спектральных характеристиках колебаний кровотока между группами здоровых добровольцев и патологическими группами. У пациентов ревматической группы наблюдались более высокие амплитуды колебаний в диапазоне частот выше 0,1 Гц. Полученные результаты могут быть объяснены структурными и функциональными изменениями микроциркуляции, происходящими при развитии ревматических заболеваний. Пациенты с СД имели нарушенную амплитуду колебаний кровотока в полосе частот 0,012-0,045 Гц, что соответствует механизмам регуляции эндотелиального и

нейрогенного тонуса сосудов. Энергия пульсаций 1 Гц была значительно ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой. Повышенная жесткость артерий и аномальная эндотелиальная реактивность могут быть причиной уменьшения амплитуд сердечных и эндотелиальных колебаний соответственно. Таким образом, можно сделать вывод о том, что по вейвлет-анализу записей ЛДФ можно судить не только о наличии нарушений в системе микроциркуляции крови, но и выявлять возможные заболевания, соответствующие тому или иному типу нарушений.

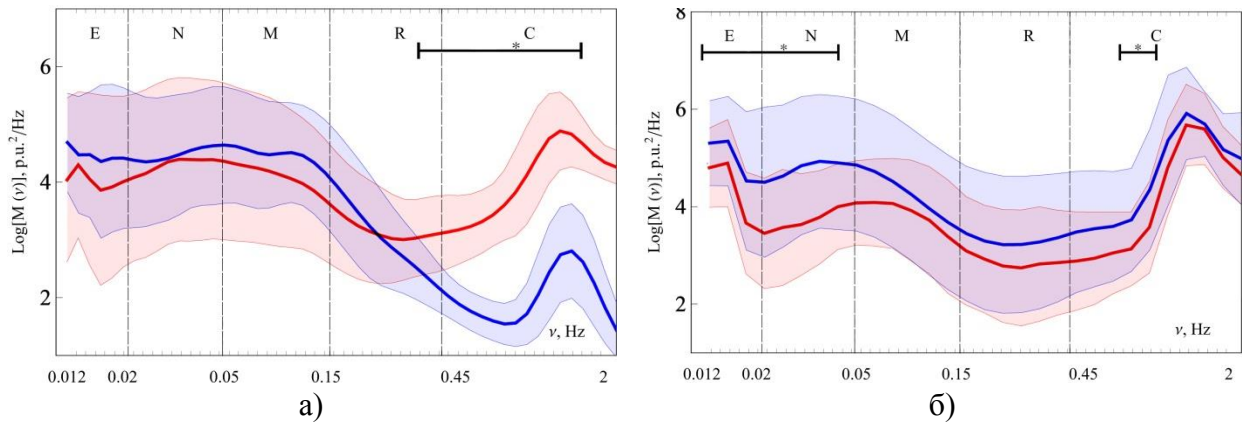


Рисунок 5 – Усредненные спектры записей ЛДФ. Синие области соответствуют контрольным группам, красные – пациентам (пациентам с ревматическими заболеваниями на левой панели и пациентам с СД справа). Толстая цветная линия в середине области соответствует среднему значению, тонкие линии по краям области – стандартные отклонения. Толстые черные линии в верхних частях графика указывают полосу частот, где $M(v)$ значительно отличается ($p < 0.05$)

В качестве продолжения тематики работы видится перспективным разработка носимой реализации предложенного устройства. В настоящее время все больший интерес проявляется к устройствам носимой электроники, предоставляющим возможности для самостоятельной функциональной диагностики в домашних условиях. Благодаря разработкам в области полупроводниковых лазеров в настоящий момент стала возможной минимизация устройств, реализующих метод ЛДФ, и их производство в виде носимых устройств. В ходе проведенных исследований в представленной работе также была оценена возможность и целесообразность использования таких устройств для диагностики нарушений микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом. В проведенных исследованиях использовалась новая носимая многоточечная система ЛДФ, состоящая из четырёх приборов «ЛАЗМА-ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва). На рисунке 6 приведен внешний вид анализаторов.

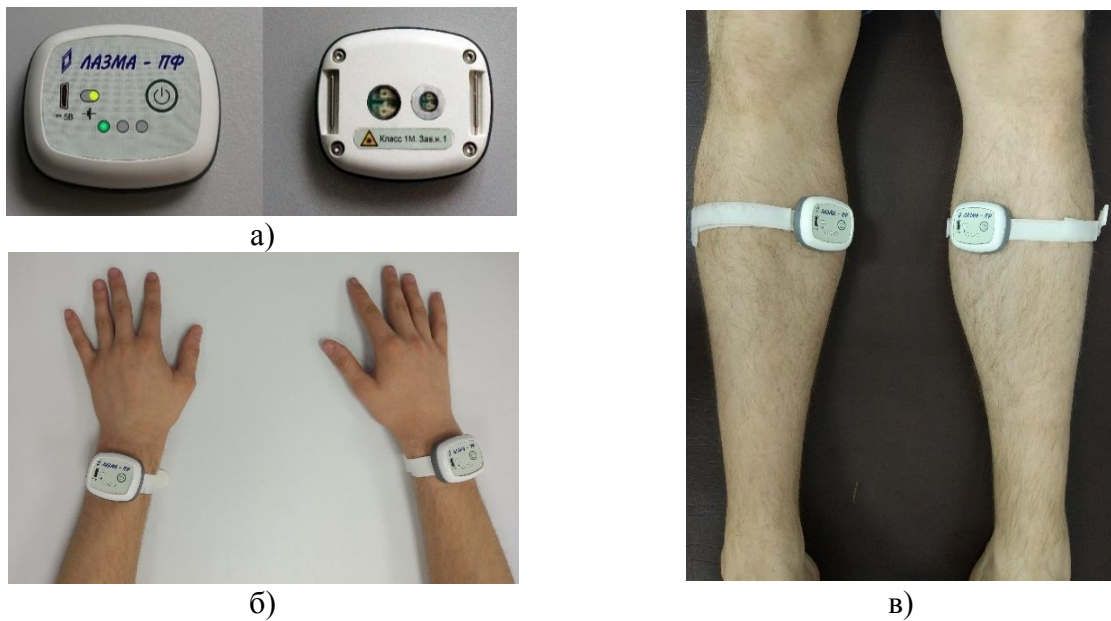


Рисунок 6 – Внешний вид носимых анализаторов капиллярного кровотока (а) и расположение приборов на участках исследования (б,в)

Предварительно были проведены исследования по оценке возрастных изменений микроциркуляции у здоровых добровольцев разных возрастных групп. Было выявлено увеличение среднего уровня перфузии ткани кровью с возрастом. Результаты исследования приведены на рисунке 7.

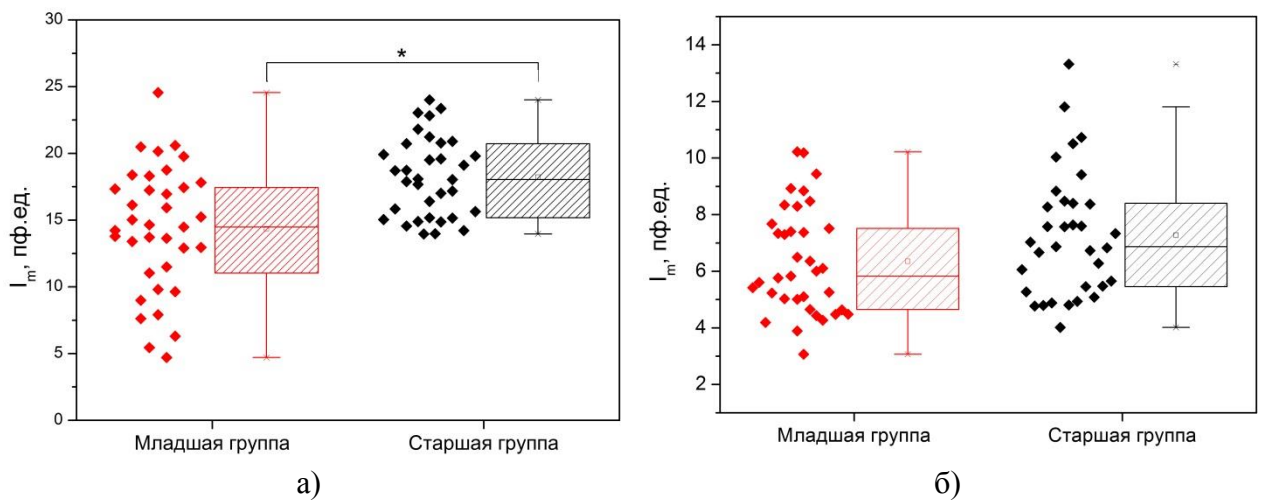


Рисунок 7 – Результаты исследований возрастных изменений микроциркуляции

Полученный результат можно объяснить структурными изменениями системы микроциркуляции крови в процессе старения.

Были проведены исследования по оценке возможности применения носимых анализаторов капиллярного кровотока для диагностики осложнений СД. Исследования проводились с участием пациентов эндокринологического отделения Орловской областной клинической больницы.

Исследования проводились в положении лёжа с анализаторами, расположенными на дорсальной поверхности запястий рук и на внутренней

поверхности верхней трети голеней. Каждое исследование включало 10-минутную регистрацию сигнала ЛДФ в состоянии покоя. В исследовании участвовали 13 пациентов с диагнозом СД 2 типа (средний возраст $53,2 \pm 11,4$ лет), 13 условно-здоровых добровольцев ($19,4 \pm 0,6$ лет) и 13 добровольцев ($52,6 \pm 10,2$ лет). Результаты исследований приведены на рисунке 8.

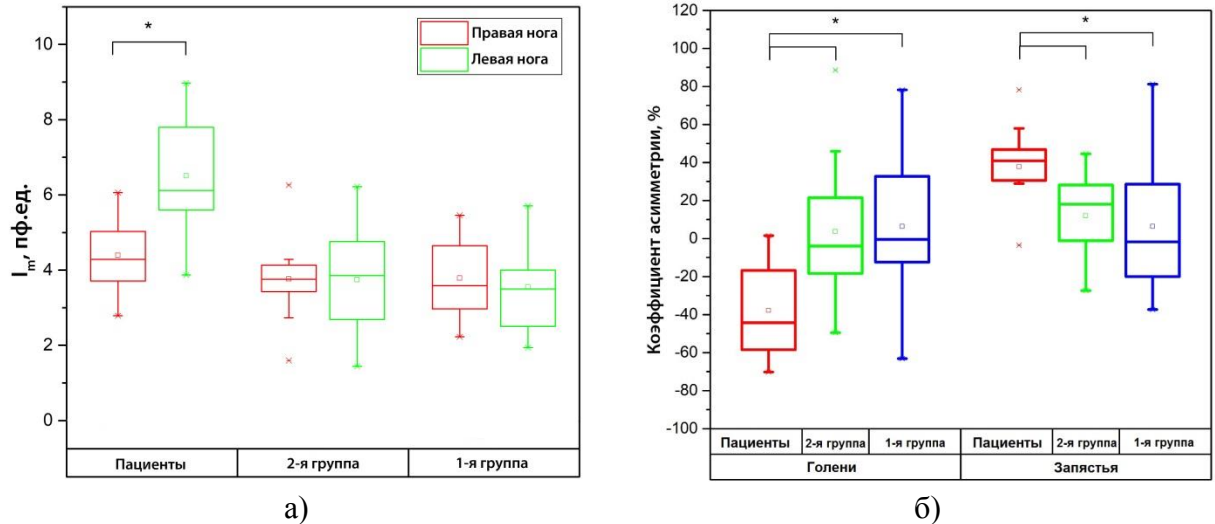


Рисунок 8 – Результаты исследований показателя микроциркуляции крови при проведении исследований на голених (а), коэффициент асимметрии (б).

Результаты исследований показали, что у пациентов наблюдаются различия в уровне средней перфузии ткани кровью правых и левых конечностей. Полученные данные свидетельствуют о том, что асимметрия у пациентов на голених находится преимущественно в отрицательной области (показатель микроциркуляции больше слева), а для запястий – в положительной (показатель микроциркуляции больше справа). При этом указанные различия не проявляются в группах условно-здоровых добровольцев. Можно сделать вывод о перспективности носимой реализации разрабатываемого устройства.

В заключении сформированы основные результаты работы, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1) анализ общего состояния проблемы оценки жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями показал, что существующие методы диагностики в полной мере не удовлетворяют предъявляемым требованиям, главным образом в части информативности, достоверности, доступности и комфорта для пациента;

2) предложенный принцип получения диагностической информации, основанный на одновременной регистрации сигнала перфузии ткани кровью и интенсивности автофлуоресценции биомаркеров кожи с применением температурных проб, получил теоретическое и экспериментальное обоснование и признан перспективным с позиций оценки функционального

состояния стоп пациентов;

3) на основании результатов проведенных экспериментальных исследований и анализа полученных данных разработан метод оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности биологических тканей у пациентов с трофическими нарушениями, а также методика реализации метода для пациентов с сахарным диабетом, позволяющая выявлять наличие или отсутствие у них нарушений микроциркуляции крови и окислительного метаболизма;

4) предложен принцип построения устройства оптической неинвазивной диагностики жизнеспособности тканей пациентов с трофическими нарушениями;

5) произведен расчет точности канала лазерной доплеровской флоуметрии и расчет надежности электронного блока устройства;

6) предложена методология применения носимых устройств оптической неинвазивной диагностики микроциркуляторных нарушений пациентов с трофическими нарушениями.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях

1 Volkov, M.V. Laser Doppler flowmetry in blood and lymph monitoring, technical aspects and analysis [Text] / M.V. Volkov, D.A. Kostrova, N.B. Margaryants, I.P. Gurov, N.P. Erofeev, V.V. Dremin, **E.V. Zharkikh**, E.A. Zherebtsov, I.O. Kozlov, A.V. Dunaev // Proc. SPIE 10336, 2017. – P. 1033607.

2 **Zharkikh, E.V.** Application of optical non-invasive methods to diagnose the state of the lower limb tissues in patients with diabetes mellitus / E.V. Zharkikh, V.V. Dremin, M.A. Filina, I.N. Makovik, E.V. Potapova, E.A. Zherebtsov, A.I. Zherebtsova, A.V. Dunaev // Journal of Physics: Conference Series. – 2017. – 929. – P. 012069.

3 Kozlov, I.O. Laser doppler spectrum decomposition applied in diagnostics of microcirculatory disturbances / I.O. Kozlov, E.A. Zherebtsov, V.V. Dremin, A.I. Zherebtsova, **E.V. Zharkikh**, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // Proc. SPIE 10685. – 2018. – 10685. – P. 106854O.

4 Филина, М.А. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом / М.А. Филина, Е.В. Потапова, И.Н. Маковик, **Е.В. Жарких**, В.В. Дремин, Е.А. Жеребцов, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин, Е.А. Алимичева, Г.И. Масалыгина, В.Ф. Мурадян // Физиология человека. – 2017. – № 6 (43). – С. 95-102.

5 Потапова, Е.В. Комплексный подход к неинвазивной оценке микроциркуляторно-тканевых нарушений в стопах пациентов с сахарным диабетом методами спектроскопии / Е.В. Потапова, В.В. Дремин, Е.А. Жеребцов, И.Н. Маковик, **Е.В. Жарких**, А.В. Дунаев, О.В. Пилипенко, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // Оптика и спектроскопия. – 2017. – № 6 (123). – С. 946-956.

6 Filina, M.A. Functional Changes in Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes Mellitus / M.A. Filina, E.V. Potapova, I.N. Makovik, **E.V. Zharkih**, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, A.V.

Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, E.A. Alimicheva, G.I. Masalygina, V.F. Muradyan // *Human Physiology*. – 2017. – 43, № 6. – P. 693-699.

7 Potapova, E.V. A Complex Approach to Noninvasive Estimation of Microcirculatory Tissue Impairments in Feet of Patients with Diabetes Mellitus using Spectroscopy / E.V. Potapova, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, I.N. Makovik, **E.V. Zharkikh**, A.V. Dunaev, O.V. Pilipenko, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin // *Optics and Spectroscopy*. – 2017. – 123, № 6. – P. 955-964.

8 Dremin, V.V. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus [Text] / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, I.N. Makovik, A.I. Zherebtsova, **E.V. Zharkikh**, E.V. Potapova, A.V. Dunaev, A.A. Doronin, A.V. Bykov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Journal of Biomedical Optics*, 2017. – V. 22 – № 8. – P. 085003.

9 Dremin, V.V. Peculiarities of local blood microcirculation in patients with psoriasis / V.V. Dremin, M.A. Filina, **E.V. Zharkikh**, I.O. Kozlov, E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, N.S. Malaya, N.Y. Yakushkina, I.A. Snimshchikova, A.V. Dunaev // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 2018. – 10685 – P. 1068532.

10 Mizeva, I. Spectral analysis of the blood flow in the foot microvascular bed during thermal testing in patients with diabetes mellitus / I. Mizeva, **E. Zharkikh**, V. Dremin, E. Zherebtsov, I. Makovik, E. Potapova, A. Dunaev // *Microvascular Research*. – 2018. – 120. – P. 13-20.

11 Zherebtsov, E. Fibre-optic probe for fluorescence diagnostics with blood influence compensation / E. Zherebtsov, V. Dremin, **E. Zharkikh**, A. Zherebtsova, I. Rafailov, A. Dunaev, N. Bazieva, E. Rafailov // *Proc. SPIE 10493*, 2018. – P. 104931L.

12 **Zharkikh, E.V.** Blood flow oscillations as a signature of microvascular abnormalities / E.V. Zharkikh, I.A. Mizeva, I.I. Makovik, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, A.V. Dunaev // *Proc. SPIE 10685*, 2018. – 10685. – P. 106854C.

13 Потапова, Е.В. Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом / Е.В. Потапова, М.А. Филина, И.О. Козлов, **Е.В. Жарких**, В.В. Дрёмин, Н.С. Малая, И.А. Снимщикова, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – 17, № 3 (17). – С. 58–64.

14 **Жарких, Е.В.** Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики / Е.В. Жарких, И.Н. Маковик, Е.В. Потапова, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – №3 (17). – С. 23–32.

15 Zherebtsov, E.A. Novel wearable VCSEL-based sensors for multipoint measurements of blood perfusion / E.A. Zherebtsov, **E.V. Zharkikh**, I.O. Kozlov, A.I. Zherebtsova, Y.I. Loktionova, N.B. Chichkov, I.E. Rafailov, V.V. Sidorov,

S.G. Sokolovski, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // Proc. SPIE 10877, 2019. – 10877. – P. 1087708.

16 **Zharkikh, E.** A new signal processing in laser Doppler flowmetry / E. Zharkikh, E. Zherebtsov, I. Kozlov, A. Zherebtsova, V. Dremin, A. Dunaev, I. Meglinski // Proc. SPIE 11140, 2019. – 1114001. – 1114001. – P. 131-134.

17 Loktionova, Y.I. Pilot studies of age-related changes in blood perfusion in two different types of skin / Y.I. Loktionova, **E.V. Zharkikh**, I.O. Kozlov, E.A. Zherebtsov, S.A. Bryanskaya, A.I. Zherebtsova, V.V. Sidorov, S.G. Sokolovski, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // Proc. SPIE 11065, 2019. – 11065. – P. 110650S.

Прочие публикации

18 Dremin, V. The possibilities of optical non-invasive diagnostics for studying microcirculation disorders in tissues in patients with diabetes mellitus / V. Dremin, I. Makovik, **E. Zharkikh**, E. Potapova, A. Dunaev // IV Summer School «Photonics Meets Biology», 2017 (September 19-22), Tarragona, Spain.

19 **Zharkikh, E.V.** Variations in the spectral characteristics of blood flow under thermal tests in diabetic patients / E.V. Zharkikh, I.A. Mizeva, V.V. Dremin, M.A. Filina, E.A. Zherebtsov, E.V. Potapova, A.V. Dunaev // Saratov Fall Meeting 2017 – Symposium: Optics and Biophotonics – V (September 26-29, 2017), Saratov, Russia.

20 Филина, М.А. Анализ изменений микроциркуляции крови в очагах кожных высыпаний при псориазической болезни / М.А. Филина, Н.С. Малая, **Е.В. Жарких**, И.О. Козлов, И.А. Снимщикова, А.В. Дунаев // Сборник научных трудов по материалам X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Биотехнология и биомедицинская инженерия", (Курск, 10-11 ноября 2017 г.). - С. 212-213.

21 **Zharkikh, E.** Laser Doppler flowmetry and spectroscopy methods in assessment of microvascular and metabolic complications in diabetes / E. Zharkikh, V. Dremin, E. Zherebtsov, E. Potapova, A. Dunaev // Young scientist Chinese-Russian Optics & Photonics Symposium (November 26 - December 06, 2017), St. Petersburg, Russia.

22 **Жарких, Е.В.** Применение методов оптической спектроскопии для оценки микрососудистых и метаболических нарушений при сахарном диабете / Е.В. Жарких, В.В. Дремин, Е.В. Потапова, И.Н. Маковик, Е.А. Жеребцов, Е.А. Алимичева, Г.И. Масалыгина, В.Ф. Мурадян, А.В. Дунаев // Тезисы международной научно-практической конференции «Трансляционная медицина». – (Орёл, 15-17 декабря 2017 г.). – Орёл, 2017.

23 Филина, М.А. Исследование локальной гемодинамики пациентов с псориазом / М.А. Филина, Е.В. Потапова, Н.С. Малая, **Е.В. Жарких**, И.О. Козлов, В.В. Дремин, Ю.И. Локтионова, И.А. Снимщикова, А.В. Дунаев // Тезисы международной научно-практической конференции «Трансляционная медицина». – (Орёл, 15-17 декабря 2017 г.). – Орёл, 2017.

24 Локтионова, Ю.И. Исследование асимметрии микроциркуляции крови контралатеральных конечностей / Ю.И. Локтионова, И.О. Козлов, **Е.В.**

Жарких, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова // Биотехнические, медицинские, экологические системы и робототехнические комплексы. – Рязань.: 2018. С. 294-296.

25 Нечушкина, К.В. Исследование автофлуоресценции кожи в разных возрастных группах для оценки накопления конечных продуктов гликирования / К.В. Нечушкина, **Е.В. Жарких**, Е.В. Потапова // Биотехнические, медицинские, экологические системы и робототехнические комплексы. – Рязань.: 2018. – С. 297-300.

26 Loktionova, Y.I. Pilot studies of the synchronization in skin blood flow oscillations in contralateral limbs / Y.I. Loktionova, S.A. Bryanskaya, I.O. Kozlov, **E.V. Zharkikh**, E.A. Zherebtsov, A.I. Zherebtsova, V.V. Sidorov, S.G. Sokolovski, A.V. Dunaev, E.U. Rafailov // Saratov Fall Meeting 2018 – Symposium: Optics and Biophotonics – VI (September 24-29, 2018), Saratov, Russia.

27 Локтионова, Ю.И. Исследование показателей гемомикроциркуляции конечностей при асимметричной окклюзионной пробе / Ю.И. Локтионова, **Е.В. Жарких**, А.И. Жеребцова, А.В. Дунаев // XXVII Международная научно-техническая конференция «Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации» Сборник трудов (14 – 20 сентября 2018 г.). – Тамбов: ФГБОУ ВО «ТГТУ», 2018. – С. 250-251.

28 Филина, М.А. Оценка параметров микрогемодинамики пациентов с псориазом / М.А. Филина, Е.В. Потапова, **Е.В. Жарких**, И.О. Козлов, Н.С. Малая, И.А. Снимщикова // Труды VII Всероссийского конгресса молодых ученых. – (Санкт-Петербург, апрель 2018 г.). – СПб: Университет ИТМО, 2018. – С. 2022.

29 Жеребцова, А.И. Применение носимой распределительной системы лазерных доплеровских анализаторов в исследованиях регионарных изменений микрокровотока в норме и при патологиях / А.И. Жеребцова, Е.А. Жеребцов, **Е.В. Жарких**, И.О. Козлов, Ю.И. Локтионова, В.В. Сидоров, А.В. Дунаев // Сборник статей Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику» (11-12 декабря 2019 г.), 2019. – 506-509 с.

Патенты Российской Федерации на изобретения

30 Патент № 2663938 Российская Федерация, СПК А61В 5/02. Устройство для оптической диагностики кровоснабжения и жизнеобеспечения биологических тканей / В.В. Дрёмин, И.Н. Маковик, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, **Е.В. Жарких**, Е.В. Потапова, А.В. Дунаев; заявл. 25.05.2017; опубл. 13.08.2018, Бюл. № 23.

31 Патент № 2688811 Российская Федерация, МПК А61В 5/1455. Способ диагностики микроциркуляторно-тканевых нарушений в стопах пациентов с сахарным диабетом / В.В. Дрёмин, Е.В. Потапова, **Е.В. Жарких**, И.Н. Маковик, Е.А. Жеребцов, А.И. Жеребцова, А.В. Дунаев; заявл. 15.11.2017; опубл. 15.05.2019 Бюл. № 14.