

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 535.243; 535.36

ЛЫСЕНКО
Сергей Александрович

**ОПЕРАТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА БИООБЪЕКТОВ
ПО СПЕКТРАЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННЫМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ
ИХ СВЕТОРАССЕЯНИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук
по специальности 01.04.05 – оптика

Минск, 2017

Работа выполнена в Белорусском государственном университете.

Научный консультант –

Кугейко Михаил Михайлович,
доктор физико-математических наук,
профессор, заведующий кафедрой
квантовой радиофизики и оптоэлектроники
Белорусского государственного
университета.

Официальные оппоненты:

Шкадаревич Алексей Петрович,
доктор физико-математических наук,
профессор, академик НАН Беларуси,
директор научно-технического центра
«ЛЭМТ» Белорусского оптико-
механического объединения;

Стрекаль Наталья Дмитриевна,
доктор физико-математических наук,
профессор, профессор кафедры общей
физики УО «Гродненский государственный
университет им. Я. Купалы»;

Роговцов Николай Николаевич,
доктор физико-математических наук,
профессор, профессор кафедры высшей
математики № 2 Белорусского националь-
ного технического университета.

Оппонирующая организация –

ГНУ «Институт физики
им. Б. И. Степанова НАН Беларуси».

Защита состоится 17 ноября 2017 г. в 14.00 в совете по защите диссертаций Д 02.01.17 при Белорусском государственном университете по адресу: 220030, г. Минск, ул. Ленинградская, д. 8 (корпус юридического факультета), аудитория 407.

Телефон ученого секретаря: 209-57-09.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке БГУ.
Автореферат разослан «___» сентября 2017 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат физ.-мат. наук, доцент

О. Г. Романов

ВВЕДЕНИЕ

Оптические методы исследования рассеивающих сред представляют большой интерес для решения широкого круга задач современной медицины, поскольку позволяют с минимальным воздействием на организм человека определять его жизненно важные показатели. Среди оптических методов диагностики тканей человека наиболее простыми в реализации и использовании, а также безопасными для пациента являются методы диффузной отражательной спектроскопии, основанные на воздействии на ткань излучением с различной длиной волны и анализе спектральных и пространственных характеристик поля обратно рассеянного излучения. Однако получение достоверных оценок показателей ткани, характеризующих тот или иной патологический процесс, по данным оптического зондирования затруднено сложностью математического описания процесса переноса излучения в неоднородной, многократно рассеивающей среде и некорректностью обратной задачи по восстановлению параметров среды из характеристик ее светорассеяния. Единственным методом теории переноса излучения, позволяющим рассчитывать сигналы обратного рассеяния биотканей, без ограничений по их оптическим и структурным параметрам, а также для произвольной геометрии эксперимента, является метод Монте-Карло, основанный на статистическом моделировании траекторий большого количества фотонов от точки их влета в среду до их поглощения или вылета из среды. Однако данный метод требует больших вычислительных затрат и поэтому не обеспечивает необходимую для практики оперативность обработки оптических сигналов, особенно при их измерении с высоким спектральным и пространственным разрешением (например в форме мультиспектрального изображения ткани). Известные аналитические и полуэмпирические методы расчета характеристик многократного рассеяния тканей и крови человека имеют узкую область применения и не обеспечивают необходимую для практики точность решения прямых и обратных задач оптического зондирования.

Для оптимизации режима облучения биоткани при фототерапии (фотодинамической терапии рака, терапии неонатальной желтухи и др.) необходимо иметь возможность неинвазивного контроля свето-индуцированных процессов в заданном слое ткани. В методах лазерной терапии, вышедших на уровень практического здравоохранения, доза облучения ткани пациента выбирается из опыта врача и статистически накопленной информации, что может приводить к ряду побочных эффектов лечения, либо к его недостаточно высокой эффективности. Необходимость персонификации методов фототерапии различных заболеваний по спектральным и энергетическим параметрам фотовоздействия обуславливает актуальность разработки теоретических основ для оперативного восстановления спектров действия света на хромофоры-мишени тканей челове-

ка (фотосенсибилизатор, оксигемоглобин, билирубин и др.) из спектрально-пространственных характеристик их многократного рассеяния.

Таким образом, эффективное использование методов оптической диагностики и фототерапии тканей человека невозможно без развитого методического обеспечения. Поэтому разработка быстрых и высокоточных аналитических методов расчета характеристик переноса излучения в тканях и крови человека; устойчивых методов решения обратных задач по восстановлению структурно-морфологических параметров тканей из спектрально-пространственных характеристик их обратного рассеяния; методов высокоскоростного количественного анализа мультиспектральных изображений тканей с обоснованием и выбором оптимальных длин волн излучения для их подсветки; подходов к неинвазивному определению плотности излучения в многослойной ткани и эффективности поглощения света ее эндогенными и экзогенными хромофорами, а также развитие на этой основе методов фототерапии биотканей с персонализацией спектральных и энергетических параметров фотовоздействия является важным научным направлением, имеющим большую практическую значимость. Многие из перечисленных проблем до проведения представленных в диссертации исследований оставались нерешенными или недостаточно изученными.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Тема диссертации соответствует утвержденному плану научных работ кафедры квантовой радиофизики и оптоэлектроники БГУ в 2006–2015 г.г., приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (п.п. 4.2; 6.1; 6.3; 6.5; 6.6), а также пункту 3 «Биологические системы и технологии» перечня приоритетных направления научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденного Постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 190 от 12.03.2015.

Основные результаты, представленные в диссертационной работе, были получены в ходе выполнения ГНТП и отдельных тем: «Разработка методов и аппаратуры для диагностики и терапии заболеваний васкулярной системы и крови с использованием порфириновых сенсбилизаторов и технологии введения препаратов при воздействии лазерным излучением» ГПНИ «Фотоника» (шифр 3.09.3), 2006–2010 гг.; НИОКР «Разработка алгоритмов обнаружения и предварительной классификации объектов для пассивной поисково-обзорной системы» (шифр “Ель-АП”), выполняемой в 2009 г. по х/д НИР № 13780П «Расчет спектрального пропускания атмосферных каналов в окнах прозрачно-

сти ИК-диапазона»; НИР «Методы и алгоритмы оптико-физической диагностики форменных элементов крови на основе регрессионных соотношений между их оптическими и микрофизическими характеристиками», выполняемой в 2010–2012 гг. по договору с Фондом фундаментальных исследований РБ № Ф10М-051; НИР «Разработка метода неинвазивной экспресс-диагностики онкологических заболеваний органов брюшной полости по спектрометрическим измерениям диффузного рассеяния», выполняемой в 2012–2014 гг. по договору с Фондом фундаментальных исследований РБ и Министерством образования РБ № Ф12МВ-045; «Разработка методов и систем лазерной локации, локального контроля неоднородных аэродисперсных сред на основе корреляционной спектрофелометрии» ГКПНИ «Электроника и фотоника» (шифр 2.1.07.1), 2011–2015 гг.; «Разработка методик и оптоэлектронных средств оценки показателей функции сетчатки глаза для ранней диагностики патологий сосудов мозга» ГПНИ «Конвергенция» (шифр 3.2.09), 2013–2015 гг.; «Разработка методов, аппаратных средств и препаратов для оптической диагностики и фототерапии патологических состояний организма с использованием лазерных и светодиодных источников» ГПНИ «Электроника и фотоника» (шифр 2.3.05), 2014–2015 гг.; НИР «Разработка комплекса методов оперативного мониторинга загрязненности воздуха респираторными твердыми частицами с разделением на фракции PM₁, PM₂ и PM₁₀», выполняемой по договору с Фондом фундаментальных исследований РБ № Ф15М-044, 2015–2017 гг.

Цель и задачи исследования

Цель работы заключалась в создании оперативных и высокоточных методов количественной диагностики биообъектов по спектрально-пространственным характеристикам их многократного рассеяния и их мультиспектральным изображениям; в разработке методик неинвазивного контроля свето-индуцированных процессов в биотканях при фототерапии.

Для достижения поставленной в диссертационной работе цели требовалось решить следующие задачи:

Получить устойчивые регрессионные решения обратных задач пространственно-разрешенной спектроскопии диффузного отражения кожи и слизистых оболочек человека с учетом вариативности всех параметров тканей, влияющих на процесс переноса в них излучения.

Создать аналитическую модель переноса излучения в тонкой кювете с цельной (многократно рассеивающей) кровью для спектральных диапазонов сильного и слабого поглощений в среде, учитывающую реальную диаграмму направленности света на границах между кровью и стенками кюветы и вариации параметра формы эритроцитов; разработать на этой основе оперативный и

простой в использовании метод определения компонентного состава крови и морфологических параметров эритроцитов.

Создать аппроксимационные аналоги метода Монте-Карло для быстрого расчета сигналов обратного рассеяния кожей, слизистыми оболочками и конъюнктивой глаза человека при пространственном разнесении источника и приемника излучения на поверхности среды. Разработать на этой основе методы определения концентраций всех хромофоров тканей человека, влияющих на спектрально-пространственные характеристики их обратного рассеяния.

Разработать аналитический метод расчета коэффициента диффузного отражения света от многослойных тканей, работающий в широком диапазоне альбедо однократного рассеяния слоев среды. Исследовать эффективность решения спектроскопических обратных задач на его основе.

Провести анализ спектров диффузного отражения кожи, слизистых оболочек и глазного дна человека на предмет их связи со структурно-морфологическими параметрами данных тканей; разработать на этой основе методы оперативной реконструкции параметрических карт тканей по их мультиспектральным изображениям; выбрать рабочие длины волн методов, обеспечивающие наибольшую точность и устойчивость решения обратных задач в условиях априорной неопределенности всех параметров ткани, влияющих на процесс переноса в ней излучения.

Исследовать возможность неинвазивного определения глубинных распределений плотности излучения в многослойной ткани и спектров действия света на ее хромофоры при лазерной терапии по спектрам диффузно отраженного и обратно рассеянного тканью света. Разработать физико-математический аппарат для решения соответствующей обратной задачи.

Исследовать возможность контроля лазерно-индуцированных процессов в биоткани при фотодинамической терапии и эффективности изомеризации билирубина при фототерапии неонатальной желтухи по спектру обратного рассеяния света тканью пациента и разработанных методов решения прямых и обратных задач переноса излучения в биотканях.

Объектом исследования являлись ткани (кожа, слизистые оболочки, конъюнктивы, глазное дно) и кровь человека.

Предметом исследования являлись процессы рассеяния, отражения и переноса излучения в указанных объектах, характеристики поля излучения, формируемые в результате этих процессов и регистрируемые в виде изображений и спектров, взаимосвязи характеристик поля излучения с параметрами объектов.

Выбор объекта и предмета исследования обусловлен высокой востребованностью неинвазивных методов определения параметров тканей и крови человека в современной медицине для усовершенствования методик ранней диагностики и лечения различных заболеваний.

Научная новизна

Научная новизна результатов диссертационной работы состоит:

– в разработке аппроксимационно-аналитических аналогов метода Монте-Карло для быстрых расчетов коэффициентов диффузного отражения, пропускания, а также пространственно разрешенных сигналов обратного рассеяния тканей и цельной крови человека в спектральных диапазонах сильного и слабого поглощения в них света;

– в совершенствовании методов решения обратных задач спектроскопии диффузного отражения биотканей, за счет возможности оперативного восстановления структурно-морфологических параметров тканей напрямую из оптических сигналов, регистрируемых в условиях многократного рассеяния, без необходимости решения уравнения переноса излучения в среде и промежуточного восстановления ее оптических параметров;

– в методике персонифицированной фототерапии биотканей, позволяющей в реальном времени контролировать эффективности доставки излучения в слои ткани различной глубины, определять спектры действия света на экзогенные и эндогенные хромофоры ткани и выбирать оптимальные для нее спектральные и энергетические параметры фотовоздействия;

– в разработке комплекса оперативных методов определения оптических и структурно-морфологических параметров, а также концентраций основных и минорных хромофоров (в т. ч. дисгемоглобинов и нейроглобина) тканей и крови человека по спектрально-пространственным характеристикам поля многократно рассеянного ими излучения и по их мультиспектральным изображениям.

Положения, выносимые на защиту

1. Решение обратных задач оптического зондирования рассеивающих сред на основе имитационного моделирования переноса излучения в среде при широкой вариативности модельных параметров и установлении устойчивых регрессионных соотношений между линейно-независимыми компонентами оптических сигналов, регистрируемых в условиях многократного рассеяния, и искомыми параметрами среды, что обеспечивает оперативность их определения с погрешностями в единицы процентов без необходимости решения уравнения переноса излучения в среде и промежуточного восстановления ее оптических параметров.

2. Развитие теории переноса излучения в биологических средах, заключающееся:

– в разработке аппроксимационно-аналитических аналогов метода Монте-Карло для расчетов коэффициентов диффузного отражения и пространственно

разрешенных сигналов обратного рассеяния однородных и многослойных биотканей;

– в высокоточном аналитическом методе расчета коэффициента диффузного пропускания света кюветой с цельной кровью для спектральных диапазонов сильного и слабого поглощений света в среде с учетом многократного рассеяния света и вариаций параметра формы эритроцитов;

– в получении матричных операторов, связывающих световые потоки в слоях биоткани с падающим на нее и диффузно отраженным ею потоками в зависимости от оптических толщин, альбеда однократного рассеяния и средних косинусов индикатрис рассеяния слоев.

3. Методика контроля эффективности доставки излучения в слои биоткани различной глубины и спектров действия света на ее эндогенные и экзогенные хромофоры, позволяющая оптимизировать спектральные и дозиметрические параметры фототерапии биотканей.

4. Новые неинвазивные методы определения концентраций основных и минорных хромофоров кожи, слизистых оболочек, глазного дна, глазной конъюнктивы и цельной крови человека на основе измерений спектрально-пространственных характеристик многократного светорассеяния указанными объектами и анализе измеряемых характеристик с использованием разработанных для них аппроксимационных моделей, обеспечивающих оперативность анализа с погрешностями, сопоставимыми с погрешностями измерений.

5. Методы реконструкции параметрических карт кожи, слизистых оболочек и глазного дна человека по их мультиспектральным изображениям с использованием регрессионных операторов, полученных с учетом особенностей поглощения и рассеяния света компонентами указанных тканей при формировании спектральной структуры их изображений, что обеспечивает оперативность обработки изображений и возможность получения количественных показателей тканей.

Личный вклад соискателя ученой степени

Результаты диссертационной работы, сформулированные в защищаемых положениях и выводах, определяющие ее научную и практическую значимость, получены автором лично. Научный консультант – доктор физ.-мат. наук Кугейко М. М. – участвовал в постановке задач и обсуждении полученных результатов. Доктор медицинских наук Кубарко А. И., кандидат физ. мат. наук Фираго В. А. и сотрудница Люблинского технологического университета Хотра О. (Польша) принимали участие в экспериментальной верификации бесконтактных методов определения оптических и структурно-морфологических параметров тканей глаза человека. Сотрудники кафедры квантовой радиофизи-

ки и оптоэлектроники БГУ Стецик В.М., Лисенкова А. М., Железнякова Т.А, а также сотрудник Института физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси Собчук А. Н. участвовали в проведении измерений спектров обратного рассеяния кожи, слизистых оболочек и конъюнктив добровольцев. Сотрудники физического факультета СПбГУ Васильев А.В., Ивлев Л.С., Терёхин Н.Ю. подготовили и предоставили автору образцы сертифицированных латексных частиц для экспериментальной валидации разработанных им регрессионных методов решения обратных задач оптического зондирования светорассеивающих сред.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на: VI Международной научной конференции «Лазерная физика и оптические технологии» (Гродно, 2006 г.); VI Международной конференции «Квантовая электроника» (Минск, 2006 г.); VI Белорусско-Российском семинаре «Полупроводниковые лазеры и системы на их основе» (Минск, 2007 г.); научно-технической конференции «Лазеры. Измерения. Информация» (Санкт-Петербург, 2007 г.); IV Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2006: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, 2006 г.); XVI Международной научно-технической конференции «Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии и геоэкологии – 2008» (Новороссийск, 2008 г.); VII международной научно-технической конференции «Квантовая электроника» (Минск, 2008 г.); II Конгрессе физиков Беларуси (Минск, 2008 г.); V Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2008: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, 2008 г.); Международной научно-технической конференции «Оптические методы исследования потоков» (Москва, 2009 г.); III Международной научно-технической конференции «Приборостроение-2010» (Минск, 2010 г.); VI Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2010: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, 2010 г.); VIII Международной научной конференции «Лазерная физика и оптические технологии» (Минск, 2010 г.); Международной научно-технической конференции «Лазеры, измерения, информация-2010» (Санкт-Петербург, 2010 г.); VIII Международной научно-технической конференции «Квантовая электроника» (Минск, 2010 г.); Международная научно-практическая конференция «Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния» (Минск, 2011 г.); VIII Белорусско-Российском семинаре «Полупроводниковые лазеры и системы на их основе» (Минск, 2011 г.); IX Международной научной

конференции «Лазерная физика и оптические технологии» (Гродно, 2012 г.); VII Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2012: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, 2012 г.); 8th International Conference «New Electrical and Electronic Technologies and their Industrial Implementation» NEET 2013 (Zakopane, Poland, 2013); IX Международной научно-технической конференции «Квантовая электроника» (Минск, 2013 г.); 13th International Scientific Conference on Optical Sensors and Electronic Sensors (Lodz, Poland, 2014); VIII Международной научно-технической конференции «Медэлектроника-2014: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, 2014 г.); II Белорусско-Латвийском форуме «Наука, инновации, инвестиции» (Минск, 2014 г.); X Белорусско-Российском семинаре «Полупроводниковые лазеры и системы на их основе» (Минск, 2015 г.); III Международной научно-практической конференции «Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния» (Минск, 2015 г.); V Конгрессе физиков Беларуси (Минск, 2015 г.); X Международной научно-технической конференции «Квантовая электроника» (Минск, 2015 г.); X Международной научно-технической конференции «Медэлектроника-2016: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» (Минск, 2016 г.).

Результаты диссертации использованы в Институте электроники и информационных технологий Люблинского технического университета (Люблин, Польша) при выполнении научно-исследовательских работ по теме «Медицинская диагностика», а также по договору о научно-техническом сотрудничестве между факультетом радиофизики и компьютерных технологий Белорусского государственного университета и Электротехническим факультетом Люблинского технического университета от 20.06.2002 г.; в научных исследованиях и учебном процессе Белорусского государственного медицинского университета; в научных исследованиях Института природопользования НАН Беларуси (имеются документы о внедрении результатов диссертации). На основании результатов диссертации получено 18 патентов на изобретения Республики Беларусь, Российской Федерации и Евразийского Союза.

Опубликование результатов диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 90 научных работах: из них в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий – 2 монографии (объемом 10 и 12,5 авторских листов); 41 статья (общим объемом 33 авторских листа); 6 статей в других научных изданиях; 18 статей в сборниках материалов научных конференций; 25 тезисов. По материалам диссертации получено 18 патентов на изобретения.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, четырех глав, заключения, библиографического списка и четырех приложений.

Аналитический обзор литературы по теме размещен в начале каждой главы. В первой главе предложен подход к количественному анализу спектрально-пространственных характеристик многократного рассеяния тканей человека, основанный на имитационном моделировании переноса в них излучения и получении устойчивых регрессионных соотношений между структурно-морфологическими параметрами биотканей и оптическими сигналами, регистрируемыми в условиях многократного рассеяния; предложены методы определения комплекса параметров тканей человека на основе волоконно-оптических систем с пространственным разнесением каналов посылки и приема излучения. Вторая глава посвящена оперативной обработке и анализу мультиспектральных изображений биотканей с целью получения их параметрических карт. В третьей главе предложены аппроксимационно-аналитические методы расчета характеристик многократного рассеяния кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы, глазного дна и цельной крови человека; описаны основанные на них новые методы оперативной оптической диагностики тканей и крови. В четвертой главе решаются задачи послышной дозиметрии излучения в биоткани и выбора индивидуальных спектральных и энергетических параметров светового воздействия при фототерапии различных заболеваний.

Полный объем диссертации составляет 271 страницу, в которые входят 76 рисунков на 32 страницах, 32 таблицы, занимающих в совокупности 10 страниц, 4 приложения на 15 страницах. Библиографический список содержит 388 наименований, включая собственные публикации соискателя ученой степени (на 34 страницах).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1 посвящена решению обратной задачи по восстановлению оптических и структурно-морфологических параметров (СМП) тканей человека из спектрально-пространственных характеристик их многократного рассеяния. Предлагается регрессионный подход к решению обратных задач оптического зондирования биологических и аэродисперсных сред, заключающийся в извлечении из регистрируемых оптических сигналов линейно-независимых компонент, как проекций сигналов на пространство из собственных векторов их ковариационной матрицы, и определении искоемых параметров среды, на основе их устойчивых регрессионных связей с линейно-независимыми компонентами

сигналов. Использование в регрессиях линейно-независимых величин, соответствует извлечению из исходных (обращаемых) данных “полезного сигнала” и отбрасыванию “шума”, что позволяет строить решения обратных задач, устойчивые к случайным «возмущениям» этих данных. Вышеотмеченные собственные векторы и регрессионные решения обратных задач получают путем статистического моделирования оптических сигналов при максимальной вариативности параметров среды, влияющих на процесс переноса в ней излучения. В последующем это позволяет выполнять оперативную обработку измеряемых оптических сигналов без решения уравнения переноса излучения в исследуемой среде, доопределения и регуляризации обратной задачи.

Оптимальная размерность собственного базиса ковариационной матрицы обращаемых данных, используемого для их разложения на линейно-независимые компоненты, определяется на основе замкнутых численных экспериментов по восстановлению параметров среды из характеристик ее светорассеяния. Для этого первоначально на основе смоделированного ансамбля реализаций вектора измерений \mathbf{r} формируется «тестовый» ансамбль, в котором каждая реализация \mathbf{r} получена путем наложения на компоненты исходного вектора \mathbf{r} случайных отклонений в пределах погрешности измерений $\delta\mathbf{r}$. Далее перебираются все реализации «тестового» ансамбля и для каждой из них осуществляется решение обратной задачи по формулам регрессии между модельными параметрами \mathbf{x} и линейно-независимыми величинами, составленными из компонентов \mathbf{r} . Получаемые в итоге значения модельных параметров \mathbf{x}^* сравниваются с их фактическими значениями \mathbf{x} , и рассчитываются погрешности их восстановления. В соответствии с этим выбирается количество линейно-независимых компонентов обращаемых данных при заданной погрешности измерений и характеристики светорассеяния среды, по которым можно наиболее точно определять конкретные параметры среды в условиях априорной неопределенности всех других. Это также позволяет оценить информативность измеряемых данных, получить представление о теоретически достижимой точности восстановления из них параметров среды, исследовать влияние количества и точности оптических измерений на точность решения обратной задачи.

На основе оптических моделей кожи и слизистых оболочек человека, а также метода Монте-Карло (МК) для решения уравнения переноса в них излучения получены устойчивые регрессионные решения обратных задач спектроскопии биотканей с пространственным разрешением, позволяющие определять оптические (коэффициент поглощения, транспортный коэффициент рассеяния, фактор анизотропии индикатрисы рассеяния) и структурно-морфологические (концентрации меланина, общего гемоглобина и билирубина в ткани; степень оксигенации крови; средний диаметр кровеносных сосудов; концентрация и размер эффективных рассеивателей) параметры тканей напрямую из сигналов

их обратного рассеяния (ОР), регистрируемых на основе волоконно-оптической техники с пространственным разнесением каналов посылки и приема излучения. Рассмотрена геометрическая схема измерений сигналов обратного рассеяния (СОР) слизистых оболочек, в которой излучение инжектируется в среду посредством волокна с диаметром 0,2 мм, а обратно рассеянное излучение собирается принимающими волокнами, расположенными на расстояниях $L = 0,23; 0,46; 0,69; 0,92; 1,15$ мм от центра светоподводящего волокна (диаметр принимающих волокон 0,2 мм). Такая геометрия измерений позволяет обеспечить приемлемую для практики величину оптического сигнала (не менее 10^{-4} мощности зондирующего светового пучка) в спектральной области сильного поглощения света хромофорами биоткани ($\lambda < 600$ нм) при максимальном расстоянии между освещающим и приемным волокнами, не превышающем диаметр инструментального канала эндоскопа. При выборе геометрической конфигурации волоконно-оптического датчика для измерения СОР кожи учитывалось, чтобы динамический диапазон сигналов для максимально удаленных друг от друга светопринимающих волокон не превышал четырех порядков. На основании этого выбрана схема эксперимента, в которой светоподводящее волокно имеет диаметр 0,2 мм, а светопринимающие волокна с диаметрами 0,6 мм расположены на расстояниях 0,43; 1,06; 1,69 мм от его центра. При этом полагалось, что наиболее удаленное от источника волокно используется только для регистрации излучения с $\lambda \geq 600$ нм. Оценены погрешности восстановления параметров тканей, вызванные их статистическим разбросом и погрешностями оптических измерений. Показано, что совместная обработка спектральных и пространственных характеристик ОР ткани с использованием полученных регрессий позволяет в 2–3 раза уменьшить погрешность восстановления оптических параметров (ОП) ткани по сравнению результатами их восстановления только из спектральных или только из пространственных характеристик ОР. Исследована возможность использования диффузионного приближения теории переноса излучения для количественной интерпретации результатов рассматриваемых измерений. Показано, что при отсутствии априорной информации об ОП ткани погрешность расчета СОР с использованием диффузионного приближения может во много раз превышать погрешность их измерения.

Возможности регрессионного подхода к планированию экспериментов по оптическому зондированию рассеивающих сред продемонстрированы в работах [1, 3–15, 18, 36], в которых проведен анализ информативности спектральных коэффициентов ослабления и направленного светорассеяния разбавленной крови, аэрозолей естественного и антропогенного происхождений, выбраны длины волн оптического зондирования и углы приема рассеянного излучения, оптимальные для определения микрофизических параметров эритроцитов и аэрозолей (показателя преломления, счетной и объемной концентраций, характери-

стик распределения частиц по размерам), получены соответствующие множественные регрессии, позволяющие определять искомые микрофизические параметры в широких пределах их вариаций без решения некорректных обратных задач. Полученные регрессии хорошо согласуются с расчетными и экспериментальными данными глобальной сети мониторинга аэрозоля AERONET [10] и установленными экспериментально парными оптико-микроструктурными корреляциями для стратосферного [14] и приземного [36] аэрозолей. Регрессионные соотношения между оптическими и микрофизическими параметрами рассеивающих сред, получаемые на основе статистического моделирования, подтверждены экспериментально для взвесей латексных частиц в воде [16].

Глава 2 посвящена решению обратной задачи реконструкции двумерных распределений структурно-морфологических параметров (СМП) тканей человека по их мультиспектральным изображениям.

Для устранения влияния неравномерной освещенности и геометрии съемки ткани на результаты восстановления ее параметрических карт используются изображения ткани, нормированные на один из своих спектральных слоев. Обратная задача состоит в восстановлении СМП ткани из спектральных значений каждого пиксела нормированного изображения. Для ее решения используются регрессионные соотношения, предварительно полученные на основе репрезентативной выборки спектра диффузного отражения (ДО) среды, моделирующей исследуемую ткань. Устойчивость регрессионных операторов преобразования изображений тканей в параметрические карты к погрешностям измерений обеспечивается за счет использования для решения обратной задачи линейно-независимых составляющих изображения, получаемых путем проекций спектральных значений каждого пиксела на собственные векторы ковариационной матрицы спектра ДО ткани. На этой основе разработаны и запатентованы методы оперативной реконструкции двумерных распределений СМП кожи, слизистых оболочек и глазного дна (ГД) человека по их мультиспектральным изображениям. Выбраны рабочие длины волн методов, обеспечивающие наибольшую точность и устойчивость решения обратных задач в условиях общей вариативности всех параметров тканей, влияющих на их спектры ДО.

Показано, что по мультиспектральным изображениям слизистых оболочек человека, в их представлении однородной средой, можно определять: степень оксигенации крови S , средний диаметр сосудов, параметр спектральной зависимости транспортного коэффициента рассеяния среды, характеризующий размер эффективных рассеивателей ткани и отношение концентрации общего гемоглобина в среде (локализованного в сосудах) к ее транспортному коэффициенту рассеяния на $\lambda = 632$ нм. Последний параметр условно назван гемоглобиновым индексом ткани.

Преимущество использования гемоглобинового индекса ткани для отображения ее кровеносной сети продемонстрировано на примере обработки синтезированного цветного изображения многослойной, многократно рассеивающей среды, моделирующей бронхиальную ткань. Оптические параметры слоев бронхиальной ткани и крови в видимой области спектра взяты из литературных данных. В качестве примера на рисунке 1 приведено синтезированное изображение ткани, соответствующее эндоскопической системе на основе ксенонового источника света MAX-302 фирмы Asahi Spectra USA Inc. (США, Япония) и цветной ПЗС-матрицы ICX285AQ фирмы Sony (Япония). Видно, что после преобразования изображения контраст сосудов возрастает почти на два порядка и практически полностью подавляется влияние фона. При этом также повышается четкость краев сосудов и расширяется динамический диапазон значений пикселей. Все это способствует улучшению качества изображения сосудистых структур и оцениванию их геометрических параметров.

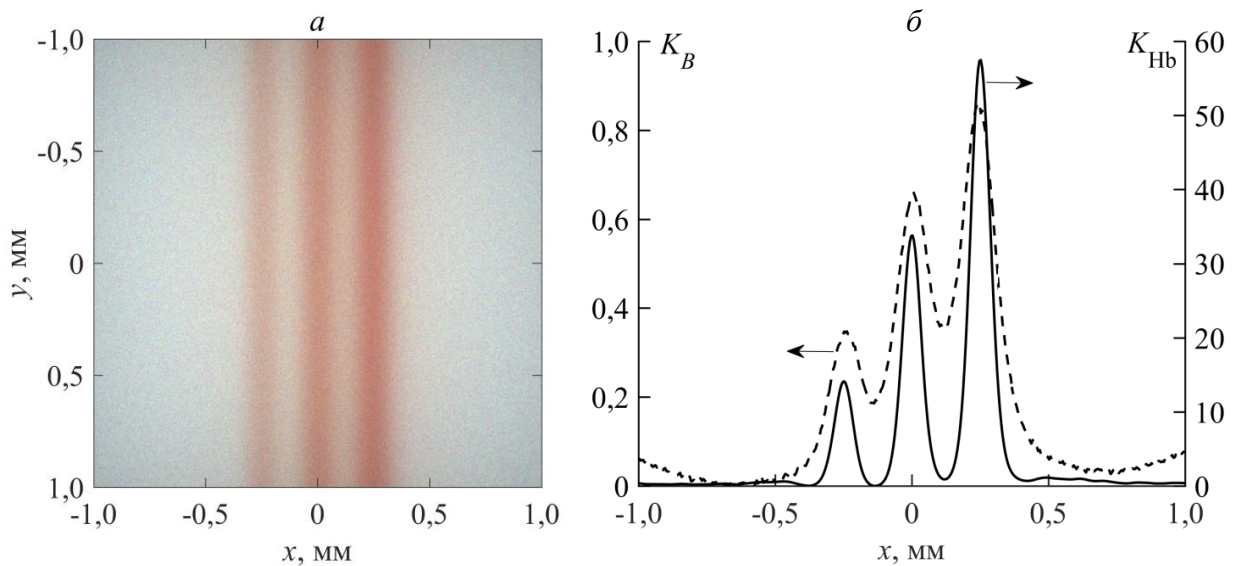


Рисунок 1. – Синтезированное изображение среды, имитирующей бронхиальную ткань (а), и одномерные профили контрастов изображения ткани в синем канале (K_B) и в гемоглобиновом индексе (K_{Hb})

В рамках модели, представляющей кожу человека в виде двухслойной среды (тонкий и сильно поглощающий свет эпидермис, полубесконечная в оптическом плане дерма), по мультиспектральным изображениям кожи можно получать двумерные распределения объемного содержания меланина в эпидермисе кожи f_m , объемного содержания кровеносных сосудов в дерме f_v , среднего диаметра сосудов d_v и степени оксигенации крови S . О точности восстановления этих модельных параметров из спектральных характеристик изображения кожи можно судить по рисунку 2, на котором значения модельных параметров, рассчитанные на основе их множественных регрессий с линейно-независимыми

компонентами спектра ДО кожи, сопоставлены с их фактическими значениями для вышеупомянутой двухслойной модельной среды. При измерении нормированных спектральных значений пикселей изображения кожи с погрешностью 2 % среднеквадратические погрешности восстановления ее модельных параметров: $\Delta f_m = 0,0033$, $\Delta f_{bl} = 0,0022$, $\Delta d_v = 3,4$ мкм, $\Delta S = 0,022$.

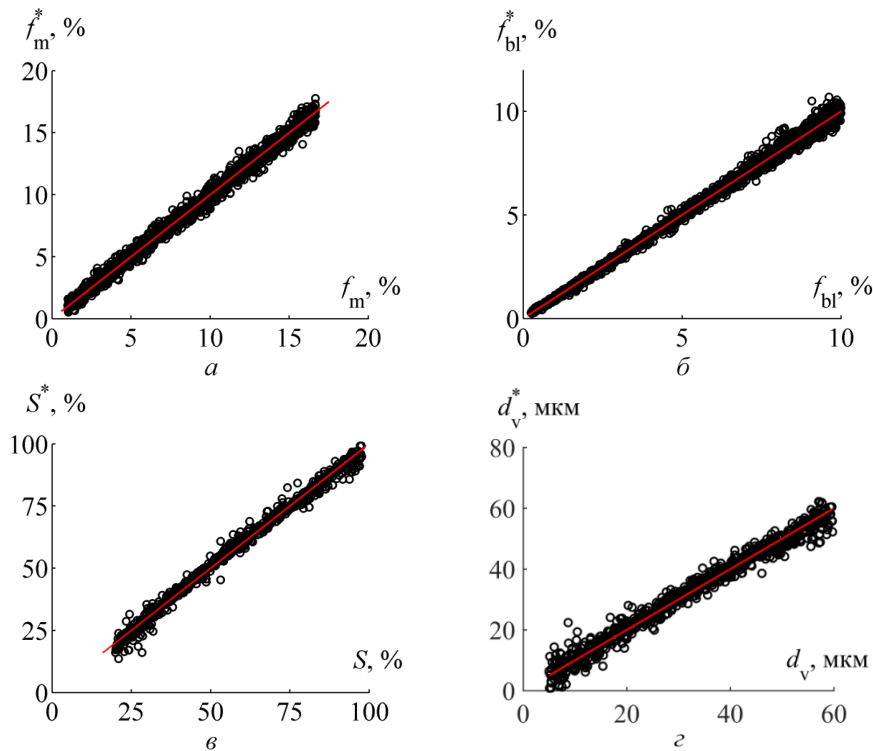
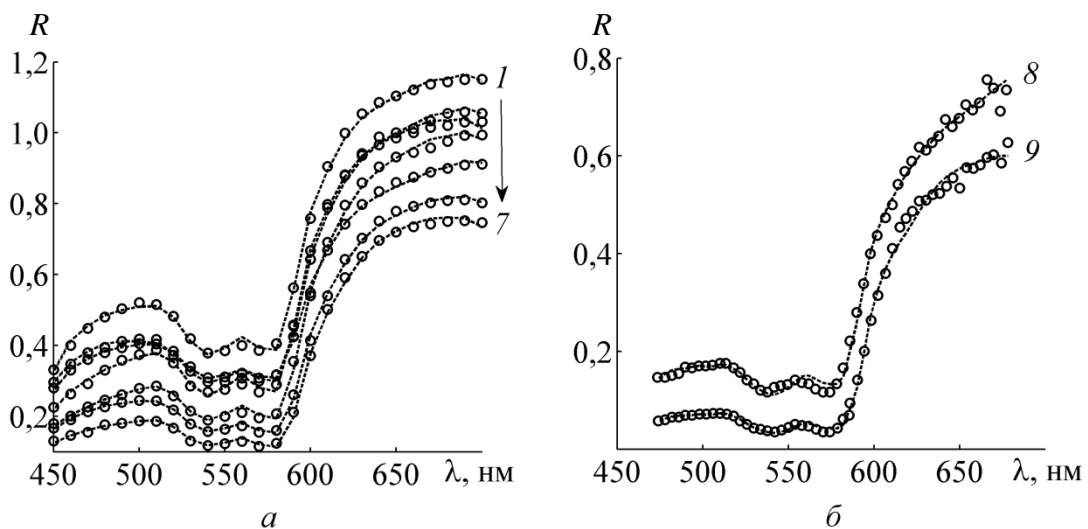


Рисунок 2. – Результаты замкнутых численных экспериментов по восстановлению структурно-морфологических параметров кожи из фотосигналов, регистрируемых в диапазоне 400–740 нм, с разрешением современных перестраиваемых оптических фильтров (~ 10 нм)

Для получения регрессионных соотношений между СМГ глазного дна (ГД) и спектральными характеристиками ее изображения использовалась оптическая модель четырехслойной среды: сетчатка с фоторецепторами и кровеносными сосудами (1), пигментный эпителий с высоким содержанием меланина (2), сосудистая оболочка (3) и сильно рассеивающая склера (4). Исследование информативности спектров КДО глазного дна в рамках данной модели показывает, что на основе регрессионного анализа мультиспектральных изображений ГД с учетом вариаций геометрических толщин его слоев можно определять только СМП слоев, приведенные к некоторой фиксированной толщине. Набор определяемых параметров включает: оптическую плотность макулярного пигмента и молярную концентрацию гемоглобина в сетчатке, коэффициент светорассеяния сетчатки, объемные концентраций меланина в пигментном эпителии и сосудистой оболочке, степень оксигенации крови (которая полагается одинаковой для сетчатки и сосудистой оболочке).

Адекватность используемых оптических моделей тканей человека свойствам реальных объектов и корректность методов статистического моделирования их спектров ДО $R(\lambda)$ подтверждены путем апробации полученных результатов на экспериментальных данных, взятых из литературных источников. Результаты аппроксимации экспериментальных спектров ДО слизистых оболочек желудка и легких человека пятью первыми собственными функциями $g_n(\lambda)$ ковариационной матрицы $R(\lambda)$, полученных в модельном приближении, приведены на рисунке 3. Функции $g_n(\lambda)$ используются в алгоритме обработки мультиспектрального изображения ткани для его разложения на линейно-независимые составляющие. Погрешности аппроксимации экспериментальных данных не превышают аналогичные погрешности для модельных реализаций $R(\lambda)$. То же самое касается и точности модельного описания экспериментальных спектров ДО кожи и ГД. СМП тканей человека, восстановленные из их экспериментальных спектров ДО, имеют разумные значения, соответствующие физиологическим данным и результатам независимых исследований [28, 29, 35].



Точки – экспериментальные данные, пунктир – аппроксимации

Рисунок 3. – Аппроксимация экспериментальных спектров ДО слизистых оболочек желудка (а) и легких (б) человека системой ортогональных функций $g_n(\lambda)$ ($n = 1, \dots, 5$), полученных в модельном приближении

Регрессионный метод количественного анализа мультиспектральных изображений рассеивающих сред реализован и апробирован для многоспектральной съемочной аппаратуры MERIS космического базирования (на европейском спутнике ENVISAT). Показано, что значения микрофизических параметров атмосферного аэрозоля, восстановленные из снимков MERIS, достаточно хорошо соответствуют данным наземной радиометрической сети AERONET: среднеквадратические отклонения полных содержаний в атмосфере мелкодисперсных аэрозольных фракций ($PM_{1,0}$ и $PM_{2,5}$), получаемых двумя независимыми мето-

дами $\sim 0,5$ мкг/см². Приведены примеры использования разработанного алгоритма для оперативного получения карт аэрозольных загрязнений атмосферы во время природных пожаров.

Глава 3 посвящена аппроксимационно-аналитическим методам расчета характеристик многократного рассеяния биообъектов (кожа, кровь, слизистые оболочки, конъюнктивы, глазное дно человека) в спектральных диапазонах сильного и слабого поглощения в них света. Исследуются возможности разработанных методов для определения обширного комплекса параметров тканей и крови человека по спектрам их диффузного отражения и пропускания, а также сигналам обратного рассеяния, измеряемым с пространственным разрешением.

Разработана аппроксимационная модель переноса излучения в цельной крови, позволяющая по заданным значениям морфологических параметров эритроцитов (средний объем V_e , содержание гемоглобина $MCHC$, параметр формы p_e в их представлении сплюснутыми сфероидами) и концентраций оптически-активных компонентов крови аналитически рассчитывать спектр диффузного пропускания кюветы с кровью. Действительная n_e и мнимая χ_e части комплексного показателя преломления эритроцитов рассчитываются в соответствии с содержанием гемоглобина в их составе и газовым составом гемоглобина. Для расчета сечения поглощения, сечения рассеяния и среднего косинуса индикатрисы рассеяния эритроцитов в зависимости от их объема, параметра формы и комплексного показателя преломления, а также для расчета коэффициента диффузного пропускания (КДП) кюветы в зависимости от оптических характеристик элементарного объема крови используются аппроксимационные выражения, полученные на основе численных расчетов характеристик однократного и многократного рассеяния крови в диапазоне 450–800 нм. Исходные данные соответствуют вариациям параметров эритроцитов $V_e = 60\text{--}200$ мкм³, $MCHC = 280\text{--}380$ г/л, $p_e = 2\text{--}5$ и их объемной концентрации в крови (гематокрита) $H = 0,2\text{--}0,7$. Соответствующие вариации оптических характеристик крови: $k = 0,1\text{--}28$ мм⁻¹ – для коэффициента поглощения, $\beta = 79\text{--}232$ мм⁻¹ – для коэффициента рассеяния, $g = 0,977\text{--}0,997$ – для среднего косинуса индикатрисы рассеяния. КДП кюветы с кровью с базовой толщиной 200 мкм охватывает диапазон 0,001–0,779. Выбор такой малой толщины кюветы связан с тем, что кровь является сильно поглощающей средой и производить ее фотометрирование в области $\lambda < 600$ нм, где сосредоточены полосы поглощения многих хромофоров крови, можно только в тонких кюветах. Различие между результатами расчетов КДП методом МК и по аппроксимационным формулам $\sim 0,5$ %.

Оценены погрешности определения параметров крови на основе измерений спектра ее диффузного пропускания $T(\lambda)$ и его аппроксимационной модели, обусловленные неоднозначностью решения обратной задачи в условиях общей

вариативности модельных параметров. Оценки точности восстановления модельных параметров соответствующие погрешности фотометрических измерений 2 %, представлены в таблице 1, где C_{HbO_2} , C_{COHb} , C_{MetHb} , C_{SHb} – доли окси-, карбокси-, мет- и сульфгемоглобина в общем составе гемоглобина, C_{bil} – концентрация билирубина в плазме крови.

Таблица 1. – Средние погрешности δb восстановления параметров крови b и коэффициент корреляции ρ между фактическими и восстановленными значениями параметров

b	$\delta b, \%$	ρ	b	$\delta b, \%$	ρ
$V_e/p_e^{2/3}$	4,8	0,9833	C_{COHb}	5,3	0,9993
$MCHC$	1,8	0,9649	C_{MetHb}	3,9	0,9997
H	1,3	0,9972	C_{SHb}	3,4	0,9997
C_{HbO_2}	0,9	0,9999	C_{bil}	3,6	0,9995

Полученные результаты составляют основу нового метода экспресс-анализа цельной крови [103], не требующего ее предварительной обработки (например, разбавления, гемолиза, центрифугирования, сферизации эритроцитов и т. п.), что позволяет врачу в режиме реального времени определять жизненно важные показатели пациента и оперативно принимать решения.

С целью повышения точности решения прямых и обратных задач спектроскопии ДО биотканей разработаны аппроксимационные аналоги метода МК для быстрых расчетов характеристик переноса излучения в однородной и двухслойной многократно рассеивающих средах.

Аналитическая модель КДО однородной, полубесконечной среды с коэффициентом поглощения $k = 0,004-7,0 \text{ мм}^{-1}$, транспортным коэффициентом рассеяния $\beta' = 0,3-5,1 \text{ мм}^{-1}$, средним косинусом индикатрисы рассеяния $g = 0,5-0,97$ и показателем преломления $\eta = 1,35-1,45$ основана на следующей аппроксимационной формуле:

$$\ln R = A + \sum_{m=1}^3 \left(a_m [\ln(kz_0)]^m + b_m [\ln(\beta'z_0)]^m \right) + \sum_{m=1}^3 \left(c_m \left[\ln \left(\frac{\beta'z_0}{1-g} \right) \right]^m + d_m [\ln(\eta)]^m \right), \quad (1)$$

где $z_0 = [3k(k + \beta')]^{-1/2}$ – диффузионная глубина проникновения света в среду, A , a_m , b_m , c_m и d_m – числовые коэффициенты, рассчитанные путем численного моделирования переноса излучения в среде. Максимальная погрешность вычисления R по формуле (1) для указанных значений ОП среды – 4 %, средняя погрешность – 0,9 %. Аналитическая аппроксимация (1) позволяет моделировать КДО большинства биотканей и многих сред небиологического происхождения в спектральных областях сильного и слабого поглощения в них света.

Аналогичная модель для двухслойной среды основана на представлении КДО в виде произведения эффективных пропусканий света слоями, с учетом его многократного рассеяния и переотражения между ними. Зависимости эффективного пропускания каждого слоя от ОП среды для случаев ее коллимированного и диффузного освещения описывается полиномиальными функциями с заданными числовыми коэффициентами. Относительная среднеквадратическая погрешность расчета КДО среды в диапазоне $R = 0,01-0,60$ составляет 0,65 %.

Для быстрых расчетов СОР среды, регистрируемых вне зоны падающего на нее света, предложены аналитические аппроксимации, работающие в широких диапазонах ОП однородных и двухслойных сред. Учет зависимости СОР от среднего косинуса индикатрисы рассеяния среды позволяет выполнять расчеты, как при больших, так и при малых расстояниях между облучаемой и приемной площадками на поверхности среды (в сравнении с транспортной длиной свободного пробега фотона в среде) с погрешностями на уровне статистического шума метода МК.

На основе предложенных аналитических аппроксимаций характеристик многократного рассеяния биотканей разработаны неинвазивные спектроскопические методы определения СМП кожи, слизистых оболочек и конъюнктивы глаза человека. В рамках численных моделей переноса излучения в биотканях оценены погрешности восстановления СМП биотканей из их спектральных КДО и СОР. Показана возможность определения практически всех параметров биотканей, которые проявляются в многократно рассеянных ими световых потоках, а также компонентного состава гемоглобина (с учетом его основных форм и дисгемоглобинов).

Для экспериментальной верификации разработанных методов использовался оптоволоконный спектрофотометр Avantes (Нидерланды) с фиксированным расстоянием между излучающим и приемным волокнами (450 мкм). Информативность таких измерений относительно СМП кожи и слизистых оболочек человека оценена в [31, 32]. Показано, что на их основе можно получать оценки концентрации билирубина, окси- и деоксигемоглобина в тканях дермы, а также структурного параметра ткани, характеризующего размер ее эффективных рассеивателей. Аналогичные измерения для слизистых оболочек губы или языка человека позволяют оценивать содержания окси-, деокси-, карбокси-, мет- и сульфгемоглобина в венозно-артериальной крови. О точности воспроизведения экспериментальных спектров ОР биотканей в рамках разработанных моделей можно судить по данным, представленным на рисунке 4.

Оценки СМП кожи и слизистых оболочек человека, полученные по спектрам их ОР, находятся в полном соответствии с литературными данными и нормами по газовому составу гемоглобина.

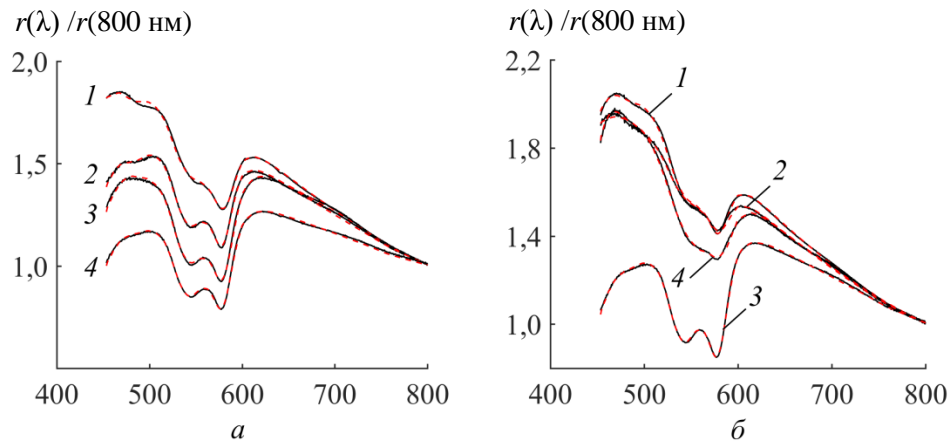
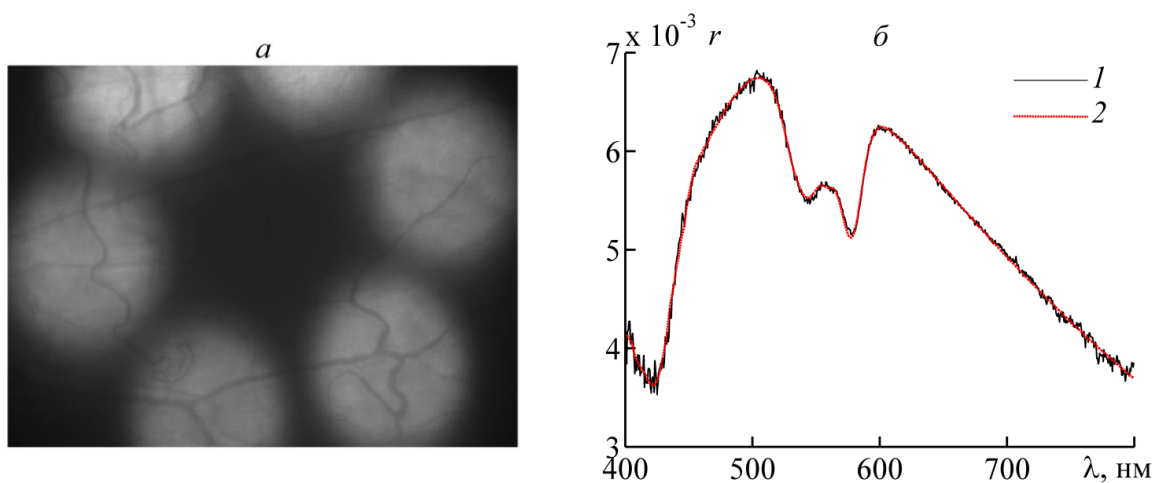


Рисунок 4. – Экспериментальные (сплошные) и теоретические (пунктир) спектры ОР безымянного пальца (а) и ладони (б) добровольцев (1–4)

На основе аппроксимационного выражения для СОР однородной многократно рассеивающей среды построена оптическая модель конъюнктивы глаза человека. Путем численного моделирования процесса распространения света в неоднородной среде с поглощающими и рассеивающими включениями, имитирующими кровеносные сосуды, показана возможность получения достаточно точных оценок степени оксигенации крови, объемного содержания и диаметра сосудов в рамках модели однородной среды. Проведена экспериментальная верификация модели на разработанном при участии автора измерительном устройстве, позволяющем получать увеличенное видеоизображение конъюнктивы и дистанционно регистрировать спектры ее обратного рассеяния. При регистрации спектров ОР конъюнктивы используется оптоволоконный зонд. Излучение галогенной лампы передается по шести внешним волокнам жгута зонда и фокусируется объективом на поверхности глаза в виде кольца (рисунок 5а). Рассеянное тканями конъюнктивы излучение из неосвещаемой центральной области этого кольца собирается объективом и через центральное волокно жгута передается на входную щель спектрометра. Это позволяет фиксировать только излучение, многократно рассеянное тканями конъюнктивы, без вклада излучения, отраженного от ее поверхности.

Показано, что для теоретического описания экспериментальных спектров ОР конъюнктивы в пределах погрешности их измерений (рисунок 5б) необходимо учитывать вариации транспортного показателя рассеяния среды, среднего диаметра кровеносных сосудов, влияние меланина, гемоглобина, молекул билирубина в конфигурациях ZZ и ZE, а также нейроглобина на поглощение света в среде. Полученное выражение для сигнала ОР среды, дополненное спектральными зависимостями ее оптических параметров, позволяют выполнять оценки концентраций всех вышеуказанных хромофоров конъюнктивы и среднего диаметра кровеносных сосудов путем их подбора под экспериментальные

данные. Диапазон концентрации непрямого билирубина в крови (не связанного с альбумином в печени), полученный по экспериментальным спектрам ОР конъюнктив добровольцев (4,6–16,1 мкмоль/л), находится в полном соответствии с общеизвестными нормами.



a – изображение светящегося торца волоконно-оптического датчика в плоскости конъюнктивы, *б* – измеренный спектр ОР (1) и расчет в рамках модели (2)

Рисунок 5. – Результаты бесконтактных измерений спектра обратного рассеяния света конъюнктивной добровольца

Впервые предложен аналитический метод расчета КДО глазного дна, учитывающий многократное рассеяние света в его слоях (сетчатке, эпителии, сосудистой оболочке) и переотражение света между слоями. В основе метода лежат формулы Амбарцумяна для оптического сложения слоев среды, в которых оптические параметры слоев (коэффициенты поглощения и рассеяния) заменены некоторыми эффективными величинами, различающимися для случаев направленного и диффузного освещения слоя. Функциональные связи эффективных оптических параметров слоев с фактическими получены на основании результатов численного моделирования переноса излучения в среде методом МК. Оценены погрешности восстановления СМП глазного дна из спектра его диффузного отражения с использованием разработанного метода. Показано хорошее соответствие модельных спектров экспериментальным данным из литературных источников и адекватность оценок параметров глазного дна, получаемых в результате решения обратной задачи.

Глава 4 посвящена решению задач послойной дозиметрии излучения в биотканях, выбору индивидуальных спектральных и энергетических параметров светового воздействия при фототерапии различных заболеваний.

Разработан инженерный метод расчета распределения светового потока по глубине многослойной биоткани в спектральных областях сильного и слабого поглощения в ней света. Поле излучения в среде описывается суперпозицией

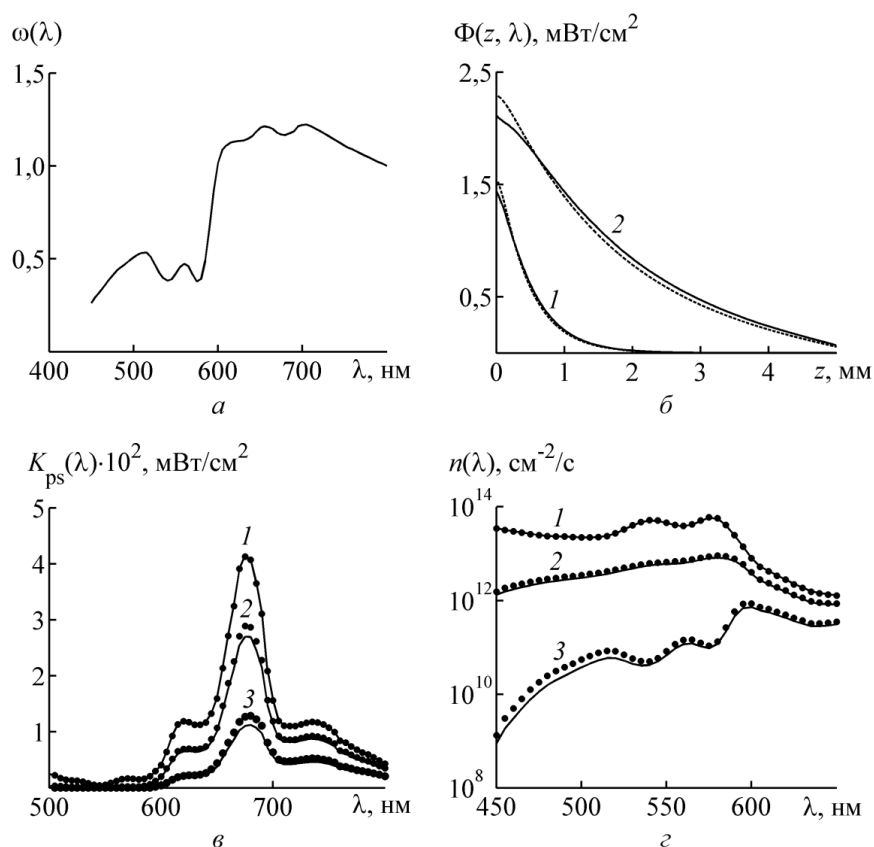
падающего коллимированного, падающего диффузного и отраженного диффузного потоков. Световые потоки в соседних элементарных слоях среды и на ее поверхности связаны простыми матричными операторами, полученными сочетанием асимптотических формул теории переноса излучения с приближением однократного рассеяния. Сравнение результатов расчета световых потоков в пятислойной среде, моделирующей кожу человека, инженерным методом и методом МК показывает, что они сопоставимы по точности при существенном различии вычислительных затрат. Исследованы возможности разработанного метода для решения задачи диагностики биотканей и послойной дозиметрии в них лазерного излучения.

Впервые предложена и обоснована методика восстановления распределения освещенности по глубине многослойной ткани и спектров действия света на ее хромофоры из спектральных характеристик ее многократного рассеяния (КДО или СОР). Физической основой такого восстановления является зависимость глубины проникновения света в ткань от λ . Зондирующее излучение с различной λ проникает в различные слои ткани и поэтому содержит информацию об этих слоях. Оперативность и точность оценки освещенности слоев биоткани, необходимой для контроля эффективности сеансов фототерапии, достигаются за счет использования для решения прямой и обратной задач разработанных методов расчета характеристик переноса излучения в рассеивающих средах. Предложенная методика позволяет контролировать эффективность светоиндуцированных процессов в ткани пациента при лазерной терапии, оценивать степень термического повреждения ткани, выбирать оптимальные спектральные и энергетические параметры лазерного излучения и проводить их коррекцию в ходе сеанса терапии, повышающую эффективность лечения. Возможности методики демонстрируются на примерах определения спектров действия света на фотосенсибилизатор и оксигемоглобин при фотодинамической терапии, а также скорости фотоизомеризации билирубина при фототерапии желтухи у новорожденных.

Предложена методика контроля эффективности ФДТ биоткани, предполагающая периодические измерения спектра обратного рассеяния ткани, восстановление из него оптических и структурно-морфологических параметров ткани и вычисление спектральных и энергетических характеристик светового поля внутри среды с использованием разработанных методов. При анализе измеряемого спектра учитывается присутствие в ткани таких хромофоров, как меланин, билирубин, бета-каротин, окси- и деоксигемоглобин, а также поглощение света фотосенсибилизатором, обескровленной тканью-основой и метгемоглобином, образующимся под воздействием лазерного излучения. Влияние всех этих факторов на точность определения глубинных распределений спектров действия

света на фотосенсибилизатор и оксигемоглобин исследовано путем численного моделирования процесса перенос излучения в биоткани.

Рассмотрим пример определения спектра действия света $K_{ps}(z, \lambda)$ на фотосенсибилизатор (ФС) “Фотосенс” и скорости фотодиссоциации оксигемоглобина $n(z, \lambda)$ по спектру ОР кожи $\omega(\lambda) = r(\lambda) / r(800 \text{ нм})$ (рисунок б). Под функцией $K_{ps}(z, \lambda)$ понимается световая мощность, поглощаемая ФС в единичном объеме ткани на глубине z . Функция $n(z, \lambda)$ характеризует количество молекул кислорода, образующихся за единицу времени в единице объема ткани на глубине z , за счет лазерно-индуцированной фотодиссоциации оксигемоглобина (HbO_2).



a – спектр ОР ткани; *б* – истинные (сплошные кривые) и восстановленные (пунктир) распределения потока по глубине среды на $\lambda = 575$ (1) и 675 нм (2); *в* – истинные (точки) и восстановленные (пунктир) эффективности поглощения света ФС; *г* – истинные (точки) и восстановленные (пунктир) скорости фотодиссоциации HbO_2 ;

1 – $z_1 = 0,1$ мм, $z_2 = 1,0$ мм; 2 – $z_1 = 1,0$ мм, $z_2 = 2,0$ мм; 3 – $z_1 = 3,0$ мм, $z_2 = 5,0$ мм

Рисунок 6. – Результаты численного эксперимента по восстановлению спектра действия света на ФС и скорости фотодиссоциации HbO_2 по сигналам ОР

Пусть сигнал ОР измеряют при диаметрах круговых осветительной и приемной площадок на поверхности среды 0,8 мм и расстоянии между их центрами 0,83 мм. Спектр $\omega(\lambda)$, смоделированный методом МК в соответствии с заданной геометрией измерений, представлен на рисунке 6а. Распределения освещенности по глубине среды $\Phi(z, \lambda)$ на $\lambda = 575$ и 675 нм, рассчитанные методом МК

при заданных значениях модельных параметров и разработанным инженерным методом при восстановленных значениях модельных параметров представлены на рисунке 6б. Функции $K_{ps}(\lambda) = \int_{z_1}^{z_2} K_{ps}(z, \lambda) dz$ и $n(\lambda) = \int_{z_1}^{z_2} n(z, \lambda) dz$, рассчитанные методом МК для трех слоев среды $[z_1, z_2]$, и реконструированные по спектру $\omega(\lambda)$ сопоставлены на рисунках 6 в, г. Видно, что небольшие различия между истинными и восстановленными профилями $K_{ps}(\lambda)$ и $n(\lambda)$ имеют место лишь для глубоких слоев среды, в которые видимый свет практически не проникает.

Исследовано влияние многослойного строения кожи на точность восстановления глубинных распределений спектров действия света на ее хромофоры разработанным методом. В рамках пятислойной модели кожи, учитывающей анатомические области дермы, рассчитаны характеристики световых полей внутри и на поверхности кожи. Полученный спектр ОР кожи использовался для восстановления спектральной зависимости скорости фотодиссоциации HbO_2 $n(\lambda, z)$ на различных глубинах z в коже. Его анализ выполнялся в рамках упрощенной модели, в которой все анатомические области дермы заменены одним слоем. Показано, что различия между истинными и восстановленными зависимостями $n(\lambda, z)$ не существенны для практики, что говорит о возможности достаточно точного воспроизведения сигналов обратного рассеяния и спектрально-пространственных характеристик светового поля внутри многослойной кожной ткани в рамках упрощенной модели при значениях модельных параметров, восстановленных из спектра обратного рассеяния кожи.

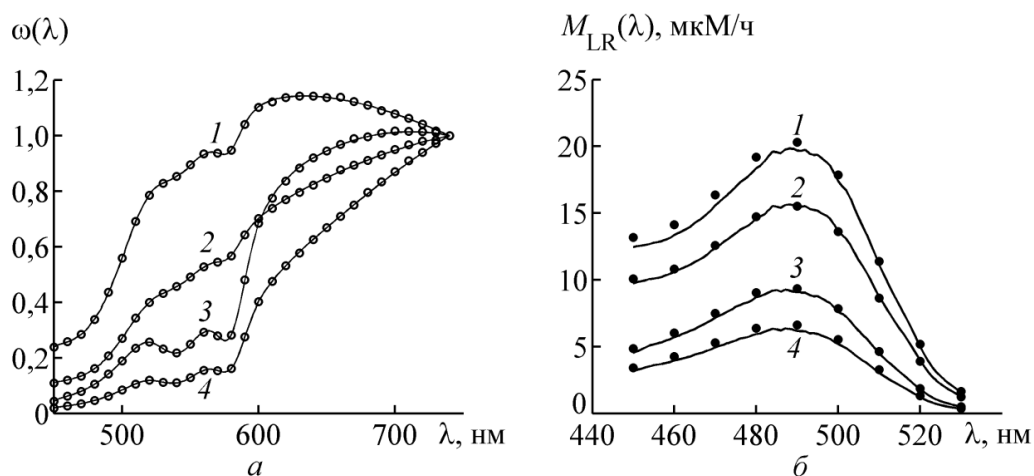
Разработанный метод определения скорости фотодиссоциации HbO_2 в тканях *in vivo* опробован на коже нескольких добровольцев (25 мужчин и 5 женщин, возрастом от 20 до 65 лет). Анализ интегральных по всей толще дермы зависимостей $n(\lambda)$, восстановленных из экспериментальных спектров ОР кожи, показывает, что количество молекулярного кислорода, высвобождаемое из кровеносных сосудов дермы в окружающую ткань, существенно зависит от СМП ткани и при одной и той же дозе облучения может различаться в несколько раз, что необходимо учитывать при ФДТ. Приведен пример оптимизации режима лазерного облучения кожной ткани при двухцветной ФДТ (с одновременным лазерным воздействием на ФС и HbO_2). Длины волн и мощности источников выбираются на основе неинвазивных измерений спектра действия света на фотосенсибилизатор и эффективности фотодиссоциации оксигемоглобина в заданном слое ткани, с тем расчетом, чтобы количество молекул кислорода, высвобождаемых из гемоглобина в заданном слое ткани в единицу времени соответствовало количеству молекул синглетного кислорода, образуемых в этом же слое ткани в единицу времени за счет передачи им энергии с возбужденного триплетного состояния молекул фотосенсибилизатора. В ходе сеанса терапии периодически выполняются измерения спектра обратного рассеяния ткани,

определяются ее оптические параметры, влияющие на перенос излучения в среде, и рассчитывается текущая фотодинамическая доза (суммарное количество фотонов, поглощенное фотосенсибилизатором в единичном объеме ткани на глубине залегания опухоли). Длительность терапии определяется условием превышения фотодинамической дозы некоторого порога, гарантирующего некроз раковых клеток при нанесении минимального вреда здоровой ткани.

Разработан метод неинвазивного контроля эффективности фототерапии неонатальной желтухи, основанный на определении скорости фотоизомеризации билирубина в тканях кожи по спектру ее обратного рассеяния. При воздействии на кожу новорожденного оптическим излучением происходит трансформация находящихся в ней молекул токсичного ZZ-билирубина в его структурный фотоизомер люмирубин (LR), легко растворимый в воде и быстро выводимый из организма. Разработанный метод учитывает трансформацию токсичного ZZ-билирубина в структурный фотоизомер люмирубин, а также прямую и обратную трансформацию конфигурационных фотоизомеров ZZ- и ZE-билирубина в зоне облучения. Для оценки скорости образования LR в тканях кожи используется информация о концентрациях конфигурационных фотоизомеров билирубина и распределении плотности излучения в среде, получаемая в оперативном режиме по спектральным характеристикам обратного рассеяния. На основе численного моделирования процесса переноса излучения исследовано влияние гестационного возраста (ГВ) новорожденных и пигментации их кожи на скорость фотоизомеризации билирубина. Показано, что для достижения максимальной эффективности фототерапии следует использовать свет из спектрального диапазона 484–496 нм. В качестве примера на рисунке 7 представлены результаты численных экспериментов по восстановлению спектральной зависимости скорости образования LR $M_{LR}(\lambda)$ из спектров ОР кожи $\omega(\lambda) = r(\lambda)/r(\lambda_{ref})$ (где $\lambda = 450\text{--}750$ нм и $\lambda_{ref} = 750$ нм). Исходные спектры $\omega(\lambda)$ (рисунок 7а) соответствуют одинаковому содержанию изомеров билирубина в коже и различному содержанию других ее хромофоров (гемоглобина, меланина, коллагена). Освещенность кожи полагалась независимой от λ и равной 1 мВт/см^2 . Зависимости $M_{LR}(\lambda)$ соответствующие смоделированным спектрам $\omega(\lambda)$ и восстановленные из них, представлены на рисунке 7б. Видно, что предлагаемый метод позволяет получать достаточно точные оценки $M_{LR}(\lambda)$ в спектральной области поглощения света изомерами билирубина (450–530 нм).

При наличии динамического равновесия между содержанием билирубина в кровеносных сосудах и окружающей их ткани определяемые значения M_{LR} позволяют оценивать освещенность кожи новорожденного, обеспечивающую требуемый клинический эффект на начальном этапе фототерапии (снижение уровня билирубина в течении 4–6 часов на 34 мкМ). Кроме того периодические измерения M_{LR} позволяют контролировать интегральный выход LR, который в

перспективе может использоваться для стандартизации фототерапии желтухи по дозе облучения.



а – спектры ОР кожи рассчитанные методом МК (точки) и подобранные с использованием полученных аналитических выражений (линии); **б** – зависимости скорости фотоизомеризации билирубина от длины волны возбуждающего излучения, восстановленные из спектров ОР (линии), в сравнении с фактическими зависимостями (точки);
 1 – ГВ = 30 недель, $f_m = 2\%$, $f_{bl} = 0,2\%$; 2 – ГВ = 30 недель, $f_m = 10\%$, $f_{bl} = 2\%$;
 3 – ГВ = 40 недель, $f_m = 2\%$, $f_{bl} = 0,2\%$; 4 – ГВ = 40 недель, $f_m = 10\%$, $f_{bl} = 2\%$
Рисунок 7. – Численные оценки скорости фотоизомеризации билирубина

Апробация метода проведена на экспериментальных спектрах КДО кожи новорожденных. Полученные по ним спектры $M_{LR}(\lambda)$ достаточно хорошо согласуются с представленными выше результатами, а полученные концентрации общего билирубина в коже новорожденных соотносятся между собой примерно так же, как и аналогичные концентрации сывороточного билирубина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Предложены регрессионные решения обратных задач оптического зондирования биологических и аэродисперсных сред [1–19, 22, 23, 36], устойчивые к случайным «возмущениям» исходных (образаемых) данных и позволяющие осуществлять переход от этих данных к искомым параметрам среды без моделирования процесса переноса в ней излучения, доопределения и регуляризации обратной задачи.

В части результатов, касающихся биологических объектов, получены устойчивые регрессионные уравнения, связывающие оптические (коэффициент поглощения, транспортный коэффициент рассеяния, фактор анизотропии рассеяния) и структурно-морфологические (концентрации меланина, общего гемо-

глобина и билирубина в ткани; степень оксигенации крови; средний диаметр кровеносных сосудов; концентрация и эффективный размер волокон соединительной ткани) параметры кожи и слизистых оболочек человека со спектрально-пространственными характеристиками их многократного рассеяния [2, 18–23], позволяющие в реальном масштабе времени решать обратные задачи спектроскопии диффузного отражения биотканей без использования сложных алгоритмов и программных кодов по переносу излучения в среде. Совместная обработка спектральных и пространственных характеристик многократного рассеяния ткани с использованием полученных уравнений множественных регрессий позволяет в 2–3 раза уменьшить погрешность восстановления ее оптических параметров по сравнению результатами их восстановления только из спектральных или только из пространственных характеристик многократного рассеяния ткани [20, 21].

2. Разработаны аппроксимационно-аналитические методы расчета коэффициентов диффузного отражения тканей человека (кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы, глазного дна) и сигналов их обратного рассеяния, регистрируемых при пространственном разнесении облучаемой и приемной площадок на поверхности среды, а также коэффициента диффузного пропускания света кюветой с цельной кровью, сопоставимые по точности с методом Монте-Карло и позволяющие в реальном времени решать прямые и обратные задачи по переносу излучения в биообъектах в широком диапазоне их альбеда однократного рассеяния и среднего косинуса индикатрисы рассеяния [2, 25–27, 31–34, 40, 41].

Разработан инженерный метод расчета распределения светового потока по глубине многослойной среды, основанный на описании поля излучения в среде суперпозицией падающего коллимированного, падающего диффузного и отраженного диффузного потоков, связанных с падающим на среду и диффузно отраженным ее потоками простыми матричными операторами, зависящими от оптических толщин, альбеда однократного рассеяния и средних косинусов индикатрис рассеяния слоев среды. Метод позволяет решать задачи послойной дозиметрии лазерного излучения в многослойных биотканях с необходимой для практики точностью и оперативностью [2, 24].

3. Впервые предложена и обоснована методика персонифицированной фототерапии тканей человека с контролем эффективности доставки излучения в заданный слой ткани и спектров действия света на ее эндогенные и экзогенные хромофоры, основанная на измерении спектральных КДО или сигналов обратного рассеяния ткани и разработанных методах расчета характеристик переноса излучения в многослойных средах [2, 24, 30, 38]. Методика позволяет контролировать и оптимизировать параметры светового воздействия на заданный слой ткани, что является основой повышения эффективности и минимизации побоч-

ных неблагоприятных эффектов фототерапии, а также стандартизации методов лечения больных с одинаковой патологией.

Предложен метод оптимизации режима облучения ткани при двухцветной фотодинамической терапии рака (с использованием двух лазерных источников, воздействующих на фотосенсибилизатор и оксигемоглобин), позволяющий выбирать длины волн и мощности лазерных источников, а также длительность экспозиции, гарантирующие некроз раковых клеток в заданном слое ткани при нанесении минимального вреда здоровой ткани [2, 38, 39].

Предложен метод неинвазивного определения скорости трансформации токсичного ZZ-билирубина в его водорастворимый структурный фотоизомер люмирубин в тканях кожи при фототерапии неонатальной желтухи с учетом текущей концентрации конфигурационных фотоизомеров билирубина (ZZ-билирубина, ZE-билирубина) и плотности излучения в среде. Метод позволяет выбирать освещенность кожи новорожденного, обеспечивающую требуемый терапевтический эффект на начальном этапе терапии, а также оценивать эффективность лечения с использованием различных фототерапевтических установок. Показано, что для достижения максимальной эффективности лечения следует использовать свет из диапазона 484–496 нм [37, 38].

4. Разработан метод экспресс-анализа морфологических и биохимических параметров цельной крови (концентраций окси-, деокси-, карбокси-, мет- и сульфгемоглобина; гематокрита; содержания общего гемоглобина в эритроцитах; параметра эритроцитов, связанного с их объемом и формой) по измерениям диффузного пропускания света тонкой кюветой с кровью в спектральных областях ее сильного ($\lambda < 600$ нм) и слабого ($\lambda \geq 600$ нм) поглощений, использующий аппроксимационные формулы для расчета показателей поглощения и рассеяния, среднего косинуса индикатрисы рассеяния и коэффициента диффузного пропускания крови в зависимости от ее искомым параметров [2, 25]. При этом не требуется предварительная обработка крови и использование дополнительных операций, присутствующих известных методах ее анализа (разбавление, гемолиз, центрифугирование, сферизация эритроцитов и т. д.), что повышает точность метода и облегчает его практическое использование.

Разработаны методы определения структурно-морфологических параметров, а также концентраций основных и минорных хромофоров кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы и глазного дна человека, основанные на измерении спектральных зависимостей коэффициентов диффузного отражения и (или) пространственно-разрешенных сигналов обратного рассеяния указанными тканями и аппроксимационных моделях переноса в них излучения, обеспечивающих оперативность анализа измеряемых величин с погрешностями, сопоставимыми с погрешностями измерений [2, 31–34, 40, 41]. Комплекс определяемых параметров включает: транспортный коэффициент светорассеяния ткани; объ-

емную концентрацию в ткани кровеносных сосудов и их среднего диаметра; объемные концентрации меланина в эпидермисе кожи и эпителии сетчатки глаза; молярные концентрации билирубина в коже и кровеносных сосудах конъюнктивы глаза; состав гемоглобина с учетом его основных форм и дисгемоглобинов; оптическую плотность макулярного пигмента в сетчатке; структурный параметр сетчатки, характеризующий содержание в ней рассеивающих центров; молярную концентрацию нейроглобина или подобных ему белков в конъюнктиве глаза.

5. Разработаны методы оперативной реконструкции двумерных распределений структурно-морфологических параметров кожи, слизистых оболочек и глазного дна человека по их мультиспектральным изображениям с использованием регрессионных операторов, полученных с учетом особенностей переноса излучения в указанных тканях при формировании спектральной структуры их изображений, что обеспечивает оперативность обработки изображений и возможность получения количественных показателей тканей [2, 26–29, 35]. Выбраны рабочие длины волн методов, обеспечивающих наибольшую точность и устойчивость регрессионных операторов преобразования мультиспектральных изображений тканей в их параметрические карты в условиях общей вариативности всех параметров тканей, влияющих на перенос излучения в среде [2, 26, 27, 35].

Показана возможность использования разработанных методов анализа многоспектральных изображений рассеивающих сред для оперативного восстановления содержаний в атмосфере мелкодисперсных твердых частиц, способных проникать в дыхательную систему человека, по спутниковым снимкам. Соответствующий алгоритм реализован и апробирован для спутниковой аппаратуры MERIS. Результаты анализа многоспектральных снимков MERIS хорошо согласуются с данными наземной радиометрической сети AERONET [47].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Практическая значимость данной работы заключается в возможности использования ее результатов при создании диагностических и терапевтических систем нового поколения, позволяющих осуществлять оперативный контроль жизненно важных показателей тканей и крови пациента, а также происходящих в них свето-индуцированных процессов при лазерной терапии, конкурентоспособных на мировом рынке наукоемкой продукции.

Разработанные методы определения структурно-морфологических параметров тканей и крови человека могут использоваться в диагностике сосудистых заболеваний; дифференциальной диагностики новообразований кожи и

слизистых оболочек; для получения информации о динамике изменений гемоглобина в крови в кардиохирургии и при других обширных оперативных вмешательствах; для анализа газового состава крови в судебной медицине; для определения влияния на газовый состав крови факторов внешней среды (экологической обстановки, радиационного воздействия); для достоверной оценки текущего состояния пациента и последующего прогноза развития критических состояний в токсикологии, анестезиологии, реанимации и при интенсивной терапии; для определения состояния сосудистой системы и оценки жизнеспособности ткани при обморожениях и ожогах; для непрерывного контроля гипербилирубинемии у новорожденных.

Разработанные методы оперативной реконструкции двумерных распределений структурно-морфологических параметров биотканей являются основой систем медицинской визуализации нового поколения (эндоскопов, дерматоскопов, фундус-камер), позволяющих в реальном масштабе времени получать не только обычное цветное изображение исследуемой ткани, но и карты распределений ее параметров, количественно характеризующих патологический процесс. Такие системы могут найти широкое применение в хирургии, онкологии, офтальмологии и косметологии.

Предложенные подходы к фототерапии биотканей с контролем эффективности воздействия света на хромофоры-мишени внутри ткани могут использоваться в клинической и исследовательской практике для разработки новых способов фототерапии различных заболеваний, учитывающих индивидуальные особенности ткани пациента, для стандартизации методов лечения больных с одинаковой патологией, а также для количественного сравнения эффективности лечения с использованием различных фототерапевтических установок.

Полученные результаты могут быть внедрены в практику работы лечебно-профилактических учреждений любого уровня. Их практическая значимость подтверждается актами о практическом использовании в биомедицинских исследованиях Института электроники и информационных технологий Люблинского технического университета, в научных исследованиях и учебном процессе Белорусского государственного медицинского университета, в научных исследованиях Института природопользования НАН Беларуси, а также 18 патентами на изобретения Республики Беларусь, Российской Федерации и Евразийского Союза [91–108].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии

1. Кугейко, М.М. Лазерная спектрофелометрия аэродисперсных сред / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко. – Минск: БГУ, 2012. – 208 с.
2. Лысенко, С.А. Методы оптической диагностики биологических объектов / С.А. Лысенко. – Минск: БГУ, 2014. – 231 с.

Статьи в научных изданиях в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь

3. Кугейко, М.М. Определение показателя преломления эритроцитов крови человека по результатам нефелометрических измерений оптических характеристик / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Измерит. техн. – 2007. – № 12. – С. 52–56.
4. Кугейко, М.М. Определение показателя преломления сферизованных эритроцитов крови человека в спектральном интервале 0,3 – 1,2 мкм / М. М. Кугейко, С. А. Лысенко // Журн. прикл. спектр. – 2007. – Т.74, № 3. – С. 386–390.
5. Кугейко, М.М. Определение микрофизических параметров эритроцитов крови человека по рассеянию лазерного излучения / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Журн. прикл. спектр. – 2007. – Т. 74, № 5. – С. 652–658.
6. Кугейко, М.М. Определение спектральных значений действительной части относительного показателя преломления эритроцитов крови человека из измерений коэффициентов направленного рассеяния / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика и спектр. – 2008. – Т. 105, № 1. – С. 160–167.
7. Кугейко, М.М. Определение гематокрита крови человека по спектральным значениям коэффициентов ослабления и малоуглового рассеяния // С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика и спектр. – 2008. – Т. 104, № 4. – С. 699–703.
8. Лысенко, С.А. Регрессионный подход к анализу информативности и интерпретации данных аэрозольных оптических измерений / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2009. – Т. 76, № 6. – С. 876–883.
9. Кугейко, М.М. Определение интегральных микрофизических параметров многокомпонентных аэрозолей по данным зондирования атмосферы локационными системами на основе Nd:YAG-лазера / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика и спектр. – 2009. – Т. 107, №1. – С. 166–172.

10. Лысенко, С.А. Методика определения концентрации респираторной фракции атмосферного аэрозоля по данным трехчастотного лидарного зондирования / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика атмосф. и океана. – 2010. – Т. 23, № 2. – С.149–155.
11. Лысенко, С.А. Методика восстановления высотного распределения массовой концентрации аэрозоля в атмосфере из результатов лидарного зондирования на длинах волн Nd:YAG лазера / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика и спектр. – 2010. – Т. 109, № 6. – С. 1212–1220.
12. Лысенко, С.А. Восстановление оптических и микрофизических характеристик поствулканического стратосферного аэрозоля из результатов трехчастотного лидарного зондирования / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика атмосф. и океана. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 308–318.
13. Лысенко, С.А. Восстановление массовой концентрации пыли в промышленных выбросах из результатов оптического зондирования / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика атмосф. и океана. – 2011. – Т. 24, № 11. – С. 960–968.
14. Лысенко, С.А. Восстановление микрофизических параметров поствулканического стратосферного аэрозоля из результатов спутникового и наземного многочастотного зондирования / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Исслед. Земли из космоса. – 2011. – № 5. – С. 21–33.
15. Лысенко, С.А. Метод определения концентрации аэрозольных частиц в вертикальном столбе атмосферы по спутниковым измерениям спектральной оптической толщины / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2011. – № 5. – С. 793–800.
16. Планирование оптических экспериментов по определению микрофизических характеристик рассеивающих сред / А.В. Васильев, Л.С. Ивлев, М.М. Кугейко, С.А. Лысенко, Н.Ю. Терёхин // Метрология. – 2011. – № 11. – С. 8–20.
17. Лысенко, С.А. Спектрнефелометрические методы определения микрофизических характеристик пыли в аспирационном воздухе и отходящих газах цементных производств / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2012. – Т. 79, № 1. – С. 66–76.
18. Лысенко, С.А. Регрессионный подход к неинвазивному определению билирубина в крови новорожденных / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2012. – Т. 79, № 3. – С. 403–410.
19. Лысенко, С.А. Метод неинвазивного определения содержания гемоглобина в биологических тканях / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2012. – Т. 79, № 4. – С. 656–662.
20. Лысенко, С.А. Неинвазивная диагностика микрофизических параметров кожи на основе спектроскопии диффузного отражения с пространственным

разрешением / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2012. – Т. 79, № 6. – С. 932–941.

21. Лысенко, С.А. Метод неинвазивного определения оптических и микрофизических параметров кожи человека / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Измерит. техн. – 2013. – № 1. – С. 68–73.

22. Лысенко, С.А. Оперативное определение биофизических параметров слизистых оболочек организма человека / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квант. электроника. – 2013. – Т. 43, № 7. – С. 683–689.

23. Лысенко, С.А. Метод оперативной количественной интерпретации спектрально-пространственных профилей диффузного отражения биологических тканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика и спектр. – 2013. – Т. 114, № 2. – С. 105–114.

24. Лысенко, С.А. Метод расчета характеристик световых полей в задачах оптической диагностики и персонафицированной терапии биологических тканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2013. – Т. 80, № 2. – С. 273–280.

25. Лысенко, С.А. Экспресс анализ гемоглобинов цельной крови методом светорассеяния / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2013. – Т. 80, № 3. – С. 432–441.

26. Лысенко, С.А. Метод определения концентраций пигментов кожи по ее мультиспектральным изображениям / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Измерит. техн. – 2013. – № 6. – С. 67–72.

27. Лысенко, С.А. Количественная мультиспектральная эндоскопия слизистых оболочек / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Измерит. техн. – 2013. – № 11. – С. 68–73.

28. Лысенко, С.А. Метод оперативной количественной интерпретации мультиспектральных изображений биологических тканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Оптика и спектр. – 2013. – Т. 115, № 4. – С. 148–157.

29. Лысенко, С.А. Оперативный количественный анализ мультиспектральных изображений тканей организма человека // Квант. электроника. – 2013. – Т. 43, № 8. – С. 777–784.

30. Лысенко, С.А. Неинвазивное определение спектральной глубины проникновения света в кожу / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, А.М. Лисенкова // Оптика и спектр. – 2013. – Т. 115, № 5. – С. 184–191.

31. Неинвазивный экспресс-анализ содержания гемоглобинов в крови с использованием оптоволоконного спектрофотометра / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.А. Фираго, А.Н. Собчук // Журн. прикл. спектр. – 2014. – Т. 81, № 1. – С. 128–136.

32. Аналитическая модель спектра диффузного отражения кожной ткани / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.А. Фираго, А.Н. Собчук // Квант. электроника. – 2014. – Т. 44, № 1. – С. 69–75.

33. Лысенко, С.А. Определение компонентного состава гемоглобина и структурно-морфологических параметров кожи на основе аппроксимирующих функций для потоков обратно рассеянного кожей излучения / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2014. – Т. 81, № 3. – С. 418–425.

34. Лысенко, С.А. Бесконтактная диагностика биопараметров кожи и крови на основе аппроксимирующих функций для потоков рассеянного кожей излучения / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квант. электроника. – 2014. Т. 44, № 3. – С. 252–258.

35. Оперативный количественный анализ мультиспектральных изображений глазного дна / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.А. Фираго, А.И. Кубарко, // Оптика и спектр. – 2014. – Т. 117, № 3. – С. 157–162.

36. Лысенко С.А., Кугейко М.М. Нефелометрический метод измерений массовых концентраций городских аэрозолей и их респирабельных фракций // Оптика атмосф. и океана. – 2014. – Т. 27, № 5. – С. 435–442.

37. Лысенко, С.А. Метод оценки эффективности изомеризации билирубина при фототерапии неонатальной желтухи / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2014. – Т. 81, № 5. – С. 761–769.

38. Методика контроля эффективности фототерапии биотканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, А.М. Лисенкова, В.А. Фираго, Т.А. Железнякова // Вест. Белорус. госуд. ун-та. Сер. 1, Физика. Математика. Информатика. – 2014. – № 3. – С. 52–56.

39. Лысенко, С.А. Метод оценки оптимальных спектральных и энергетических параметров лазерного воздействия при фотодинамической терапии биоткани / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квант. электроника. – 2015. Т. 45, № 4. – С. 358–365.

40. Лысенко, С.А. Метод расчета коэффициента диффузного отражения света от глазного дна / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Журн. прикл. спектр. – 2016. – Т. 83, № 3. – С. 419–429.

41. Определение структурно-морфологических параметров бульбарной конъюнктивы человека по спектрам диффузного отражения света / С.А. Лысенко, В.А. Фираго, М.М. Кугейко, А.И. Кубарко // Журн. прикл. спектр. – 2016. – Т. 83, № 4. – С. 606–615.

Статьи в других научных изданиях

42. Кугейко, М.М. Оптоэлектронный метод неинвазивного определения оптических и биофизических параметров кожи человека / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Электроника-инфо. – 2011. – № 6. – С. 65–69.

43. Лысенко, С.А. Метод оперативной количественной интерпретации спектра отражения биологической ткани / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Электроника-инфо. – 2012. – № 2. – С. 109–112.

44. Лысенко, С.А. Метод определения индивидуальной дозы облучения при лазерной терапии / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Электроника-инфо. – 2012. – № 8. – С. 108–112.

45. Лысенко, С.А. Спектрометрические методы определения структурно-морфологических параметров конъюнктивы и глазного дна человека / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.А. Фираго // Электроника-инфо. – 2016. – № 1. – С. 50–54.

46. Методы и программно-аппаратные средства исследования кровеносных сосудов и тканей глаза человека / С.А. Лысенко, В.А. Фираго, А.И. Кубарко, М.М. Кугейко // Доклады БГУИР. – 2016. – № 7 (101). – С. 52–56.

47. Лысенко, С.А. Дистанционное оптическое зондирование аэрозольных загрязнений воздуха / С.А. Лысенко, В.В. Хомич // Доклады БГУИР. – 2016. – № 7 (101). – С. 20–25.

Статьи в сборниках материалов научных конференций

48. Кугейко, М.М. Способ определения медико-физических параметров эритроцитов по рассеянию лазерного излучения / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Лазерная физика и оптические технологии: сб. материалов VI Междунар. науч. конф., Гродно, 26–29 сентября 2006 г.: в 2 ч. / Гродн. гос. ун-т; редкол.: С. А. Маскевич [и др.]. – Гродно, 2006. – Ч. 1. – С. 58–60.

49. Кугейко, М.М. Уравнение множественной регрессии для индикатрисы рассеяния оптического излучения и спектральных значений показателя преломления эритроцитов крови человека / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Квантовая электроника: сб. материалов VI Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 14–17 ноября 2006 г. / Академия управления при Президенте Республики Беларусь; редкол.: И.С. Манак [и др.]. – Минск, 2006. – С. 257–263.

50. Кугейко, М.М. Определение спектральных значений показателя преломления эритроцитов крови человека в интервале 0,3 – 1,2 мкм / М. М. Кугейко, С. А. Лысенко // Медэлектроника-2006: сб. материалов IV Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 12–13 декабря 2006 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С. К. Дик [и др.]. – Минск, 2006. – С. 85–88.

51. Кугейко, М.М. О возможностях использования полупроводниковых лазеров в диагностике форменных элементов крови / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Полупроводниковые лазеры и системы на их основе: сб. материалов VI Белорусско-Российского семинара, Минск, 4–8 июня 2007 г. / Нац-

ональная академия наук Беларуси, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований, Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси, Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН; редкол.: В.З. Зубелевич [и др.]. – Минск, 2007. – С. 94–97.

52. Кугейко, М.М. Спектро-нефелометрический метод определения гематокрита крови человека / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Медэлектроника–2008: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей V Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 11–12 декабря 2008 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2008. – С.268–270.

53. Лысенко, С.А. О возможностях использования спектров отражения света для оценки эффективности проникновения лекарственных и косметических препаратов в кожу/ С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Лазерная физика и оптические технологии: сб. науч. трудов VIII Междунар. науч. конф., Минск, 27–30 сентября 2010 г. / Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси, Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований, Белорусское физическое общество, Научнотехническая ассоциация «Оптика и лазеры»; редкол.: В.А. Орлович [и др.]. – Минск, 2010. – С. 293–297.

54. Лысенко, С.А. Использование спектров отражения света для оценки эффективности проникновения лекарственных и косметических препаратов в кожу / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, А.М. Лисенкова // Медэлектроника–2010: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VI Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 8–9 декабря 2010 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2010. – С. 66–69.

55. Лысенко, С.А. Регрессионные методы оптоэлектронной диагностики крови и биотканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Медэлектроника–2010: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VI Междунар. науч.-технич. конф., Минск, 8–9 декабря 2010 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2010. – С. 164–167.

56. Лысенко, С.А. Мультиспектральный метод оценки оксигенации гемоглобина в микроциркуляторной сети сетчатки / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.А. Фираго // Полупроводниковые лазеры и системы на их основе: сб. материалов VIII Белорусско-Российского семинара, Минск, 17–20 мая 2011 г. / Национальная академия наук Беларуси, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований, Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси, Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН; редкол.: В.З. Зубелевич [и др.]. – Минск, 2011. – С. 172–175.

57. Лысенко, С.А. Методы оптической диагностики биотканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Медэлектроника–2012: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VII Междунар. науч.-технич. конф., Минск, 13–14 декабря, 2012 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2012. – С. 174–176.

58. Лысенко, С.А. Персонафицированная лазерная терапия биотканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Медэлектроника–2012: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VII междунар. науч.-технич. конф., Минск, 13–14 декабря, 2012 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2012. – С. 177–179.

59. Systems for real-time optical diagnostics of biological objects / S. Lisenko, M. Kugeiko, O. Notra, W. Surtel // Proc. SPIE (13th International Scientific Conference Optical Sensors and Electronic Sensors – COE 2014, Łódź, June 22–25, 2014). – 2014. – Vol. 9291. – P. 929109-1–929109-6.

60. Лысенко, С.А. Метод получения двумерных распределений гемоглобина и макулярного пигмента в сетчатке по мультиспектральным изображениям глазного дна / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Медэлектроника–2014: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VIII Междунар. науч.-технич. конф., Минск, 10–11 декабря, 2014 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 255–258.

61. Методы и системы бесконтактной диагностики и контроля эффективности фототерапии биотканей / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко, А.М. Лисенкова, В.А. Фираго // Медэлектроника–2014: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VIII Междунар. науч.-технич. конф., Минск, 10–11 декабря, 2014 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 16–18.

62. Лысенко, С.А. Оптимизация уровня освещенности кожи новорожденного при фототерапии неонатальной желтухи / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Медэлектроника–2014: Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. научных статей VIII Междунар. науч.-технич. конф., Минск, 10–11 декабря, 2014 г. / Белорус. госуд. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол.: С.К. Дик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 344–346.

63. Лысенко, С.А. Оптимизация спектральных и энергетических параметров лазерной терапии неонатальной желтухи / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Полупроводниковые лазеры и системы на их основе: сб. материалов X Белорусско-Российского семинара, Минск, 26–29 мая 2015 г. / Национальная академия наук Беларуси, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследо-

ваний, Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси, Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН; редкол.: В.З. Зубелевич [и др.]. – Минск: «Ковчег», 2015. – С. 231–234.

64. Лысенко, С.А. Оперативный мониторинг морфологических измерений ткани и спектров действия света на её хромофоры при фотодинамической терапии рака // Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния: материалы III Междунар. науч.-практич. конф., Минск. 28–29 апреля 2015 г. / М-во образования Респ. Беларусь, «Ин-т приклад. физ. проблем им. А.Н. Севченко» Беларус. гос. ун-та; редкол.: В.И. Попечиц (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2015. – С. 79–81

65. Лысенко, С.А. Оперативный количественный анализ мультиспектральных изображений биотканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, О. Хотра // Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния: материалы III Междунар. науч.-практич. конф., Минск. 28–29 апреля 2015 г. / М-во образования Респ. Беларусь, «Ин-т приклад. физ. проблем им. А.Н. Севченко» Беларус. гос. ун-та; редкол.: В.И. Попечиц (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2015. – С. 82–84.

Тезисы

66. Кугейко, М.М. Способ определения комплекса микрофизических параметров форменных характеристик крови по рассеянию лазерного излучения / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко, Д.М. Корзунова // Квантовая электроника: тезисы докладов VI Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 14–17 ноября 2006 г. / Академия управления при Президенте Республики Беларусь; редкол.: И.С. Манак [и др.]. – Минск, 2006. – С. 164.

67. Кугейко, М.М. Методика определения спектральных значений относительного показателя преломления эритроцитов крови человека по измерению коэффициентов направленного рассеяния / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Лазеры. Измерения. Информация: материалы Междунар. науч.-техн. конф., Санкт-Петербург, 5–7 июня 2007 г. / Санкт-Петербургский Государственный политехнический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во Политехн. ун-та, 2007. – С. 11–13.

68. Кугейко, М.М. Определение гематокрита крови человека по спектральным значениям коэффициента малоуглового рассеяния / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Лазерно-информационные технологии в медицине, биологии и геоэкологии – 2008: материалы XVI Междунар. науч.-техн. конф., Новороссийск, 12–18 сентября 2008 г. / Академия инженерных наук России им. А.М. Прохорова. – Новороссийск, 2018. – С. 14.

69. Кугейко, М.М. Способ определения гематокрита крови по спектральным измерениям коэффициента малоуглового рассеяния / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы VII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 13-16 октября 2008 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: И.С. Манак [и др.]. – Минск, 2008. – С. 166.

70. Кугейко, М.М. Корреляционная спектрофелометрия форменных элементов крови / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // II Конгресс физиков Беларуси: сб. науч. трудов. Минск 3–5 ноября, 2008 г. / редкол. С.Я. Килин [и др.]. – Минск: Ковчег, 2008. – С. 154.

71. Кугейко, М.М. Лазерная корреляционная спектрофелометрия в биомедицине и экологии (теория, численный эксперимент, принципы построения систем) / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Оптические методы исследования потоков – 2009: труды X Междунар. науч.-техн. конф., Москва, 23–26 июня 2009 г. / Московский энергетический институт. – Москва, 2009. – С. 92–93.

72. Кугейко, М.М. О планировании лазерно-физических экспериментов в рассеивающих средах / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Лазеры, измерения, информация: материалы междунар. науч.-техн. конф., Санкт-Петербург, 1–3 июня 2010 г. / Санкт-Петербургский Государственный политехнический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во Политехн. ун-та, 2010. – С. 48–49.

73. Лысенко, С.А. Регрессионный подход к решению задач планирования и построения систем оптической диагностики крови / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Приборостроение-2010: материалы III Междунар. науч.-технич. конф., Минск, 10–12 ноября 2010 г. – Минск: БНТУ, 2010. – С. 176–177.

74. Васильев, А.В. О планировании оптико-физических экспериментов по определению микрофизических характеристик рассеивающих сред / А.В. Васильев, Л.С. Ивлев, М.М. Кугейко, С.А. Лысенко, Н.Ю. Терёхин // Квантовая электроника: материалы VIII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 22–25 ноября 2010 г./ Изд. центр БГУ; редкол.: М.М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2010. – С. 154–155.

75. Кугейко, М.М. Методика определения морфологических параметров крови по оптоволоконным измерениям спектров диффузного отражения / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы VIII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 22–25 ноября 2010 г./ Изд. центр БГУ; редкол.: М.М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2010. – С. 187.

76. Кугейко, М.М. Оценка эффективности проникновения лекарственных и косметических препаратов в кожу по спектрам отражения света / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы VIII Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 22–25 ноября 2010 г./ Изд. центр БГУ; редкол.: М.М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2010. – С. 188.

77. Кугейко, М.М. Методика определения биофизических параметров крови и биотканей по спектрам диффузного отражения и пропускания / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы VIII Международ. науч.-техн. конф., Минск, 22-25 нояб. 2010 г./ Изд. центр БГУ; редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2010. – С. 186.

78. Лысенко, С.А. Фотометрический способ оперативного определения концентраций производных гемоглобина и параметров эритроцитов в цельной крови / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния: материалы Международ. науч.-практ. конф., Минск, 28 фев. 2011 г. / М-во образования Респ. Беларусь, Ин-т приклад. физ. проблем им. А.Н. Севченко Беларус. гос. ун-та; редкол.: В.И. Попечиц [и др.]. – Минск, 2011. – С. 51–52.

79. Лысенко, С.А. Регрессионный метод определения концентрации гемоглобина и насыщении кислородом крови в сетчатке по спектрам отражения света / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Прикладные проблемы оптики, информатики, радиофизики и физики конденсированного состояния: материалы междунар. науч.-практич. конф., Минск, 28 фев. 2011 г. / М-во образования Респ. Беларусь, «Ин-т приклад. физ. проблем им. А.Н. Севченко» Беларус. гос. ун-та; редкол.: В.И. Попечиц (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2011. – С. 53–54.

80. Лысенко, С.А. Регрессионные методы неинвазивной диагностики медико-биологических параметров тканей организма // Лазерная физика и оптические технологии: сб. тезисов IX Международ. науч. конф., Гродно, 30 мая–2 июн. 2012 г. / Национальная Академия наук Беларуси, Министерство образования Республики Беларусь, Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси, Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований, Белорусское физическое общество. – Минск, 2012. – С. 240.

81. On-line spectroreflectometry of inhomogeneous scattering mediums / W. Wójcik, A. Isakova, М.М. Kugeiko, S.A. Lisenko // 8th International Conference "New Electrical and Electronic Technologies and their Industrial Implementation" NEET 2013, Zakopane, Poland, June 18–21, 2013: książka streszczeń. – Zakopane, 2013. – P. 143–143.

82. Лысенко, С.А. Методы оперативной реконструкции параметрических карт биологических тканей по их мультиспектральным изображениям / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы IX Международ. науч.-техн. конф., Минск, 18-21 нояб. 2013 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2013. – С. 249.

83. Лысенко, С.А. Фотометрический метод анализа гемоглобинов, билирубина и морфологических параметров эритроцитов в цельной крови / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы IX Между-

нар. науч.-техн. конф., Минск, 18-21 нояб. 2013 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2013. – С. 248.

84. Лысенко, С.А. Неинвазивные методы определения концентраций производных гемоглобина в крови / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы IX Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 18-21 нояб. 2013 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2013. – С. 250.

85. Лысенко, С.А. Теория и методы повышения эффективности оптической диагностики и терапии биотканей / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко // Квантовая электроника: материалы IX Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 18-21 нояб. 2013 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: М. М. Кугейко [и др.]. – Минск, 2013. – С. 251.

86. Кугейко, М.М. Методы и средства повышения эффективности неинвазивной диагностики и фототерапии биологических объектов / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко // Наука, инновации, инвестиции: сб. материалов 2-го Белорусско-Латвийского форума, Минск, 11–12 декабря 2014 г. / Министерство образования Республики Беларусь, Белорусский национальный технический университет, Научно-технологический парк БНТУ «Политехник». – Минск: БНТУ, 2014. – С. 43.

87. Определение биомедицинских параметров бульбарной конъюнктивы по бесконтактным измерениям спектра ее обратного рассеяния / С.А. Лысенко, В.А. Фираго, М.М. Кугейко, А.И. Кубарко, О. Хотра, А.Н. Собчук // V Конгресс физиков Беларуси: сб. науч. трудов, Минск, 27–30 октября 2015 г. / редкол.: С.Я. Килин (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Ковчег, 2015. – С. 129–130.

88. Возможности ранней диагностики сосудистых заболеваний на основе оценки зрительных функций и состояния сосудов глаза / А.И. Кубарко, В.А. Фираго, С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, А.Н. Собчук // V Конгресс физиков Беларуси: сб. науч. трудов, Минск, 27–30 октября 2015 г. / редкол.: С.Я. Килин (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Ковчег, 2015. – С. 172.

89. Комплекс для регистрации изображений бульбарной конъюнктивы глаза и спектров ее диффузного рассеяния / В.А. Фираго, А.И. Кубарко, С.А. Лысенко, И.А. Волкова, А.Н. Собчук // Квантовая электроника: материалы X Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 9-13 нояб. 2015 г. / редкол.: М.М. Кугейко (гл. ред.) [и др.]. – Минск: РИВШ, 2015. – С. 248–251.

90. Бесконтактная количественная диагностика кровеносной сети склеры глаза / С.А. Лысенко, В.А. Фираго, М.М. Кугейко, А.И. Кубарко, О. Хотра, А.Н. Собчук // Квантовая электроника: материалы X Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 9-13 нояб. 2015 г. / редкол.: М.М. Кугейко (гл. ред.) [и др.]. – Минск: РИВШ, 2015. – С. 262–263.

Патенты

91. Способ определения показателя преломления эритроцитов крови человека: пат. 10918 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61В 5/145, G 01N 21/41 / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 20061358; заявл. 28.12.2006; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений 30.08.2008.

92. Способ определения показателя преломления эритроцитов крови человека: пат. 14095 Респ. Беларусь, МПК (2009) А 61В 5/145 G 01N 21/41 / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 20090453; заявл. 27.03.2009; опубл. 28.02.2011 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 1. – С. 69.

93. Способ определения массовой концентрации респираторной фракции атмосферного аэрозоля: пат. 14094 Респ. Беларусь, МПК (2009) G 01N 15/02 G 01N 15/06 G 01N 21/00 G 01N 21/25 G 01N 21/47 / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 20090452; заявл. 27.03.2009; опубл. 28.02.2011 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 1. – С. 126–127.

94. Способ определения концентрации гемоглобина в биологических тканях пат. 2501522 РФ, МПК А61В 5/1455 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.М. Стецки; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 2012108900; заявл. 07.03.2012; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 20.12.2013, Бюл. № 35.

95. Способ определения концентрации хромофоров биологической ткани: пат. 2506567 РФ, МПК G01N 21/31 (2006.01), А61В 5/1455 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.А. Фираго, А.И. Кубарко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 2012132915; заявл. 01.08.2012; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 10.02.2014, Бюл. № 4.

96. Способ определения концентрации билирубина: пат. 2511747 РФ, МПК А61В 5/1455 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.М. Стецки; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 2012108901; заявл. 07.03.2012; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 10.02.2014, Бюл. № 10.

97. Способ определения оптических и биофизических параметров биоткани: пат. 2510506 РФ, МПК G01N 33/483 (2006.01), G01N 21/01 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 2012116721; заявл. 24.04.2012; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 27.03.2014, Бюл. № 9.

98. Способ определения концентраций производных гемоглобина в биологических тканях: пат. 2517155 РФ, МПК 33/72 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 2013111919; заявл.

15.03.2013; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 27.03.2014, Бюл. № 15.

99. Способ определения глубины проникновения света в кожу и устройство для его реализации: пат. 2521838 РФ, МПК А61В 5/00 (2006.01), G01N 21/47 (2006.01), 33/483 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, А.М. Лисенкова; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № 2012154031; заявл. 13.12.2012; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 10.07.2014 Бюл. № 19.

100. Устройство для определения концентрации гемоглобина и степени оксигенации крови в слизистых оболочках: пат. 2528087 РФ, МПК G01N 33/49 (2006.01), G01N 21/47 (2006.01), А61В 5/1455 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № 2013101327; заявл. 10.01.2013; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 10.09.2014 Бюл. № 25.

101. Способ определения абсолютной концентрации билирубина в коже человека: пат. 18652 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/1455 (2006.01), G 01N 21/00 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.М. Стецик; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 20120146; заявл. 01.02.2012; опубл. 30.10.2014. // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2014. – № 5. – С. 52.

102. Способ определения концентрации общего гемоглобина в биологической ткани: пат. 18653 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/1455 (2006.01), G 01N 21/00 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко, В.М. Стецик; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 20120147; заявл. 01.02.2012; опубл. 30.10.2014. // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2014. – № 5. – С. 52–53.

103. Способ определения содержания производных гемоглобина в крови: пат. 2536217 РФ, МПК G01N 33/52 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № 2013127954; заявл. 18.06.2013; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 20.12.2014, Бюл. № 35.

104. Способ фотодинамической терапии онкологических заболеваний: пат. 2539367 РФ, МПК А61N 5/06 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № 2013149215; заявл. 05.11.2013; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 20.01.2015, Бюл. № 2.

105. Способ определения физико-биологических параметров кожи и концентраций производных гемоглобина в крови: пат. 2545814 РФ, МПК G01N 33/49 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № 2013149192; заявл. 05.11.2013; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 10.04.2015 Бюл. № 10.

106. Способ определения глубины проникновения света в кожу человека и устройство для его осуществления: пат. 19557 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/00 (2006.01), G 01N 21/41 (2006.01) / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко, А.М. Лисенкова; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 20121602; заявл. 21.11.2012; опубл.

30.10.2015 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2015. – № 5. – С. 36–37.

107. Устройство для диагностики злокачественных образований в слизистой оболочке человека посредством определения концентрации гемоглобина и степени оксигенации крови в ней: пат. 19558 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/1455 (2006.01), G 01N 33/49 (2006.01) / М.М. Кугейко, С.А. Лысенко, А.М. Лисенкова; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № а 20121805; заявл. 21.12.2012; опубл. 30.10.2015 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2015. – № 5. – С. 38–39.

108. Способ определения массовой концентрации аэрозоля: Евразийский патент № 201400866 (13) А1, МПК G01N 15/06 (2006.01), G01N 21/47 (2006.01) / С.А. Лысенко, М.М. Кугейко; заявитель Белорус. гос. ун-т. – № 201400866; заявл. 01.07.2014; опубл. 28.04.2017 (положительное решение о выдаче патента от 20.10.2016) // Бюллетень Евразийского патентного ведомства. – 2017. – № 4.

РЕЗЮМЕ

Лысенко Сергей Александрович

Оперативная диагностика биообъектов по спектрально-пространственным характеристикам их светорассеяния

Ключевые слова: биоткань, кровь, оптическая диагностика, фототерапия, оптические и структурно-морфологические параметры, диффузное отражение, обратное рассеяние, перенос излучения, обратная задача.

Объект исследования: ткани (кожа, слизистые оболочки, конъюнктура, глазное дно) и кровь человека.

Предмет исследования: процессы рассеяния, отражения и переноса излучения в биообъектах, характеристики поля излучения, формируемые в результате этих процессов и регистрируемые в виде изображений и спектров, взаимосвязи характеристик поля излучения с параметрами объекта.

Цель исследования: создание оперативных и высокоточных методов количественной диагностики биообъектов по спектрально-пространственным характеристикам их многократного рассеяния и их мультиспектральным изображениям; разработка методик неинвазивного контроля свето-индуцированных процессов в биотканях при фототерапии.

Методы исследования: методы теории переноса излучения и статистического моделирования, теория рассеяния света частицами, численные методы решения обратных задач, спектроскопия диффузного отражения.

Полученные результаты и их новизна состоят в развитии теории переноса излучения в однородных и многослойных биотканях при сильном и при слабом поглощении в них света; в совершенствовании методов решения обратных задач по восстановлению структурно-морфологических параметров биотканей из спектрально-пространственных характеристик их многократного рассеяния и из их мультиспектральных изображений; в методиках персонифицированной фототерапии биотканей с неинвазивным контролем эффективности доставки излучения в слои ткани различной глубины и спектров действия света на ее экзогенные и эндогенные хромофоры; в разработке на этой основе комплекса новых высокоточных методов оперативного определения оптических и структурно-морфологических параметров, а также концентраций основных и минорных хромофоров кожи, слизистых оболочек, глазного дна, глазной конъюнктивы и цельной крови человека.

Область применения и рекомендации по использованию. Полученные результаты могут использоваться при создании диагностических и терапевтических систем нового поколения, позволяющих осуществлять оперативный контроль жизненно важных показателей ткани и крови пациента и происходящих в них светоиндуцированных процессов, и могут быть внедрены в практику работы лечебно-профилактических учреждений любого уровня.

РЭЗЮМЭ

Лысенка Сяргей Аляксандравіч

Аператыўная дыягностыка біаоб'ектаў па спектральна-прасторавым характарыстыках іх светарассейвання

Ключавыя словы: біятканіна, кроў, аптычная дыягностыка, фотатэрапія, аптычныя і структурна-марфалагічныя параметры, дыфузнае адлюстраванне, адваротнае рассейванне, перанос выпраменьвання, зваротная задача.

Аб'ект даследавання: тканіны (скура, слізістыя абалонкі, кан'юнктыва, вочнае дно) і кроў чалавека.

Прадмет даследавання: працэсы рассейвання, адлюстравання і пераносу выпраменьвання ў біааб'ектах, характарыстыкі поля выпраменьвання, фармаваныя ў выніку гэтых працэсаў і якія рэгіструюцца ў выглядзе малюнкаў і спектраў, сувязі характарыстык поля выпраменьвання з параметрамі аб'екта.

Мэта даследавання: стварэнне аператыўных і высокадакладных метадаў колькаснай дыягностыкі біааб'ектаў па спектральна-прасторавым характарыстыках іх шматразовага рассейвання і іх шматспектральным малюнкам; распрацоўка метадык неінвазіўнага кантролю святло-індукаваных працэсаў у біотканях пры фотатэрапіі.

Метады даследавання: метады тэорыі пераносу выпраменьвання і статыстычнага мадэлявання, тэорыя рассейвання святла часціцамі, лікавыя метады рашэння зваротных задач, спектраскапія дыфузнага адлюстравання.

Атрыманыя вынікі і іх навізна складаюцца ў развіцці тэорыі пераносу выпраменьвання ў аднародных і шматслойных біятканін пры моцным і пры слабым паглыннанні ў ім святла; ва ўдасканаленні метадаў рашэння адваротных задач па аднаўленні структурна-марфалагічных параметраў біяткан з спектральна-прасторавых характарыстык іх шматразовага рассейвання і з іх шматспектральных малюнкаў; у метадыках персаніфікаванай фотатэрапіі біяткан з неінвазіўным кантролем эфектыўнасці дастаўкі выпраменьвання ў пласты тканіны рознай глыбіні і спектраў дзеяння святла на яе экзагенныя і эндагенныя хромофары; у распрацоўкі на гэтай аснове комплексу новых высокадакладных метадаў аператыўнага вызначэння аптычных і структурна-марфалагічных параметраў, а таксама канцэнтрацый мінорных кампанентаў скуры, слізістых абалонак, вочнага дна, вочнай кан'юнктывы і суцэльнай крыві чалавека.

Вобласць ужывання і рэкамендацыі па выкарыстанні. Атрыманыя вынікі могуць выкарыстоўвацца пры стварэнні дыягнастычных і тэрапеўтычных сістэм новага пакалення, якія дазваляюць ажыццяўляць аператыўны кантроль жыццява важных паказчыкаў тканіны і крыві, а таксама кантраляваць эфектыўнасць святло-індукаваных працэсаў у тканінах пры фотатэрапіі, і могуць быць укаранены ў практыку работы лячэбна-прафілактычных устаноў любога ўзроўню.

SUMMARY

Lisenko Sergey Aleksandrovich

Operational diagnostics of biological objects by spectral-spatial characteristics of their light-scattering

Keywords: tissue, blood, optical diagnostics, phototherapy, optical parameters, structural-morphological parameters, diffuse reflectance, backscattering, radiation transfer, inverse problem.

Object of research: human tissues (skin, mucosa, conjunctiva, fundus) and blood.

Topic of research: radiation scattering, reflectance and transfer in the biological objects, the characteristics of the light field formed by those processes and detected in the form of images and spectrums, their interrelation with object parameters.

The aim research: creature of rapid and high-precision methods of quantitative diagnostics of biological objects by the spectral-spatial characteristics of their multiple scattering and by their multispectral images; development of the technique for noninvasive control of the light-induced processes in biological objects during phototherapy.

Methods of research: radiative transfer theory, Monte-Carlo modeling, theory of light scattering by particles, numerical methods for solving of forward and inverse problems, diffuse reflectance spectroscopy.

Obtained results and their novelty include a development of the radiation transfer theory for homogeneous and multilayer biological tissues strongly and weakly absorbing light; an enhancement of methods for solving of the inverse problems in retrieval of the structural and morphological parameters of biological tissues from the spectral and spatial characteristics of their multiple scattering and from their multispectral images; techniques of personalized phototherapy of tissues with non-invasive control of the efficiency of the radiation delivery to different tissue layers and the action spectrums of light on the tissue exogenous and endogenous chromophores; and development on this basis a set of new high-precision methods for online diagnostics of optical and structural-morphological parameters, as well as the concentrations of minor chromophores of human tissues (skin, mucous membranes, the fundus, ocular conjunctiva) and blood.

The field of application: developed techniques can be used for creating of new generation of diagnostic and therapeutic systems enable to online monitoring of the vital indicators of human tissues and blood along with control of therein light-induced processes. These systems can be incorporated into any prevention and treatment centers.