

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук»
(ИПФ РАН)

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД
ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ПОДГОТОВЛЕННОЙ
НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ (ДИССЕРТАЦИИ)**

**«РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ
ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ»**

Аспирант: Перекатова Валерия Владимировна

(подпись аспиранта)

Научный руководитель: Турчин Илья Викторович,
к. ф.-м. н., зав. Отделом 360 Радиофизических
методов в медицине

(подпись научного руководителя)

Направление подготовки:

03.06.01 Физика и астрономия

Направленность (профиль) подготовки:

01.04.03 Радиофизика

Форма обучения: очная

Общая характеристика научно-квалификационной работы (диссертации)

Актуальность темы научно-квалификационной работы (диссертации). Диссертационная работа посвящена развитию методов реконструкции внутренней структуры и компонентного состава биологических тканей при осуществлении оптико-акустической (ОА) визуализации.

Биомедицинская ОА визуализация (Wang L.V., Nature photonics, 2009) основана на широкополосной регистрации ультразвуковых волн, возникающих в среде при поглощении наносекундных лазерных импульсов хромофорами биотканей (Cox B., Journal of biomedical optics, 2012), и позволяет получать изображения биотканей с высоким контрастом и микронным пространственным разрешением на глубинах от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Из-за высокого коэффициента поглощения крови, в основном состоящей из окси- и дезоксигемоглобина, по сравнению с окружающими компонентами биоткани, ОА визуализация может быть эффективно использована для ангиографии *in vivo* (Taruttis A., Nature photonics, 2015).

Поскольку оптическое поглощение различных эндогенных (гемоглобин, жиры, меланин, коллаген и вода) и экзогенных (органические красители, белки, наночастицы) хромофоров по-разному зависит от длины волны, ОА спектроскопия позволяет получать не только структурные изображения кровеносной системы, но и восстанавливать пространственное распределение концентраций отдельных хромофоров биологической ткани с известными парциальными спектрами оптического поглощения. Неинвазивное измерение уровня оксигенации крови (процентного отношения концентрации оксигемоглобина к полной концентрации гемоглобина) внутри сосудов является одним из перспективных клинических приложений количественного мультиспектрального ОА имиджинга для ряда медицинских и биологических применений, например, для анализа гемодинамики мозга мелких лабораторных животных, оценки воздействия на опухоли химио- и лучевой терапии или мониторинга заживления ран.

Задача количественной ОА визуализации является более сложной по сравнению с обычной, структурной ОА визуализацией. Сложность данной задачи обусловлена тем, что локальный инкремент давления, возникающий в среде при поглощении импульсного лазерного излучения оптическими хромофорами биоткани, пропорционален коэффициенту оптического поглощения и значению освещенности в данной точке среды. Таким образом, для количественной ОА визуализации необходимо решить задачи о пространственных распределениях ультразвукового давления и оптической освещенности в среде, чтобы найти спектр коэффициента оптического поглощения.

Для определения начального распределения давления по ультразвуковым сигналам, зарегистрированным на поверхности среды ультразвуковым датчиком, используются различные

алгоритмы решения обратной задачи акустики (Rosenthal A., Current medical imaging reviews, 2013). Метод синтезирования апертуры SAFT (“synthetic aperture focusing technique”) (Li M.-L., Optics letters, 2006), использующийся в оптоакустике при восстановлении локального инкремента давления, обеспечивает значительно улучшенное поперечное разрешение выше и ниже зоны фокуса ультразвуковой антенны, однако, основным его недостатком является низкое отношение сигнал-шум на глубине фокуса.

Учет освещенности при количественном ОА имиджинге заключается в вычислении отношения ОА сигнала и рассчитанного или измеренного распределения зондирующего излучения в каждой точке полученного изображения (Bauer A. Q., Journal of Biomedical Optics, 2011), что фактически позволяет определить локальный коэффициент поглощения. Пространственное распределение освещенности в среде может быть рассчитано по начальному распределению поля лазерной засветки на поверхности объекта и оптическим характеристикам среды. Традиционным методом для учета оптической освещенности является аппроксимация освещенности экспоненциальной зависимостью, что соответствует диффузионному приближению уравнения переноса излучения. Однако, использование экспоненциальной аппроксимации неприменимо, если исследуемый объект оптически неоднороден, а геометрия лазерной засветки является сложной (кольцевой, цилиндрической и др.).

В связи с этим возникает необходимость разработки новых оптимальных методов совместного решения акустической и оптической задач. При этом для количественных мультиспектральных ОА оценок алгоритм должен быть применен для каждой из длин волн зондирования.

Целью диссертационной работы является разработка и усовершенствование реконструктивных алгоритмов количественной оптоакустической визуализации.

Цель работы. Применительно к оптико-акустической диагностике биологических тканей, работа была направлена на решение следующих задач:

1. Разработка метода решения обратной задачи оптико-акустической микроскопии на основе теоретической модели распространения акустических волн в среде и с учетом диаграммы приема акустического датчика. Апробация данного алгоритма на модельных средах и биологических тканях.

2. Разработка метода компенсации распределения освещенности в оптико-акустической ангиографии. Апробация данного алгоритма на модельных средах и в *in vivo* эксперименте.

3. Разработка метода решения обратной задачи оптико-акустической визуализации с одновременным учетом распределения освещенности в среде. Апробация данного алгоритма на модельных средах и в *in vivo* эксперименте.

4. Теоретическое исследование погрешности измерительной оптико-акустической системы по отношению к определению степени насыщения крови кислородом на различных глубинах с учетом влияния пространственного распределения освещенности от оптической длины волны и с учетом затухания освещенности в кровеносном сосуде.

5. Нахождение оптимальных длин волн для определения степени насыщения крови кислородом при двухволновой оптико-акустической диагностике. Проведение серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов, в том числе с использованием оптимальных длин волн, по одновременному определению степени насыщения крови кислородом методами, основанными на амплитуде и на спаде сигнала.

Научная новизна. Научная новизна научно-квалификационной работы (диссертации) определяется полученными в ней оригинальными результатами:

1. Разработан новый метод решения обратной задачи оптико-акустической микроскопии на основе построения Функции Грина фокусируемой ультразвуковой антенны. Разработанный метод реконструкции продемонстрировал высокую точность определения источников ОА сигналов и устойчивость к шуму в ходе апробации в численном эксперименте.

2. Разработан новый метод решения обратной задачи оптико-акустической визуализации с одновременным учетом пространственной диаграммы направленности акустической антенны и распределения освещенности в среде. Разработанный метод совместного решения обратных задач оптики и акустики, экспериментально апробированный на модельных средах и в условиях *in vivo*, позволяет получать восстановленные изображения с меньшей скоростью обработки.

3. Впервые проведено теоретическое исследование погрешности измерительной оптико-акустической системы по отношению к определению степени насыщения крови кислородом на различных глубинах с учетом влияния пространственного распределения освещенности от лазерной длины волны и с учетом затухания освещенности в кровеносном сосуде. В условиях неизвестного пространственного распределения освещенности на глубинах от 2 до 8 мм минимальная погрешность в определении степени оксигенации крови достигается при использовании пары длин волн в диапазонах 658 ± 40 нм и 900-1069 нм.

4. Впервые проведено сравнительное исследование двух методов оценки оксигенации, основанного на амплитудах ОА сигналов и на основе измерения эффективного коэффициента затухания. Проведение серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов показало эффективность метода, основанного на амплитудах ОА сигналов, и доказало эффективность предложенной методики определения степени насыщения крови кислородом на найденных оптимальных длинах волн.

Практическая значимость научно-квалификационной работы (диссертации) состоит в следующем:

1. Разработанный алгоритм реконструкции оптико-акустических изображений с одновременным учетом пространственной чувствительности акустической антенны и распределения освещенности позволяет улучшить пространственное разрешение и сбалансировать изображение. Предложенный метод может быть применен для восстановления оптико-акустических изображений как в томографии, так и в микроскопии для решения различных медико-биологических задач.

2. Для минимизации погрешности определения степени насыщения крови кислородом *in vivo* целесообразно использовать метод, основанный на амплитудах ОА сигналов. Оптимальными длинами волн для наиболее точных оценок оксигенации являются 658 ± 40 нм и 900-1069 нм.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанный алгоритм реконструкции оптико-акустических изображений биотканей с одновременным учетом пространственной чувствительности акустической антенны и распределения освещенности позволяет улучшить пространственное разрешение и сбалансировать изображение.

2. В условиях неизвестного пространственного распределения освещенности минимальная погрешность в определении степени оксигенации крови в биотканях на глубинах от 2 до 8 мм достигается при использовании длин волн 658 ± 40 нм и 900-1069 нм.

3. Сравнение двух методов оценки оксигенации крови в кровеносных сосудах при проведении серии *in vitro* и *in vivo* экспериментов показало эффективность использования метода, основанного на амплитуде ОА сигнала, для точного определения степени насыщения крови кислородом. Метод оценки оксигенации, основанный на амплитудах ОА сигналов, позволяет определять степень насыщения крови кислородом в *in vivo* эксперименте со среднеквадратичным отклонением внутри кровеносного сосуда до 5%.

Достоверность полученных результатов обеспечивается физически обоснованной постановкой обратной задачи оптоакустики, использованием общепринятых моделей при разработке алгоритмов и подтверждается численными, модельными, *in vitro* и *in vivo* экспериментами.

Публикации и апробация результатов. По теме научно-квалификационной работы (диссертации) опубликовано 18 работ, из которых 7 статей в реферируемых изданиях [1–7], 11 тезисов докладов в сборниках материалов конференций.

Изложенные в диссертации результаты обсуждались на семинарах в Институте прикладной физики РАН (2014–2018 гг.), докладывались на конкурсах молодых ученых ИПФ РАН (2017 г.) и на Всероссийских и Международных конференциях:

XII Всероссийская конференция (Н. Новгород, 26–28 ноября 2012 г.);

IV International Symposium TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS (21 – 27 July, 2013, Nizhny Novgorod, Russia);

V International Symposium TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS (20 – 24 July, 2015 Nizhny Novgorod, Russia);

SPIE BiOS (San Francisco, California, United States, 2017);

II Всероссийская акустическая конференция, совмещенная с XXX сессией Российского акустического общества (Нижний Новгород, 6–9 июня 2017 г.);

9th International Graduate summer school Biophotonics '19 (10-17 June 2017, Island of Ven, Sweden);

European Conferences on Biomedical Optics (ECBO) (Munich, 25-29 June, 2017);

VI International Symposium TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS (28 July – 03 August, 2017 St.-Petersburg – Nizhny Novgorod, Russia);

“Saratov Fall Meeting 2017” (September 26–29, 2017, Saratov, Russia);

Clinical and Translational Biophotonics (2018, Florida, United States, 3–6 April 2018);

18th International Conference on Laser Optics (4-8 June, 2018, St.-Petersburg, Russia);

4th International Conference CTCT-2018 - Current Trends in Cancer Theranostics and 3rd General Meeting of COST Action CM1403 (1-5 July, Trakai, Lithuania).

International Conference on Advanced Laser Technologies «ALT'18» (9–14 September, Tarragona, Spain).

Личный вклад автора. Все приведенные в диссертации результаты получены либо лично автором, либо при его непосредственном участии. Автор активно участвовал в теоретической разработке методов, их программной реализации и экспериментальной апробации.

Структура и объем научно-квалификационной работы (диссертации). Научно-квалификационная работа (диссертация) состоит из введения, четырех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Общий объем работы – 141 страница, включая 43 рисунка, 12 таблиц и список литературы из 154 наименований.

Краткое содержание научно-квалификационной работы (диссертации)

Во **введении** обосновывается актуальность темы работы и ее практическая значимость, освещается современное состояние рассматриваемых в диссертации проблем, приведен обзор литературы по ОА методам реконструкции и ОА методам определения степени насыщения крови кислородом, формулируются положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** диссертации описан разработанный модельно-ориентированный алгоритм акустической реконструкции, основанный на моделировании импульсных откликов ультразвуковой сферически фокусируемой антенны (V. V. Perekatova, Radiophysics and Quantum Electronics, 2014).

Была построена численная модель ОА микроскопии, включающая произвольное распределение поглощенной оптической энергии и приемный акустический датчик произвольной геометрии. На основе разработанной модели было произведено моделирование функции Грина, представляющее собой набор модельных А-сканов, измеренных фокусируемым датчиком от точечного ОА источника при всех возможных взаимных положениях датчика и источника.

Была сформулирована обратная задача ОА микроскопии. Разработанный алгоритм позволяет находить начальное распределение поглощенной энергии $A(x_s, y_s)$ путем решения уравнения Фредгольма 1-го рода, связывающего эффективную функцию Грина для сферически фокусируемого приемника $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, \bar{t})$ и принимаемые антенной сигналы на поверхности среды $p_0(x^*, y^*, \bar{t})$:

$$p_0(x^*, y^*, \bar{t}) = \iint_{S_{\text{foc}}} dx_s dy_s A(x_s, y_s) G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, \bar{t}), \quad (1)$$

где S_{foc} — область расположения источников в среде (x_s, y_s) , (x^*, y^*) — координаты положения фокуса антенны. Для решения обратной задачи интегральное уравнение Фредгольма (1) было сведено к системе линейных алгебраических уравнений:

$$GA = P, \quad (2)$$

где матрица G была получена из $G_{\text{eff}}(x_s, y_s, x^*, y^*, \bar{t})$, вектор P был сформирован из значений $p_0(x^*, y^*, \bar{t})$. Вектор A , полученный из $A(x_s, y_s)$, характеризует распределение поглощенной энергии в среде, а решением системы (2) будет являться вектор A^* , минимизирующий функционал $f(GA, P)$, показывающий степень близости GA к P (в некоей метрике):

$$f(GA^*, P) = \min_A f(GA, P). \quad (3)$$

В качестве численных методов решения системы линейных алгебраических уравнений были рассмотрены метод псевдообращения матрицы, регуляризация Тихонова, и методы MER и NNLS для нахождения вектора решения с условием неотрицательности. Было исследовано влияние шума на устойчивость метода решения обратной задачи. В ходе работы было показано, что

метод NNLS позволяет восстанавливать реальные положения точечных и протяженных объектов даже при добавлении шума, амплитуда которого сравнима с амплитудой реальных ОА сигналов (Рис. 1).

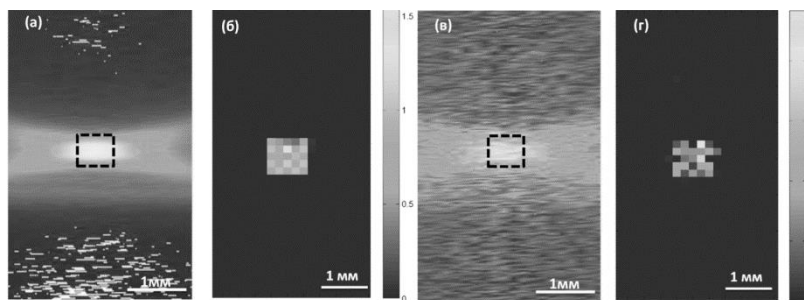


Рисунок 1 Восстановленные ОА изображения, полученные методом NNLS: а) В-скан кубика 0.7 на 0.7 мм с добавлением 5% шума к ОА сигналам б) восстановленное ОА изображение с 5% шума в) В-скан кубика 0.7 на 0.7 мм с добавлением 50% шума к ОА сигналам г) восстановленное ОА изображение с 50% шумом

Устойчивость предложенного метода к шуму говорит о перспективности использования данного метода реконструкции применительно к данным реального эксперимента. Однако, поскольку вычисление функции Грина акустической антенны требует большого времени вычисления, разработанный метод был протестирован лишь на данных численного моделирования и показал высокую эффективность восстановления истинных положений источников в среде и устойчивость к шуму в ОА изображении.

Во **второй главе** описан разработанный метод оптоакустической реконструкции изображений, включающий в себя модифицированный метод синтеза фокуса (SAFT – “synthetic aperture focusing technique”), учитывающий, как пространственный отклик акустического датчика, так и пространственное распределение оптической освещенности (V. Perekatova, Journal of Biomedical Optics, 2018). Для точных вычислений сильного затухания лазерного излучения с глубиной было применено трехмерное Монте-Карло моделирование распространения света в биоткани, предварительно адаптированное к сложной геометрии засветки ОАМ системы в среде с оптическими свойствами, типичными для биологических тканей.

На первом этапе реконструкции к исходному В-скану применялся модифицированный двумерный SAFT с учетом пространственной чувствительности антенны (ASR – “antenna spatial response”):

$$Bscan^{rec}(x_s, z_s) = \sum_{x_f} Bscan^{raw}(x_f, z_f + sgn(z_s - z_f) \cdot \tilde{z}) \otimes ASR(x_f, x_s, z_f + sgn(z_s - z_f) \cdot \tilde{z}), \quad (4)$$

где $Bscan^{raw}$ - исходный ОА В-скан, $Bscan^{rec}$ - восстановленный ОА В-скан, (x_s, y_s, z_s) — координаты восстановленного изображения, (x_f, y_f, z_f) — координаты фокуса, r_d — расстояние от фокуса антенны до проекции истинного источника на фокальную плоскость.

Точный учет ASR рассматривался наряду с упрощенным подходом, позволяющим значительно ускорить время обработки.

На втором этапе реконструкции применяется разработанный подход компенсации освещенности (М. Kirillin, Photoacoustics, 2017), заключающийся в том, что каждый А-скан результирующего трехмерного ОА изображения нормируется на вычисленный на оси детектора глубинный профиль эффективного распределения освещенности, полученный из Монте-Карло моделирования распространения света в среде с оптическими свойствами, имитирующими кожу человека, с учетом сложной геометрии оптической засветки среды и диаграммы приема акустического датчика. Поскольку распределение освещенности при кольцевой геометрии засветки в ткани не является осесимметричным (Рис. 2а), для получения одномерного профиля освещенности для нормировки ОА А-сканов, освещенность на данной глубине усреднялась по области, равной поперечному сечению диаграммы приема антенны (Рис. 2а пунктирные линии).

В Главе 2 проведены исследования результатов компенсации оптической освещенности для различных геометрий засветки, диаграммы приема ультразвукового датчика и различных положений фокуса ультразвуковой антенны. В случаях, когда фокус располагается на поверхности, зависимость очень близка к экспоненциальной, однако, начиная с глубины фокуса от 1.5 мм распределение значительно отличается от экспоненциального на малых глубинах под поверхностью, поэтому для корректной компенсации освещенности необходимо учитывать положение фокуса (Рис. 2б).

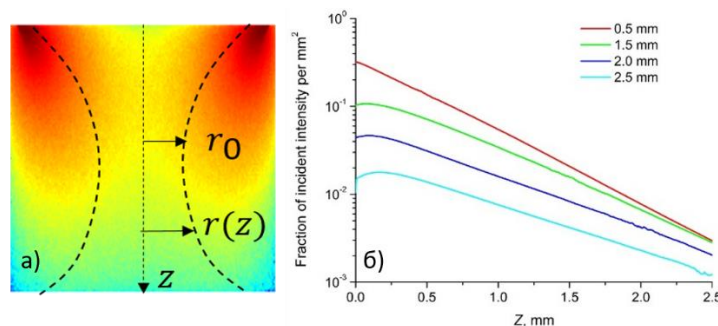


Рисунок 2 а) Двумерная карта освещенности при оптической конической засветке ОАМ системы. Пунктирные линии показывают диаграмму приема, определяющую область усреднения на данной глубине Z с переменным радиусом; б) осевое распределение освещенности для сложной геометрии засветки (конфигурация ё) для различных положений фокуса

Проведено исследование влияния выбранных оптических параметров среды, используемых для расчёта освещенности в среде на результат реконструкции ОА изображений фантома. Для

оценки эффекта вариации оптических свойств на качество компенсированного изображения, было проведено Монте-Карло моделирование для 50 % вариаций μ_a и μ_s выше и ниже истинных оптических параметров, используемых для реконструкции.

Применение разработанного метода реконструкции к фантомным объектам по сравнению с SAFT показало в 3 раза улучшенное продольное пространственное разрешение, улучшенный в 2.5 раза контраст в зоне фокуса антенны, в то время как компенсация освещенности позволила сбалансировать уровень сигнала с больших глубин.

В ходе *in vivo* экспериментов было продемонстрировано, что применение метода реконструкции позволило сбалансировать изображение, что обеспечивает лучшую визуализацию кровеносных сосудов во всем измерительном объеме.

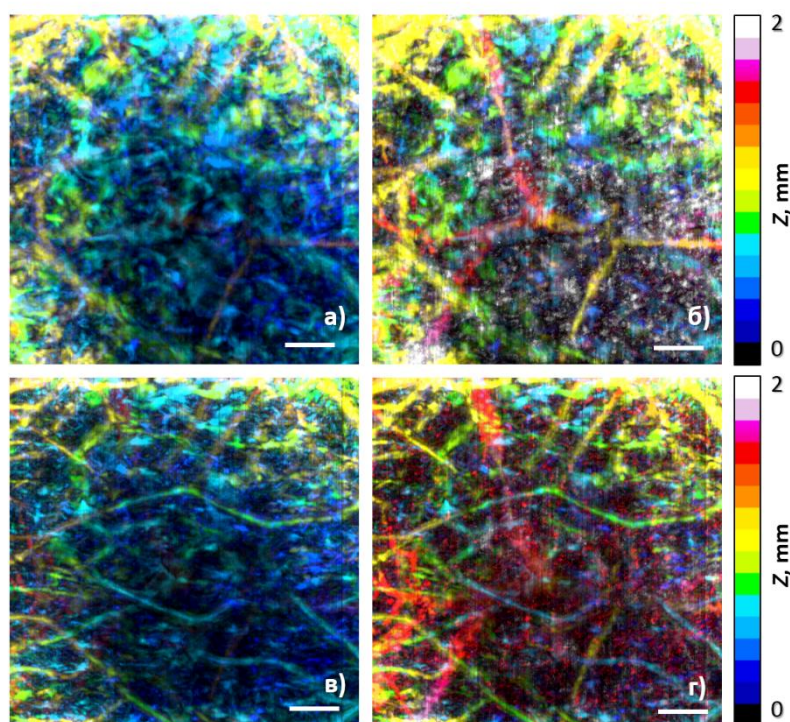


Рисунок 3 Раскрашенные по глубине ОА изображения кровеносных сосудов руки человека при фокусе антенны на глубине 1.5 мм: исходные трехмерное ОА изображение (а, б) и восстановленные трехмерное ОА изображение (в, г) некомпенсированные (а, в), и компенсированные на Монте-Карло освещенность (б, г). Все шкалы равны 1 мм

В **третьей главе** Диссертационной работы был предложен метод поиска оптимальных длин волн (V. V. Perekatova, Biomedical Optics Express, 2016), в котором погрешность определения степени насыщения крови кислородом минимизируется с учетом измерительных шумов акустического давления и погрешности коэффициентов оптического рассеяния и поглощения, используемых при расчете освещенности:

$$\delta StO_2 = \frac{|\delta\mu_2 \cdot \mu_1 - \delta\mu_1 \cdot \mu_2|}{\left(\frac{p_1 \cdot \Phi_2}{p_2 \cdot \Phi_1} \delta\mu_2 - \delta\mu_1\right)^2} \cdot \left[\left(\frac{\Phi_2}{\Phi_1} \cdot \frac{1}{p_2} + \frac{p_1}{p_2} \cdot \frac{\Phi_2}{\Phi_1} \cdot \frac{1}{p_2} \right) \cdot \Delta p + \frac{p_1}{p_2} \cdot \frac{\Phi_2}{\Phi_1} \cdot \left(\frac{\Delta k_1}{k_1} + \frac{\Delta k_2}{k_2} + z \cdot (\Delta\alpha_1 + \Delta\alpha_2) \right) \right], \quad (5)$$

где $p_{1,2}$ акустическое давление на длине волны $\lambda_{1,2}$ на различных глубинах, регистрируемое акустической антенной; $\Phi_{1,2}$ освещённость на длине волны $\lambda_{1,2}$ на различных глубинах; $\mu_{1,2}$ коэффициент оптического поглощения Hb на длине волны $\lambda_{1,2}$; $\delta\mu_{1,2} = \mu_a^{Hb}(\lambda_{1,2}) - \mu_a^{HbO_2}(\lambda_{1,2})$ разница коэффициентов оптического поглощения Hb и HbO_2 на длине волны $\lambda_{1,2}$.

Был проведен анализ влияния ошибки в определении отношения освещенностей на значения оптимальных длин волн (Рис. 4).

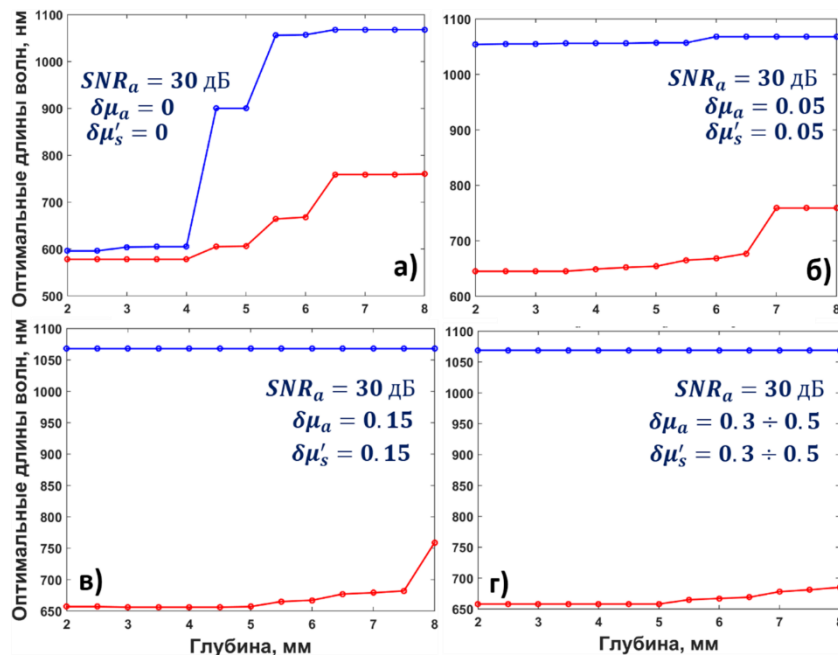


Рисунок 4 Оптимальные длины волн для определения оксигенации крови в зависимости от глубины диагностики при фиксированном значении $SNR_a = 30$ дБ и при а) известных параметрах среды $\delta\mu_a = 0$, $\delta\mu'_s = 0$; б)-г) различных значениях относительной ошибки в измерениях оптических параметров $\delta\mu_a$ и $\delta\mu'_s$ от 0.05 до 0.5

Было показано, что при известном спектре освещённости оптимальные длины волн, позволяющие определять степень насыщения крови кислородом на глубинах до 4 мм, равны 578 нм и 596 нм. Однако, после проведения анализа влияния затухания освещенности в кровеносных сосудах различных диаметров на пары оптимальных длин волн, было показано, что из-за затухания в кровеносном сосуде в освещенностях на длинах волн 578 и 596 нм накапливается большая разница. Это приводит к недопустимо большим погрешностям в определении оксигенации крови даже в мельчайших капиллярах диаметром 30 мкм. Полученные результаты говорят о нецелесообразности использования длин волн менее 600 нм для измерений оксигенации даже на небольших глубинах.

Показано, что погрешность определения степени насыщения крови кислородом растет с глубиной, что вызвано уменьшением отношения сигнал-шум и увеличением разницы в освещенностях. Точность определения оксигенации крови возможно увеличить, повысив отношение сигнал-шум. Увеличение SNR от 30 до 70 дБ увеличивает предельную глубину точного измерения оксигенации крови на 1 мм, при этом значения оптимальных длин волн не меняются.

Проанализировав различные погрешности определения показателей рассеяния и поглощения биоткани, было показано, что минимальная ошибка в определении степени насыщения крови кислородом на глубинах от 2 до 8 мм может быть достигнута на длинах волн 658 ± 40 и 900-1069 нм при неизвестном (или частично известном) пространственном распределении освещенности (Рис. 5).

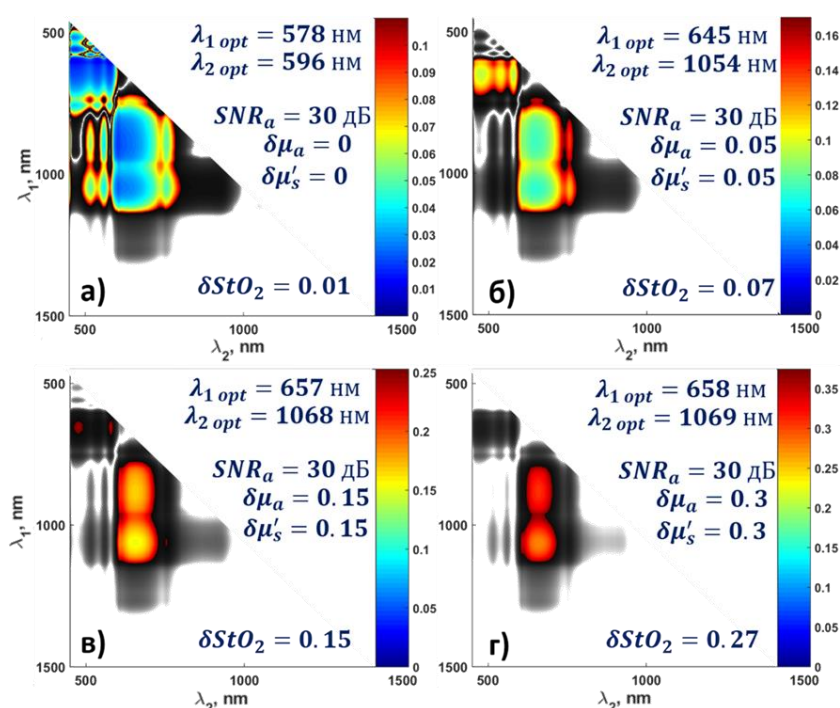


Рисунок 5 Доверительные интервалы длин волн для определения погрешности степени насыщения крови кислородом на глубине 2 мм при фиксированном значении $SNR_a = 30$ дБ и различных значениях относительной ошибки в оптических параметрах от 0 до 0.3

В четвертой главе проведено экспериментальное сравнение двух подходов к реконструкции степени насыщения крови кислородом из мультиспектральных ОА измерений, основанных на различиях в спектрах поглощения окси- и дезоксигемоглобина: метод бескалибровочной оценки эффективного коэффициента ослабления, полученного из затухания ОА-сигнала, и метод расчета коэффициента оптического поглощения по ОА амплитудам. Оба подхода были протестированы в фантомном, *in vitro* и *in vivo* экспериментах.

Эксперимент с фантомом, имитирующим оптические свойства биоткани, показал хорошее согласие фантомных оптических свойств, восстановленных обоими подходами, со значениями,

полученными из независимых спектрофотометрических измерений, подтверждающих применимость обоих методов. Тем не менее, в ходе *in vitro* эксперимента с образцом цельной человеческой крови метод, основанный на спаде ОА сигнала (Рис. 6в), продемонстрировал гораздо меньший потенциал по сравнению с амплитудным методом (Рис. 6г) из-за большой разницы между экспериментально полученными спектрами μ_{eff} и литературными данными.

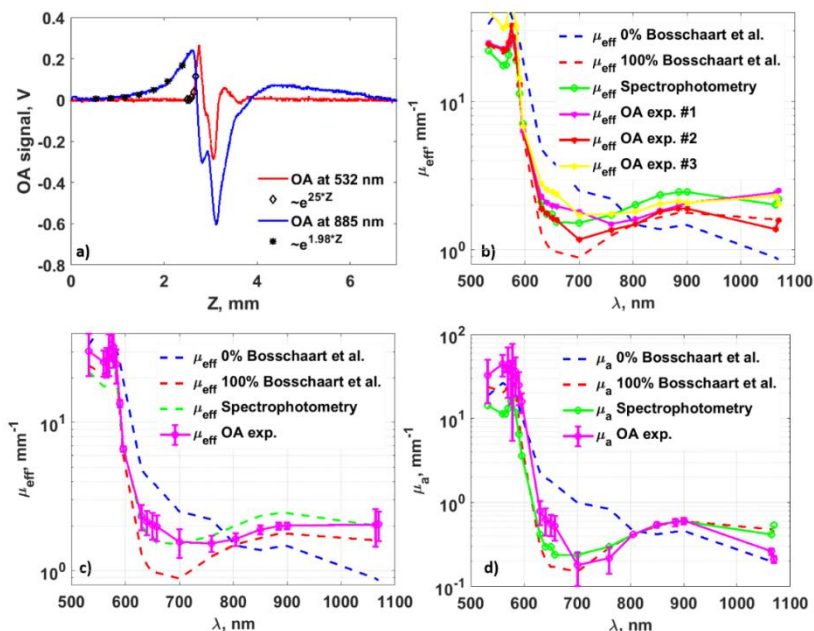


Рисунок 6 ОА сигналы, полученные в образце из цельной крови на длинах волн 532 and 885 нм с наложенными экспоненциальными зависимостями для определения $\mu_{\text{eff}}(\lambda)$ по ОА сигналу (а); сравнение результатов трех независимых ОА измерений $\mu_{\text{eff}}(\lambda)$ (б), усредненных результатов $\mu_{\text{eff}}(\lambda)$ (в) и усредненных результатов $\mu_a(\lambda)$ (г) для образца из цельной крови с данными спектрофотометрических измерений и с литературными данными

Напротив, спектры μ_a , полученные из ОА амплитуд, хорошо согласуются как со спектрофотометрическими измерениями, так и с литературными данными (Рис. 6г), что показывает, что использование восстановленных значений μ_a для определения оксигенации крови является более предпочтительным по сравнению с значениями μ_{eff} .

По ОА томографическим В-сканам сосудов грудного отдела позвоночника крысы, можно выделить два специфических кровеносных сосуда, которые судя по анатомической информации, они представляют собой две вены грудного отдела позвоночника (сосуд 1 и сосуд 2 на Рис. 7а).

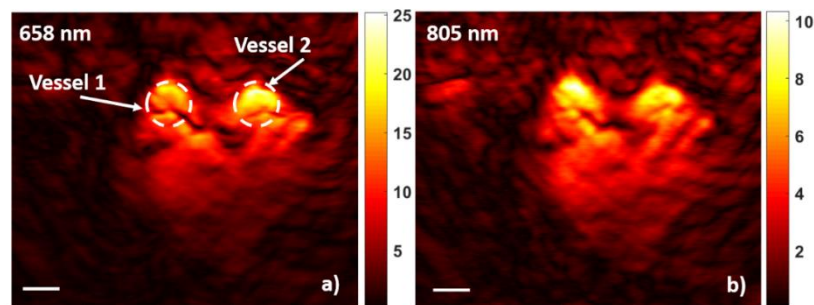


Рисунок 7 OA томографические В-сканы, восстановленные методом, описанным в Главе 2, на разных длинах волн: а) 658 нм; б) 805 нм. Белая пунктирная линия показывает область кровеносных сосудов. Все бары равны 1 мм

Как и результаты *in vitro*, при *in vivo* измерениях восстановленная зависимость μ_{eff} значительно отличается от литературных данных во всем диапазоне длин волн (Рис. 8в). Более того, значения μ_{eff} для двух одинаковых вен отличаются друг от друга, что противоречит физиологическим принципам. Это расхождение не может быть объяснено различием в оптическом коэффициенте рассеяния крови, взятом из литературных данных, поскольку наблюдаемые кровеносные сосуды являются одинаковыми венами. Наибольшее несоответствие имеет место на длинах волн в диапазоне 950-1100 нм, где отношение сигнал-шум очень мало из-за низкой энергии лазерного импульса в эксперименте. Совпадение значений μ_{eff} для обоих сосудов – 0.44 и 0.41 для сосуда 1 и 2 соответственно, и их соответствие физиологическим данным оксигенации венозной крови для крыс, наблюдается на длине волны 658 нм, когда энергия лазерного импульса в проводимом эксперименте максимальна.

Кроме того, метод, основанный на спаде ОА сигнала, дает значение μ_{eff} , усредненное по глубине затухания сигнала, в то время как метод, основанный на ОА амплитудах дает карту степени насыщения крови кислородом, обеспечивающее значение μ_a в каждой точке по глубине, где регистрируются амплитуды ОА сигнала. Вышеупомянутые недостатки подхода, основанного на спаде ОА сигнала, делают амплитудный метод более предпочтительным для *in vivo* оценок насыщения крови, хотя последний и требует учета оптической освещенности.

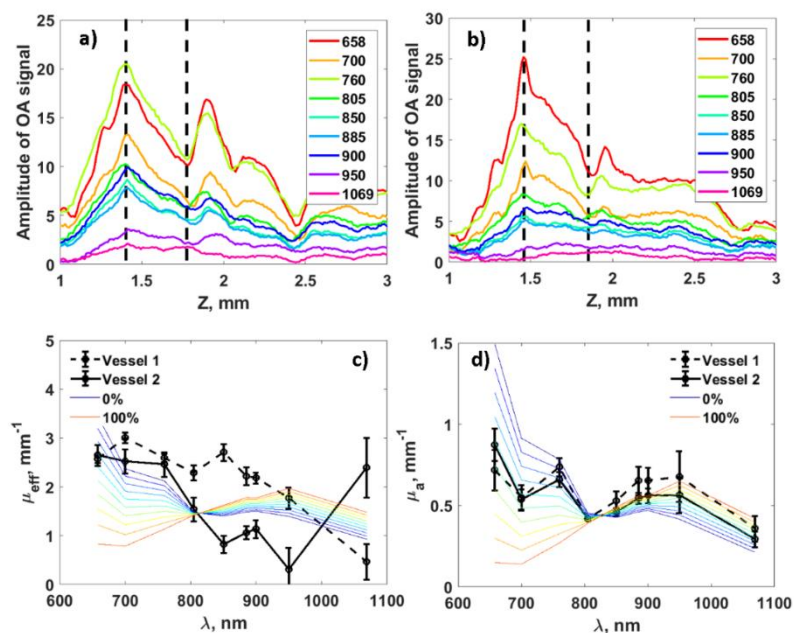


Рисунок 8. OA А-сканы в центральном поперечном сечении сосуда 1 (а) и сосуда 2 (б) в крысе, полученные на разных длинах волн; сравнение спектров μ_{eff} (в) и μ_a (г) для различных значений оксигенации (от 0 до 1 с шагом 0.1) взятых из литературных данных со спектром μ_{eff} (в), полученным из экспоненциальной аппроксимации спада OA сигнала, и спектром μ_a (г), полученным из амплитуд OA сигналов и усредненным по области кровеносных сосудов (Рис. 4.5а белая пунктирная линия)

Основываясь на *in vivo* амплитудах OA сигналов, оксигенация крови кислородом может быть определена путем близости экспериментально измеренного спектра μ_a с литературными данными спектра для конкретного значения оксигенации. Полученные значения степени насыщения крови кислородом составляют 0.57 ± 0.08 и 0.50 ± 0.07 для двух вен грудного отдела позвоночника, наблюдаемых в полученном OA В-скане (Рис. 7а). Значения оксигенации для двух вен близки друг к другу и находятся в хорошем согласии с физиологическими значениями для оксигенации венозной крови у крыс, которая равна 0.57 ± 0.02 . Полученные результаты так же лежат в интервале физиологических значений оксигенации венозной крови.

Чтобы повысить экономическую эффективность предлагаемого метода, для измерения были использованы пары зондирующих длин волн (Рис. 9) вместо мультиспектральных измерений, обеспечивающих весь спектр μ_a .

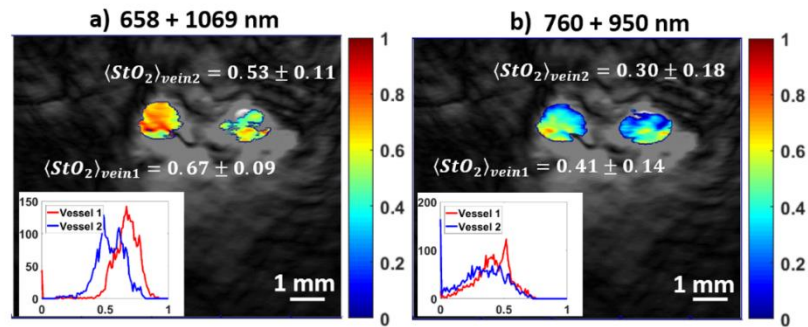


Рисунок 9 *In vivo* карты степени насыщения крови кислородом в сосудах грудного отдела позвоночника, посчитанные по формуле 8 на парах длина волн а) 658 и 1069 нм; б) 760 и 950 нм. Вложения на каждом рисунке показывают соответствующие гистограммы значений оксигенации в сосуде 1 (красная линия) и сосуде 2 (синяя линия)

Проанализировав отклонение значения оксигенации на паре длин волн от значения по полному спектру и величины дисперсий внутри сосудов, было продемонстрировано, что оптимальные пары длин волн составляют 700 нм и длина волны от диапазона [850 нм, 1069 нм]. Использование пары [700 нм, 900 нм] дает значения 0.68 ± 0.05 и 0.61 ± 0.05 для сосуда 1 и сосуда 2, соответственно. Эти результаты хорошо согласуются с оценками погрешности, проведенными в Главе 3, в которых было показано, что использование этой пары длин волн дает ошибку 5% в определении оксигенации крови в случае, когда оптические свойства известны приблизительно.

В **заключении** сформулированы основные результаты диссертации.

Основные результаты научно-квалификационной работы (диссертации)

1. Разработан метод решения обратной задачи оптико-акустической микроскопии на основе теоретической модели распространения акустических волн в среде и с учетом диаграммы приема акустического датчика. Исследовано влияние шума на устойчивость метода решения обратной задачи. Проведена апробация данного алгоритма в ходе численного эксперимента.

2. Разработан алгоритм реконструкции оптико-акустических изображений с одновременным учетом пространственной чувствительности акустической антенны и распределения освещенности. Результаты тестирования данного алгоритма на ОА данных, полученных для модельных сред и живых объектов, продемонстрировали улучшенное пространственное разрешение и сбалансированность изображения.

При этом разработанный метод реконструкции обеспечивает в 3 раза улучшенное продольное пространственное разрешение, в 2.5 раза улучшенный контраст и в 2 раза уменьшенное время работы алгоритма по сравнению с методом SAFT, используемым в реконструкции ОА изображений.

3. Было проведено теоретическое исследование погрешности измерительной оптико-акустической системы по отношению к определению степени насыщения крови кислородом (степени оксигенации крови) на различных глубинах с учетом влияния пространственного распределения освещенности от длины лазерной волны и с учетом затухания освещенности в кровеносном сосуде. Показано, что для минимизации погрешности экспериментального определения степени насыщения крови кислородом при двухволновом зондировании объекта в условиях неизвестного распределения освещенности необходимо использовать длины волн 658 ± 40 нм и 900-1069 нм.

Проведение серии *in vivo* экспериментов по двухволновому определению степени насыщения крови кислородом амплитудным методом показало, что оптимальные пары длин волн составляют 700 нм и длина волны от диапазона [850 нм, 1069 нм]. Эти результаты хорошо согласуются с теоретическими оценками погрешности определения оксигенации в случае, когда оптические свойства известны приблизительно.

4. Была проведена серия фантомных, *in vitro* и *in vivo* экспериментов, в том числе с использованием оптимальных длин волн, по одновременному определению степени насыщения крови кислородом методами, основанными на амплитуде и на спаде сигнала. Сравнение двух методов оценки оксигенации крови в кровеносных сосудах показало большую эффективность использования метода, основанного на амплитуде ОА сигнала, для точного определения степени насыщения крови кислородом. Показано, что в зависимости от пары используемых оптических длин волн метод оценки оксигенации, основанный на амплитудах ОА сигналов, позволяет определять степень насыщения крови кислородом в *in vivo* эксперименте со среднеквадратичным отклонением оксигенации внутри кровеносного сосуда до 5%.

Список публикаций по теме научно-квалификационной работы (диссертации)

1. V. V. Perekatova, I. I. Fiks, P. V. Subochev, "Image correction in optoacoustic microscopy. Numerical simulation", *Radiophysics and Quantum Electronics*, 57(1), 67-79 (2014).
2. V. V. Perekatova, P. V. Subochev, M. S. Kleshnin, and I. V. Turchin, "Optimal wavelengths for optoacoustic measurements of blood oxygen saturation in biological tissues," *Biomed. Opt. Express* 7, 3979-3995 (2016).
3. P. V. Subochev, G. P. Volkov, V. V. Perekatova, and I. V. Turchin, "Comparing reconstruction algorithms for the 2D optoacoustic tomography of biological tissues", *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.* 80 (10), 1378-1383 (2016).
4. V.V. Perekatova, P.V. Subochev, M.Yu. Kirillin, & I.V. Turchin, "Fluence compensated optoacoustic measurements of blood oxygen saturation in vivo at two optimal wavelengths". In *Proc. of SPIE Vol (Vol. 10064, pp. 100645K-1)*, (2017, March).

5. M. Kirillin, V. Perekatova, I. Turchin, & P. Subochev, "Fluence compensation in raster-scan optoacoustic angiography", *Photoacoustics*, 8, 59-67 (2017).
6. P. Subochev, M. Prudnikov, V. Vorobiev, A. Postnikova, E. Sergeev, V. Perekatova, A. Orlova, V. Kotomina, and I. Turchin, "Wideband linear detector arrays for optoacoustic imaging based on polyvinylidene difluoride films", *Journal of Biomedical Optics*, 23(9), 091408 (2018).
7. V. Perekatova, M. Kirillin, I. Turchin, P. Subochev, "Combination of virtual point detector concept and fluence compensation in acoustic resolution photoacoustic microscopy", *Journal of Biomedical Optics*, 23 (9), 091414 (2018).

Оглавление научно-квалификационной работы (диссертации)

ВВЕДЕНИЕ.....	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА 1. ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОГЛОЩАЮЩИХ НЕОДНОРОДНОСТЕЙ ПО ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКИМ ИЗМЕРЕНИЯМ ДЛЯ СФЕРИЧЕСКИ ФОКУСИРУЕМОГО ДАТЧИКА.	Ошибка! Закладка не определена.
1.1. ВВЕДЕНИЕ.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.2. ПРЯМАЯ ЗАДАЧА ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ..	Ошибка! Закладка не определена.
1.3. РАЗРАБОТКА МЕТОДА РЕШЕНИЯ ОБРАТНОЙ ЗАДАЧИ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.4. ДЕМОНСТРАЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ В ХОДЕ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.5. АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ РАЗРАБОТАННОГО МЕТОДА	Ошибка! Закладка не определена.
1.6. ВЫВОДЫ.....	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА 2. ВОССТАНОВЛЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОГЛОЩАЮЩИХ НЕОДНОРОДНОСТЕЙ ПО ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКИМ ИЗМЕРЕНИЯМ.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.1. ВВЕДЕНИЕ.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.2. ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОАМ СИСТЕМЫ, ФАНТОМНЫХ И IN VIVO ИССЛЕДОВАНИЙ.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.3 МОНТЕ-КАРЛО МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСВЕЩЕННОСТИ	Ошибка! Закладка не определена.
2.4 ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФАНТОМА И КОЖИ ЧЕЛОВЕКА	Ошибка! Закладка не определена.
2.5 МОНТЕ-КАРЛО МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСЕВОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОСВЕЩЕННОСТИ	Ошибка! Закладка не определена.
2.6 КОМБИНАЦИЯ КОМПЕНСАЦИИ ОСВЕЩЕННОСТИ И МЕТОД СИНТЕЗИРОВАНИЯ АПЕРТУРЫ, УЧИТЫВАЮЩИЙ ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АКУСТИЧЕСКОЙ АНТЕННЫ.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.7. АПРОБАЦИЯ РАЗРАБОТАННОГО МЕТОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ В МОДЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.8. АПРОБАЦИЯ РАЗРАБОТАННОГО МЕТОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ В IN VIVO ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.9. ВЫВОДЫ.....	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ ДВУХВОЛНОВЫМ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКИМ АМПЛИТУДНЫМ МЕТОДОМ.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.1. ВВЕДЕНИЕ.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ В СОСУДЕ...	Ошибка! Закладка не определена.
3.3 ПОГРЕШНОСТЬ ИЗМЕРЕНИЙ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ В СОСУДЕ	Ошибка! Закладка не определена.
3.3.1 ПОГРЕШНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ, СВЯЗАННАЯ С ШУМАМИ В ИЗМЕРЕНИИ ДАВЛЕНИЯ.....	Ошибка! Закладка не определена.
3.3.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСВЕЩЁННОСТИ И ПОГРЕШНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ ОСВЕЩЁННОСТЕЙ НА ДВУХ ДЛИНАХ ВОЛН.....	Ошибка! Закладка не определена.

3.3.3 УЧЕТ ИЗМЕНЕНИЯ ОСВЕЩЁННОСТИ ВНУТРИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА **Ошибка! Закладка не определена.**

3.4 РАСЧЕТ ОПТИМАЛЬНЫХ ДЛИН ВОЛН ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ
..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.4.1 ОПТИМАЛЬНЫЕ ДЛИНЫ ВОЛН ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ ПРИ ИЗВЕСТНЫХ ОПТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРАХ СРЕДЫ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.4.2 ВЛИЯНИЕ ПОГРЕШНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ОПТИМАЛЬНЫЕ ДЛИНЫ ВОЛН **Ошибка! Закладка не определена.**

3.4.3 ВЛИЯНИЕ ИЗМЕРИТЕЛЬНОГО ШУМА ДАВЛЕНИЯ НА ОПТИМАЛЬНЫЕ ДЛИНЫ ВОЛН
..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.4.4 ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОСВЕЩЕННОСТИ ВНУТРИ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА НА ОПТИМАЛЬНЫЕ ДЛИНЫ ВОЛН **Ошибка! Закладка не определена.**

3.5. ВЫВОДЫ. **Ошибка! Закладка не определена.**

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ СПЕКТРАЛЬНЫМ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.. **Ошибка! Закладка не определена.**

4.1. ВВЕДЕНИЕ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

4.2 ОПИСАНИЕ ФАНТОМНОГО И IN VITRO ЭКСПЕРИМЕНТА **Ошибка! Закладка не определена.**

4.3 ОПИСАНИЕ IN VIVO ЭКСПЕРИМЕНТА **Ошибка! Закладка не определена.**

4.4 РЕЗУЛЬТАТЫ ФАНТОМНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА **Ошибка! Закладка не определена.**

4.5 РЕЗУЛЬТАТЫ IN VITRO ЭКСПЕРИМЕНТА **Ошибка! Закладка не определена.**

4.6 РЕЗУЛЬТАТЫ IN VIVO ЭКСПЕРИМЕНТА..... **Ошибка! Закладка не определена.**

4.7 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ АМПЛИТУДНЫМ МЕТОДОМ В IN VIVO ЭКСПЕРИМЕНТЕ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

4.8. ВЫВОДЫ **Ошибка! Закладка не определена.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. **Ошибка! Закладка не определена.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ **Ошибка! Закладка не определена.**