

Приборы медицинского назначения, контроля среды, веществ, материалов и изделий

УДК 616-072:612.135

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91>

Метод и устройство оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики

А. В. Дунаев 

Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, Орел, Россия

 dunaev@bmecenter.ru

Аннотация

Введение. Нарушения деятельности микроциркуляторно-тканевых систем организма человека играют ключевую роль в патогенезе осложнений различных заболеваний. Однако при неинвазивном мониторинге микроциркуляторной функции и метаболических нарушений существует ряд нерешенных методологических и инструментальных проблем, связанных с недостаточной точностью, воспроизводимостью и информативностью результатов диагностики. Предложенный в настоящей статье подход мультипараметрической оптической диагностики, при котором оптические неинвазивные технологии применяются в сочетанном виде, может стать перспективным инструментом, улучшающим чувствительность и точность выявления микроциркуляторных и метаболических нарушений на ранней стадии, что важно для диагностики и лечения заболеваний различного профиля.

Цель работы. Разработка метода и устройства для оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики и оценка их диагностического потенциала в клинической практике.

Материалы и методы. В работе использованы теории переноса излучения, прикладной математической статистики и методов клинических исследований. Приведены статистические показатели разработанных методов диагностики, описан принцип построения устройства.

Результаты. Разработан оригинальный метод и принцип построения устройства для оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики.

Заключение. В настоящей статье представлен метод и устройство для оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе указанного подхода. Описаны основные принципы каждого из диагностических каналов – лазерной доплеровской флоуметрии, флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения. Представлены примеры клинического применения описанного устройства в различных областях медицины (эндокринология, ревматология, мини-инвазивная хирургия). Предложенный метод и принцип построения устройства с возможностью его технической адаптации за счет разработки дополнительных зондов для конкретных задач биомедицинских исследований делает проведение оптической неинвазивной диагностики доступным и повышает ее информативность.

Ключевые слова: микроциркуляция крови, окислительный метаболизм, микроциркуляторно-тканевые системы, лазерная доплеровская флоуметрия, флуоресцентная спектроскопия, спектроскопия диффузного отражения, мультипараметрическая диагностика

Для цитирования: Дунаев А. В. Метод и устройство оценки функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики // Изв. вузов России. Радиоэлектроника. 2020. Т. 23, № 4. С. 77–91. Doi: 10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (базовая часть государственного задания № 310, проект ГЗ-14/9) и РНФ (№ 18-15-00201).

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность за ценные замечания при подготовке рукописи профессору, д-ру мед. наук А. И. Крупаткину и канд. техн. наук В. В. Сидорову

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.06.2020; принята к публикации после рецензирования 15.07.2020; опубликована онлайн 29.09.2020

© Дунаев А. В., 2020



Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License

Medical Devices and Devices for Control of the Environment, Substances, Materials and Products
Original article

A Method and a Device for Evaluating the Functional State of Microcirculatory-Tissue Systems of the Human Body Based on Multiparametric Optical Diagnostics

Andrey V. Dunaev✉

Orel State University n. a. I. S. Turgenev, Orel, Russia

✉ dunaev@bmecenter.ru

Abstract.

Introduction. Violations of the microcirculatory-tissue systems of the human body play a key role in the pathogenesis of various diseases complications. However, there are a few unresolved methodological and instrumental problems with non-invasive monitoring of microcirculatory function and metabolic disorders associated with insufficient accuracy, reproducibility and informativeness of diagnostic results. The proposed approach of multiparametric optical diagnostics, when optical non-invasive technologies are used in combination, can be a promising tool that improves the sensitivity and accuracy of detecting microcirculatory and metabolic disorders at an early stage, which is important for the diagnosis and treatment of diseases of various profiles.

Aim. Development of a method and device for assessing the functional state of microcirculatory-tissue systems of the human body based on multiparametric optical diagnostics and assessment of its diagnostic potential in clinical practice.

Materials and methods. In the paper, theories of radiation transfer, applied mathematical statistics and clinical research methods are used. The statistical indicators of the developed diagnostic methods are given, the principle of the device construction is described.

Results. An original method and principle for constructing a device for assessing the functional state of microcirculatory-tissue systems of the human body based on multiparametric optical diagnostics has been developed.

Conclusion. The present work presents a method and device for assessing the functional state of microcirculatory-tissue systems of the human body based on this approach. The basic principles of each of the diagnostic channels (laser Doppler flowmetry, fluorescence spectroscopy and diffuse reflectance spectroscopy) are described. Examples of the clinical application of the described device in various fields of medicine (endocrinology, rheumatology, minimally invasive surgery) are presented. The method proposed in this article and principle for constructing a device with the possibility of its technical adaptation by developing additional probes for specific tasks of biomedical research makes optical non-invasive diagnostics affordable and increases its information content.

Keywords: blood microcirculation, oxidative metabolism, microcirculatory-tissue systems, laser Doppler flowmetry, fluorescence spectroscopy, diffuse reflectance spectroscopy, multiparametric diagnostics

For citation: Dunaev A. V. A Method and a Device for Evaluating the Functional State of Microcirculatory-Tissue Systems of the Human Body Based on Multiparametric Optical Diagnostics. Journal of the Russian Universities. Radioelectronics. 2020, vol. 23, no. 4, pp. 77–91. doi: 10.32603/1993-8985-2020-23-4-77-91

Source of financing. This work was supported by the state task of the Ministry of Education and Science, Russian Federation (basic part, no. 310) and by Russian Science Foundation under project No.18-15-00201

Acknowledgments. The author expresses deep gratitude for the valuable comments during the preparation of the manuscript to Professor, MD. A. I. Krupatkin and Ph.D. V. V. Sidorov

Conflict of interest. Author declares no conflict of interest.

Submitted 01.06.2020; accepted 15.07.2020; published online 29.09.2020

Введение. Микроциркуляторно-тканевые системы (МТС) организма человека представляют собой наименьшую функциональную единицу сосудистой системы, в которой микрососуды находятся в тесной взаимосвязи с окружающими их тканевыми и регуляторными элементами [1].

Основная функция периферической гемодинамики заключается в доставке питательных веществ и удалении продуктов метаболизма, а также в обеспечении оптимального газообмена для поддержания гомеостаза органов и тканей и их адаптации к конкретным условиям жизнедеятельности.

Нарушения, связанные с функционированием МТС, являются определяющими в оценке тяжести течения и прогнозирования исходов при различных патологических состояниях. Одна из основных проблем современной медицины – сахарный диабет (СД) – проявляется на уровне полиорганной патологии в результате микрососудистых нарушений, влекущих за собой метаболические расстройства [2]. В основе патогенеза СД лежит агрессивное действие гипергликемии, приводящее к развитию диабетической ангиопатии, которая распространяется на мелкие сосуды с развитием микроангиопатий. Диабетическая микроангиопатия поражает все жизненно важные органы и является одной из основных причин развития ретинопатии, нефропатии, кардиопатии, полинейропатии и др. [3].

К другим широко распространенным состояниям, связанным с микрососудистой дисфункцией, относятся ревматические заболевания (РЗ): болезнь Рейно, системный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др. Ведущую роль в развитии микроциркуляторных расстройств в ревматологической патологии играют иммуновоспалительные реакции [4]. РЗ приводят к морфологическим нарушениям микроциркуляторного русла: разрежению капиллярной сети, асимметрии капилляров и появлению мегакапилляров. Степень микроциркуляторных расстройств определяет тяжесть патологических процессов в суставах, характер заболевания и его прогноз.

Еще одним социально значимым заболеванием, при котором происходит вовлечение МТС в патологические процессы, является псориаз. Кожная микроциркуляция у больных псориазом значительно отличается от таковой у здоровых людей. В стадии манифестации заболевания регистрируются высокие уровни ангиогенных факторов роста, отмечается утолщение, удлинение, извитость капилляров, увеличение кровотока на пораженных участках [5]. Часто сосудистые изменения предшествуют появлению кожных поражений, а клиническое разрешение псориазических бляшек связано с возвращением этих микроциркуляторных изменений в норму.

Немаловажным является диагностика состояния МТС в гастроэнтерологии. Микроциркуляторная дисфункция играет важную роль в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта. Нарушение микроциркуляции крови стенок кишечника и желудка может привести к снижению

барьерной функции и развитию язвенной болезни, колитов, энтеритов и др. [6]. Диагностика локальных нарушений перфузии и кислородонасыщения тканей органов брюшной полости дает дополнительную информацию при оценке жизнеспособности тканей во время проведения оперативных вмешательств [7].

Учитывая широкий спектр заболеваний, для которых микрососудистая дисфункция и вызванные ею метаболические нарушения могут играть важную роль в патогенезе самого заболевания и его осложнений, методы и устройства для оценки состояния МТС могут явиться эффективным клиническим инструментом, значительно улучшающим диагностическую и прогностическую оценку развития патологий. В настоящий момент мониторинг состояния МТС и оценка метаболических нарушений весьма затруднены вследствие требований, предъявляемых к методам их диагностики: низкой стоимости и возможности реализации массового исследования, оперативности исследования, легкости его автоматизации, неинвазивности, комфорта для пациента, простоты приборной реализации и интерпретации данных при сохранении достаточной достоверности результатов диагностики. Одними из новых, перспективных и многообещающих направлений развития современных методов оценки состояния МТС организма являются методы оптической неинвазивной диагностики (ОНД), часто объединяемые термином "оптическая биопсия" [8]. Важно также, что оптические методы исследования предоставляют информацию в количественной форме, что может придать дополнительную объективность процессу диагностики заболеваний.

В основу оптических технологий получения информации о биохимическом состоянии и морфологическом строении исследуемого участка положена оценка результатов взаимодействия оптического (в том числе лазерного) излучения и биологических тканей. Для этого проводится зондирование тканей и органов пациента оптическим излучением и регистрируется отраженный (рассеянный, прошедший ткань насквозь, переизлученный в форме флуоресценции и т. п.) свет.

К методам ОНД, все чаще используемым в медицинской практике, относятся методы спектроскопии: флуоресцентная спектроскопия (ФС); спектроскопия диффузного отражения (СДО), в том числе разработанные на ее основе методы оптической тканевой оксиметрии (ОТО), пульсо-

ксиметрии (ПО) (существует и в варианте спектроскопии диффузного пропускания) и спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИКС); спектроскопия комбинационного рассеяния (рамановская спектроскопия); методы динамического рассеяния света – лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), лазерная спекл-контрастная визуализация (ЛСКВ), диффузионно-волновая спектроскопия, видеокапилляроскопия (ВКС) и др. Каждый из них имеет свои особенности и возможности применения. Современной тенденцией в развитии биомедицинской диагностики является мультипараметрический подход, когда в одной диагностической технологии комбинируются различные оптические методы исследования. Это позволяет получить высокоэффективные диагностические инструменты для онкологии [9, 10], эндокринологии [11], хирургии [12] и других областей медицины, где необходимо определение параметров перфузионно-метаболического статуса тканей.

Целью настоящей статьи является описание метода и устройства для оценки функционального состояния МТС организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики и оценка их диагностического потенциала в клинической практике.

Комплексное исследование функционального состояния МТС организма человека с помощью нескольких методов ОНД.

Метод ЛДФ. ЛДФ в настоящее время является хорошо отработанным неинвазивным методом измерения микрососудистой перфузии крови [1, 13]. Метод базируется на зондировании биологических тканей низкоинтенсивным лазерным излучением красной или инфракрасной области длин волн с последующей регистрацией обратнорассеянного излучения (рис. 1). Информация о динамических параметрах микроциркуляции крови извлекается из спектра мощности фототока. Характеризовать состояние МТС методом ЛДФ можно, анализируя параметр перфузии кровотока (называемый также

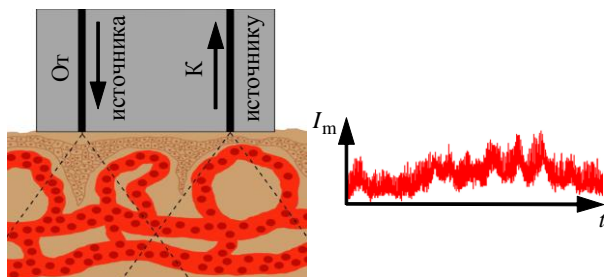


Рис. 1. Принцип лазерной доплеровской флоуметрии

Fig. 1. The principle of the laser doppler flowmetry

индексом микроциркуляции I_m), пропорциональный концентрации и скорости движения рассеивающих свет форменных элементов крови, главным образом эритроцитов. Дополнительные возможности при диагностике МТС дает проведение спектрального разложения ЛДФ-сигнала с помощью различных приемов частотного анализа (анализ Фурье, вейвлет-анализ). Такой подход делает возможным анализ осцилляций кровотока δI_m , отражающих действие различных механизмов регуляции периферического кровотока в широком диапазоне частот (0.0095...1.6 Гц). В настоящее время выделяют несколько основных частотных диапазонов, учитывающих влияние различных механизмов регуляции: эндотелиальные ($\delta I_{mэ}$) в диапазоне 0.0095...0.02 Гц, отражающие NO-зависимые влияния [14]; нейрогенные ($\delta I_{mн}$) в диапазоне 0.021...0.046 Гц, отражающие влияние нейрогенной симпатической вазомоторной активности [15, 16]; общие миогенные ($\delta I_{mм}$) в диапазоне 0.047...0.145 Гц, связанные с активностью гладкомышечных клеток сосудов [17]; а также дыхательные ($\delta I_{мд}$) в диапазоне 0.2...0.4 Гц и пульсовые ($\delta I_{мп}$) в диапазоне 0.8...1.6 Гц, отражающие влияние дыхания и сердечных сокращений соответственно [14]. Стоит также отметить, что в рамках общего миогенного диапазона выделяют колебания сенсорного пептидергического генеза (0.047...0.069 Гц) и собственно миогенные колебания (0.07...0.145 Гц). Кроме того, анализ указанных ритмов позволяет рассчитать нутритивный кровоток (δI_{mnt}) – ту часть кровотока, из которой в процессе трансапиллярного перехода извлекаются питательные вещества.

Главным преимуществом ЛДФ является неинвазивность и способность количественно (хотя и относительно – в перфузионных единицах) оценивать параметры микроциркуляции крови в режиме реального времени. Однако этот метод имеет и некоторые ограничения, основными из которых являются влияние оптических свойств тканей и артефактов движения на регистрируемый сигнал, а также отсутствие абсолютных количественных единиц измерения перфузии. Эти ограничения мотивируют к поиску вариантов улучшения метода ЛДФ как со стороны приборной реализации, так и в методологических аспектах.

Для повышения воспроизводимости, достоверности и информативности диагностики методом ЛДФ, а также для оценки состояния регуляторных механизмов кровотока и выявления скрытых нарушений МТС в настоящее время общепринято применять различные функциональные нагрузочные (провокационные) пробы (ФП). К наиболее широко используемым совместно с методом ЛДФ функциональным тестам относят [1]: температурные пробы с нагревом [18] (тепловая проба – ТП) или охлаждением [19] (холодовая проба – ХП, холодовая прессорная проба – ХПП), окклюзионные пробы (ОП) [20] с окклюзией артериальных (артериальная окклюзионная) и венозных сосудов (венозная окклюзионная), с глубоким вдохом и задержкой дыхания (дыхательная проба – ДП) и другие, которые способны вызвать известный физиологический ответ в локальной микрогемодинамике и дают возможность оценивать не только общее функциональное состояние микроциркуляторного русла, но и его резервные и адаптивные возможности. Температурные пробы требуют инструментальной реализации в одном устройстве с диагностическим каналом ЛДФ, чтобы максимально гарантировать нагрев или охлаждение диагностического объема биологической ткани.

Метод ФС. ФС основана на зондировании биологического объекта излучением в видимой или ультрафиолетовой области спектра с целью возбуждения эндогенных и экзогенных флуоресцирующих биомаркеров ткани и регистрации спектров флуоресценции (рис. 2) [21]. Количество, распределение и микроокружение эндогенных флуорофоров, присутствующих в клетках и тканях, влияют на общий сигнал автофлуоресцентной эмиссии и находятся в тесной взаимосвязи с метаболизмом и структурной организацией тканей в нормальных, измененных или пато-

логических условиях. Таким образом, регистрируемый в ФС сигнал – интенсивность эндогенной флуоресценции I_f – содержит большое количество диагностической информации и может быть мощным инструментом для разработки *in vivo* неинвазивных или минимально инвазивных диагностических устройств, при этом не требуя введения экзогенных маркеров.

Применение ФС в клинической практике основано на различиях в интенсивности и спектральном составе флуоресценции здоровых и измененных тканей при возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом или видимом диапазоне спектра. Флуорофоры, участвующие в превращениях, происходящих при патологических изменениях, представляют собой аминокислоты триптофан и тирозин, структурные белки коллаген и эластин, кофакторы NADH, FAD (флавины) и порфирин [22]. NADH и FAD являются важными участниками энергетического метаболизма клеток, следовательно, мониторинг их флуоресценции (например, их соотношения в виде редокс-отношения RR) может быть использован для выявления метаболических нарушений МТС. Эти эндогенные флуорофоры, а также коллаген могут служить биомаркерами для изучения опухолевых тканей [23], накопления конечных продуктов гликирования (КПГ) при диабете [24], состояния кожных покровов в дерматологии [25], а также многих других задач широкого круга биомедицинских исследований [26].

Метод ФС имеет ограничение, так как свет, используемый для диагностики *in vivo*, может воздействовать на органы и ткани. В частности, ультрафиолетовое излучение (в частности, средней (MUV) и дальней (FUV) областей спектра) может вызвать фототоксические повреждения. Безопасность измерений в живых тканях может быть обеспечена ограничением как мощности светового излучения (несколько милливатт на квадратный метр), так и времени проведения диагностических процедур.

Метод СДО. СДО является неинвазивным методом оптической диагностики, предназначенным для измерения поглощающих и рассеивающих свойств оптически неоднородных сред, таких, как биологические ткани, при освещении их источником белого света (рис. 3) [27]. Спектральный состав отраженного кожей излучения I_r несет специфическую количественную информацию о структуре биологических тканей, количестве и кровенаполнении кровеносных сосудов, пространственном

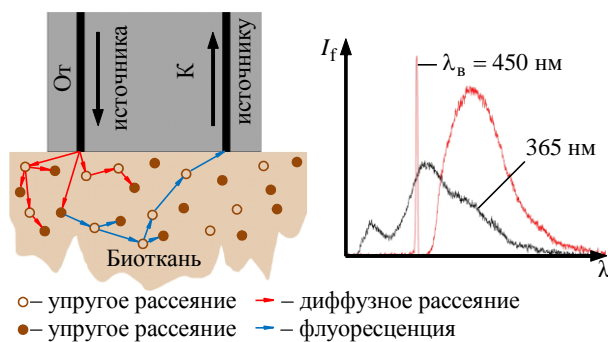


Рис. 2. Принцип флуоресцентной спектроскопии (λ_b – длина волны возбуждающего излучения)

Fig. 2. The principle of the fluorescence spectroscopy (λ_b – wavelength of the excitation light)

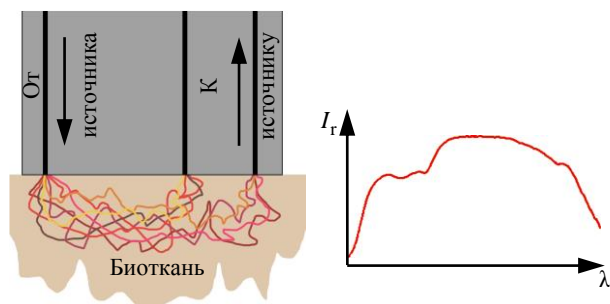


Рис. 3. Принцип спектроскопии диффузного отражения
Fig. 3. The principle of the diffuse reflectance spectroscopy

распределении хромофоров внутри ткани и их концентрации. Известно, что в результате прекращения нормального функционирования МТС при различных заболеваниях нарушается кровоснабжение, развивается тканевая гипоксия, изменяется состав и субклеточная морфология ткани. Эти состояния приводят к изменению спектральных характеристик вследствие сдвига концентрации основных хромофоров: оксигемоглобина, дезоксигемоглобина, воды, жира, желчи – что можно неинвазивно диагностировать с помощью СДО. Метод СДО используется во многих клинических областях и является полезным для идентификации ткани или оценки ее состава [28].

Для анализа спектров диффузного отражения используют упрощенные модели и более сложные математические алгоритмы для вычисления оптических свойств биологических тканей, которые позволяют количественно оценить степень покраснения кожи (эритемы – E) и процент содержания в ней основных хромофоров, таких, как оксигемоглобин (HbO_2), восстановленный гемоглобин (Hb), меланин, вода и др.

Методом ОТО, по сути базирующимся на принципах СДО, оценивается тканевая сатурация ($S_t\text{O}_2$) крови в микроциркуляторном русле, содержащем артериолы с оксигенированной кровью и венулы с дезоксигенированной, т. е. определяется сатурация смешанной крови. Данным методом также оценивается относительный объем фракции эритроцитов V_b в области исследования. Таким образом, при совместном применении методов ОТО и ПО, в которой оценивается артериальная сатурация $S_a\text{O}_2$, представляется возможным рассчитать комплексные параметры тканевого дыхания (например, показатель экстракции кислорода (oxygen extraction – OE) и показатель скорости потребления кислорода

(oxygen consumption – OC)), что важно при оценке функционального состояния МТС.

Мультипараметрическая оптическая диагностика функционального состояния МТС организма человека. Перспективным направлением для неинвазивной диагностики кровоснабжения и жизнеобеспечения биологических тканей является применение технологий ОНД в сочетании. Так, метод ЛДФ дает возможность неинвазивно исследовать гемодинамические параметры периферического кровотока, а использование методов ФС и СДО дополнит диагностику информацией о морфологических и биохимических изменениях в ткани. Стоит подчеркнуть, что метод СДО необходим для коррекции регистрируемых спектров флуоресценции с целью уменьшения эффекта поглощения и рассеяния поглотителей и рассеивателей, присутствующих в ткани [29]. Кроме того, в последнее время успешно применяется подход, основанный на сочетании методов ОНД и вспомогательных (неоптических) методов (например, [30]), позволяющих более системно оценивать функциональное состояние МТС при различных заболеваниях, а также повысить информативность диагностической процедуры за счет повышения чувствительности и специфичности.

На основе обширного анализа литературных данных (например, [1–6, 11–18, 21]) синтезирована структурная схема (рис. 4) предлагаемого мультипараметрического подхода, отражающая взаимосвязь основных параметров и состояний МТС при различных заболеваниях с некоторыми широко применяемыми методами ОНД, позволяющими в сочетании виде диагностировать сразу несколько функциональных состояний МТС. На схеме показаны изменения параметров при различных заболеваниях (увеличение \uparrow , уменьшение \downarrow , возможность разнонаправленного изменения $\uparrow\downarrow$).

Таким образом, согласно разработанной схеме мультипараметрического подхода в зависимости от задач исследования тех или иных состояний МТС при различных заболеваниях предлагается применять в сочетании виде соответствующие методы ОНД. Указанный подход позволяет зарегистрировать нужный набор параметров МТС, на базе которых возможно комплексно оценить их функциональное состояние. Также стоит отметить, что в некоторых случаях в методы и устройства мультипараметрической диагно-

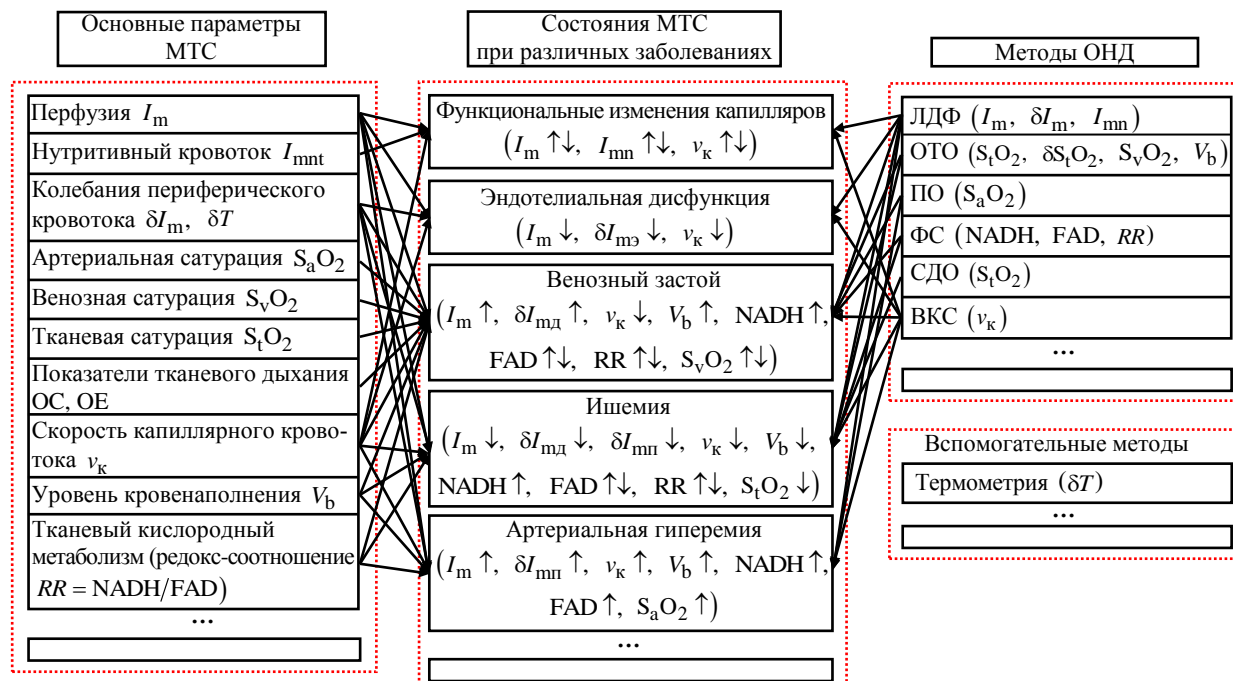


Рис. 4. Структурная схема мультипараметрического подхода для оценки функционального состояния МТС

Fig. 4. The block diagram of the multiparametric approach for assessing the functional state of the microcirculatory tissue systems

стики возможно добавлять вспомогательные (неоптические) методы (например, контактную термометрию или термографию), хорошо зарекомендовавшие себя в исследовании микроциркуляторного русла [20].

Для повышения информативности и точности обоснованным направлением совершенствования методологии мультипараметрического подхода является применение ранее описанных функциональных проб. Сочетание нескольких взаимодополняющих методов ОНД с одновременным проведением ФП (например, ОП, ТП, ХП или ХПП) дает более ценную и воспроизводимую диагностическую информацию для оценки функционального состояния МТС. Кроме того, сочетанное применение нескольких методов ОНД позволяет в конечном итоге получить составной диагностический критерий (решающее правило – РП), с помощью которого возможно классифицировать наличие или отсутствие нарушений в МТС с более высокими статистическими показателями (чувствительность/специфичность) по отношению к применению методов ОНД по отдельности.

На основе предложенного подхода был разработан один из вариантов устройства для оптической диагностики кровоснабжения и жизнеобеспечения биологических тканей.

Устройство для оценки функционального состояния МТС организма человека на основе

мультипараметрической оптической диагностики. Структурная схема одного из вариантов устройства для оценки функционального состояния МТС организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики, использующего 3 метода ОНД: ЛДФ, ФС и СДО, приведена на рис. 5.

Оптико-электронная система ЛДФ выполнена в виде двух идентичных каналов регистрации доплеровского сигнала и включает в себя лазерный источник излучения с длиной волны 1064 нм, соединенный с драйвером, задающим питание, и оптико-электронную систему регистрации вторичного оптического излучения, состоящую из фотодиодов ФД с оптическими фильтрами, последовательно попарно соединенных с блоком формирования доплеровского сигнала, состоящего из преобразователей ток-напряжение ПТН, усилителей сигнала У и аналого-цифровых преобразователей АЦП. В каждом канале реализовано последовательное преобразование сигнала.

Каналы ФС и СДО включают в себя источники возбуждения флуоресценции с длинами волн 365 и 450 нм, соединенные с драйверами, задающими питание, широкополосный источник излучения, полихроматор П, набор сменных светофильтров Ф и ПЗС-приемник излучения. Полихроматор построен по симметричной скрещенной схеме Черни–Тернера с плоской дифракционной решеткой.

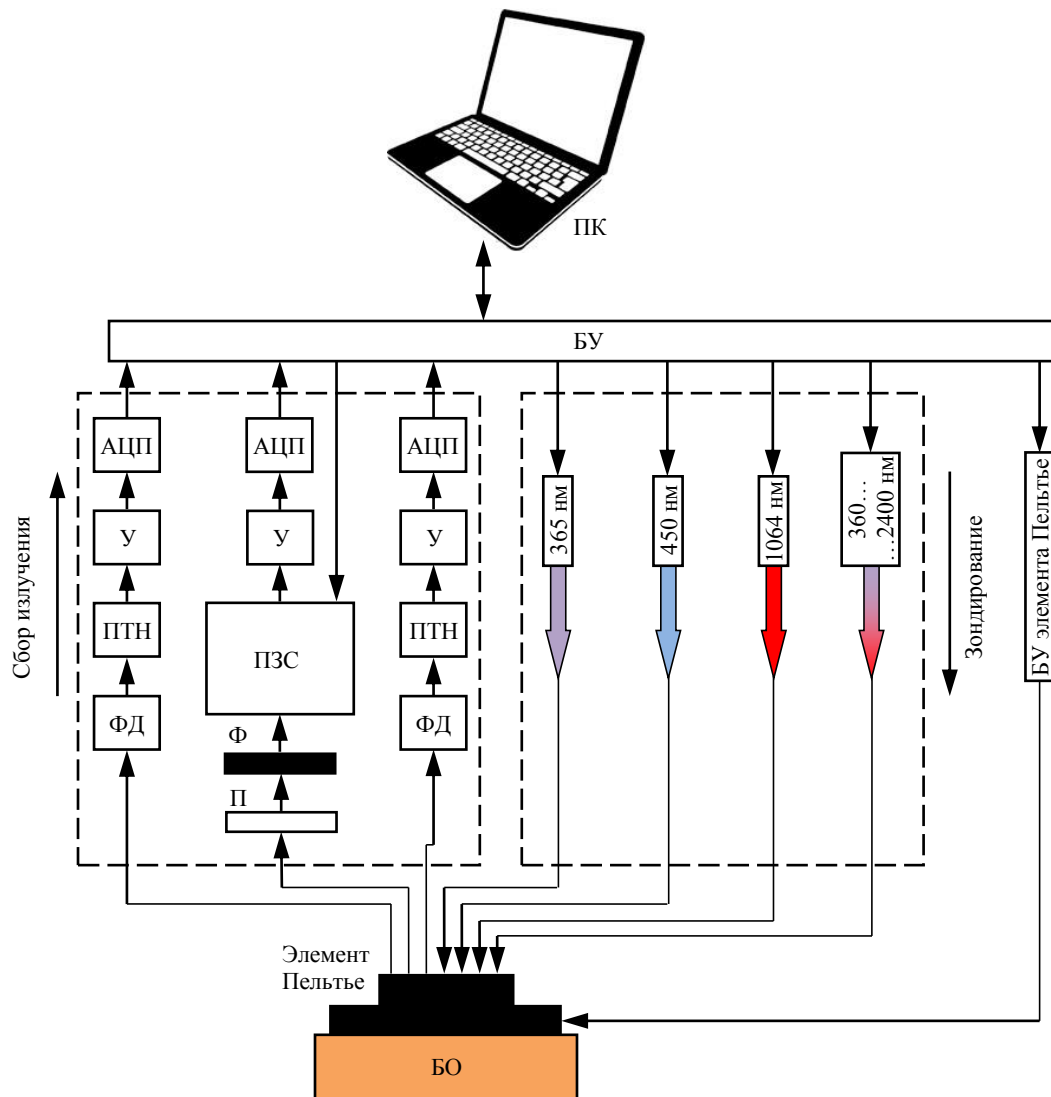


Рис. 5. Структурная схема устройства для оценки функционального состояния МТС организма человека
 Fig. 5. Block diagram of the device for assessing the functional state of the human body microcirculatory tissue systems

Управление каналами осуществляется общим блоком управления БУ, представляющим собой ПЛИС с обвязкой, связанную через интерфейс с персональным компьютером ПК. БУ управляет работой излучателей (подачей управляющих сигналов на их драйверы) и включением широкополосного источника излучения. В качестве источников первичного оптического излучения используются лазерные излучатели с длинами волн 450 и 1064 нм, светодиод с длиной волны 365 нм и широкополосный источник излучения с диапазоном длин волн 360...2400 нм. Свет от этих источников передается по волоконному жгуту к области исследования биологического объекта БО. Сигналы флуоресценции, диффузного отражения и доплеровский сигнал принимаются близкорасположенными приемными волокнами. При необходимости проведения температурных

проб через БУ подключается дополнительный канал температурного воздействия, построенный на элементе Пельтье с собственным блоком управления, позволяющим менять полярность питающего напряжения. С помощью данного канала реализуется проведение функционального температурного теста в диапазоне 5...42 °С.

Система транспортировки облучающих и отраженных от БО излучений выполнена в виде передающих оптоволоконных линий от источников излучения и приемных оптоволоконных линий к приемникам, которые собраны в жгут с общим наконечником. Жгут содержит 7 волокон: 4 передающих (1 – для канала ЛДФ, 1 – для канала СДО, 2 – для канала ФС) и 3 принимающих (2 – для канала ЛДФ, 1 – для каналов СДО и ФС). При необходимости проведения температурных проб волоконный жгут помещается в блок Пельтье.

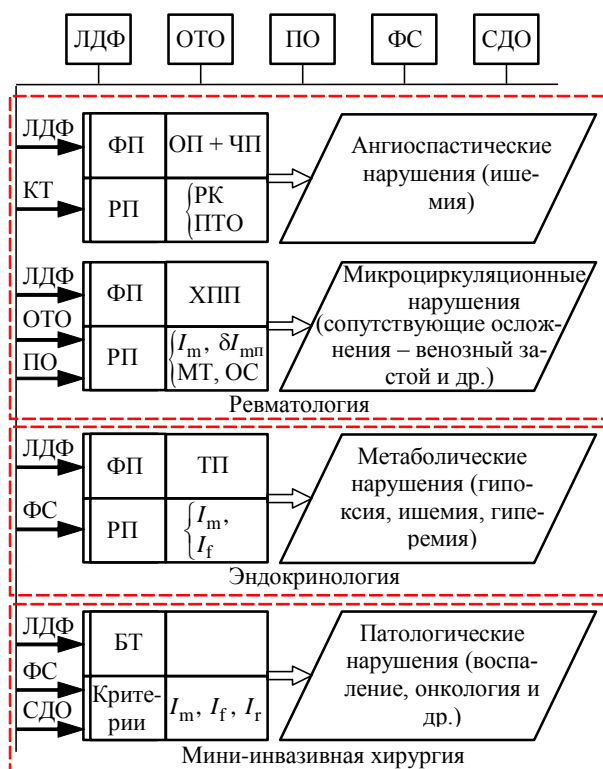


Рис. 6. Примеры реализации мультипараметрической диагностики в клинической практике

Fig. 6. Examples of the implementation of multiparameter diagnostics in clinical practice

Связь пользователя с БУ осуществляется через специализированную программу, установленную на ПК. В программе предусмотрена визуализация и обработка полученных спектров флуоресценции, диффузного отражения и амплитудно-частотных спектров ЛДФ. Программа позволяет в автоматическом режиме проводить одновременную регистрацию параметров, учитывать уровень шума, подбирать необходимую экспозицию в зависимости от уровня сигнала, а также осуществлять вейвлет-анализ полученных амплитудно-частотных спектров ЛДФ.

Результаты и обсуждение применения мультипараметрической диагностики в клинической практике. Представленный в настоящей статье подход (и разработанный на его основе вариант устройства) возможно использовать в

биомедицинских исследованиях и клинической практике различных патологических состояний, в том числе в эндокринологии, дерматологии, ревматологии, онкологии и др. В зависимости от поставленных задач могут быть задействованы как все диагностические методы и каналы устройства, так и их часть, а также использоваться дополнительные (не оптические) каналы, например контактной термометрии. На базе мультипараметрического подхода (см. рис. 4) на рис. 6 схематично показаны примеры реализации предлагаемой методологии в клинической практике. Следует подчеркнуть, что во всех представленных примерах РП получено на основе линейного дискриминантного анализа.

К настоящему времени завершено совместное исследование в БУЗ Орловской области "Орловская областная клиническая больница" (ООКБ), в котором оценивались возможности метода мультипараметрической диагностики в оценке микроциркуляторно-тканевых нарушений в нижних конечностях пациентов с СД при проведении ТП (с температурой 35 и 42 °С) [31]. В работе анализировался составной критерий, основанный на параметрах, полученных на основе сигналов ЛДФ и ФС кожных покровов стоп. Получены статистически значимые различия в перфузии и в нормированных амплитудах флуоресценции для групп больных с язвами в количестве $n = 14$, без язв ($n = 62$) и условно здоровых добровольцев ($n = 48$). Согласно полученным для предлагаемого метода статистическим данным (таблица) продемонстрировано, что объединение информации о микроциркуляции крови (данные ЛДФ) и метаболических процессах (ФС) в сочетании с различными режимами ТП повышает диагностические возможности ОНД при выявлении осложнений как при проявлении первичных признаков диабета, когда патологические изменения еще обратимы, так и при наличии уже имеющих нарушений. Получаемые данные могут быть использованы для предотвращения усугубления

Статистические показатели разработанных методов мультипараметрической диагностики

Statistical indicators of the developed methods of multiparametric diagnostics

№	Диагностика	Применяемые методы	Чувствительность	Специфичность	AUC
1	Нарушение тканевого метаболизма у пациентов с СД [31]	ЛДФ + ФС (при ТП)	0.92	0.90	0.93
2	Функциональное состояние периферических сосудов у пациентов с РЗ [33]	ЛДФ + КТ (при ОП/ХП)	0.87	0.74	0.88
3	Микроциркуляторные нарушения (склонность к ангиоспазму) у пациентов с РЗ [34]	ЛДФ + ОТО (при ХПП)	0.92	0.97	0.92

течения болезни и для подбора адекватной коррекции лечения.

Следует особо отметить, что известны примеры применения в подобных задачах диагностики метода ЛДФ (например, [32]) с чувствительностью 0.93, специфичностью 0.91 и площадью под ROC-кривой (AUC) 0.65, однако с относительно плохой воспроизводимостью.

Кроме того, в настоящее время также завершены совместные исследования с ООКБ, в которых оценивались возможности применения представленного подхода в оценке микроциркуляторно-тканевых нарушений в верхних конечностях пациентов с РЗ. В данных исследованиях применялись две различные модификации мультипараметрического подхода – методы ЛДФ и контактной (накожной) термометрии (КТ) в сочетании с комбинированными ФП (ОП и ХП) [33], а также методы ЛДФ и ОТО с ХПП [34]. В первом варианте РП базировалось на составном критерии, включающем параметр "резервный кровоток" (РК) из ЛДФ и параметр "показатель температурного отклика" (ПТО) из КТ. В основную группу входили пациенты с РЗ ($n = 41$), в контрольную группу – добровольцы ($n = 27$). Во втором варианте модификации метода для выявления причин микроциркуляторных нарушений (например, в виде венозного застоя или миогенно-застойных причин) РП базировалось на составном критерии, включающем перфузию I_m и амплитуду пульсовых колебаний кровотока $\delta I_{мп}$, а также значение миогенного тонуса МТ и показателя скорости потребления кислорода ОС, рассчитываемого на основе методов ОТО и ПО. Для указанного варианта в основную группу входили пациенты с РЗ ($n = 60$), а контрольную группу составляли добровольцы ($n = 32$).

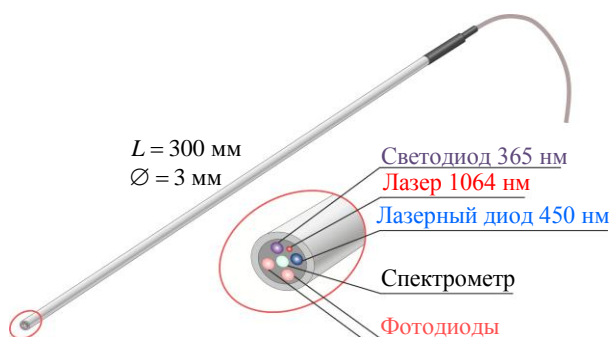


Рис. 7. Оптоволоконный зонд для оптической мультипараметрической диагностики при проведении мини-инвазивных вмешательств

Fig. 7. Fiber optic probe for optical multiparametric diagnostics for minimally invasive interventions

Необходимо отметить, что известны примеры применения в подобных задачах диагностики метода ЛДФ (например, для выявления микроциркуляторных нарушений у пациентов с синдромом Рейно) [35] с чувствительностью 0.79, специфичностью 0.90 и AUC 0.92. Однако в описанном решении невозможно оценить тканевое дыхание и выявить причины микроциркуляторных нарушений.

Стоит отметить [36], что во всех представленных примерах разработанных методов мультипараметрической диагностики получены достаточно высокие статистические показатели (см. таблицу).

Также интересные результаты были получены в ходе исследования, где проводилась мультипараметрическая оптическая диагностика патологических перфузионно-метаболических нарушений органов гепатопанкреатодуоденальной зоны методами ФС и ЛДФ [37]. Отличительной особенностью данного исследования была разработка специального оптического зонда (длиной 30 см и диаметром 3 мм), предназначенного для получения информации от области интереса с помощью стандартных инструментов для проведения минимально инвазивных вмешательств (рис. 7). Полученные в исследовании данные продемонстрировали статистически значимые различия в максимумах интенсивности флуоресценции и средней перфузии (регистрировался базальный кровоток в виде базового теста – БТ) в органах с различной патологией. Предложенный мультипараметрический подход является перспективным и может быть использован в качестве инструментального метода для оценки состояния тканей и слизистых оболочек органов брюшной полости.

Еще одним направлением в мультипараметрической диагностике с использованием описанного в данной работе подхода, активно развиваемым в последнее время, является использование метода флуоресцентно-отражательной спектроскопии для диагностики очаговых и диффузных новообразований при проведении чрескожной биопсии. Для данных исследований также был разработан специальный волоконно-оптический зонд длиной 25 см диаметром менее 1 мм, позволяющим вводить его в медицинские иглы для аспирационной биопсии и подвергать стерилизации. Разработанный зонд (рис. 8) имеет торцевой скос 20° , что обеспечивает максимальный контакт рабочей поверхности зонда с тканями и поз-

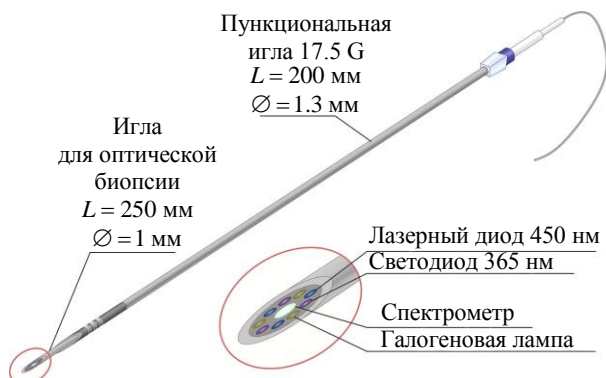


Рис. 8. Опволоконный зонд для оптической мультипараметрической диагностики при проведении чрескожной биопсии

Fig. 8. Fiber optic probe for optical multiparametric diagnostics during percutaneous biopsy

воляет оператору проводить ряд последовательных измерений в области интереса, вращая зонд внутри иглы.

Предварительно полученные результаты на спонтанной и инициированной опухолях лабораторных животных свидетельствуют о высокой диагностической эффективности метода в дифференциации неизменных и опухолевых тканей [38].

Заключение. Комплексное применение оптических неинвазивных методов диагностики

имеет большой потенциал для выявления микроциркуляторных и метаболических нарушений и оценки их тяжести. В статье описаны метод и устройство для оценки функционального состояния МТС организма человека на основе мультипараметрической оптической диагностики, позволяющие одновременно регистрировать микрогемодинамические параметры методом ЛДФ, спектры флуоресценции основных флуорофоров NADH и FAD, отражающих метаболическую активность биологических тканей методом ФС, а также спектры диффузного отражения, несущие информацию о морфологической структуре и оптических характеристиках биотканей методом СДО, в практически одном диагностическом объеме с возможностью проведения температурных проб. Эти методы вместе или отдельно могут иметь важное диагностическое значение в различных клинических областях медицины. Принцип работы предложенного устройства с возможностью его технической адаптации посредством разработки дополнительных зондов для конкретных задач исследования делает проведение подобной диагностики более доступным и повышает ее информативность.

Список литературы

1. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. 496 с.
2. Diabetes-associated macrovasculopathy: Pathophysiology and pathogenesis / S. Rahman, T. Rahman, A. A. S. Ismail, A. R. A. Rashid // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2007. Vol. 9, № 6. P. 767-780. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00655.x
3. Юшков П. В., Опаленов К. В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2001. № 1. doi: 10.14341/2072-0351-6109
4. Благинина И. И. Поражение системы микроциркуляции в зависимости от активности воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом // Украинський ревматологічний журнал. 2008. С. 30-33.
5. Cutaneous vascular alterations in psoriatic patients treated with cyclosporine / G. Stinco, S. Lautieri, F. Valent, P. Patrone // Acta Derm. Venereol. 2007. Vol. 87, № 2. P. 152-154. doi: 10.2340/00015555-0216
6. Multiple pathogenic roles of microvasculature in inflammatory bowel disease: A jack of all trades / L. Deban, C. Correale, S. Vetrano, A. Malesci, S. Danese // American Journal of Pathology. 2008. Vol. 172, № 6. P. 1457-1466. doi: 10.2353/ajpath.2008.070593
7. Родин А. В., Плешков В. Г. Интраоперационная оценка жизнеспособности кишки при острой кишечной непроходимости // Вестн. Смоленской гос. мед. академии. 2016. Т. 15, № 1.
8. Bigio I. J., Mourant J. R. Optical biopsy // Encycl. Opt. Eng. 2003. Vol. 1577. P. 1593. doi: 10.1081/E-EOE120009717
9. Мультимодальная диагностика и визуализация онкологических патологий / В. П. Захаров, И. А. Братченко, О. О. Мякинин, Д. Н. Артемьев, Д. В. Корнилин, С. В. Козлов, А. А. Морятов // Квантовая электроника. 2014. Т. 44, № 8. С. 726-731.
10. Диагностика пигментированных кожных новообразований методами лазерно-индуцированной автофлуоресцентной и диффузной отражательной спектроскопии / Е. Борисова, П. Троянова, П. Павлова, Л. Аврамов // Квантовая электроника. 2008. Т. 38, № 6. С. 597-605. doi: 10.1070/QE2008v038n06ABEH013891
11. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot / R. L. Greenman, S. Panasyuk, X. Wang, T. E. Lyons, T. Dinh, L. Longoria, J. M. Giurini, J. Freeman, L. Khaodhiar, A. Veves // Lancet. 2005. Vol. 366, № 9498. P. 1711-1717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67696-9
12. Early prediction of skin viability using visible dif-

fuse reflectance spectroscopy and autofluorescence spectroscopy / C. Zhu, S. Chen, C. H. K. Chui, B. K. Tan, Q. Liu // *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. Vol. 134, № 2. P. 240e–247e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000399.

13. Fredriksson I., Fors C., Johansson J. Laser doppler flowmetry – a theoretical framework // *Dep. Biomed. Eng. Linköping Univ.* 2007. P. 6–7.

14. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators / H. D. Kvernmo, A. Stefanovska, K. A. Kirkeboen, K. Kvernebo // *Microvasc. Res.* 1999. Vol. 57, № 3. P. 298–309. doi: 10.1006/mvre.1998.2139

15. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans / T. Söderström, A. Stefanovska, M. Veber, H. Svensson // *Am. J. Physiol.* 2003. Vol. 284, № 5. P. H1638–H1646. doi: 10.1152/ajpheart.00826.2000

16. Крупаткин А. И. Влияние симпатической иннервации на тонус микрососудов и колебания кровотока кожи // *Физиология человека.* 2006. Т. 32, № 5. С. 584–592. doi: 10.1134/S0362119706050136

17. Крупаткин А. И. Колебания кровотока частотой около 0.1 Гц в микрососудах кожи не отражают симпатическую регуляцию их тонуса // *Физиология человека.* 2009. Т. 35, № 2. С. 183–191. doi: 10.1134/S036211970902008X

18. Roustit M., Cracowski J.-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // *Trends Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 34, № 7. P. 373–384. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007

19. Effect of local cold provocation on systolic blood pressure and skin blood flow in the finger / S. Bornmyr, J. Castenfors, E. Evander, G. Olsson, U. Hjortsberg, P. Wollmer // *Clin. Physiol.* 2001. Vol. 21, № 5. P. 570–575. doi: 10.1046/j.1365-2281.2001.00364.x

20. Сагайдачный А. А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2018. Т. 17, № 3. С. 5–22. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

21. Рогаткин Д. А. Физические основы лазерной клинической флуоресцентной спектроскопии in vivo // *Медицинская физика.* 2014. Т. 4, № 64. С. 78–96.

22. NAD(P)H and collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of epithelial precancerous changes / I. Georgakoudi, B. C. Jacobson, M. G. Müller, E. E. Sheets, K. Badizadegan, D. L. Carr-Locke, C. P. Crum, C. W. Boone, R. R. Dasari, J. Van Dam, M. S. Feld // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62, № 3. P. 682–687.

23. In vivo native fluorescence spectroscopy and nicotinamide adenine dinucleotide/flavin adenine dinucleotide reduction and oxidation states of oral submucous fibrosis for chemopreventive drug monitoring / S. Sivabalan, C. P. Vedeswari, S. Jayachandran, D. Kotteeswaran, C. Pravda, P. Aruna, S. Ganesan // *J. Biomed. Opt.* 2010. Vol. 15, № 1. P. 017010. doi: 10.1117/1.3324771

24. Fokkens B. T., Smit A. J. Skin fluorescence as a clinical tool for non-invasive assessment of advanced glycation and long-term complications of diabetes // *Glycoconj. J.* 2016. Vol. 33, № 4. P. 527–535. doi: 10.1007/s10719-016-9683-1

25. Галкина Е. М., Утц С. Р. Флуоресцентная диагностика в дерматологии // *Саратовский науч.-мед. журн.* 2013. Т. 9, № 3.

26. Спектрометр для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований / К. Ук, В. Б. Березин, Г. В. Папаян, Н. Н. Петрищев, М. М. Галагудза // *Опт. журн.* 2013. Т. 80, № 1. С. 56–67.

27. Тучин В. В. Оптическая биомедицинская диагностика: в 2 т.: учеб. издание. 2007. 559 с.

28. Diffuse reflectance spectroscopy for monitoring diabetic foot ulcer – A pilot study / S. Anand, N. Sujatha, V. B. Narayanamurthy, V. Seshadri, R. Poddar // *Opt. Lasers Eng.* 2014. Vol. 53. P. 1–5. doi: 10.1016/j.optlaseng.2013.07.020

29. Bradley R. S., Thorniley M. S. A review of attenuation correction techniques for tissue fluorescence // *J. R. Soc. Interface.* 2006. Vol. 3, № 6. P. 1. doi: 10.1098/rsif.2005.0066

30. Combined use of laser Doppler flowmetry and skin thermometry for functional diagnostics of intradermal finger vessels / E. A. Zherebtsov, A. I. Zherebtsova, A. Doronin, A. V. Dunaev, K. V. Podmasteryev, A. Vykov, I. Meglinski // *J. Biomed. Opt.* 2017. Vol. 22, № 4. P. 40502. doi: 10.1117/1.JBO.22.4.040502

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

32. A new method of screening for diabetic neuropathy using laser Doppler and photoplethysmography / S. W. Kim, S. C. Kim, K. C. Nam, E. S. Kang, J. J. Im, D. W. Kim // *Med Biol Eng Comput.* 2008. Vol. 46, № 1. P. 61–67. doi: 10.1007/s11517-007-0257-z

33. Метод и устройство диагностики функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей / А. И. Жеребцова, Е. А. Жеребцов, А. В. Дунаев, К. В. Подмастерьев, А. В. Коськин, О. В. Пилипенко // *Мед. техника.* 2017. № 1. С. 33–37.

34. Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies / I. N. Makovik, A. V. Dunaev, V. V. Dremmin, A. I. Krupatkin, V. V. Sidorov, L. S. Khakhicheva, V. F. Muradyan, O. V. Pilipenko, I. E. Rafailov, K. S. Litvinova // *J. Innov. Opt. Health Sci.* 2018. Vol. 11, № 01. P. 1750016. doi: 10.1142/S179354581750016X

35. Postocclusive Hyperemia Measured with Laser Doppler Flowmetry and Transcutaneous Oxygen Tension in the Diagnosis of Primary Raynaud's Phenomenon: A Prospective, Controlled Study / P. Maga, B. M. Henry,

E. K. Kmiotek, I. Gregorczyk-Maga, P. Kaczmarczyk, K. A. Tomaszewski, R. Niżankowski // Biomed Res. Int. 2016. Vol. 2016. P. 9645705. doi: 10.1155/2016/9645705

36. Multimodal Optical Diagnostics of the Microhaemodynamics in Upper and Lower Limbs / A. I. Zhrebtsova, V. V. Dremin, I. N. Makovik, E. A. Zhrebtsov, A. V. Dunaev, A. Goltsov, S. G. Sokolovski, E. U. Rafailov // Front. Physiol. 2019. Vol. 10. Art. 416. doi: 10.3389/fphys.2019.00416

37. Fiber-Optic System for Intraoperative Study of Abdominal Organs during Minimally Invasive Surgical

Interventions / K. Kandurova, V. Dremin, E. Zhrebtsov, E. Potapova, A. Alyanov, A. Mamoshin, Y. Ivanov, A. Borsukov, A. Dunaev // Appl. Sci. 2019. Vol. 9, № 2. Art. 217. doi: 10.3390/app9020217

38. Optical fine-needle biopsy approach for intraoperative multimodal diagnostics in minimally invasive abdominal surgery / K. Kandurova, E. Potapova, V. Shupletsov, I. Kozlov, E. Seryogina, V. Dremin, E. Zhrebtsov, A. Alekseyev, A. Mamoshin, A. Dunaev // Proc. SPIE. 2019. Vol. 11079. P. 1107948. doi: 10.1117/12.2526747

Информация об авторе

Дунаев Андрей Валерьевич – кандидат технических наук (2002), доцент (2007) кафедры "Приборостроение, метрология и сертификация", ведущий научный сотрудник научно-технологического центра биомедицинской фотоники Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева. Автор более 150 научных статей. Сфера научных интересов – биомедицинское приборостроение, биомедицинская фотоника, оптическая неинвазивная диагностика.

Адрес: ФГБОУ ВО " Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева", ул. Комсомольская, д. 95, г. Орел, 302026, Россия

E-mail: dunaev@bmecenter.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4431-6288>

References

1. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. *Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatornotkanevyh sistem: kolebanija, informacija, nelinejnost': rukovodstvo dlja vrachej* [Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: fluctuations, information, non-linearity: a guide for doctors]. Moskva: Knizhnyj dom «LIBROKOM», 2013, 496 p. (In Russ.)

2. Rahman S., Rahman T., Ismail A. A. S., Rashid A. R. A. Diabetes-associated macrovasculopathy: Pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007, vol. 9, no. 6, pp. 767-780. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00655.x

3. Yushkov P. V., Opalenov K. V. Morfogenez mikroangiopatij pri sakharnom diabete. *Diabetes mellitus*. 2001, vol. 4, no. 1, pp. 53-56. (In Russ.) doi: 10.14341/2072-0351-6109

4. Bloginina I. I. The violation of the microcirculation system depending on the activity of the inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrains'kij revmatologichnij zhurnal* [Ukrainian rheumatology journal]. 2008, pp. 30-33. (In Russ.)

5. Stinco G., Lautieri S., Valent F., Patrone P. Cutaneous vascular alterations in psoriatic patients treated with cyclosporine. *Acta Derm. Venereol*, 2007, vol. 87, no. 2, pp. 152-154. doi: 10.2340/00015555-0216

6. Deban L., Correale C., Vetrano S., Malesci A., Danese S. Multiple pathogenic roles of microvasculature in inflammatory bowel disease: A jack of all trades. *American Journal of Pathology*. 2008, vol. 172, no. 6, pp. 1457-1466. doi: 10.2353/ajpath.2008.070593

7. Rodin A. V., Pleshkov V. G. Intraoperative assessment of intestinal viability in acute intestinal obstruction. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoj medicinskoj akad-*

emii [Bulletin of the Smolensk State Medical Academy]. 2016, vol. 15, no. 1. (In Russ.)

8. Bigio I. J., Mourant J. R. Optical biopsy. *Encycl. Opt. Eng.* 2003, vol. 1577, pp. 1593. doi: 10.1081/E-EOE120009717

9. Zakharov V. P., Bratchenko I. A., Myakinin O. O., Artemyev D. N., Kornilin D. V., Kozlov S. V. E., Moryatov A. A. Multimodal diagnosis and visualisation of oncologic pathologies. *Quantum Electronics*. 2014, vol. 44, no. 8, pp. 726-731. doi: 10.1070/QE2014v044n08ABEH015545

10. Borisova E., Troyanova P., Pavlova P., Avramov L. Diagnostics of pigmented skin tumors based on laser-induced autofluorescence and diffuse reflectance spectroscopy. *Quantum Electron*. 2008, vol. 38, no. 6, pp. 597-605. doi: 10.1070/QE2008v038n06ABEH013891

11. Greenman R. L., Panasyuk S., Wang X., Lyons T. E., Dinh T., Longoria L., Giurini J. M., Freeman J., Khaodhiar L., Veves A. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot. *Lancet*. 2005, vol. 366, no. 9498, pp. 1711-1717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67696-9

12. Zhu C., Chen S., Chui C. H. K., Tan B. K., Liu Q. Early prediction of skin viability using visible diffuse reflectance spectroscopy and autofluorescence spectroscopy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014, vol. 134, no. 2, pp. 240e-247e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000399

13. Fredriksson I., Fors C., Johansson J. Laser doppler flowmetry – a theoretical framework. *Dep. Biomed. Eng. Linköping Univ.* 2007, pp. 6-7.

14. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Kirkebøen K. A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc.*

Res. 1999, vol. 57, no. 3, pp. 298–309. doi: 10.1006/mvre.1998.2139

15. Söderström T., Stefanovska A., Veber M., Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am. J. Physiol.* 2003, vol. 284, no. 5, pp. H1638–H1646. doi: 10.1152/ajpheart.00826.2000

16. Krupatkin A. I. The influence of the sympathetic innervation on the skin microvascular tone and blood flow oscillations. *Human physiology.* 2006, vol. 32, no. 5, pp. 584–592. doi: 10.1134/S0362119706050136

17. Krupatkin A. I. Blood flow oscillations at a frequency of about 0.1 Hz in skin microvessels do not reflect the sympathetic regulation of their tone. *Human physiology.* 2009, vol. 35, no. 2 pp. 183–191. doi: 10.1134/S036211970902008X

18. Roustit M., Cracowski J.-L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013, vol. 34, no. 7, pp. 373–384. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007

19. Bornmyr S., Castenfors J., Evander E., Olsson G., Hjortsberg U., Wollmer P. Effect of local cold provocation on systolic blood pressure and skin blood flow in the finger. *Clin. Physiol.* 2001, vol. 21, no. 5, pp. 570–575. doi: 10.1046/j.1365-2281.2001.00364.x

20. Sagaidachnyi A. A. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2018, vol. 17, no. 3, pp. 5–22. (In Russ.) doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22

21. Rogatkin D. A. Physical fundamentals of in vivo laser clinical fluorescence spectroscopy. *Medicinskaja fizika* [Medical physics]. 2014, vol. 4, no. 64, pp. 78–96. (In Russ.)

22. Georgakoudi I., Jacobson B. C., Müller M. G., Sheets E. E., Badizadegan K., Carr-Locke D. L., Crum C. P., Boone C. W., Dasari R. R., Van Dam J., Feld M. S. NAD(P)H and collagen as in vivo quantitative fluorescent biomarkers of epithelial precancerous changes. *Cancer Res.* 2002, vol. 62, no. 3, pp. 682–687.

23. Sivabalan S., Vedeswari C. P., Jayachandran S., Kotheeswaran D., Pravda C., Aruna P., Ganesan S. In vivo native fluorescence spectroscopy and nicotinamide adenine dinucleotide/flavin adenine dinucleotide reduction and oxidation states of oral submucous fibrosis for chemopreventive drug monitoring. *J. Biomed. Opt.* 2010, vol. 15, no. 1, pp. 017010. doi: 10.1117/1.3324771

24. Fokkens B. T., Smit A. J. Skin fluorescence as a clinical tool for non-invasive assessment of advanced glycation and long-term complications of diabetes. *Glycoconj. J.* 2016, vol. 33, no. 4, pp. 527–535. doi: 10.1007/s10719-016-9683-1

25. Galkina E. M., Utc S. R. Fluorescence diagnosis in dermatology. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2013, vol. 9, no. 3. (In Russ.)

26. Uk K., Berezin V. B., Papayan G. V., Petrishchev N. N., Galagudza M. M. Spectrometer for fluorescence-

reflection biomedical research. *Journal of Optical Technology.* 2013, vol. 80, no. 1, pp. 40–48. doi: 10.1364/JOT.80.000040

27. Tuchin V. V. *Opticheskaja biomeditsinskaja diagnostika: v 2-h t.: uchebnoe izdanie* [Optical biomedical diagnostics: in 2 volumes: textbook]. 2007, 559 p. (In Russ.)

28. Anand S., Sujatha N., Narayanamurthy V. B., Seshadri V., Poddar R. Diffuse reflectance spectroscopy for monitoring diabetic foot ulcer – A pilot study. *Opt. Lasers Eng.* 2014, vol. 53, pp. 1–5. doi: 10.1016/j.optlaseng.2013.07.020

29. Bradley R. S., Thorniley M. S. A review of attenuation correction techniques for tissue fluorescence. *J. R. Soc. Interface.* 2006, vol. 3, no. 6, pp. 1. doi: 10.1098/rsif.2005.0066

30. Zherebtsov E. A., Zherebtsova A. I., Doronin A., Dunaev A. V., Podmasteryev K. V., Bykov A., Meglinski I. Combined use of laser Doppler flowmetry and skin thermometry for functional diagnostics of intradermal finger vessels. *J. Biomed. Opt.* 2017, vol. 22, no. 4, pp. 40502. doi: 10.1117/1.JBO.22.4.040502

31. Potapova E. V., Dremin V. V., Zherebtsov E. A., Makovik I. N., Zharkikh E. V., Dunaev A. V., Pilipenko O. V., Sidorov V. V., Krupatkin A. I. A Complex Approach to Noninvasive Estimation of Microcirculatory Tissue Impairments in Feet of Patients with Diabetes Mellitus using Spectroscopy. *Optics and Spectroscopy.* 2017, vol. 123, no. 6, pp. 955–964. doi: 10.1134/S0030400X1712013X

32. Kim S. W., Kim S. C., Nam K. C., Kang E. S., Im J. J., Kim D. W. A new method of screening for diabetic neuropathy using laser Doppler and photoplethysmography. *Med Biol Eng Comput.* 2008, vol. 46, no. 1, pp. 61–67. doi: 10.1007/s11517-007-0257-z

33. Zherebtsova A. I., Zherebtsov E. A., Dunaev A. V., Podmasteryev K. V., Koskin A. V., Pilipenko O. V. A Method and a Device for Diagnostics of the Functional State of Peripheral Vessels of the Upper Limbs. *Biomedical Engineering.* 2017, vol. 51, no. 1, pp. 46–51. doi: 10.1007/s10527-017-9682-y

34. Makovik I. N., Dunaev A. V., Dremin V. V., Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Khakhicheva L. S., Muradyan V. F., Pilipenko O. V., Rafailov I. E., Litvinova K. S. Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies. *J. Innov. Opt. Health Sci.* 2018, vol. 11, no. 01, pp. 1750016. doi: 10.1142/S179354581750016X

35. Maga P., Henry B. M., Kmiotek E. K., Gregorczyk-Maga I., Kaczmarczyk P., Tomaszewski K. A., Nizankowski R. Postocclusive Hyperemia Measured with Laser Doppler Flowmetry and Transcutaneous Oxygen Tension in the Diagnosis of Primary Raynaud's Phenomenon: A Prospective, Controlled Study. *Biomed Res. Int.* 2016, vol. 2016, pp. 9645705. doi: 10.1155/2016/9645705.36

36. Zherebtsova A. I., Dremin V. V., Makovik I. N., Zherebtsov E. A., Dunaev A. V., Goltsov A., Sokolovski S. G., Rafailov E. U. Multimodal Optical Diagnostics of the Microhaemodynamics in Upper and Lower Limbs. *Front. Physiol.* 2019, vol. 10, art. 416. doi: 10.3389/fphys.2019.00416

37. Kandurova K., Dremin V., Zherebtsov E., Potapova E., Alyanov A., Mamoshin A., Ivanov Y., Borsukov A., Dunaev A. Fiber-Optic System for Intraoperative Study of Abdominal Organs during Minimally Invasive Surgical Interventions. Appl. Sci. 2019, vol. 9, no. 2, art. 217. doi: 10.3390/app9020217

38. Kandurova K., Potapova E., Shupletsov V., Kozlov I., Seryogina E., Dremin V., Zherebtsov E., Alekseyev A., Mamoshin A., Dunaev A. Optical fine-needle biopsy approach for intraoperative multimodal diagnostics in minimally invasive abdominal surgery. Proc. SPIE. 2019, vol. 11079, pp. 1107948. doi: 10.1117/12.2526747

Information about the author

Andrey V. Dunaev, Ph.D., Docent (2002), Docent of Instrumentation (2007), Metrology and Certification Department, Leading Researcher of Research and Development Center of Biomedical Photonics at Orel State University named after I. S. Turgenev. The author of more than 150 scientific papers. Area of expertise: biomedical engineering, biomedical photonics, optical non-invasive diagnostics.

Address: Orel State University n. a. I. S. Turgenev, 95 Komsomolskaya St., Orel 302026, Russia

E-mail: dunaev@bmecenter.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4431-6288>
