

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)**

**«ЭЛАСТОГРАФИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ОПТИЧЕСКОЙ  
КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ»**

**Аспирант:** Советский Александр Александрович

---

*(подпись аспиранта)*

**Научный руководитель:** доктор физ.-мат.  
наук, зав. лаб. 234 Зайцев Владимир Юрьевич

---

*(подпись научного руководителя)*

**Направление подготовки:**  
03.06.01 Физика и астрономия

**Направленность (профиль) подготовки:**  
1.3.4 Радиофизика

**Форма обучения:** очная

Нижний Новгород  
2022

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Диссертационная работа посвящена развитию оптической когерентной эластографии (ОКЭ) – одному из наиболее динамично развивающихся «расширений» оптической когерентной томографии (ОКТ). Эластографическая визуализация, т.е. визуализация деформаций и упругих свойств обычно реализуется, используя сочетание вспомогательного механического воздействия на исследуемую ткань и визуализации производимых этим воздействием возмущений. Наиболее известны реализации эластографии на основе медицинского ультразвука (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии. В последние годы все больший интерес привлекает исследование возможностей реализации эластографической модальности и на основе оптической когерентной томографии (ОКТ), для которой характерно значительно более высокое, по сравнению с УЗИ, разрешение, но, соответственно, меньший размер визуализируемой области.

ОКТ как технология биомедицинской визуализации появилась значительно позднее ультразвуковых медицинских сканеров, история которых началась в середине 20 века. Существенно позднее, в 1991 г. вышла работа [1], от которой принято отсчитывать историю развития ОКТ, реализующей получение структурных оптических изображений на основе принципа низкокогерентной интерферометрии. Получаемые в ОКТ структурные изображения, характеризующие интенсивность обратного рассеяния оптических волн в визуализируемой области, внешне напоминают УЗИ сканы. Глубина ОКТ-визуализации сильно-рассеивающих биотканей ограничивается ослаблением зондирующей оптической волны и обычно не превышает 2 мм. Разрешение по глубине определяется длиной когерентности зондирующего оптического пучка, а по латеральной координате – его диаметром. Как правило, разрешение по обоим направлениям для “типичных” ОКТ систем составляет порядка 10 мкм (но по глубине оно может быть дополнительно повышено за счет использования более широкой полосы и, соответственно, меньшей длины когерентности, а по латеральной координате – за счет использования более высокой степени фокусировки пучка). Размеры области ОКТ-визуализации сопоставимы с размерами гистологических изображений и потому с самого начала развития ОКТ большое внимание привлекали перспективы создания на ее основе своего рода оптической биопсии, в том числе используя возможности высокоразрешающей эластографии на основе ОКТ. По мнению авторов опубликованного в конце 2021 года фундаментального обзора, вышедшего к 30-летию создания оптической когерентной томографии, развитие эластографической модальности станет одним из основных направлений в развитии ОКТ на ближайшее десятилетие [2].

Несмотря на более 15 лет активных усилий различных исследовательских групп, работающих по тематике ОКТ эластографии, на момент начала работы над данной диссертацией ни одна из предлагавшихся в ОКТ эластографических технологий не обеспечивала надежного количественного оценивания модуля Юнга и тем более получения нелинейных зависимостей «напряжение-деформация» с одновременным обеспечением пространственного разрешения. Сами методы оценивания деформаций для задач ОКТ-эластографии также требовали новых решений, т.к. заимствованное из других областей прямое использование корреляционных принципов для анализа интенсивностных (амплитудных) томограмм, оказалось недостаточно эффективным. В связи с этим требовалось развитие новых подходов к визуализации деформаций, в частности перспективным представлялось сравнение фазы последовательно получаемых ОКТ-сканов [3]. Однако фазовый подход непосредственно позволяет оценивать лишь достаточно малые (менее процента) деформации, при этом большой интерес представляла задача корректного оценивания достаточно больших (единицы процентов и более) деформаций, часто имеющих место при компрессионном воздействии на ткань. Большой интерес также вызывала задача обеспечения количественного определения упругих свойств биотканей на основе компрессионной ОКТ-эластографии. Такая возможность стала бы еще одним важным преимуществом этого нового метода по сравнению с традиционной компрессионной УЗИ-эластографией, дающей лишь относительные результаты на основе различия деформаций в различных частях УЗИ-сканов. Наконец, требовало прояснения, какие же именно новые возможности может открыть более высокое разрешение ОКТ-эластографии для биомедицинской диагностики и для каких биомедицинских задач эти новые возможности могут стать особенно эффективными по сравнению с уже применявшимися эластографическими технологиями.

Исследования, составившие основу данной диссертации, были направлены на решение перечисленных выше задач, сама постановка которых уточнялась по мере выполнения работы, поскольку, несмотря на общие аналогии с другими эластографическими технологиями, реализация эластографической модальности в ОКТ требовала в ряде случаев использования новых решений, не имевших прямых параллелей в других областях.

**Целями диссертации**, таким образом, являлись развитие метода оптической когерентной эластографии для обеспечения высокоразрешающей визуализации деформаций, количественного картирования упругих свойств биоматериалов с учётом их нелинейности, а также реализация на этой основе высокоизбирательного дифференцирования подтипов и состояний биотканей по различиям их упругих свойств (такой метод был назван

«эластоспектроскопией» по аналогии с используемым в биомедицине методом «масс-спектроскопии» [4,5]).

Достижение поставленных целей потребовало **решения следующих задач:**

1. Развитие эффективных и робастных методов картирования малых и больших деформаций на основе фазочувствительной ОКТ
2. Использование развиваемых методов картирования деформаций для реализации количественной оценки не только модуля Юнга биотканей, но и получения для них нелинейных зависимостей «напряжение-деформация»
3. Постановка и проведение экспериментов для выяснения новых перспективных типов биомедицинских применений создаваемых методов высокоразрешающего картирования деформаций
4. Развитие метода квазистатической «эласто-спектроскопии» для высокочувствительного дифференцирования подтипов и/или состояний тканей и экспериментальное тестирование этих новых возможностей на реальных биотканях.

### **Научная новизна**

Исследования, представленные в настоящей диссертационной работе, новы и оригинальны и во многих отношениях не имеют аналогов в мире. По итогам их выполнения можно отметить следующие важные аспекты новизны:

- В ходе выполнения диссертации развит новый подход к картированию деформаций на основе анализа фазочувствительных ОКТ сигналов. Этот подход назван векторным, т.к. все промежуточные преобразования сигналов до последнего этапа выполняются без явного выделения фазы, оперируя с сигналами в комплексной форме как векторами на комплексной плоскости. Достоинствами такого метода является исключительная робастность, получение пространственного разрешения, не используя обычно требующиеся локальные поисковые операции, а также значительно более высокая вычислительная эффективность, которая позволила реализовать в реальном времени ОКТ-визуализацию деформаций и упругих свойств ткани без использования обычно применяемых вычислений на многоядерных графических картах.
- Впервые на основе компрессионного принципа эластографии с использованием калибровочных силиконовых слоев в качестве оптических датчиков упругого напряжения разработаны процедуры получения пространственно-разрешенных зависимостей «напряжение-деформация» для биологических тканей в широком диапазоне деформаций (до десятков процентов, а также разработан не имеющий аналогов метод оценивания текущего

модуля Юнга нелинейно-упругой ткани при заранее выбираемой величине упругого напряжения.

- Впервые выполнены экспериментальные демонстрации целого ряда новых применений развитого метода высокоразрешающего картирования деформаций: для исследования неперiodических термомеханических деформаций в образцах роговицы глаза и хрящей в процессе лазерно-индуцированного изменения их формы; медленных релаксационных деформаций, деформаций осмотической природы, в частности, при воздействии на биоткани оптическими просветляющими агентами с различной степенью осмотической активности.

- Разработаны физические основы нового метода оптической биопсии на основе ОКТ-эластографии, позволяющей по различиям упругих свойств автоматизировано выполнять морфологическое сегментирование тканей раковых опухолей непосредственно на свежесрезанных образцах тканей (в том числе для задачи интраоперационного контроля чистоты границы резекции опухоли) и даже *in vivo* (для модельных опухолей животных с целью контроля морфологических изменений в ходе лечения и естественного роста таких опухолей).

#### **Методология и методы исследования**

При развитии методов визуализации деформаций и распределения упругих свойств на основе анализа фазо-чувствительных ОКТ сканов использовались методы Фурье-анализа комплексных сигналов и численное моделирование для предварительного тестирования разрабатываемых методов. При проведении экспериментов использовались сигналы изготовленных в ИПФ РАН спектральных ОКТ систем с частотой получения А-сканов 20 кГц, имеющих осевое разрешение  $\approx 10$  мкм, поперечное разрешение  $\approx 15$  мкм и позволяющих визуализировать глубину 2 мм в воздухе. Постобработка ОКТ данных проводилась в пакете Matlab. Развиваемые методы эластографии апробировались на фантомных образцах, а для верификации выводов на основе ОКТ измерений использовались контрольные альтернативные методы (измерения с помощью пьезо-датчика силы и сравнение с результатами УЗИ-эластографии). Эксперименты на модельных опухолях, прививаемых животным, а также обследования образцов опухолей молочной железы проводились в ПИМУ совместно с коллегами-биологами и медиками с верификацией на основе сравнения с данными гистологии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Анализ фазы сравниваемых ОКТ сканов с использованием предложенного векторного метода позволяет выполнять оценивание аксиальных деформаций даже при наличии сверхволновых смещений рассеивателей без необходимости предварительного снятия

неопределенности фазовых вариаций с точностью до целого числа периодов. Развитый векторный метод обладает исключительной робастностью по отношению к ошибкам измерений и шумам и является вычислительно эффективным.

2. Использование установленной высокой линейности таких полимерных материалов как биоподобные силиконы позволяет выполнять не только количественные оценки модуля Юнга на основе компрессионного подхода, но и получать нелинейные зависимости «напряжение-деформация» для реальных биотканей, характеризующихся выраженной нелинейностью.

3. Накопление межкадровых деформаций с корректным отслеживанием текущих смещений рассеивающих частиц позволяет визуализировать достаточно большие деформации (до десятков процентов) и использовать такой метод для бесконтактного изучения деформационных процессов различной природы (термических, связанных с механическим нагружением, релаксацией внутренних напряжений, высыханием, осмотических деформаций и т.д.) с характерными временами изменчивости от ~десятька миллисекунд до тысяч секунд

4. Развитый метод квазистатической ОКТ-эластоспектроскопии на основе установленных различий упругого модуля морфологических компонент биотканей позволяет дифференцировать подтипы опухолей рака молочной железы и контролировать чистоту границы резекции, исследуя непосредственно свежие образцы ткани (с возможностью интраоперационного применения), а для модельных опухолей животных позволяет вести *in vivo* мониторинг морфологических изменений в ходе лечения и естественного развития опухолей.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты диссертационной работы легли в основу создания новой диагностической технологии на основе ОКТ – компрессионной оптической когерентной эластографии, заполняющей нишу между широко применяемой ультразвуковой эластографией и методами атомно-силовой микроскопии с субклеточным разрешением. Развитые в диссертации методы позволяют характеризовать деформации и упругие свойства среды, начиная с масштабов порядка нескольких десятков микрон (т.е. масштабов ~5-10 клеток, на которых одиночные клетки уже формируют ткань). В связи с этим полученные в диссертации результаты открывают ранее недоступные перспективы для широкого спектра биомедицинских применений (как в исследовательских целях, так и клинического использования). Предложенный подход к автоматизированной морфологической сегментации биотканей с использованием различий упругих свойств морфологических компонент может быть использован как *in vivo* в биомедицинских исследованиях на животных (прежде всего для задач онкологии). Более того, в контексте будущих клинических применений продемонстрированы возможности развитого в диссертации метода эластографической сегментации для интраоперационного определения чистоты границы резекции опухоли в ходе операций по удалению опухолей молочной железы.

Реализованные методы ОКТ-картирования деформаций открыли широкие возможности исследования деформационных процессов различной природы. В частности, выполненные исследования позволили экспериментально проверить ранее теоретически предсказанный эффект, заключающийся в том, что максимальные лазерно-индуцированные деформации локализуются не просто в области максимальной температуры, но также определяются и термо-упругими деформациями, локализующимися в области максимальных градиентов температуры. Эти особенности будут использованы для дальнейшей оптимизации пространственно-временной структуры облучающего лазерного поля, с целью обеспечения эффективности и повышения биологической безопасности новых технологий лазерного изменения формы биотканей при использовании более низкой температуры. Реализованная ОКТ-технология обнаружения медленных деформаций уже подтвердила возможности ее интраоперационного использования для контроля стабильности хрящевых имплантов. Новые возможности по исследованию осмотических деформаций будут способствовать углублению понимания сложной пространственно-временной динамики осмотических явлений. Также возможны и немедицинские применения развитых эластографических методов для характеризования различных полимеров и других подобных материалов.

Результаты, полученные в диссертации, использовались при выполнении проектов в рамках грантов РФФИ, РФФИ, Фонда содействия инновациям и Правительства Нижегородской области (грант РФФИ № 16-15-10274, РФФИ № 18-32-00608, РФФИ № 18-32-20056, РФФИ № 18-42-520018, РФФИ № 19-32-90110-Аспиранты, грант УМНИК-18 №14017ГУ/2019), грант Правительства Нижегородской области для молодых ученых в честь 800-летия г. Н. Новгорода, программы Министерства науки и высшего образования «научные центры мирового уровня» (№. 075-15-2020-906 - НЦМУ «Фотоника»).

#### **Апробация и степень достоверности результатов и публикации**

Основные результаты диссертации докладывались на семинарах ИПФ РАН, Конференции по радиофизике (2016, 2018), Всероссийской молодежной Самарской конкурс – конференции научных работ по оптике и лазерной физике (2019, 2020), Международной конференции "Topical Problems of Biophotonics " (годы 2017, 2019), Нижегородской сессии молодых ученых (2019), международном симпозиуме "Photonics West" (San Francisco) (2017, 2018, 2019, 2020, 2022), международной конференции Seventh International Conference on Lasers in Medicine (Romania) (2018), SPIE Photonics Europe (Strasbourg) (2018,2020), European conferences on Biomedical Optics (ECBO) (2017,2019, 2021), International Conference on Laser Optics (ICLO – 2018), международных конференциях Symposium on optics & biophotonics

(проводимых в рамках конференции Saratov Fall Meeting –2017, 2018, 2019, 2020) и международной конференции ICPPP (International Conference on Photoacoustic and Photothermal Phenomena) (2019).

Достоверность полученных результатов подтверждает большое количество публикаций, опубликованных в высокорейтинговых международных рецензируемых журналах индексируемых в WoS и Scopus (Journal of Biomedical Optics, Laser Physics Letters, Journal of Biophotonics, Biomedical Optics Express, Photonics, Materials, Современные технологии в медицине) и трудах ведущих конференции (SPIE Conference Proceedings, IEEE Xplore и др.) По теме диссертации опубликовано 18 журнальных статей и более 20 докладов в трудах международных конференций, а также получен патент на изобретение (на новый метод морфологической сегментации биотканей).

#### **Личный вклад автора**

Все результаты диссертации получены при непосредственном участии автора, как в части создания методов и алгоритмов эластографического анализа ОКТ сканов, так и в части проведения совместных с соавторами- биологами и медиками экспериментов по эластографическому исследованию опухолей на экспериментальных животных и образцов пост-операционных опухолевых тканей.

Автор диссертации участвовал в развитии алгоритмов картирования деформаций на основе векторного подхода и играл ведущую роль при формулировке его упрощенного варианта с повышенной вычислительной эффективностью для реализации эластографической визуализации в реальном времени. Также автору принадлежит ведущая роль при разработке метода синтезирования «стандартизованных» по уровню упругого напряжения эластографических изображений сильно-нелинейных и пространственно-неоднородных тканей на основе анализа и пересобирания исходных ОКТ изображений. Автором полностью разработан и реализован пользовательский интерфейс, интегрированный с программами эластографической обработки ОКТ данных, которые в последние годы используются в Приволжском медицинском университете (г. Нижний Новгород) и Институте фотонных технологий (г. Москва) с ОКТ приборами, произведенными в ИПФ РАН.

#### **Структура и объем работы**

Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка цитированной литературы и списка опубликованных работ по теме диссертации. Общий объем диссертации - 153 страницы, включая 69 рисунков, 1 таблицу, список цитированной литературы, состоящий из 173 работ, и список работ по теме диссертации.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**



Во **Введении** обосновывается актуальность работы, формулируются её цели, кратко излагается содержание диссертации, приводятся положения, выносимые на защиту, описана методология исследований.

В **Главе 1**, посвященной визуализации локальных деформаций на основе анализа серии ОКТ сканов деформируемой области рассмотрены основные принципы получения оценок деформаций в ОКТ, начиная с традиционного корреляционного подхода и заканчивая детальным обсуждением фазового подхода и, прежде всего, варианта фазового метода названного «векторным», предложенного в работах с участием диссертанта. Обсуждаются достоинства такого подхода, обеспечившего не только беспрецедентную робастность (т.е. устойчивость к разного рода измерительным ошибкам), но и высокую вычислительную эффективность, позволившую реализовать эластографическую обработку серий ОКТ сканов даже в реальном времени без необходимости использования дорогих специализированных вычислительных средств, что важно для перспективного широкого применения новых эластографических технологий (рисунок 1).

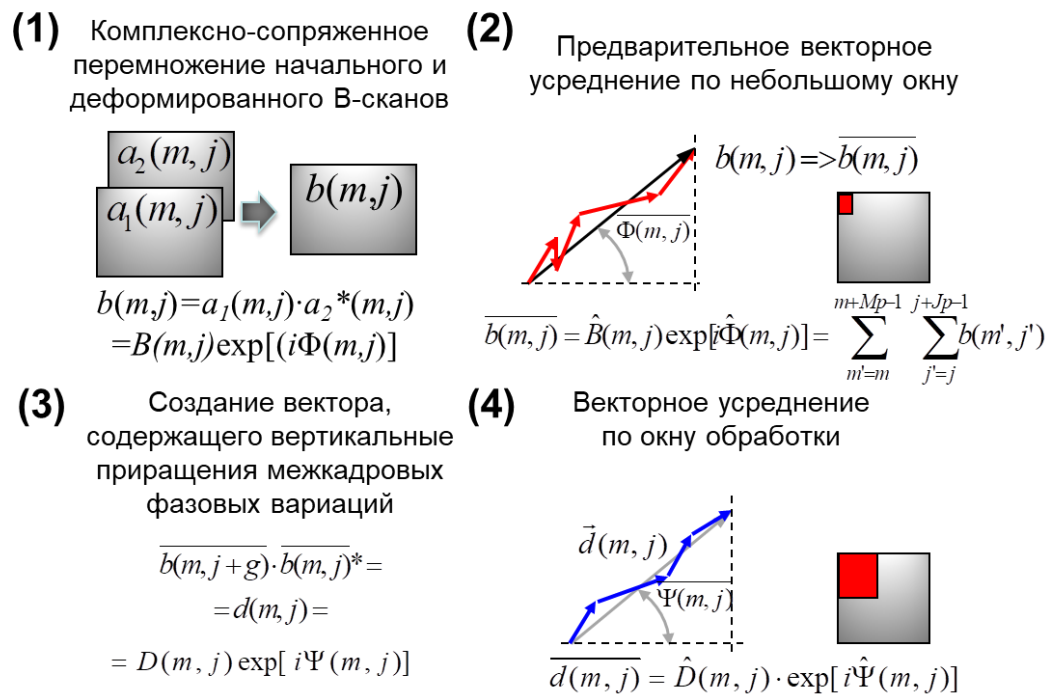


Рисунок 1 — Схема оценки осевого градиента фазы в векторном подходе, адаптированном для латерально неоднородных деформаций с негоризонтальными изофазными линиями. Все промежуточные преобразования выполняются с комплексными сигналами, а искомый градиент фазы выделяется на последнем этапе.

Добиться эластографической и деформационной визуализации в реальном времени позволила матричная версия векторного метода, предложенная автором диссертации (рис. 2).

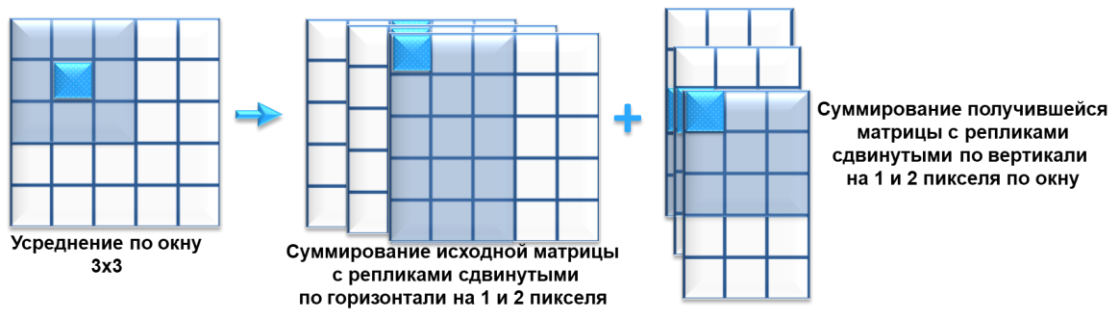


Рисунок 2 — Реализация векторного усреднения, основанная на матричных операциях, заключающихся в суммировании усредняемой матрицы с ее репликами, которые пошагово сдвигаются несколько раз по горизонтальному индексу (полностью на  $p$  пикселей), а затем по вертикальному (полностью на  $q$  пикселей), что эквивалентно усреднению с использованием скользящего окна  $p \times q$ . На рисунке показан пример для  $p = q = 3$ .

Для визуализации медленных деформаций был предложен метод разрежения записи, позволяющий повысить отношение сигнал-шум в  $\sqrt{p}$  раз, тогда как параметр разрежения  $p$  может быть выбран с учетом желаемого временного разрешения деформаций (рисунок 3).

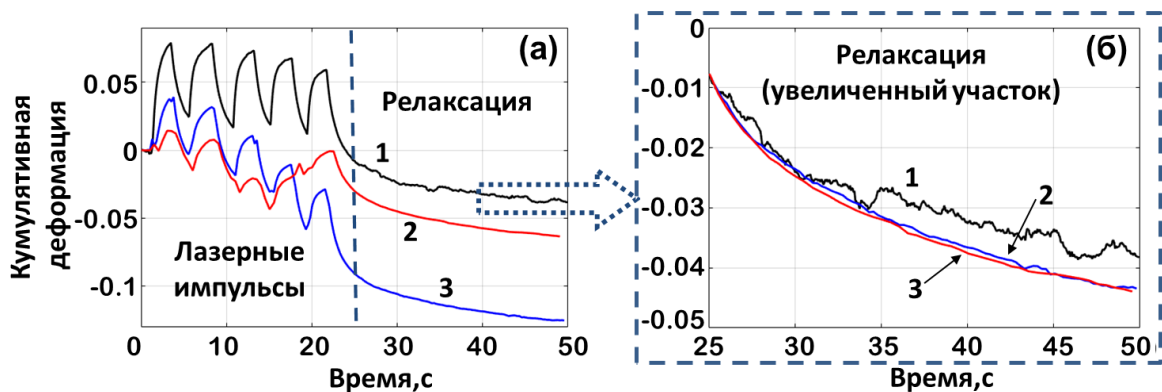


Рисунок 3 — Кумулятивные деформации в образце хряща, полученные путем эластографической обработки ОКТ-сканов, демонстрирующие воздействие пяти нагревающих импульсов ИК-лазера и последующее остывание (а). Кривые 1, 2, 3, соответствуют кумулятивно накопленным деформациям, полученным по записи с максимальной частотой 20 кадров в секунду (кривая 1) и с разрежением в 4 раза (кривая 2) и 9 раз (кривая 3). Для быстро меняющихся деформаций во время импульсно-периодического нагрева разрежение приводит к заметному увеличению декорреляционного шума и снижению качества оценки деформации (см. интервал 0-25 с на панели (а)). Величины быстроменяющихся деформаций из-за разрежения оцениваются с большими ошибками, искажающими форму импульсов (как видно из кривых 1, 2 и 3 в левой части (а)). При более медленном изменении деформации на стадии остывания (25-50 секунды на (а)) разрежение повышает качество оценки деформации. Панель (б) - увеличенный фрагмент оцениваемой медленной деформации (где кумулятивная деформация подсчитывается, начиная с момента 25 с на панели (а)). Для медленно изменяющейся деформации на панели (б) разрежение приводит к заметному увеличению отношения сигнал-шум (см. кривые 2 и 3) по сравнению с записью с максимальной частотой (кривая 1).

В конце главы приведён пример реализованного интерфейса для эластографической визуализации в реальном времени и описаны алгоритмы учёта сверхпиксельных смещений рассеивателей.

В Главе 2 рассматриваются вопросы, связанные с количественной оценкой упругих свойств биотканей, в том числе не только в рамках традиционной парадигмы линейной теории упругости, но и методы характеризования упругих свойств реальных биотканей, для большинства которых типично ярко-выраженное нелинейно-упругое поведение. Описываются развитые технологии получения нелинейных кривых «давление-деформация» с использованием калиброванных по величине модуля Юнга слаборассеивающих полимерных слоев в качестве оптических датчиков локального упругого напряжения (рисунок 4).

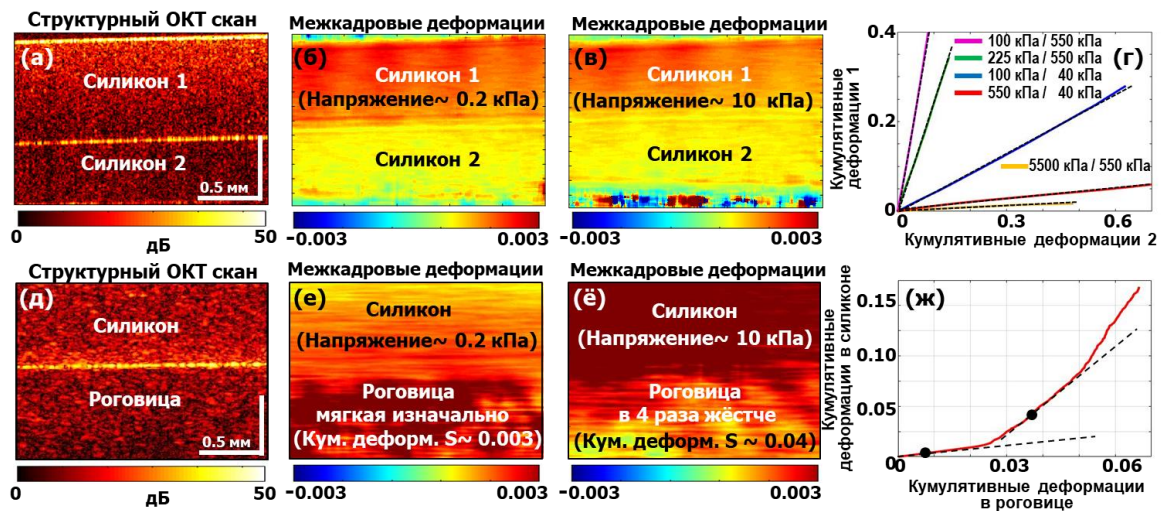


Рисунок 4 — Иллюстрация высокой линейности силиконов в тесте "самокалибровки" для сэндвич-структуры из двух силиконов с контрастной жесткостью (верхний ряд) и демонстрация высокой нелинейности биологических тканей с использованием роговицы кролика, сжатой до деформации  $\sim 9\%$  с предварительно калиброванным силиконовым слоем поверх с жесткостью 200 КПа (нижний ряд). Для двух силиконов в верхнем ряду отношение возрастающих межкадровых деформаций остается довольно постоянной в широком диапазоне деформаций до нескольких десятков процентов. Напротив, в нижнем ряду изображений, первоначально при деформациях  $<1\%$  роговица в несколько раз мягче силиконового слоя (с жесткостью 200 кПа). Затем при напряжениях 6-8% роговица становится в несколько раз жестче силикона. Точки на кривой кумулятивной деформации силикона ( $\sim$ давлению) от кумулятивной деформации роговицы на панели (ж) соответствуют картам межкадровой деформации (е) и (ж). Наклоны касательных пунктирных линий соответствуют текущим значениям модуля Юнга для образца роговицы.

В главе представлен созданный и пока не имеющий аналогов в других группах метод оценивания текущего значения модуля Юнга нелинейно-упругих тканей при выбираемой одинаковой («стандартизованной») величине давления по всему полю кадра (рисунок 5). При

этом демонстрируется, что на отдельных ОКЭ изображениях упругое напряжение может быть сильно неоднородно по полю скана из-за влияния механической неоднородности образца и различных неустраняемых геометрических факторов.

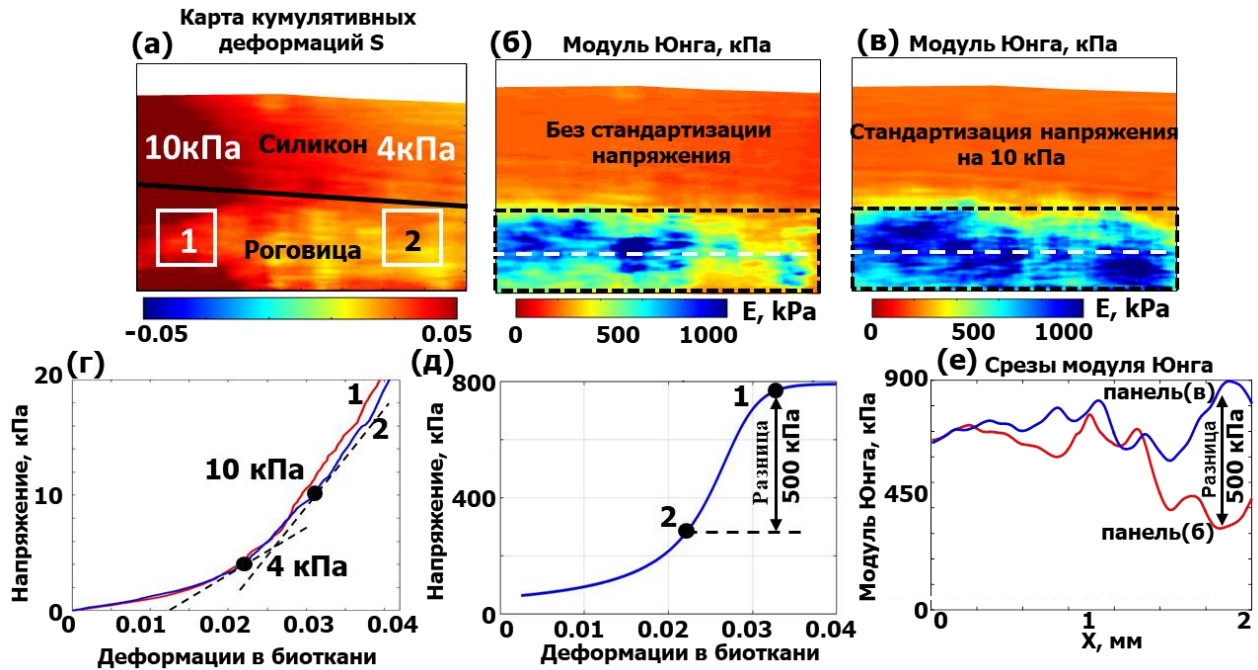


Рисунок 5 — Демонстрация эффективности стандартизации давления для ОКЭ образца роговицы. (а) - первоначальная карта накопленных деформаций с выраженным горизонтальным градиентом кумулятивной деформации силикона (а, значит, и напряжения); (б) – карта жесткости, полученная по простой пропорции деформаций силикона и ткани, с явно видимой артефактной неоднородностью жесткости биоткани (на правой половине модуль роговицы выглядит значительно меньшим по величине); (в) – карта жесткости, полученная с применением стандартизации упругого напряжения к значению 10 кПа, которая наглядно демонстрирует, что на самом деле ткань достаточно однородна; (г) – почти совпадающие зависимости «напряжение-деформация» для областей 1 и 2, отмеченных на панели (а), что подтверждает однородность и нелинейность роговицы. Панель (д) – зависимость жёсткости роговицы от ее деформации, полученная из аппроксимации нелинейных кривых на панели (г). (е) - профили жесткости роговицы вдоль срединной пунктирной линии на панели (б) (красная кривая) и «стандартизированной» панели (в) (синяя кривая, существенно более ровная, чем красная).

Таким образом, выполнение процедур стандартизации давления и получение соответствующих такому одинаковому по полю скана давлению синтезированного эластографического изображения имеет ключевое значение для исключения неконтролируемых вариаций модуля Юнга ткани из-за ее нелинейности, что дает возможность корректного количественного сравнения и интерпретации визуализируемых упругих свойств образцов (в частности, для выполнения последующей сегментации эластографических изображений на основе различий упругого модуля в разных частях скана).

В Главе 3 представлены результаты нескольких применений картирования локальных деформаций. В частности, продемонстрированы новые возможности, открываемые

развитыми методами количественного оценивания деформаций на основе ОКТ для исследования деформационных процессов в образцах таких коллагеновых тканей, как роговица глаза и хрящевые ткани, подвергаемых умеренному, биологически неdestructивному нагреву облучением инфракрасного лазера. Такая высокочувствительная и высокоразрешающая эластографическая визуализация представляет интерес для развития новых технологий нехирургической коррекции формы роговицы глаза, а также для контроля стабильности хрящевых аутоимплантов, форму которых можно корректировать с помощью термо-механического лазерного воздействия (рисунок 6).

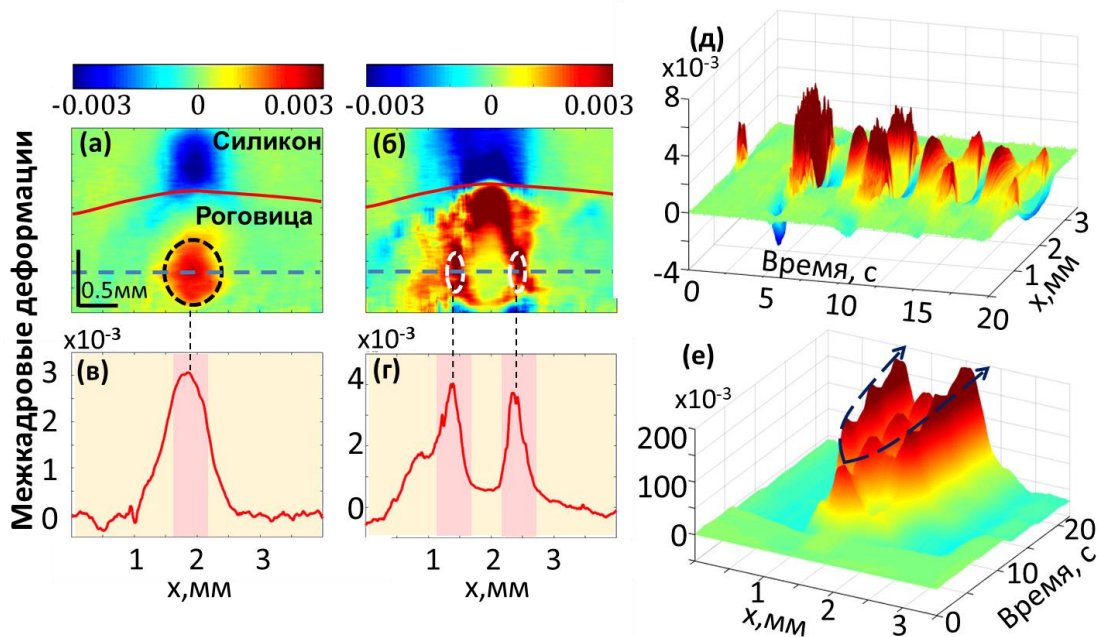


Рисунок 6 — Визуализация межкадровых и накопленных (кумулятивных) деформаций на основе развитой фазочувствительной ОКТ-технологии в роговице глаза кролика при облучении ее импульсно-периодическим излучением инфракрасного лазера с длиной волны 1.5 мкм. Панель (а) - двумерное распределение межкадровой деформации в роговице по глубине в начале нагревающего импульса, когда скорость деформации первоначально максимальна на оси пучка. Панель (б) - межкадровая деформация, зарегистрированная на ~ 2 с позже, когда скорость деформации имеет уже два максимума на склоне температурного распределения. Графики (в) и (г) показывают соответствующие горизонтальные профили деформации вдоль пунктирных линий, показанных на панелях (а) и (б). Из профилей хорошо видно, что формы распределения деформации первоначально имеют один центральный максимум, а позднее формируются даже более интенсивные боковые максимумы на склонах распределения температуры. Панель (д) - временная эволюция межкадровых деформаций в форме «водопада» при импульсно-периодическом нагреве роговицы. Отчетливо виден постепенный переход от изначально одного центрального максимума к расщепленным максимумам на склонах греющего пучка. Панель (е) соответствуют панели (д), но показывает уже эволюцию накопленных (кумулятивных) деформаций, также демонстрирующих расщепление первоначально единственного максимума и формирование двух боковых максимумов, значительно превышающих по амплитуде центральный.

Представленные на рис. 6 результаты, показывают, что максимальные термомеханические деформации локализуются не в максимуме температуры, а на склонах температурного распределения, где максимальны термоупругие напряжения. Это позволяет оптимизировать пространственную форму нагревающего поля, чтобы эффективно добиваться изменения формы ткани при более низкой и биологически более безопасной температуре.

Еще одно из описываемых в главе перспективных применений связано с визуализацией деформаций биотканей, вызываемых осмотически-активными агентами, в частности, используемыми для оптического просветления тканей (рисунок 7).

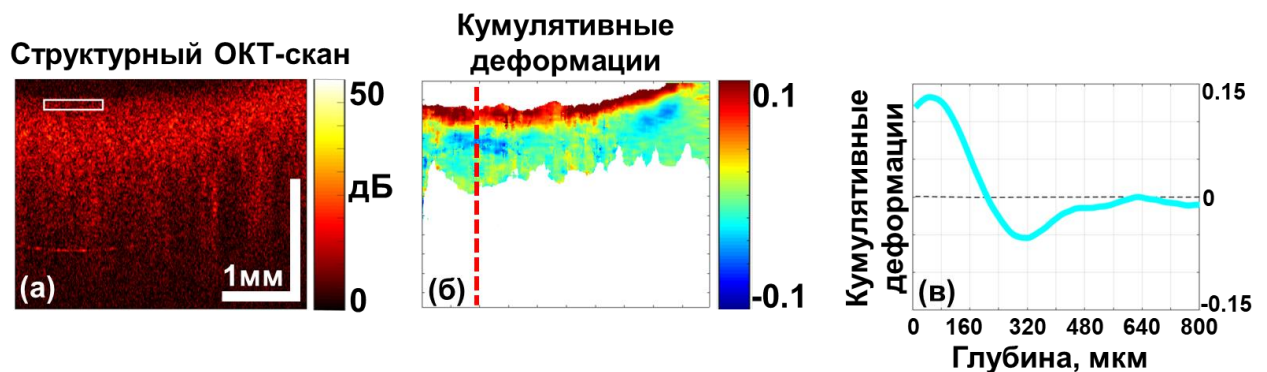


Рисунок 7 — Пример визуализации кумулятивных деформаций осмотической природы, вызванных воздействием на образец хрящевой ткани просветляющего агента «Омнипак» в течение 600 секунд: (а) структурное ОКТ изображение, (б) карта кумулятивной деформации, (в) профиль кумулятивной деформации в глубину вдоль пунктирной линии на (б).

Знание пространственно-разрешенной динамики осмотического воздействия просветляющих агентов и понимание уровня возникающих при этом максимумов осмотических деформаций ткани важно для оценки потенциального повреждения живых клеток этими деформациями и для углубления понимания кинетики движения тканевых жидкостей в ходе проникновения просветляющего агента в ткани.

В Главе 4 представлены результаты применения развитой технологии получения нелинейных зависимостей «давление-деформация» и оценивания текущего модуля Юнга в условиях выбираемой стандартизованной величины локального давления (упругого напряжения) для характеризования сильно гетерогенных образцов. Для *ex vivo* исследований использовались образцы биотканей, полученные от пациентов в ходе хирургических вмешательств по удалению рака молочной железы, а *in vivo* исследования проводились на привитых модельных опухолях в лабораторных экспериментах на животных. Проведенное прицельное сравнение модуля Юнга в различных областях получаемых эластографических ОКТ изображений с результатами гистологического исследования (считающегося «золотым

стандартом»), позволило выяснить, что различные морфологические компоненты опухолевых и неопухолевых тканей имеют сильно отличающиеся упругие свойства, демонстрирующие отсутствие существенного перекрытия по величине модуля Юнга. Это позволило определить для таких морфологических компонент характерные диапазоны модуля Юнга и затем использовать установленные значения для реализации своего рода «квазистатической эласто-спектроскопии» (названной так по аналогии с масс-спектроскопией). В главе описаны возможности развитого эластографического подхода различать подтипы раковых опухолей человека и с высокой точностью контролировать чистоту границы резекции опухолей на свежих образцах, удаляемых в ходе операций. Более того, на модельных опухолях животных впервые продемонстрирована возможность в ходе лечения и естественного развития опухолей по результатам выполняемых *in vivo* эластографических исследований автоматизировано выполнять морфологическую сегментацию основных компонент опухолевой ткани с детализацией, сравнимой с результатами традиционного метода сегментации, выполняемой опытными гистопатологами на основе инвазивного гистологического исследования (рисунок 8).

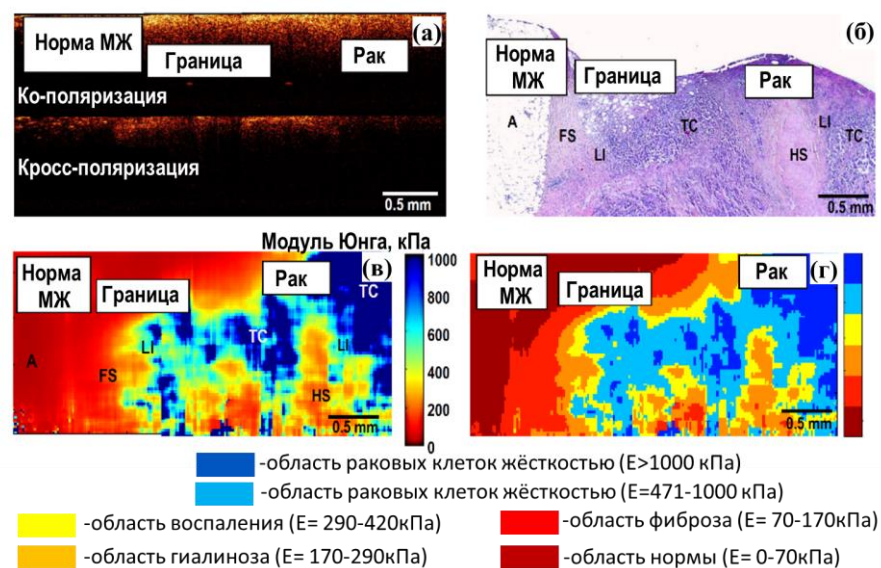


Рисунок 8 — Визуализация переходной зоны между нормальной тканью молочной железы и областью опухоли с использованием структурной кросс-поляризационной ОКТ, гистологического исследования и изображений на основе ОКЭ: (а) – структурное кросс-поляризационное ОКТ-изображение; (б) – гистологическое изображение; (в) – ОКЭ карта жесткости по сечению, соответствующему гистологии (подчеркнем, что форма образца заметно искажается во время подготовки гистологических срезов); (г) – морфологическая ОКЭ сегментация изображения на области, соответствующие различным компонентам ткани.

В то время как в разработанном ОКЭ методе реализуется стандартизация давления вдоль всего кадра, используемые в клинике медицинские УЗИ устройства с эластографической модальностью не имеют таких возможностей, так что оцененный при

УЗИ-обследовании коэффициент деформации для пространственно разделенных областей может соответствовать заметно различающемуся напряжению в сравниваемых областях. Существует множество факторов, которые могут вызвать различие в приложенном давлении, например, наклонная ориентация поверхности зонда, внутренняя механическая неоднородность ткани, неидеально плоская поверхность биоткани. Даже если бы ткани были идеально линейными, только неоднородность напряжения при сканировании могла бы внести заметную неопределенность в расчетное соотношение. Кроме того, наличие нелинейности может привести дополнительную неконтролируемую неопределенность в значения отношения деформаций. Эти утверждения проиллюстрированы на рис. 9, на котором УЗИ изображения получены *in vivo* для ткани молочной железы в области, содержащей поражение с повышенной жесткостью. После резекции опухоли было проведено ОКЭ исследуемых ранее методом УЗИ областей (рисунок 9).

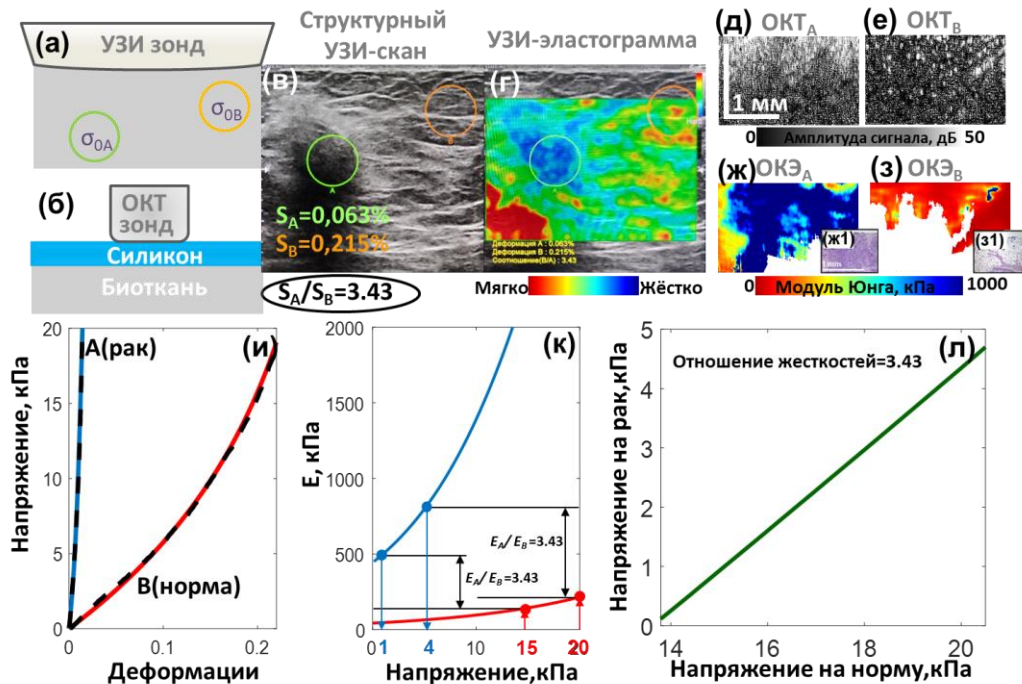


Рисунок 9 — Сравнение результатов УЗИ-эластографии и ОКЭ при обследовании образца опухоли молочной железы. УЗИ-эластография было проведена *in vivo* до операции, а затем после удаления опухоли образцы из ее центра и нормальной ткани на периферии были обследованы методом ОКЭ. (а, б) - схемы УЗИ и ОКЭ исследований; (в,г) - структурные и эластографические изображения УЗИ. (д, е) - структурные ОКТ-сканы для областей, помеченных А и В, на сканах УЗИ. (ж,з) - карты жесткости, полученные методом ОКЭ для областей А и В соответственно; (ж1, з1) - соответствующие гистологические изображения опухоли и ткани в норме; (и) – график зависимостей «напряжение-деформация», полученных ОКЭ для опухоли и нормы пунктирные линии - эксперимент, а сплошные линии - аппроксимации); (к) - соответствующие зависимости модулей Юнга, полученные из аппроксимирующих кривых на панели (и); (л) – плоскость упругих напряжений в тканях опухоли и нормы, на которой показана кривая, полученная из ОКЭ-данных, вдоль которой коэффициент отношения модулей Юнга (и инкрементальных деформаций) равен 3.43, т.е. значению, найденному при УЗИ исследовании, в котором не было контроля локального напряжения.



Следовательно, несмотря на хорошо совпадающие коэффициенты деформации в случае плоскостойких однородных и линейно-эластичных силиконов при УЗИ и ОКЭ обследовании, для реальных тканей с внутренней нелинейностью и пространственной неоднородностью может быть очень заметная разница в результатах, что может повлиять на точность диагностических заключений, полученных с помощью этих двух эластографических методов.

Для повышения точности дифференциации подтипов рака, когда характерные диапазоны подтипов традиционно оцениваемого модуля Юнга существенно перекрываются, можно воспользоваться комбинированной оценкой жесткости и упругой нелинейности, описанной в параграфе 4.4.

**В Заключении** сформулированы **основные результаты**, полученные в диссертации.

1. Разработан новый робастный и вычислительно эффективный метод нахождения градиентов вариаций фазы между сравниваемыми ОКТ сканами, использующий векторное представление сигналов и матричную обработку сканов, позволяющий получить пространственное распределение локальных аксиальных деформаций без поисковых операций и без необходимости предварительного снятия неопределенности фазовых вариаций, возникающей при сверхволновых смещениях рассеивателей.

2. На основе оценивания инкрементальных межкадровых деформаций разработан и экспериментально апробирован метод визуализации больших деформаций (до десятков процентов) для ОКТ-исследования деформационных процессов различной природы (термических, связанных с механическим нагружением, релаксацией внутренних напряжений, высыханием, осмотических деформаций и т.д.), учитывающий текущее смещение рассеивающих частиц.

3. Разработан метод ОКТ-эластографии, использующий высоко линейные биоподобные силиконовые слои в качестве оптических датчиков локального напряжения и позволяющий выполнять количественные оценки модуля Юнга биотканей на основе компрессионного подхода, а также получать нелинейные зависимости «напряжение-деформация».

4. На основе использования калибровочных силиконовых слоев предложен и реализован метод визуализации пространственного распределения текущего модуля Юнга нелинейных биотканей с обеспечением выбираемого стандартного напряжения на синтезируемых ОКЭ-сканах в реальных условиях существенной и заранее неконтролируемой

неоднородности напряжений по полю изначально получаемой последовательности ОКТ-сканов.

5. Предложен метод квазистатической ОКТ-эластоспектроскопии, позволяющий на основе установленных различий упругих свойств морфологических компонент биотканей позволяет дифференцировать подтипы опухолей рака молочной железы и визуализировать границу опухоли для контроля чистоты границы резекции, не требуя специальной подготовки свежееудаленных образцов тканей и потому применимый интраоперационно.

6. С использованием развитых принципов эластоспектроскопии разработан метод автоматизированной морфологической сегментации ОКЭ-изображений, показавший высокое совпадение с результатами традиционной гистологической сегментации, но, в отличие от трудо- и времязатратной инвазивной гистологии выполнимый даже *in vivo* и позволяющий вести мониторинг морфологических изменений в ходе лечения и естественного развития опухолей в экспериментах на животных.

### **Благодарности**

Автор выражает искреннюю благодарность и глубокую признательность своему научному руководителю д.ф.-м.н. Зайцеву Владимиру Юрьевичу за постановку задач, помощь и поддержку в исследованиях и при подготовке диссертации. Автор благодарит Матвеева Александра Львовича и Матвеева Льва Александровича за поддержку, ценные советы и участие в обсуждении полученных результатов, а также всех соавторов за их вклад в совместно проведенные исследования. Автор искренне признателен коллективу НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ПИМУ и в особенности Губарьковой Екатерине Владимировне, Плеханову Антону Андреевичу, Гладковой Наталье Дорофеевне за сотрудничество в исследованиях и возможность экспериментальной апробации разработанных методов и программ. Автор благодарит сотрудников Лаборатория высокочувствительных оптических измерений ИПФ РАН и в частности Геликонова Григория Валентиновича и Геликонова Валентина Михайловича за разработку уникальных ОКТ-систем, без которых развитие эластографической модальности для ОКТ в ИПФ РАН было бы невозможно.

## СПИСОК РАБОТ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых журналах:

- [1A] *E.V. Gubarkova, A.A. Sovetsky, L.A. Matveev, A.L. Matveyev, D.A. Vorontsov, A.A. Plekhanov, S.S. Kuznetsov, S.V. Gamayunov, A.Y. Vorontsov, M.A. Sirotkina, N.D. Gladkova, and V.Y. Zaitsev*, Nonlinear Elasticity Assessment with Optical Coherence Elastography for High-Selectivity Differentiation of Breast Cancer Tissues // *Materials*. 2022. Vol. 15, № 9. P. 3308. <https://doi.org/10.3390/ma15093308>
- [2A] *E.V. Gubarkova, A.A. Sovetsky, D.A. Vorontsov, P.A. Buday, M.A. Sirotkina, A.A. Plekhanov, S.S. Kuznetsov, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, S.V. Gamayunov, A.Y. Vorontsov, V.Y. Zaitsev, and N.D. Gladkova*, Compression optical coherence elastography versus strain ultrasound elastography for breast cancer detection and differentiation: pilot study / // *Biomed. Opt. Express*. 2022. Vol. 13, № 5. P. 2859. <https://doi.org/10.1364/BOE.451059>
- [3A] *Y. Alexandrovskaya, O. Baum, A. Sovetsky, A. Matveyev, L. Matveev, E. Sobol, and V. Zaitsev*, Optical Coherence Elastography as a Tool for Studying Deformations in Biomaterials: Spatially-Resolved Osmotic Strain Dynamics in Cartilaginous Samples // *Materials*. 2022. Vol. 15, № 3. P. 904. <https://doi.org/10.3390/ma15030904>
- [4A] *V.Y. Zaitsev, S.Y. Ksenofontov, A.A. Sovetsky, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, A.A. Zykov, and G.V. Gelikonov*, Real-Time Strain and Elasticity Imaging in Phase-Sensitive Optical Coherence Elastography Using a Computationally Efficient Realization of the Vector Method // *Photonics*. 2021. Vol. 8, № 12. P. 527. <https://doi.org/10.3390/photonics8120527>
- [5A] *A.A. Plekhanov, M.A. Sirotkina, A.A. Sovetsky, E.V. Gubarkova, S.S. Kuznetsov, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, E.V. Zagaynova, N.D. Gladkova, and V.Y. Zaitsev*, Histological validation of in vivo assessment of cancer tissue inhomogeneity and automated morphological segmentation enabled by Optical Coherence Elastography // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 11781. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68631-w>
- [6A] *Y.M. Alexandrovskaya, O.I. Baum, A.A. Sovetsky, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, E.N. Sobol, and V.Y. Zaitsev*, Observation of internal stress relaxation in laser-reshaped cartilaginous implants using OCT-based strain mapping // *Laser Phys. Lett*. 2020. Vol. 17, № 8. P. 085603. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ab9446>
- [7A] *A.A. Sovetsky, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, E.V. Gubarkova, A.A. Plekhanov, M.A. Sirotkina, N.D. Gladkova, and V.Y. Zaitsev*, Full-optical method of local stress standardization to exclude nonlinearity-related ambiguity of elasticity estimation in compressional optical coherence elastography // *Laser Phys. Lett*. 2020. Vol. 17, № 6. P. 065601. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ab8794>
- [8A] *M.A. Sirotkina, E.V. Gubarkova, A.A. Plekhanov, A.A. Sovetsky, V.V. Elagin, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, S.S. Kuznetsov, E.V. Zagaynova, N.D. Gladkova, and V.Y. Zaitsev*, In vivo assessment of functional and morphological alterations in tumors under treatment using OCT-

- angiography combined with OCT-elastography // *Biomed. Opt. Express*. 2020. Vol. 11, № 3. P. 1365. <https://doi.org/10.1364/BOE.386419>
- [9A] *O.I. Baum, V.Y. Zaitsev, A.V. Yuzhakov, A.P. Sviridov, M.L. Novikova, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, A.A. Sovetsky, and E.N. Sobol*, Interplay of temperature, thermal-stresses and strains in laser-assisted modification of collagenous tissues: Speckle-contrast and OCT-based studies // *J. Biophotonics*. 2020. Vol. 13, № 1. <https://doi.org/10.1002/jbio.201900199>
- [10A] *V.Y. Zaitsev, L.A. Matveev, A.L. Matveyev, A.A. Sovetsky, D.V. Shabanov, S.Y. Ksenofontov, G.V. Gelikonov, O.I. Baum, A.I. Omelchenko, A.V. Yuzhakov, and E.N. Sobol*, Optimization of phase-resolved optical coherence elastography for highly-sensitive monitoring of slow-rate strains // *Laser Phys. Lett.* 2019. Vol. 16, № 6. P. 065601. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/ab183c>
- [11A] *E.V. Gubarkova, A.A. Sovetsky, V.Yu. Zaitsev, A.L. Matveyev, D.A. Vorontsov, M.A. Sirotkina, L.A. Matveev, A.A. Plekhanov, N.P. Pavlova, S.S. Kuznetsov, A.Yu. Vorontsov, E.V. Zagaynova, and N.D. Gladkova*, OCT-elastography-based optical biopsy for breast cancer delineation and express assessment of morphological/molecular subtypes // *Biomed. Opt. Express*. 2019. Vol. 10, № 5. P. 2244. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.002244>
- [12A] *V.Y. Zaitsev, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, G.V. Gelikonov, O.I. Baum, A.I. Omelchenko, D.V. Shabanov, A.A. Sovetsky, A.V. Yuzhakov, A.A. Fedorov, V.I. Siplivy, A.V. Bolshunov, and E.N. Sobol*, Revealing structural modifications in thermomechanical reshaping of collagenous tissues using optical coherence elastography // *J. Biophotonics*. 2019. Vol. 12, № 3. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800250>
- [13A] *A.A. Plekhanov, E.V. Gubarkova, A.A. Sovetsky, V.Y. Zaitsev, L.A. Matveev, A.L. Matveyev, L.B. Timofeeva, S.S. Kuznetsov, E.V. Zagaynova, N.D. Gladkova, and M.A. Sirotkina*, Optical Coherence Elastography for Non-Invasive Monitoring of Tumor Elasticity under Chemotherapy: Pilot Study // *Sovrem Tehnol Med*. 2018. Vol. 10, № 3. P. 43. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.5>
- [14A] *A.L. Matveyev, L.A. Matveev, A.A. Sovetsky, G.V. Gelikonov, A.A. Moiseev, and V.Y. Zaitsev*, Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography // *Laser Phys. Lett.* 2018. Vol. 15, № 6. P. 065603. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/aab5e9>
- [15A] *A.A. Sovetsky, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, D.V. Shabanov, and V.Y. Zaitsev*, Manually-operated compressional optical coherence elastography with effective aperiodic averaging: demonstrations for corneal and cartilaginous tissues // *Laser Phys. Lett.* 2018. Vol. 15, № 8. P. 085602. <https://doi.org/10.1088/1612-202X/aac879>
- [16A] *V.Y. Zaitsev, A.L. Matveyev, L.A. Matveev, E.V. Gubarkova, A.A. Sovetsky, M.A. Sirotkina, G.V. Gelikonov, E.V. Zagaynova, N.D. Gladkova, and A. Vitkin*, Practical obstacles and their mitigation strategies in compressional optical coherence elastography of biological tissues // *J. Innov. Opt. Health Sci.* 2017. Vol. 10, № 06. P. 1742006. <https://doi.org/10.1142/S1793545817420068>

### Патенты и свидетельства о госрегистрации программ:

[17А] Патент №2020114397/14(024020) «Способ прижизненной оценки микроструктуры опухолевой ткани в эксперименте» / *Плеханов Антон Андреевич, Сироткина Марина Александровна, Губарькова Екатерина Владимировна, Зайцев Владимир Юрьевич, Советский Александр Александрович, Кузнецов Сергей Станиславович, Матвеев Лев Александрович, Матвеев Александр Львович, Загайнова Елена Вадимовна, Гладкова Наталья Дорофеевна* – опубл. 22.04.2020

[18А] *Советский А.А.* Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2021616416 Elastoscan // Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент), Реестр программ для ЭВМ, опубл. 21.04.2021

[19А] *Советский А.А.* Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021680098 Nonlinelastoscan // Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент), Реестр программ для ЭВМ, опубл. 07.12.2021

**По теме диссертации также опубликованы более 20 докладов в трудах конференций (такие как SPIE Conference Proceedings, IExplore), индексируемых в международных базах WOS и Scopus.**

### СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

[1] *Huang D., Swanson E. A., Lin C. P., Schuman J. S., Stinson W. G., Chang W., Hee M. R., Flotte T., Gregory K., Puliafito C. A. & Fujimoto J. G.*, Optical Coherence Tomography // *Science*. 1991. Vol. 254, № 5035. P. 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>

[2] *Leitgeb R., Placzek F., Rank E., Krainz L., Haindl R., Li Q., Liu M., Andreana M., Unterhuber A., Schmolz T. & Drexler W.*, Enhanced medical diagnosis for dOCTors: a perspective of optical coherence tomography // *J. Biomed. Opt.* 2021. Vol. 26, № 10. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.26.10.100601>

[3] *Kennedy B. F., Koh S. H., McLaughlin R. A., Kennedy K. M., Munro P. R. T. & Sampson D. D.*, Strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography // *Biomed. Opt. Express*. 2012. Vol. 3, № 8. P. 1865. <https://doi.org/10.1364/boe.3.001865>

[4] *Woolman M., Gribble A., Bluemke E., Zou J., Ventura M., Bernards N., Wu M., Ginsberg H.J., Das S., Vitkin A. & Zarrine-Afsar A.* Optimized Mass Spectrometry Analysis Workflow with Polarimetric Guidance for ex vivo and in situ Sampling of Biological Tissues // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 468. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00272-y>

[5] *Ikeda T., Minami M., Kataoka H., Hayashi K., Nagata M., Fujikawa R., Yamazaki F., Setou M., Yokode M. & Miyamoto S.*, Imaging mass spectroscopy delineates the thinned and thickened walls

of intracranial aneurysms // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2018. Vol. 495, № 1. P. 332–338. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.133>

## ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
<b>Глава 1. Реконструкция пространственного распределения деформаций на основе анализа фазочувствительных ОКТ сканов .....</b>	<b>19</b>
1.1 Традиционный корреляционный и фазовый подходы к реконструкции смещений и деформаций в ОКТ .....	19
1.2 Векторная форма фазового подхода к реконструкции межкадровых деформаций и ее упрощенная вычислительно-эффективная версия .....	26
1.3 Модификация ОКТ-визуализации деформаций для медленных процессов.....	31
1.4 Нахождение больших деформаций на основе накопления инкрементальных межкадровых деформаций.....	36
1.5 Заключение .....	45
<b>Глава 2. Количественное оценивание упругих свойств биотканей с использованием калибровочных силиконовых слоев.....</b>	<b>47</b>
2.1 Верификация линейности упругого поведения силиконов и принцип получения пространственно-разрешенных нелинейных зависимостей «напряжение-деформация» .....	47
2.2 Компрессионный принцип ОКТ эластографии как альтернатива волновому подходу и важность учета искажающей роли эффектов прилипания и неровностей границ в компрессионной ОКЭ.....	55
2.3 Получение воспроизводимых оценок текущего модуля Юнга нелинейно-упругих тканей при априорно неизвестном неоднородном распределении напряжения по полю ОКТ скана .....	63
2.4 Заключение .....	69
<b>Глава 3. Демонстрации применений ОКТ-картирования деформаций для различных биомедицинских применений.....</b>	<b>71</b>
3.1 Визуализация термомеханических деформаций в коллагеновых тканях хрящей и роговицы глаза при изменении их формы лазерным облучением.....	71
3.2 Использование картирования необратимых лазерно-индуцированных деформаций и сопутствующих изменений модуля Юнга для диагностики структурных изменений в коллагеновых тканях.....	78
3.3. Использование ОКТ-визуализации медленных релаксационных деформаций для оценки стабильности хрящевых имплантов, сформированных с использованием лазерного облучения .....	89
3.4. Демонстрация возможностей использования ОКТ-картирования деформаций для визуализации осмотических деформаций в хрящевых образцах .....	94
3.5. Заключение .....	102
<b>Глава 4. Компрессионная ОКЭ как основа метода квазистатической эласто-спектроскопии и его применение для дифференцирования подтипов опухолевых тканей, контроля чистоты границы резекции и <i>in vivo</i> мониторинга морфологических изменений в модельных опухолях .....</b>	<b>103</b>

4.1 Определение «спектров жесткости» и характерных диапазонов упругого модуля для различных морфологических компонент рака для выполнимой <i>in vivo</i> морфологической сегментации ОКЭ-сканов .....	103
4.2 Автоматизированная морфологическая сегментация на основе ОКТ-эластографии и ее использование для контроля чистой границы резекции опухоли на пост-операционных образцах тканей молочной железы .....	113
4.3 Сравнение компрессионной оптической когерентной эластографии и компрессионной УЗИ-эластографии.....	119
4.4. Использование нелинейности связи «напряжение-деформация» для высокоселективного дифференцирования подтипов опухолевой ткани .....	130
4.5 Заключение .....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	139