

На правах рукописи



МАКОВИК Ирина Николаевна

**МЕТОД И УСТРОЙСТВО ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ОСНОВЕ
ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА КОЛЕБАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА**

Специальность 05.11.17 – Приборы, системы и изделия
медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Орёл – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Научный руководитель: кандидат технических наук, доцент
Дунаев Андрей Валерьевич

Официальные оппоненты: **Мельник Ольга Владимировна**,
доктор технических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный радиотехнический университет», профессор кафедры информационно-измерительной и биомедицинской техники (г. Рязань)

Сафонова Лариса Петровна,
кандидат технических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», доцент кафедры «Медико-технические информационные технологии» (г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» (г. Тула)

Защита состоится «25» мая 2018 года в 14⁰⁰ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.099.03, созданного на базе Юго-Западного государственного университета, Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, Белгородского государственного национального исследовательского университета, по адресу: 302020, г. Орёл, Наугорское шоссе, 29, ауд. 212.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева и на сайте <https://www.swsu.ru/newfmn/diss/d999.099.03/DisserMakovikI.N.pdf>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 999.099.03



Милостная
Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

На сегодняшний день ревматические болезни относят к группе социально значимых заболеваний, которыми по данным международной статистики страдают 8,4 % женщин и 5 % мужчин. Ревматические болезни представляют собой большую группу различных по происхождению нозологических форм. Объединяющими факторами всех ревматических заболеваний (РЗ) являются локализация основного патологического процесса в соединительной ткани и их клиническое проявление в форме суставного синдрома. Развитие РЗ вызывает поражение внутренних органов, что в совокупности с основными проявлениями заболевания приводит к инвалидизации в первые десять лет течения болезни, потере трудоспособности и уменьшению продолжительности жизни.

Исследование состояния микроциркуляторного русла имеет важное значение при ранней диагностике РЗ. Микроциркуляторные нарушения являются объединяющим звеном патогенеза всех ревматических болезней и могут проявляться в сбое функционирования регуляторных механизмов, расстройствах микроциркуляции крови и архитектурной дезорганизации микрососудов. Архитектурная дезорганизация и регуляторные нарушения микроциркуляторного кровотока в совокупности приводят к изменению кровоснабжения тканей, дисбалансу концентраций основных хромофоров кожи (оксигемоглобина и дезоксигемоглобина), деструктуризации компонентов сосудистой стенки, что в конечном итоге вызывает ухудшение проницаемости мембран для кислорода, влекущее за собой развитие гипоксии, отёков тканей и появление некробиотических процессов.

Таким образом, вовлечение сосудов в патологический процесс как на начальных стадиях течения болезни, так и на фоне уже имеющейся системной дезорганизации соединительной ткани при РЗ может приводить к усугублению течения и исхода болезни и в большинстве случаев оказывать влияние на тактику лечения и прогноз заболевания в целом. При этом своевременное выявление микроциркуляторных нарушений как при проявлении их первичных признаков, когда патологические изменения ещё обратимы, так и при развитых стадиях заболевания для корректировки курса лечения – актуальная задача современной медицины.

В клинической практике для выявления микроциркуляторных нарушений наиболее часто используются методы капилляроскопии, реовазографии, ультразвуковой доплерографии, термометрии. Однако за счёт сложности проведения одновременной оценки параметров периферического кровотока, состояния сосудистой стенки, регуляторных механизмов и концентрации основных хромофоров кожи, их применение в диагностическом арсенале врача является ограниченным, и на сегодняшний день данные методы практически не используются в клинической медицине.

Данным требованиям, а именно возможности проведения оценки параметров периферического кровотока, состояния сосудистой стенки, регуляторных механизмов и концентрации основных хромофоров кожи, в полной мере удовлетворяют методы оптической неинвазивной диагностики, к которым относятся лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), оптическая тканевая оксиметрия (ОТО), пульсоксиметрия (ПО) и ряд других. Существенный вклад в развитие данных методов сделали отечественные

и зарубежные учёные: Сидоров В.В. (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва), Крупаткин А.И. (ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва), Козлов В.И. (РУДН, г. Москва), Тучин В.В. (СГУ имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов), Рогаткин Д.А. (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва), Leahy M. (National University of Ireland Galway, Ireland), Meglinski I. (University of Oulu, Finland) и др. Совместное применение этих методов даёт возможность проведения оценки интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле, а также динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом.

Применение методов ЛДФ и ОТО совместно с вейвлет-анализом зарегистрированных сигналов позволяет исследовать весь спектр ритмических процессов в микрососудах и получить важную диагностическую информацию о соответствующих подсистемах сосудистой регуляции. Применение вейвлет-анализа в оценке колебаний периферического кровотока стало возможным благодаря исследованиям Stefanovska A. (Lancaster University, UK), Чемериса Н.К. (ФГБУ Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино), Крупаткина А.И. (ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва), Mück-Weymann M.E. (University of Erlangen–Nürnberg, Germany), Kastrup J. (Bispebjerg Hospital, Denmark), Meyer J.-U. (University of California, USA), Федоровича А.А. (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва), Танканаг А.В. (ФГБУ Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино), Мизёвой И.А. (Институт механики сплошных сред УрО РАН, г. Пермь) и др. Установлено несколько частотных диапазонов колебаний периферического кровотока: эндотелиальный (0,01-0,02 Гц), нейрогенный (0,021-0,046 Гц), миогенный (0,047-0,145 Гц), дыхательный (0,2-0,4 Гц) и сердечный (0,8-1,6 Гц) диапазоны, которые отражают соответственно сосудодвигательную активность эндотелия сосудов, нейрогенную симпатическую вазомоторную активность, активность гладкомышечных клеток сосудов, а также влияние на микроциркуляторное русло дыхательных движений грудной клетки и сердечных сокращений. Несмотря на наличие работ в данных направлениях, на сегодняшний день отсутствуют исследования, посвящённые изучению применения данных оптических неинвазивных методов совместно с вейвлет-анализом сигналов для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, что подтверждает актуальность работ, направленных на проведение анализа колебаний периферического кровотока.

Дополнительные возможности в исследовании состояния микроциркуляторного русла даёт применение функциональных проб, например холодовой прессорной пробы, окклюзионной, тепловой, дыхательной и т.п. Для выявления микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений при РЗ наиболее оптимальной является применение холодовой прессорной пробы (ХПП), так как воздействие холода в процессе выполнения пробы вызывает активацию симпатической нервной системы, индуцирование вазоконстрикции с последующей вазодилатацией. При развитии РЗ наблюдается сбой в ответ на стимуляцию сосудодвигательного центра, что приводит либо к повышенной спазмированности сосудов, либо к расширению сосудов при холодном воздействии.

Таким образом, на сегодняшний день актуальными задачами диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ являются поиск и обоснование диагностических критериев, базирующихся на совместном применении различных оптических неинва-

живных технологий при проведении функциональных проб и вейвлет-анализе зарегистрированных сигналов, а также разработка реализующих данный подход методов и устройств.

Объектом исследования являются микроциркуляторные нарушения при РЗ.

Предметом исследования являются метод и устройство диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

Целью диссертации является повышение качества диагностики состояния микроциркуляторного русла при РЗ за счёт выявления микроциркуляторных нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики посредством разработки метода и устройства диагностики, основанных на совместном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП и вейвлет-анализе регистрируемых сигналов.

Задачами исследования являются:

1) обзор и анализ существующих инструментальных методов диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ;

2) обоснование принципа получения диагностической информации о микроциркуляторных нарушениях при РЗ, заключающегося в совместном применении нескольких методов оптической неинвазивной диагностики при проведении ХПП с последующим вейвлет-анализом сигналов;

3) проведение теоретических и экспериментальных исследований с целью создания модели классификации для диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, а также диагностических критериев для выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин;

4) разработка метода диагностики микроциркуляторных нарушений, выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин при РЗ.

5) разработка устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующегося на разработанном методе.

Методы исследования. Результаты работы получены на основе прикладной математической статистики, экспертного оценивания, вейвлет-анализа, методов регрессионного, корреляционного и дискриминантного анализа, стохастического моделирования Монте-Карло, методов клинических исследований.

Научная новизна работы заключается в том, что при решении задач выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ предложены:

1) модель классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, включающая вычисляемые по данным ЛДФ и результатам их вейвлет-анализа значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока при ХПП и позволяющая классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие нарушений;

2) метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующийся на совместном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим вейвлет-анализом регистрируемых ЛДФ- и ОТО-сигналов, а также на предложенной модели классификации и диагностических критериях, позволяющий классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и при обнаружении нарушений выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что предложен новый метод диагностики, базирующийся на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов при ХПП, на модели классификации и новых диагностических критериях, для выявления наличия микроциркуляторных нарушений при РЗ, сопутствующих им осложнений и их возможных причин, а также устройство диагностики, реализующее данный метод.

Результаты диссертационного исследования использованы в БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» (г. Орёл), а также приняты к внедрению в ООО НПП «ЛАЗМА» (г. Москва) и в учебный процесс ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева» (г. Орёл) при подготовке магистров по направлению 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии» (направленность «Биомедицинская фотоника и электроника»). Отдельные результаты, полученные соискателем, использованы при выполнении работ по темам: «Разработка устройства для контроля функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека» (Договор (Соглашение) № 4654ГУ1/2014 от 23.12.2014 г.); «Разработка метода и устройства для контроля функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем организма человека» (Договор (Соглашение) № 10728ГУ2/2015 от 14.11.2016 г.), финансируемые Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере; «Разработка методов и средств контроля для диагностики функционального состояния системы микроциркуляции крови и концентраций ферментов биоткани» (2014-2016 гг.), выполняемой в рамках базовой части государственного задания ГЗ-14/9 Минобрнауки РФ № 310 Госуниверситету-УНПК; «Колебательные процессы в микроциркуляторном русле человека в норме и при патологии» (2017-2019 гг.), выполняемой в рамках гранта РФФИ-Урал (№ 17-41-590560 p_a).

Личный вклад автора заключается в проведении обзора текущего состояния вопросов диагностики микроциркуляторных нарушений, планировании и проведении экспериментальных исследований, разработке аппаратных и программных средств экспериментальной установки, разработке модели классификации и диагностических критериев для выявления микроциркуляторных нарушений, сопутствующих им осложнений и их возможных причин, формулировке требований к разрабатываемому методу диагностики микроциркуляторных нарушений на основании проведённой аналитической работы, математического анализа и математической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1) модель классификации для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ, включающая вычисляемые по данным ЛДФ и результатам их вейвлет-анализа значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока при ХПП, позволяет классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие нарушений с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,1;

2) метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующийся на совместном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим вейвлет-анализом регистрируемых ЛДФ- и ОТО-сигналов, а также на предложенной модели классификации и диагностических критериях, позволяет классифицировать состояние микроциркуляторного русла на наличие и отсутствие микроциркуляторных нарушений с меньшей вероятностью ложноотрицательного результата диагностики и при

обнаружении нарушений позволяет выявлять сопутствующие им осложнения и их возможные причины;

3) устройство диагностики, основанное на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов при ХПП, позволяет выявлять микроциркуляторные нарушения при РЗ, сопутствующие им осложнения и их возможные причины.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обоснована использованием апробированных и подтверждённых методов и методик обработки результатов измерений. Апробация результатов диссертационной работы проводилась на базе ревматологического отделения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница».

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на 15 международных и 4 всероссийских конференциях: I, II, III Международной научно-технической интернет-конференции «Информационные системы и технологии» (Орёл, 2011, 2013, 2015); II Международной научно-практической конференции «Современные материалы, техника и технология» (Курск, 2012 г.); VI Международной научно-технической конференции «Информационные технологии в науке, образовании и производстве» ИТНОП-2014 (Орёл, 2014); XXIII, XXIV Международной научно-технической конференции «Современные технологии в задачах управления, автоматизации и обработки информации» (Алушта, 2014, 2015); III, IV, V Всероссийском конгрессе молодых учёных (Санкт-Петербург, 2014-2016); II Symposium: Optics and Biophotonics – Saratov Fall Meeting (Саратов, 2014); 2-ом Международном научном симпозиуме «Sense. Enable. SPITSE.» (Санкт-Петербург, 2015); X, XI Международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2015, 2017); VI Всероссийской с международным участием школы-конференции «Физиология кровообращения» (Москва, 2016); International Congress SPIE «Photonics West», Conference BIOS (Сан-Франциско, США, 2016, 2017); Summer School on Optical & Photonics (Оулу, Финляндия, 2017); Международной научно-практической конференции «Трансляционная медицина» (Орёл, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 25 работ, 9 из которых в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, получен патент Российской Федерации на способ (№2582764).

Структура и объём диссертационной работы. Работа состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованных источников, включающего 204 наименования, 6 приложений и изложена на 197 страницах машинописного текста, содержит 60 рисунков, 20 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы, а также научная новизна и положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору, краткому описанию и классификации методов и устройств диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

На этапе аналитического обзора детально изучены нарушения, возникающие в микроциркуляторном русле при развитии РЗ, а также рассмотрены современные под-

ходы к изучению данных нарушений. Сформулированы основные требования, предъявляемые к методам диагностики микроциркуляторных нарушений, проведен анализ соответствия рассмотренных методов указанным требованиям. С учётом данных требований сделан вывод об актуальности разработки метода, позволяющего неинвазивно проводить диагностику состояния микроциркуляторного русла, выявлять нарушения на ранних стадиях их развития. По результатам проведённого обзора, а также анализа протекающих патологических процессов при развитии нарушений, возникающих в микроциркуляторном русле при РЗ, установлена перспективность применения для поставленной цели методов ЛДФ, ОТО и ПО с последующим вейвлет-анализом ЛДФ- и ОТО-сигналов. Проведены предварительные экспериментальные исследования с применением ЛДФ и ОТО, вейвлет-анализа регистрируемых сигналов при проведении ХПП. Результаты исследований показали, что подобный подход позволяет проследить динамику изменений параметров микроциркуляторного русла и количественно оценить его адаптивные изменения после оказания холодового воздействия.

Таким образом, принято решение положить в основу диагностики принцип получения диагностической информации о состоянии микроциркуляторного русла и диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, заключающийся в совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим вейвлет-анализом зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов.

Вторая глава посвящена проведению теоретических и экспериментальных исследований с целью обоснования принципа диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, заключающегося в совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО при проведении ХПП, обоснованию параметров, на которых будет базироваться модель классификации для диагностики микроциркуляторных нарушений, и диагностических критериев выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин.

Для регистрации параметров микроциркуляторного русла использовался многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М» и лазерный анализатор микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Данные диагностические устройства имеют идентичные каналы измерения ЛДФ и ОТО и позволяют получать диагностическую информацию практически в одном объёме биоткани (около 1-3 мм³). В каналах ЛДФ применялись лазерные излучатели с длиной волны излучения 1064 нм, в каналах ОТО – 532 нм и 635 нм. Дополнительно применялся измерительный канал, реализующий стандартный метод ПО. При проведении экспериментальных исследований оптический зонд каналов ЛДФ и ОТО устанавливался на ладонной поверхности дистальной фаланги 3-го пальца кисти правой руки, датчик ПО устанавливался на 4-ом пальце кисти правой руки. Измерения осуществлялись в положении сидя, правое предплечье на столе на уровне сердца. Все испытуемые находились в условиях физического и психического покоя. Исследования начинались через 2 часа после приёма пищи с предварительной адаптацией испытуемых к температуре помещения 24-25 °С в течение 15-20 мин. Протокол проведения исследований представлен в таблице 1.

ХПП осуществлялась путём полного погружения кистей рук в ёмкость с холодной водой. Для контроля температуры воды и кожи в области исследования использовался бесконтактный электронный термометр «Sensitec NB401» (Sensitec, Netherlands).

Таблица 1 – Протокол проведения исследований

Базовый тест (БТ)	БТ1	ХПП $T_{\text{воды}}=15\text{ }^{\circ}\text{C}$	БТ2	Период восстановления	БТ3
Длительность этапа, мин	5	5	5	15	5
Длительность исследования, мин	35				

Схемы экспериментальной установки во время измерения, оказания холодого воздействия и расположения датчиков на пальцах рук приведены на рисунках 1а, 1б и 1в соответственно.

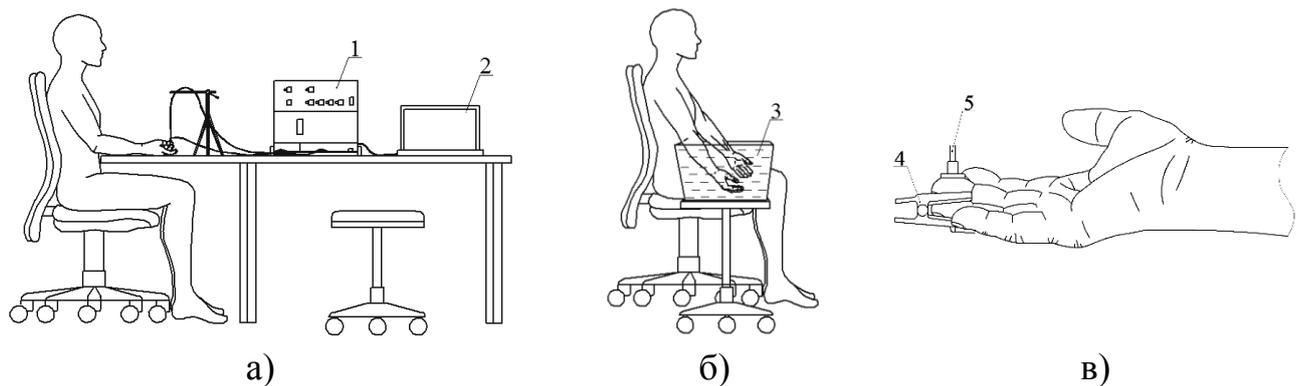


Рисунок 1 – Схемы экспериментальной установки во время проведения измерения (а), оказания холодого воздействия (б) и расположения датчиков на пальцах рук (в), где 1 – экспериментальное оборудование, 2 – ПК, 3 – контейнер с водой, 4 – датчик ПО, 5 – оптический зонд каналов ЛДФ и ОТО

Исследование микроциркуляторного русла проводилось в двух группах: контрольной и основной. В контрольную группу входили добровольцы, лица мужского ($n = 16$) и женского ($n = 16$) пола без заболеваний сердечно-сосудистой системы, соединительной ткани, костно-мышечной системы, ведущие здоровый образ жизни (условно здоровые добровольцы). Средний возраст в контрольной группе составил 22 ± 2 лет. Основную группу составляли пациенты – мужчины ($n = 12$) и женщины ($n = 48$), находившиеся на стационарном лечении в ревматологическом отделении БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница». Наиболее распространёнными диагнозами в данной группе являлись ревматоидный артрит, системная красная волчанка, первичные двухсторонний гонартроз, анкилозирующий спондилоартрит, системная склеродермия. Средний возраст в основной группе составил 55 ± 14 лет. Выбор лиц в основную группу осуществлялся лечащим врачом на основании истории болезни, анализа основного и сопутствующих заболеваний, результатов ранее проведённых исследований другими методами диагностики, наличия изменений в лабораторных анализах крови (повышение лабораторных показателей, таких как ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, тромбоцитоз, анемия), а также жалоб пациентов на боли в пальцах, повышенную чувствительность пальцев к холоду и изменение их цвета при воздействии холода.

В процессе проведения экспериментальных исследований производилась регистрация основных параметров микроциркуляторного русла, а именно: показателя

микроциркуляции крови (I_m) методом ЛДФ, тканевой сатурации (S_tO_2) методом ОТО, сатурации артериальной крови (S_aO_2) методом ПО.

Примеры зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов на пациенте с РЗ в БТ1 и БТ2 представлены на рисунке 2а и 2б.

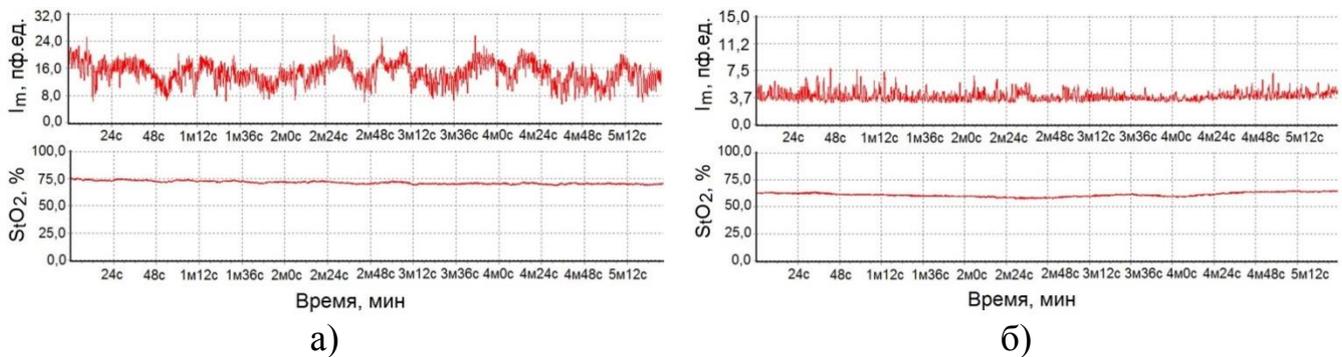


Рисунок 2 – Примеры зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов на пациенте с РЗ в БТ1 и БТ2

Для оценки регуляторных механизмов проводился вейвлет-анализ зарегистрированных ЛДФ- и ОТО-сигналов. В качестве анализирующего вейвлета выбран комплексный вейвлет Морле, который обладает достаточным частотно-временным разрешением для задач исследования. Производился расчёт вейвлет-коэффициентов для частотного диапазона от 0,01 до 2 Гц с логарифмическим разбиением на 50 частотных поддиапазонов. Глобальные вейвлет-спектры рассчитывались для обеих исследуемых групп в каждом БТ. По результатам вейвлет-анализа определялись максимальные амплитуды эндотелиальных колебаний (A_e) для частотного диапазона 0,01-0,02 Гц, нейрогенных колебаний (A_n) – 0,021-0,046 Гц, миогенных колебаний (A_m) – 0,047-0,145 Гц, колебаний, связанных с дыхательными движениями грудной клетки, (A_d) – 0,2-0,4 Гц и пульсовых колебаний, связанных с сердечными сокращениями, (A_c) – 0,8-1,6 Гц.

С точки зрения выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений, которые проявляются в ухудшении проницаемости мембран для кислорода и вызывают развитие гипоксии, отёков тканей и появление некробиотических процессов, произведён расчёт и анализ комплексных параметров – миогенного тонуса сосудов (MT) и скорости потребления кислорода (OC).

Величина MT рассчитывалась по данным ЛДФ и вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов:

$$MT = \sigma / A_m, \quad (1)$$

где σ – среднеквадратическое отклонение I_m .

Параметр OC рассчитывался по данным ЛДФ, ОТО, ПО и вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов:

$$OC = I_{mnutr} (S_aO_2 - S_vO_2), \quad (2)$$

где I_{mnutr} – величина нутритивного кровотока;

S_vO_2 – сатурация венозной крови.

Для определения I_{mnutr} анализировались данные ЛДФ и результаты вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов, при этом параметр I_{mnutr} рассчитывался как:

$$I_{mnutr} = I_m / BI, \quad (3)$$

где BI – показатель шунтирования, рассчитываемый с применением результатов вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов по формуле:

$$BI = BI_1 + BI_2. \quad (4)$$

Составляющая BI_1 рассчитывается по формуле:

$$BI_1 = 1 + \frac{A_n}{A_m}, \quad (5)$$

В случае, если преобладала A_3 , при расчёте BI_1 величина A_n заменялась на A_3 . Составляющая BI_2 учитывалась при расчёте BI если $BI_2 \geq 1$ и рассчитывалась как:

$$BI_2 = A_{nacc} / A_m, \quad (6)$$

где A_{nacc} – максимальная амплитуда колебаний кровотока в дыхательном и сердечном диапазонах. Для определения значения S_vO_2 анализировались результаты вейвлет-анализа ОТО-сигналов. Если отношение $A_c/A_d > 1$, S_vO_2 рассчитывалась как:

$$S_vO_2 = \frac{S_tO_2}{A_c / A_d}, \quad (7)$$

В случае, если преобладали A_m и A_d , S_vO_2 рассчитывалась по формуле:

$$S_vO_2 = \frac{S_tO_2}{BI}, \quad (8)$$

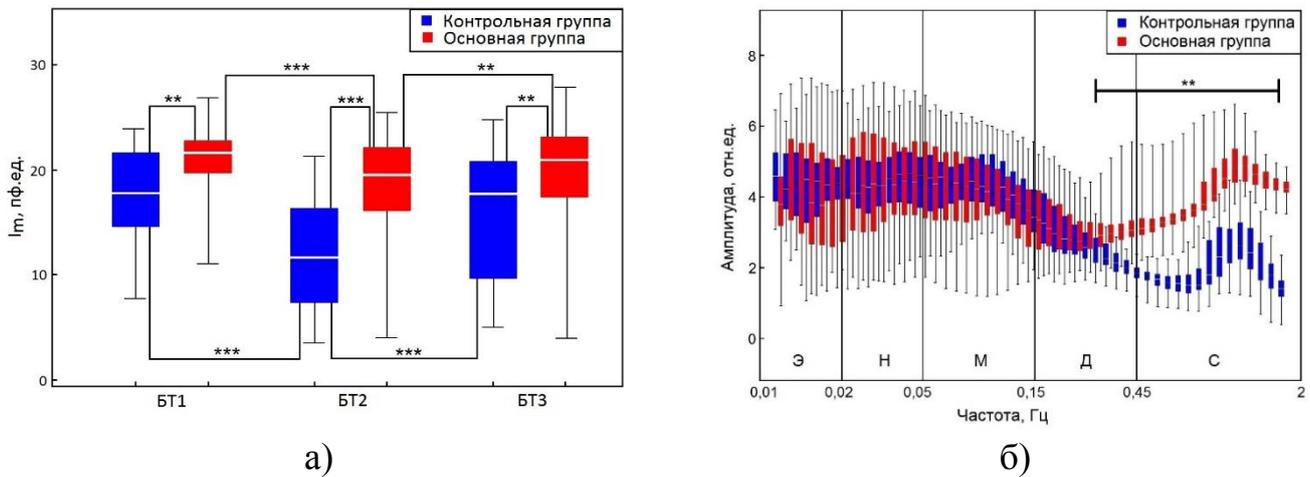
где BI – показатель шунтирования, рассчитываемый по формуле (5) с применением результатов вейвлет-анализа ОТО-сигналов.

Анализ MT и OC позволяет оценить колебательную компоненту тонуса прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, определяющих перфузию в нутритивном русле, а также количественно описать процесс диффузии кислорода через стенки микрососудов.

В работе предложены критерии для выявления возможных причин осложнений, сопутствующих микроциркуляторным нарушениям. Предложенные критерии базируются на анализе изменений MT и отношения A_c/A_d в процессе проведения исследования. Параметр A_c/A_d рассчитывается по результатам вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов и позволяет оценить отношение кровотока артериального отдела микроциркуляторного русла к его веноулярному отделу. В случае, если к окончанию экспериментального исследования происходит рост миогенного тонуса и при этом $A_c/A_d > 1$, то причина осложнений связана с повышением MT , то есть миогенная причина, а при $A_c/A_d \leq 1$ осложнения связаны с повышением миогенного тонуса и венозным застоем, то есть миогенно-застойная причина.

Статистический анализ измеренных и рассчитанных параметров выполнен с использованием непараметрических критериев: критерия Манна-Уитни для сравнения значений между группами и критерия Вилкоксона для сравнения значений внутри одной группы. У пациентов с РЗ по сравнению с условно здоровыми добровольцами наблюдаются значимые различия значений измеренных и рассчитанных параметров в процессе проведения ХПП. Результаты анализа изменений показателя микроциркуляции крови для обеих групп в процессе проведения исследования представлены на рисунке 3а. Усреднённые по всем измерениям вейвлет-спектры ЛДФ-сигналов для обеих групп в БТ1 представлены на рисунке 3б.

Как видно из рисунка 3, в БТ1 у пациентов с РЗ по сравнению с условно здоровыми добровольцами наблюдаются более высокие значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока.



** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,01$; *** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,005$

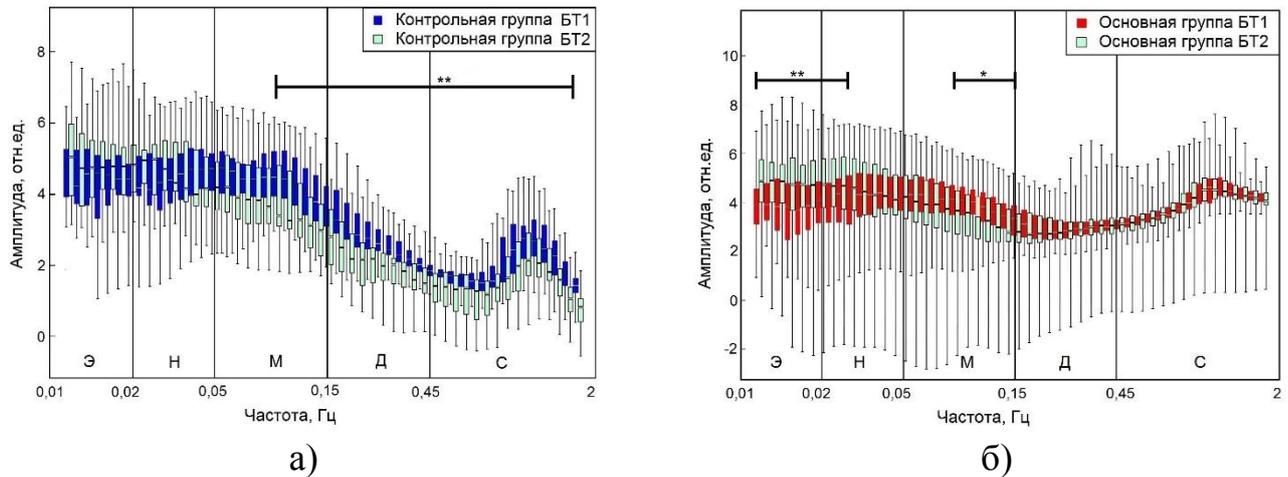
Рисунок 3 – Результаты анализа показателя микроциркуляции крови в БТ1, БТ2 и БТ3 (а); усреднённые вейвлет-спектры ЛДФ в БТ1 (б), где Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный частотные диапазоны колебаний кровотока

Данная реакция связана со слабой демпфирующей способностью сосудистого русла вследствие снижения эластичности сосудистой стенки и повышения её жесткости, а также из-за возникающих при РЗ морфологических нарушений (формирование мегакапилляров, прореживание капиллярной сети). В результате данных нарушений большой вклад в кровоток вносят артериолы и артериоло-венулярные анастомозы, что в совокупности вызывает повышение I_m и A_c в БТ1.

Оказание провокационного воздействия в виде холодной стимуляции вызывает различные реакции со стороны микроциркуляторного русла в исследуемых группах. Холодовое воздействие провоцирует значительно более сильную вазоконстрикцию (сужение) сосудов в группе условно здоровых добровольцев, что приводит к более выраженному снижению I_m (рисунок 3а). Снижение кровотока приводит к перераспределению энергии пульсаций по спектру. Усреднённые вейвлет-спектры ЛДФ в БТ1 и БТ2 для исследуемых групп представлены на рисунке 4.

В группе условно здоровых добровольцев значимые отличия в амплитудах колебаний кровотока в БТ2 по сравнению с БТ1 обнаружены на частотах выше 0,1 Гц (рисунок 4а). Снижение показателя микроциркуляции крови и амплитуд колебаний кровотока в частотном диапазоне выше 0,1 Гц, связанных с миогенной, дыхательной и сердечной активностью, является наиболее характерной реакцией со стороны микроциркуляторного русла на холодовое воздействие при отсутствии нарушений. В группе пациентов оказание холодового воздействия вызывает уменьшение амплитуд колебаний кровотока на частоте близкой к 0,1 Гц, что говорит о сократимости гладких мышц и активации симпатической нервной системы, и рост амплитуд низкочастотных колебаний (рисунок 4б). Преобладание низкочастотных колебаний в сочетании с

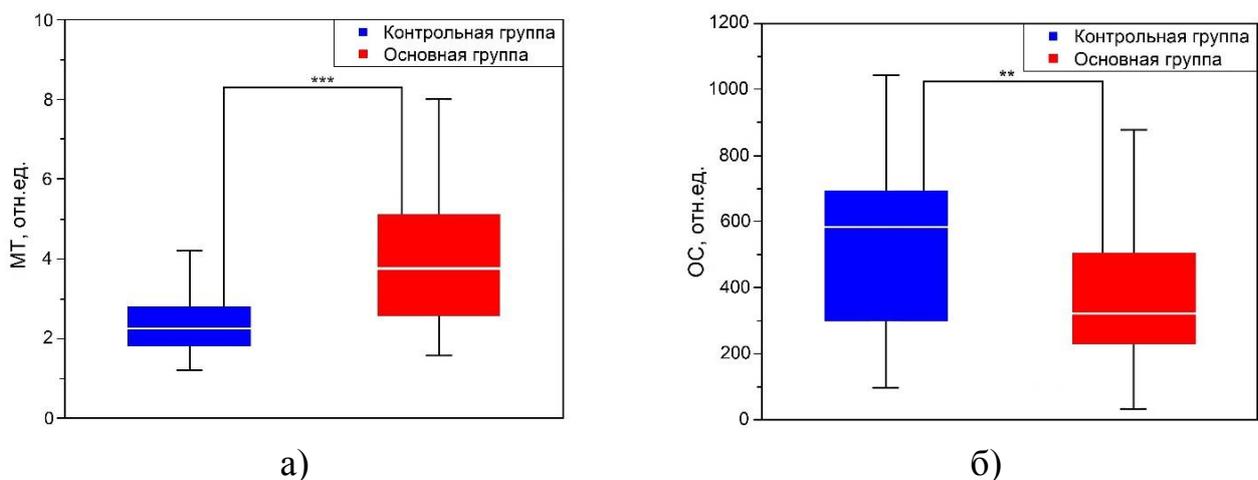
высокоамплитудными колебаниями, связанными с сердечными сокращениями, свидетельствуют о дилатации (расширении) артерий и крупных артериол, что является аномальной реакцией со стороны микроциркуляторного русла на холодовую стимуляцию.



* – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,05$; ** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,01$

Рисунок 4 – Усреднённые вейвлет-спектры ЛДФ в БТ1 и БТ2 для исследуемых групп

В БТ3 в обеих группах происходит восстановление показателя микроциркуляции крови и амплитуд колебаний кровотока. Стоит отметить, что в группе пациентов амплитуда пульсовых колебаний кровотока остаётся неизменной в процессе проведения всей ХПП. Таким образом, анализ значений показателя микроциркуляции крови и амплитуд колебаний кровотока, в том числе в высокочастотной области, при проведении ХПП может использоваться для диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ. Анализ комплексных параметров *MT* и *OC* между исследуемыми группами выявил значимость их различий в БТ3 (рисунок 5).



** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,01$; *** – статистическая значимость различий с вероятностью $p < 0,005$

Рисунок 5 – Результаты анализа миогенного тонуса сосудов (а) и скорости потребления кислорода (б) в БТ3

Более высокий уровень MT в группе пациентов с РЗ в БТЗ (рисунок 5а) свидетельствует о закрытии прекапиллярных сфинктеров и уменьшении кровообращения в капиллярах, что при снижении I_m относительно его уровня в БТ1 является признаком повышенной спазмированности сосудистой стенки. Различия в OC и снижение данного параметра в группе пациентов (рисунок 5б) свидетельствует о возможных нарушениях поверхности микрососудистого русла мельчайших артериол и капилляров, а также на фоне повышенного миогенного тонуса – о снижении диффундируемого через стенки сосудов кислорода, что при несвоевременной диагностике и отсутствии лечения может приводить к гипоксии, отёку тканей и появлению некробиотических процессов. Анализ возможных причин данных патологических изменений выявил их связь с повышением миогенного тонуса, а также его комбинацию с венозным застоем. Таким образом, комплексные параметры MT , OC , а также A_c/A_d являются дополнительными диагностическими критериями для выявления сопутствующих микроциркуляторным нарушениям осложнений и их возможных причин.

Третья глава посвящена разработке модели классификации для выявления фактов наличия микроциркуляторных нарушений или их отсутствия.

Наиболее оптимальным подходом при построении модели классификации для разделения объектов при проведении исследований, интерпретации различий между объектами и выявления наличия нарушений является применение дискриминантного анализа. Применение данного подхода позволяет определить комбинацию признаков, наилучшим образом разделяющих группы объектов с минимальной вероятностью ошибки. Допустимый уровень ошибки второго рода, установленный на основе экспертного анализа с привлечением ведущих врачей-специалистов в данной области, должен быть менее 0,2.

Результатом дискриминантного анализа является дискриминантная функция, которая может быть представлена как:

$$f(x) = \sum_{i=1}^n a_i x_i + c, \quad (9)$$

где $X = (x_1, \dots, x_n)$ – вектор значений дискриминантных переменных;

$A = (a_1, \dots, a_n)$ – вектор коэффициентов дискриминантной функции;

n – количество рассматриваемых переменных;

c – свободный член (константа).

С целью интерпретации различий между объектами в группах условно здоровых добровольцев и пациентов и выявления микроциркуляторных нарушений в качестве $x_1 \dots x_n$ применялись измеренные и рассчитанные параметры в БТ1, БТ2 и БТ3.

В качестве x_1 – показатель микроциркуляции крови, в качестве x_2 – максимальная амплитуда колебаний кровотока, полученных по результатам вейвлет-анализа ЛДФ-сигналов, в одном из частотных диапазонов (эндотелиальном (A_e), нейрогенном (A_n), миогенном (A_m), дыхательном (A_d) и сердечном (A_c)). Рассматриваемые параметры удовлетворяют принципам статистической независимости и значимости различий значений в исследуемых группах, которая была подтверждена на этапе обоснования принципа получения диагностической информации. Проверка гипотезы о законе распределения многомерной величины с применением непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова подтвердила соответствие случайного значения каждой из

дискриминантных переменных внутри рассматриваемых групп нормальному закону распределения.

Исходные матрицы переменных для 1-й и 2-й групп имели вид:

$$X_1 = \begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{2,1} \\ x_{1,2} & x_{2,2} \\ \vdots & \vdots \\ x_{1,p_1} & x_{2,p_1} \end{pmatrix}; \quad X_2 = \begin{pmatrix} x_{1,1} & x_{2,1} \\ x_{1,2} & x_{2,2} \\ \vdots & \vdots \\ x_{1,p_2} & x_{2,p_2} \end{pmatrix}, \quad (10)$$

где p_1, p_2 – количество объектов в 1-й и 2-й группах, при этом $p_1 = 32, p_2 = 60$.

Коэффициенты дискриминантной функции $a_1 \dots a_n$ вычислялись по формуле:

$$A = S_*^{-1}(\overline{X_2} - \overline{X_1}), \quad (11)$$

где $\overline{X_1}$ и $\overline{X_2}$ – векторы средних значений дискриминантных переменных в 1-й и 2-й группах;

S_* – совместная ковариационная матрица;

S_*^{-1} – матрица, обратная совместной ковариационной матрице.

Установлено, что переменные в группах X_1 и X_2 для уровня значимости $\alpha = 0,05$ описываются бинормальным распределением с параметрами вектора средних значений дискриминантных переменных $\overline{X_1}, \overline{X_2}$ и параметрами рассеяния σ_1, σ_2 и ρ . В общем виде матрица ковариаций для бинормального распределения может быть вычислена в форме:

$$S = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho\sigma_1\sigma_2 \\ \rho\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 \end{pmatrix}. \quad (12)$$

Совместная ковариационная матрица S_* при этом вычислялась как сумма ковариационных матриц для первой и второй групп.

Свободный член в (9), определяющий границу, которая разделяет в частном случае две рассматриваемые группы, рассчитывался по формуле:

$$c = -A \frac{1}{2}(\overline{X_1} + \overline{X_2}). \quad (13)$$

После определения дискриминантных функций для каждой из комбинаций дискриминантных переменных проводилась их верификация с применением метода скользящего экзамена (leave-one-out). При проведении верификации исходная выборка из m объектов, где $m = p_1 + p_2$, разделялась на обучающую выборку L , состоящую из $(m - 1)$ объектов, и контрольную K из 1 объекта. С учётом изменившихся матриц ковариации и вектора средних значений дискриминантных переменных формировалась модифицированная дискриминантная функция, с применением которой оценивалась принадлежность очередного контрольного объекта к одной из двух разделяемых групп. После верификации для каждой дискриминантной функции рассчитывались значения показателей чувствительности и специфичности. Расчёт данных параметров позволяет определить долю верно продиагностированных пациентов с нарушением микроциркуляторного русла и долю верно продиагностированных здоровых пациентов без нарушений.

Значения чувствительности и специфичности для полученных дискриминантных функций представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения чувствительности и специфичности для полученных дискриминантных функций

Параметр	$I_{m1}, A_{\partial 1}$	I_{m1}, A_{n1}	I_{m1}, A_{M1}	$I_{m1}, A_{\partial 1}$	I_{m1}, A_{c1}	I_{m2}, A_{M2}	$I_{m2}, A_{\partial 2}$	I_{m2}, A_{c2}	I_{m3}, A_{n3}	I_{m3}, A_{M3}	$I_{m3}, A_{\partial 3}$	I_{m3}, A_{c3}
Чувствительность	0,72	0,75	0,72	0,80	0,85	0,78	0,83	0,92	0,73	0,72	0,75	0,90
Специфичность	0,53	0,53	0,56	0,75	0,94	0,78	0,75	0,97	0,59	0,69	0,78	0,94

С точки зрения достижения наибольшей специфичности и чувствительности в качестве наиболее приемлемой выбрана дискриминантная функция с применением в качестве дискриминантных переменных значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока, рассчитанной с применением вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала, в БТ2 (I_{m2} и A_{c2}). При этом итоговая модель классификации имеет вид:

$$f(x) = 0,12I_{m2} + 2,93A_{c2} - 3,25. \quad (14)$$

Диаграмма рассеяния значений показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока с нанесённой дискриминантной функцией, которая делит объекты на две группы (условно здоровые добровольцы и пациенты с РЗ) представлена на рисунке 6а. ROC-кривая для оценки эффективности модели классификации, отображающая соотношение между её чувствительностью и специфичностью, представлена на рисунке 6б.

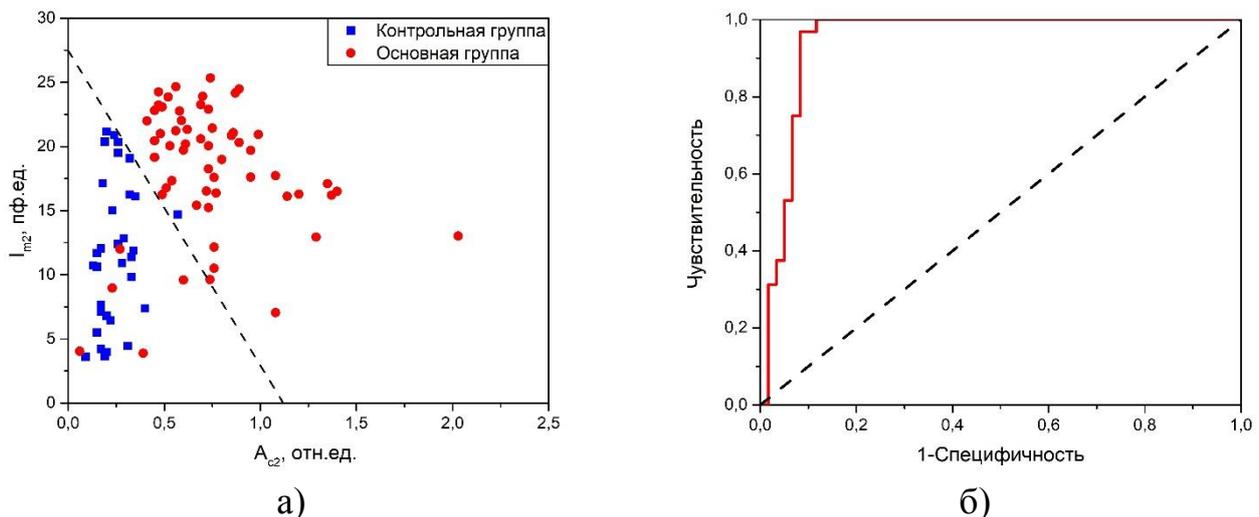


Рисунок 6 – Диаграмма рассеяния значений показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний кровотока (а), ROC-кривая для оценки эффективности модели классификации (б)

Как видно из рисунка 6а, сдвиг вправо характеризует переход к состоянию наличия микроциркуляторных нарушений.

Таким образом, обоснованный принцип диагностики микроциркуляторных нарушений, модель классификации, а также диагностические критерии выявления сопутствующих им осложнений и их возможных причин, станут основой метода диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

Четвёртая глава посвящена разработке метода и устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ.

Предложенный метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, схема алгоритма которого представлена на рисунке 7, заключается в одновременной регистрации сигналов методами ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП в области дистальной фаланги пальца руки и последующим анализом сигналов, который включает в себя два этапа: этап выявления микроциркуляторных нарушений и этап выявления сопутствующих осложнений и их возможных причин.

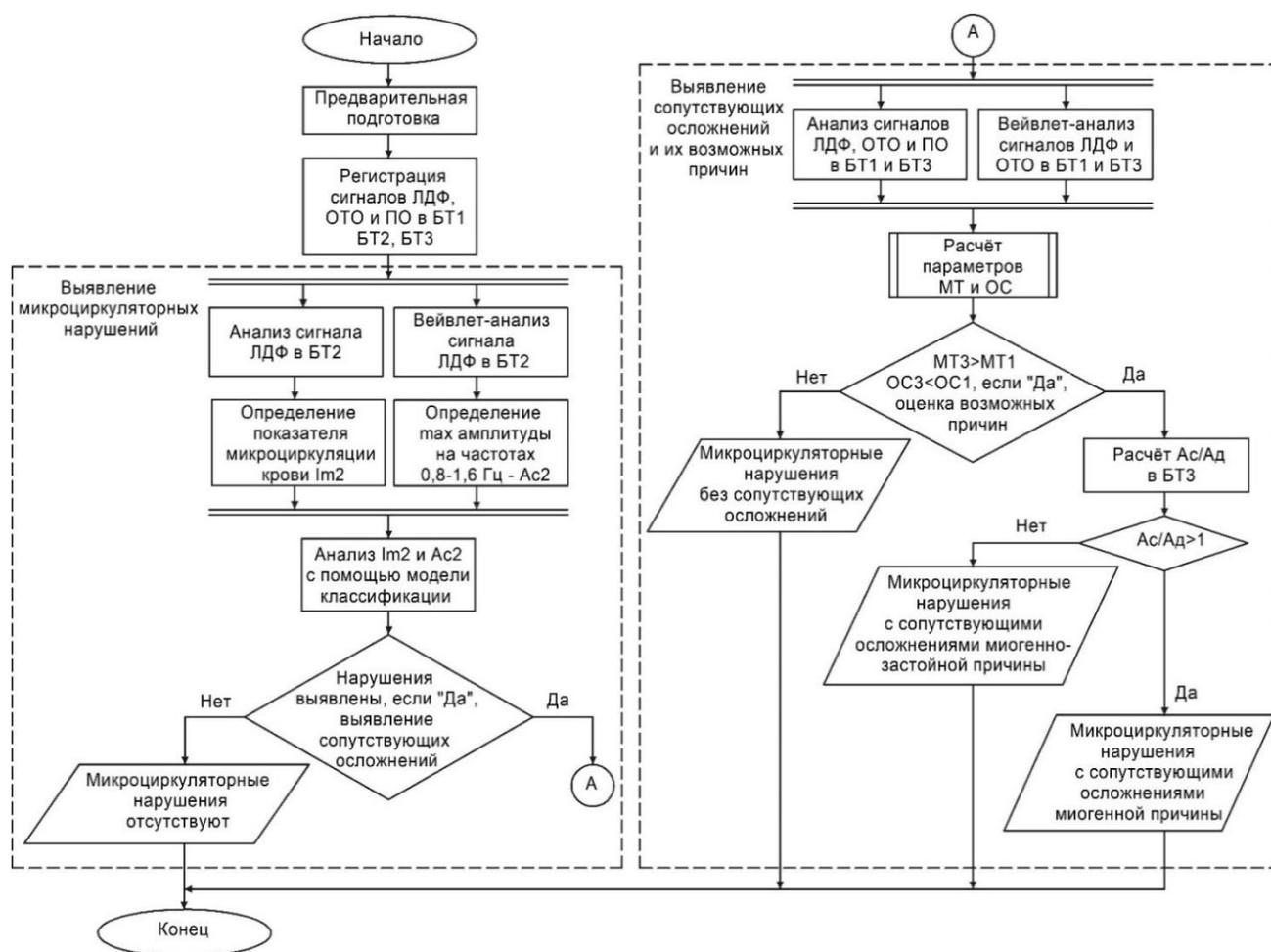


Рисунок 7 – Схема алгоритма диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ

На первом этапе на основании анализа ЛДФ-сигналов и результатов их вейвлет-анализа с применением модели классификации делают вывод о наличии или отсутствии микроциркуляторных нарушений. При обнаружении микроциркуляторных нарушений реализуется второй этап, который заключается в выявлении сопутствующих осложнений и их возможных причин с применением диагностических критериев, базирующихся на расчете и анализе комплексных параметров гемодинамики, динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом, полученных на основании

анализа ЛДФ-, ОТО- и ПО-сигналов и результатов вейвлет-анализа ЛДФ- и ОТО-сигналов.

Предложена биотехническая система диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ (рисунок 8), включающая устройство диагностики, состоящее из блока электроники и блока сопряжения с пациентом, персональный компьютер, оператора и пациента.

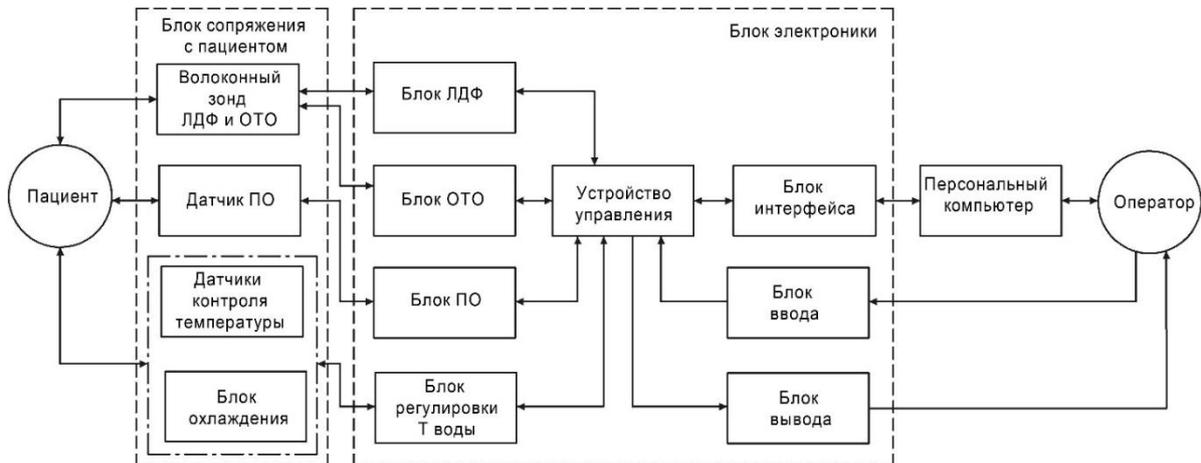


Рисунок 8 – Биотехническая система диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ

В качестве обоснования медико-технических требований, предъявляемых к предлагаемому устройству диагностики, входящему в биотехническую систему, а также с целью выявления типов кровеносных сосудов, участвующих в формировании сигналов ЛДФ и ОТО, для правильной интерпретации получаемых данных и обоснования возможности применения предложенных диагностических критериев для выявления микроциркуляторных нарушений и сопутствующих им осложнений, проведён анализ глубины проникновения зондирующего излучения для применяемых длин волн 532, 635 и 1064 нм с учётом конструктивных особенностей оптического волокна предлагаемого диагностического устройства и оптических свойств биологического объекта. Оценка глубины проникновения излучения проведена с применением модифицированной семислойной модели ткани, предложенной А. Doronin и I. Meglinski (рисунок 9), для следующих параметров оптического зонда: расстояние между волокнами – 1 мм, диаметр волокна – 400 мкм, принимающая угловая апертура – 0,22.

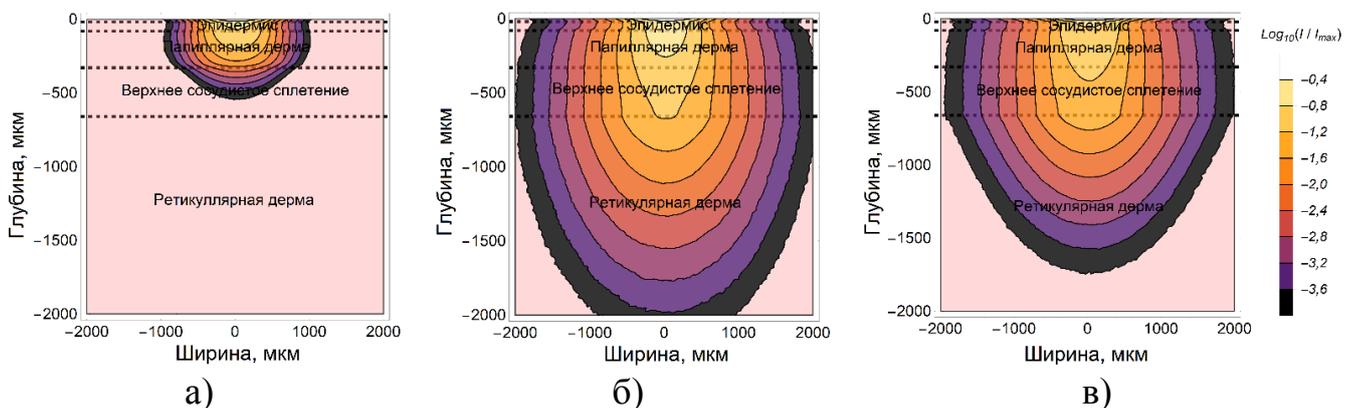


Рисунок 9 – Результаты моделирования глубины проникновения излучения для ОТО – 532 нм (а) и 635 нм (б), ЛДФ – 1064 нм (в)

В результате проведенного моделирования установлено, что в соответствии с заданной геометрией оптического волокна при зондировании биоткани длинами волн 532 нм и 635 нм (канал ОТО) глубина проникновения излучения составляет 500-550 мкм и 2250-2300 мкм соответственно, при длине волны 1064 нм (канал ЛДФ) – 1700-1750 мкм. Таким образом, по результатам моделирования обосновано применение выбранных источников зондирующего излучения для оценки параметров гемодинамики, динамики транспорта и величины сатурации крови кислородом сосудов папиллярной дермы, верхнего кровеносного сплетения и ретикулярной дермы.

В заключении сформулированы основные результаты диссертационной работы, рекомендации и перспективы дальнейшего развития данной тематики.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Диссертационная работа посвящена решению научно-технической задачи разработки метода и устройства диагностики микроциркуляторных нарушений при ревматических заболеваниях на основе анализа колебаний периферического кровотока. В диссертационной работе получены следующие основные научные результаты:

1) Анализ состояния проблем диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ показал, что существующие методы диагностики в полной мере не удовлетворяют предъявляемым требованиям современной медицины, главным образом в части информативности, достоверности, доступности и комфорта для пациента.

2) Предложенный принцип получения диагностической информации, основанный на совместном применении методов ЛДФ, ОТО и ПО при проведении ХПП с последующим вейвлет-анализом ЛДФ- и ОТО-сигналов, получил теоретическое и экспериментальное обоснование и признан перспективным с позиций диагностики микроциркуляторных нарушений.

3) На основе теоретических исследований и анализа экспериментальных данных (на 32 условно здоровых добровольцах и 60 пациентах с РЗ) разработана модель классификации, имеющая наибольший потенциал (наименьший уровень ошибки второго рода) для выявления микроциркуляторных нарушений при РЗ и включающий вычисляемые по данным ЛДФ значения показателя микроциркуляции крови и амплитуды пульсовых колебаний периферического кровотока.

4) Разработан метод диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, базирующийся на одновременном применении ЛДФ, ОТО и ПО при ХПП с последующим вейвлет-анализом регистрируемых сигналов и отличающийся возможностью выявления данных нарушений с помощью предложенной модели классификации с вероятностью ложноотрицательного результата менее 0,1, а также сопутствующих им осложнений и их возможных причин с помощью предложенных диагностических критериев.

5) Разработана биотехническая система диагностики микроциркуляторных нарушений при РЗ, реализующая предложенный метод, а также проведено обоснование медико-технических требований, предъявляемых к источникам зондирующего излучения, в виде оценки глубины проникновения излучения в биоткань выбранных источников излучения в соответствии с заданной геометрией оптического волокна для ЛДФ- и ОТО-каналов.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в других областях медицины при разработке многофункциональных неинвазивных диагностических комплексов для диагностики и профилактики социально значимых заболеваний, связанных с патологическим изменением микроциркуляторного русла (например, сахарный диабет и др.).

Рекомендации. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в других областях медицины при разработке многофункциональных неинвазивных диагностических комплексов для диагностики и профилактики социально значимых заболеваний, связанных с патологическим изменением микроциркуляторного русла (например, сахарный диабет и др.).

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Применение отдельно или совместно других методов оптической неинвазивной диагностики (например видеокапилляроскопии, спектроскопии диффузного отражения и др.) на пациентах с РЗ и условно здоровых добровольцах с целью изучения взаимосвязи нарушений микроциркуляции крови и регуляторных процессов микроциркуляторного русла с их морфологическими нарушениями и выявления взаимосвязи данных процессов со стадией и активностью течения ревматических заболеваний.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки России

1 Дунаев, А.В. Анализ физиологического разброса параметров микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / А.В. Дунаев, **И.Н. Новикова (Маковик)**, А.И. Жеребцова, А.И. Крупаткин, С.Г. Соколовский, Э.У. Рафаилов // Биотехносфера. – 2013. – № 5 (29). – С. 44-53.

2 **Новикова, И.Н.** Оценка влияния холодовой прессорной функциональной пробы на изменение параметров микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / **И.Н. Новикова (Маковик)**, А.В. Дунаев, А.И. Крупаткин // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2014. – № 3 (305). – С. 132-141.

3 Белых, П.М. Контроль эффективности применения ортопедического средства по анализу изменений параметров микроциркуляторно-тканевых систем биотканей [Текст] / П.М. Белых, **И.Н. Новикова (Маковик)**, А.В. Дунаев, Е.В. Шураева // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – № 1 (309). – С. 99-107.

4 **Новикова, И.Н.** Исследование влияния общей воздушной криотерапии на параметры микроциркуляторно-тканевых систем организма человека [Текст] / **И.Н. Новикова (Маковик)**, Е.В. Искоростинский, Н.Е. Искоростинский, А.В. Дунаев // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – № 2 (310). – С. 118-126.

5 **Novikova, I.N.** Functional status of microcirculatory-tissue systems during the cold pressor test / **I.N. Novikova (Makovik)**, A.V. Dunaev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin // Human Physiology. – 2015. – V. 41. – № 6. – P. 652-658.

6 **Новикова, И.Н.** Возможности применения вейвлет-анализа осцилляций параметров микроциркуляторно-тканевых систем при проведении холодовой прессорной пробы на пальцах рук [Текст] / **И.Н. Новикова (Маковик)**, В.В. Дрёмин, А.В. Дунаев, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // Биотехносфера. – 2015. – № 6 (42). – С. 26-30.

7 Жарких, Е.В. Возможности исследования изменений амплитуд колебаний кожного кровотока с помощью адаптивного вейвлет-анализа при проведении окклюзионных проб [Текст] / Е.В. Жарких, А.И. Жеребцова, **И.Н. Маковик**, В.В. Дрёмин, Е.А. Жеребцов, Е.В. Потапова, А.В. Дунаев // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2015. – № 6 (314). – С. 114-121.

8 **Маковик, И.Н.** Метод неинвазивной диагностики функционального состояния микроциркуляторно-тканевых систем верхних конечностей с помощью холодовой прессорной пробы

[Текст] / И.Н. Маковик // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*. – 2016. – № 6 (320). – С. 103-116.

9 Potapova, E.V. Evaluation of microcirculatory disturbances in patients with rheumatic diseases by the method of diffuse reflectance spectroscopy [Text] / E.V. Potapova, V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, **I.N. Makovik**, A.I. Zherebtsova, A.V. Dunaev, K.V. Podmasteryev, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan // *Human Physiology*, 2017. – V. 43 – № 2. – P. 222-228.

Публикации в научных журналах и изданиях, индексируемых в наукометрических базах Scopus и Web of Science

1 Krupatkin, A.I. Evaluating adaptation options of microcirculatory-tissue systems based on the physiological link of nutritive blood flow and redox ratio [Text] / A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov, V.V. Dremin, A.V. Dunaev, **I.N. Novikova (Makovik)**, S. Zhu, G. Nabi, K.S. Litvinova, A.P. Baklanova, R.M. Bakshaliyev, S.A. Ravcheev // *Proc. SPIE 9448*, 2014. – P. 944803- 944803

2 **Makovik, I.N.** Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies [Text] / **I.N. Makovik**, A.V. Dunaev, V.V. Dremin, A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan, O.V. Pilipenko, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2017. – V. 11 – № 1. – P. 1750016-1-1750016-15.

3 Dremin, V.V. Laser Doppler flowmetry in blood and lymph monitoring, technical aspects and analysis [Text] / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, **I.N. Makovik**, I.O. Kozlov, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, A.V. Dunaev, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Proc. SPIE 10063*, 2017. – P. 1006303-1-1006303-8.

4 Mizeva, I.A. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases [Text] / I.A. Mizeva, **I.N. Makovik**, A.V. Dunaev, A.I. Krupatkin, I. Meglinski // *Journal of Biomedical Optics*, 2017. – V. 22. – №7. – P. 070501-1-070501-3.

5 Dremin, V.V. Multimodal optical measurement for study of lower limb tissue viability in patients with diabetes mellitus [Text] / V.V. Dremin, E.A. Zherebtsov, V.V. Sidorov, A.I. Krupatkin, **I.N. Makovik**, A.I. Zherebtsova, E.V. Zharkikh, E.V. Potapova, A.V. Dunaev, A.A. Doronin, A.V. Bykov, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova, S.G. Sokolovski, E.U. Rafailov // *Journal of Biomedical Optics*, 2017. – V. 22 – № 8. – P. 085003-1-085003-10.

Публикации в прочих научных изданиях

1 **Новикова, И.Н.** Возможности холодовой пробы для функциональной оценки микроциркуляторно-тканевых систем [Текст] / **И.Н. Новикова (Маковик)**, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2015. – № 2 (14) – С. 47-55.

2 Дрёмин, В.В. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции [Текст] / В.В. Дрёмин, И.О. Козлов, Е.А. Жеребцов, **И.Н. Маковик**, А.В. Дунаев, В.В. Сидоров, А.И. Крупаткин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2017. – № 4 (16). – С. 42-49.

Патенты Российской Федерации на изобретения

1 **Новикова, И.Н.** Пат. 2582764 Российская Федерация, МПК А 61 В 5/026 (2006.01), А 61 В 5/1455 (2006.01). Способ диагностики склонности к ангиоспазму периферического сосудистого русла [Текст] / **И.Н. Новикова (Маковик)**, А.В. Дунаев, А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Госуниверситет-УНПК». – № 2015108567/14; заявл. 11.03.2015; опубл. 27.04.2016, Бюл. № 12. – 14 с.: ил.

Подписано в печать _____.____.2018 г.

Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,3.

Тираж 100 экз. Заказ № ____.

Отпечатано с готового оригинал-макета на полиграфической базе
ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева»
302026, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95.