

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»**

Денисов Микола Олександрович

УДК 681.785.5:681.784.7:681.7.068

**ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
НЕЗОБРАЖУЮЧИХ ВОЛОКОННО-ОПТИЧНИХ СИСТЕМ
ДЛЯ МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНОЇ КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

05.11.07 – оптичні прилади та системи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора технічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі оптичних та оптико-електронних приладів Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України

Науковий консультант:

доктор технічних наук, професор

Колобродов Валентин Георгійович,

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут», завідувач кафедри оптичних та оптико-електронних приладів.

Офіційні опоненти:

доктор технічних наук, професор

Павлов Сергій Володимирович,

Вінницький національний технічний університет, проректор з наукової роботи, професор кафедри загальної фізики та фотоніки;

доктор фізико-математичних наук, професор

Поперенко Леонід Володимирович,

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, завідувач кафедри оптики фізичного факультету;

доктор технічних наук

Черняк Сергій Іванович,

Казенне підприємство спеціального приладобудування “Арсенал”, Державне космічне агентство України, головний конструктор напрямку.

Захист дисертації відбудеться «30» червня 2016 р. о 14:30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.002.18 при Національному технічному університеті України «Київський політехнічний інститут» за адресою: 03056, м. Київ, проспект Перемоги 37, корп. 1, ауд. 293.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» за адресою: 03056, м. Київ, проспект Перемоги 37.

Автореферат розіслано «____» _____ 2016 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

Н.І. Бурау

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним з пріоритетних та перспективних напрямків розвитку сучасної медицини є впровадження в клінічну практику мінімально інвазивних технологій, які спрямовані на досягнення діагностичного або лікувального ефекту при мінімізації несанкціонованого ураження біотканин та органів пацієнта. Рання діагностика та своєчасне лікування найбільш поширених захворювань, серед яких серцево-судинні та онкологічні захворювання посідають чільні місця, є одним з головних напрямків розвитку сучасної мінімально інвазивної клінічної медицини (МІКМ). Потреби сучасної МІКМ, коли доступ до ділянок внутрішніх органів пацієнта здійснюється через природні порожнини або через малорозмірні отвори, виконані хірургічним шляхом, викликають необхідність застосування незображуючих волоконно-оптичних систем (НВОС) для генерації і транспортування оптичного випромінювання з лікувальною або діагностичною метою до біотканин та реєстрації інформаційного сигналу від них.

В Україні ситуація з дослідженнями в галузі сучасних медичних технологій з використанням НВОС для діагностики та лікування найпоширеніших захворювань, нажаль, ускладнюється як незначною кількістю організацій та медичних установ, що працюють в цьому напрямку, так і орієнтацією на іноземні апаратні реалізації. Наслідком цього положення речей є лише невелика кількість вітчизняних розробок, що пройшли весь шлях від початкової ідеї до впровадження у виробництво та мають дозвіл на клінічне застосування в Україні.

В останні 10–12 років в провідних країнах світу спостерігається тенденція до узагальнення напрацювань попередніх років та спрямовування досліджень та розробок на пошук шляхів та засобів підвищення ефективності (як з клінічної, так і з технічної точок зору) діагностичних та лікувальних систем. Як відомо, результуюча ефективність функціонування медичних технологій у загальному випадку оцінюється *post factum* за досягнутими клінічними результатами, що носять, переважним чином, статистичний характер. Але при такому підході залишається невирішеною проблема оцінювання очікуваної технічної ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем для МІКМ. Під ефективністю тут розуміється співвідношення пропускну здатності оптико-електронного тракту НВОС або його окремих функціональних елементів для конкуруючих варіантів їх апаратних реалізацій. При цьому вдосконалення структурно-функціональної організації оптико-електронного тракту НВОС, розробка математичних моделей та оптимізація технічних рішень його базових функціональних елементів за кількісними показниками ефективності ще на початкових етапах їх створення можуть відігравати роль факторів, що сприяють підвищенню ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем та прискоренню їх впровадження в клінічну практику.

Таким чином, підвищення ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем є важливою і актуальною науковою проблемою для впровадження в клінічну практику закладів охорони здоров'я України ефективних вітчизняних апаратних реалізацій сучасних медичних технологій мінімально інвазивної діагностики та лікування найпоширеніших захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Національному технічному університеті України “Київський політехнічний інститут” на кафедрі оптичних та оптикоелектронних приладів. Тематика роботи відповідає Закону України від 09.09.2010 р. №2519-VI «Про пріоритетні напрямки розвитку науки і техніки», Закону України від 08.09.2011 р. №3715-VI «Про пріоритетні напрямки інноваційної діяльності в Україні» та безпосередньо пов'язана з тематикою науково-дослідних робіт кафедри оптичних та оптико-електронних приладів, виконаних в період 1996-2015 рр. при участі автора в якості наукового керівника 3 держбюджетних та 6 госпдоговірних робіт:

- “Лазерний комплекс для ранньої діагностики онкологічних захворювань”, №ДР01964003521, 1996–1998 рр.;
- “Волоконно-оптичний спектрометр для діагностики онкологічних захворювань”, 1999–2000 рр.;
- “Багатоканальне джерело випромінювання з волоконно-оптичним виходом”, 2002–2003 рр.;
- “Система флуоресцентної діагностики диспластичних змін та пухлинних уражень товстої кишки”, 2005 р.;
- “Система флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань”, 2006–2007 рр.;
- “Розробка клінічної системи лікування онкологічних захворювань за методом фотодинамічної терапії”, №ДР0108U000913, 2008–2009 рр.;
- “Дослідний зразок клінічної системи лікування онкологічних захворювань за методом фотодинамічної терапії”, №ДР0110U000201, 2010–2011 рр.;
- “Світлодіодний випромінювач для фотодинамічної терапії”, 2012–2013 рр.;
- “Світлодіодний випромінювач для фотодинамічної терапії СВиФТ”, 2014–2015 рр.

Мета та задачі досліджень. Метою роботи є вирішення наукової проблеми підвищення ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем шляхом вдосконалення структурно-функціональної організації їх оптико-електронного тракту, розробки шляхів та засобів для цілеспрямованої побудови мінімально інвазивних діагностичних та лікувальних систем клінічної медицини.

Досягнення зазначеної мети передбачає розв'язання таких наукових задач:

1. Проведення аналізу існуючих технічних засобів МІКМ з застосуванням НВОС, оптичних характеристик нормальних і патологічних біотканин та моделей взаємодії оптичного випромінювання з ними, прийнятих критеріїв оцінювання результативності діагностики та лікування з метою визначення факторів, що впливають на ефективність клінічного застосування НВОС.

2. Розробка узагальнених принципів побудови НВОС для МІКМ та вдосконалення структурно-функціональної організації їх оптико-електронного тракту з метою оцінювання впливу його базових функціональних елементів на ефективність НВОС та об'єктивізації вибору схемного рішення для їх технічної реалізації.

3. Розробка математичної моделі біологічної складової оптико-електронного тракту НВОС, що включає математичні моделі розповсюдження оптичного

випромінювання в біотканині та формування інформаційного флуоресцентного сигналу від неї для планування хірургічного втручання, терапевтичних та діагностичних процедур.

4. Розробка нових діагностичних критеріїв систем МІКМ з використанням першого вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав та кількісних показників для оцінювання ефективності базових функціональних модулів НВОС.

5. Розробка математичних моделей волоконно-оптичного інструменту (ВОІ) різного клінічного застосування та шляхів їх подальшої оптимізації за запропонованими кількісними показниками ефективності.

6. Розробка, технічна реалізація та експериментальне дослідження базових функціональних модулів НВОС для МІКМ.

7. Створення незображуючих волоконно-оптичних систем різного клінічного застосування; їх лабораторні дослідження та клінічні випробування; шляхи їх впровадження у виробництво та клінічну практику.

Об'єктом дослідження є процеси формування незображуючими волоконно-оптичними системами цільової мінімально інвазивної дії оптичного випромінювання на біотканину та інформаційного сигналу від неї для лікування та діагностики найбільш поширених захворювань.

Предметом дослідження є шляхи та засоби підвищення ефективності НВОС для мінімально інвазивної клінічної медицини.

Методи дослідження: у роботі були використані аналітичні, чисельні та експериментальні методи дослідження. Аналітичні методи базувалися на застосуванні аналітичних виразів із розділів оптики каламутних середовищ, теорії оптичних систем, теорії оптико-електронних приладів. Чисельні методи застосовувались для математичного моделювання флуоресцентного сигналу від біотканини, оптимізації волоконно-оптичного інструменту. Експериментальні методи були використані при дослідженнях оптичних властивостей вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав, при вимірюванні фотометричних характеристик однокластерних світлодіодних випромінювачів, для розробки функціональних модулів НВОС та створення на їх основі систем клінічної медицини різного цільового призначення, при приймальних технічних та клінічних випробуваннях системи флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань (СФДОЗ).

Наукова новизна одержаних результатів полягає у наступному:

1. Вдосконалено структурно-функціональну організацію оптико-електронного тракту НВОС для МІКМ на основі врахування подвійної ролі його біологічної складової, що дозволило виділити базові функціональні елементи, які найбільш суттєво впливають на ефективність НВОС та потребують моделювання процесів перетворення оптичного сигналу в них.
2. Розроблено класифікацію незображуючих волоконно-оптичних систем для МІКМ, яка узагальнює особливості їх структурно-функціональної організації, та класифікацію волоконно-оптичного інструменту, що дозволило здійснювати обґрунтований вибір початкового схемного рішення для його технічної реалізації з урахуванням цільової задачі.

3. Розроблено на основі дифузної теорії переносу випромінювання оригінальну математичну модель розповсюдження оптичного випромінювання в біотканинах та отримано для неї нові аналітичні залежності, що дозволило в порівнянні з методом Монте-Карло суттєво спростити визначення розподілу щільності потоку випромінювання всередині біотканини та інтенсивності флуоресцентного сигналу від неї для планування хірургічного втручання, терапевтичних та діагностичних процедур.
4. Вдосконалено метод флуоресцентної діагностики морфологічних змін в біотканинах за рахунок використання першого вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав, що дозволило запровадити нові кількісні діагностичні критерії та підвищити інформативність попередньої диференціації клінічних результатів в гастроентерології та гінекології за рахунок їх представлення у вигляді двовимірних діаграм.
5. Розроблено з застосуванням перетворюючих операторів елементів оптико-електронного тракту кількісні показники для оцінювання ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем та їх обчислення методом рейтрейсингу з використанням спеціалізованого програмного забезпечення, що дозволило об'єктивізувати вибір їх технічної реалізації та визначити шляхи для подальшої оптимізації.
6. Вперше розроблено математичні моделі нового волоконно-оптичного інструмента для МІКМ контактної та безконтактної дії, що дозволило здійснити їх цілеспрямовану побудову та підвищити ефективність в порівнянні з існуючими аналогами.

Практична цінність отриманих результатів. Результати дисертаційного дослідження становлять наукову основу для розробки, технічної реалізації та впровадження у виробництво і клінічну практику сучасних медичних технологій мінімально інвазивної діагностики та лікування найпоширеніших захворювань з використанням незображуючих волоконно-оптичних систем. Практична цінність отриманих результатів полягає у наступному:

1. Розроблено та запатентовано новітні способи флуоресцентної діагностики та фотодинамічної терапії з застосуванням першого вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав, що підтверджується 5 патентами України.
2. Розроблено інженерну методику розрахунку розподілу щільності потоку випромінювання всередині біотканини на основі запропонованої математичної моделі, що дозволяє в клінічних умовах здійснювати планування хірургічного втручання або терапевтичного впливу.
3. Розроблено оригінальні технічні рішення волоконно-оптичного інструменту НВОС та запропоновано шляхи його оптимізації, зокрема для:
 - хірургії (ВОІ контактної дії Taper-M), що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності енергетичного каналу в 1.2–1.7 разів;
 - реканалізації та термотерапії (ВОІ безконтактної дії SteadyBeam), що дозволило підвищити коефіцієнт ефективної дистанційної щільності потоку випромінювання в порівнянні з промисловими зразками в 1.2–20.0 разів (на відстані 5–50 мм);

- флуоресцентної діагностики, що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності результуючого інформаційного сигналу для багатоволоконних схем ВОІ контактної дії в 1.2–4.6 разів (**Ba+TT**-схема) та в 1.5–2.4 рази (**Ab+TT**-схема);
 - фотодинамічної терапії (Photocone), що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності енергетичного каналу в 1.8–3.3 рази;
 - лабораторних абсорбційних досліджень, що дозволило оптимізувати ВОІ за коефіцієнтом оптичної ефективності результуючого інформаційного сигналу як для стандартної фіксованої робочої відстані 10 мм, так і для змінної в діапазоні 0–20 мм робочої відстані.
4. Розроблено та реалізовано в дослідних зразках базові функціональні модулі НВОС для МІКМ, а саме: джерела випромінювання на світловипромінюючих діодах для флуоресцентної діагностики (MultiLED CBM-470-6), мультиспектральної діагностики та спектроскопії пружного розсіяння (SpectraLED), фотодинамічної терапії (SaddLED CBM-90 та CBM-150); волоконно-оптичний спектрометр БИОСКОП двох модифікацій з програмним забезпеченням БИОСОФТ.
 5. Розроблено, виготовлено, досліджено в лабораторних та клінічних умовах дослідні зразки незображуючих волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини:
 - системи флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань другого та третього покоління (СФД.М6-1С.1 та СФД.М6-1С.2 відповідно);
 - системи флуоресцентної діагностики для гінекології другого покоління (СФДГ-2);
 - двох модифікацій однокластерного світлодіодного випромінювача для фотодинамічної терапії (СВиФТ-90, СВиФТ-150).
 6. Внесено до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення Систему флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань СФД.М6-1С.2, ТУ У 26.6-02070921-001:2015 (Свідоцтво про державну реєстрацію №14778/2015 від 12.06.2015 р.), яка дозволена для застосування на території України. Установча серія системи (4 екз.) знаходиться в процесі виробництва на ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”.

Основні наукові результати дисертаційної роботи впроваджено в таких організаціях:

1. Публічне акціонерне товариство Науково-виробничий центр “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” (Київ) при структурно-функціональній організації, патентуванні, розробці та виготовленні незображуючих волоконно-оптичних систем для клінічної флуоресцентної діагностики та фотодинамічної терапії, а саме дослідного зразка системи флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань СФД.М6-1С.2 (ТУ У 26.6-02070921-001:2015), її державній реєстрації (Свідоцтво про державну реєстрацію №14778/2015 від 12.06.2015 р.) та чотирьох дослідних зразків світлодіодних випромінювачів для фотодинамічної терапії: СВиФТ-90 та СВиФТ-150, що підтверджується актом впровадження №21/2-1953 від 29.07.2015 р.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця при виготовленні та клінічних дослідженнях систем флуоресцентної діагностики СФДЛ-О, СФД.М6-О, що базуються на нових способах флуоресцентної діагностики з використанням вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав та запропонованих кількісних критеріях диференційної діагностики; при виготовленні та передачі в 2005 р. для клінічних досліджень «Системи флуоресцентної діагностики диспластичних змін та пухлинних уражень товстої кишки» (СФД.М6-1С.1); при проведенні клінічних випробувань для державної реєстрації дослідного зразка системи флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань СФД.М6-1С.2, що підтверджується актом впровадження від 06.04.2015 р.
3. Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України при виготовленні та клінічних дослідженнях систем флуоресцентної діагностики СФДЛ, СФДЛ-О, СФД.М6-О, що базуються на нових способах флуоресцентної діагностики з використанням вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав та запропонованому критерію діагностичного контрасту; при проведенні клінічних випробувань для державної реєстрації дослідного зразка системи флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань СФД.М6-1С.2, що підтверджується актом впровадження від 13.04.2015 р.

Отримані результати також знайшли застосування в учбовому процесі на кафедрі оптичних та оптико-електронних приладів Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» в лекційному курсі «Медичні оптико-електронні прилади».

Особистий внесок здобувача.

Усі положення, що виносяться на захист, отримано особисто здобувачем. Здобувачем запропоновано та науково обгрунтовано шляхи та засоби підвищення ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем для МІКМ, а саме: розроблено узагальнені принципи побудови оптико-електронного тракту НВОС для клінічної медицини на базі вдосконалення їх структурно-функціональної організації та запропонованих узагальнених класифікацій [2, 8, 9, 17, 19]; розроблено оригінальну математичну модель розповсюдження оптичного випромінювання в біотканинах та отримані для неї нові аналітичні залежності [10, 11, 15, 21]; досліджено властивості першого вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав [4, 16, 32, 33], що дозволило розробити нові діагностичні критерії та запатентувати нові способи клінічної діагностики [24–28, 85]; розроблено кількісні показники для оцінювання ефективності функціональних елементів оптико-електронного тракту НВОС [18, 38, 42, 43] та запропоновано їх обчислення методом рейтрейсінгу з використанням спеціалізованого програмного забезпечення для моделювання і оптимізації оригінального волоконно-оптичного інструменту для МІКМ [3, 6, 14, 23, 29, 31, 34, 35, 37, 39]; технічно реалізовано та експериментально досліджено базові функціональні модулі НВОС для МІКМ [1, 5, 7, 20, 41, 67, 68, 82]; створено та експериментально досліджено дослідні зразки НВОС [12, 13, 16, 22, 81]; досліджено клінічні аспекти застосування системи

флуоресцентної діагностики з використанням вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав та НВОС для термотерапії та фотодинамічної терапії [30, 36, 40, 50, 51, 64, 69, 83–86].

В усіх наукових статтях, написаних у співавторстві, здобувач приймав безпосередню участь у постановці задачі, проведенні теоретичних досліджень, розробці оптичної частини НВОС, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків. Особистий внесок здобувача у цих працях визначено у списку опублікованих за темою дисертації робіт в кінці автореферату.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на 35 наукових конференціях, зокрема:

- BIOS Europe: Барселона 1994 р., Лілль 1995 р., Відень 1996 р., Стокгольм 1998 р., Амстердам 2000 р.;
- Photonic West, Сан-Хосе, США: 1996–1998 рр., 2000 р., 2002 р.;
- “Приладобудування: стан та перспективи” (Київ: 2002–2015 рр.);
- “Современные информационные и электронные технологии” (Одеса: 2006 р., 2007 р., 2009–2011 рр.);
- “Применение лазеров в медицине и биологии” (Ялта, 1995 р.; Київ, 1995 р.; Харків, 1999 р.; Ялта, 2012 р.);
- “Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии” (Черкаси, 2013 р.);
- Falk Symposium” (Ганновер 2001 р., Севілья 2007 р., Майнц 2008 р.);
- “Диагностическая и лечебная эндоскопия” (Ялта, 1998 р.);
- “VI Московский конгресс по эндоскопической хирургии” (Москва, 2002 р.).

Крім того, система флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань експонувалася на 2 міжнародних та 2 вітчизняних виставках:

- “Scientific Developments and Technologies of Ukraine” (Ханой, В’єтнам, грудень 2006 р.);
- Hannover Messe-2008 (Ганновер, Німеччина, 21-25 квітня 2008 р.);
- “VII виставка інвестиційних та інноваційних пропозицій промислових та наукових підприємств м. Києва” (березень 2008 р.);
- “Експортні пропозиції підприємств Київської ТПП” (грудень 2009 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 86 робіт, у тому числі: 22 статті в провідних фахових виданнях (16 з них входять до наукометричної бази РИНЦ); отримано 2 патенти України на винахід, 1 деклараційний патент України на винахід, 3 патенти України на корисну модель; 54 тези доповідей на міжнародних та вітчизняних науково-технічних конференціях, 4 статті в інших виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел та 7 додатків. Повний обсяг роботи складає 336 сторінок, з обсягом основного тексту 246 сторінок.

Дисертація містить 111 рисунків, 20 таблиць, список використаних джерел із 239 найменувань на 27 сторінках і 7 додатків на 40 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету і задачі досліджень, визначено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів, наведені дані щодо їх апробації, публікацій та впровадження.

В розділі 1 розглядаються клінічні та технічні аспекти застосування незображуючих волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини. Відмічено, що до переваг застосування НВОС в системах МІКМ можна віднести можливість забезпечення неінвазивного транспортування оптичного випромінювання до внутрішніх органів людини через природні порожнини та мінімальні отвори, отримані хірургічним шляхом; формування на поверхні біотканини або в її глибині щільності потоку випромінювання, достатньої для досягнення діагностичного або лікувального ефекту.

В розділі виконано аналіз апаратури та технічних засобів медичного призначення з застосуванням НВОС, розглянуто особливості їх технічної реалізації в залежності від конкретного медичного призначення, що дозволило визначити коло функціональних елементів НВОС клінічного застосування, які безпосередньо впливають на формування цільового впливу на біотканини або інформаційного сигналу від них. Також виконано оглядовий аналіз оптичних характеристик нормальних та морфологічно змінених біотканин (БТ) організму людини, який підтвердив необхідність застосування фотосенсибілізаторів для більш ефективного диференціювання стану біотканин щодо наявності можливих патологій методом індукованої флуоресцентної діагностики та їх лікування за методом фотодинамічної терапії.

Здійснено оглядовий аналіз існуючих математичних моделей розповсюдження оптичного випромінювання в біотканинах та відзначено переважне застосування симуляції за методом Монте-Карло (ММК) для вирішення широкого кола задач моделювання взаємодії оптичного випромінювання з біотканинами, що дає певну підставу розглядати цей метод в якості “золотого стандарту” моделювання. Але аналіз також підтвердив актуальність розроблення альтернативних ММК більш простих математичних моделей для планування хірургічного втручання, терапевтичних та діагностичних процедур.

В розділі також розглянуто існуючі критерії оцінювання клінічної ефективності систем МІКМ та відзначено їх переважно якісний і статистичний характер, що робить неможливим їх застосування для порівняльного оцінювання ефективності варіантів апаратних реалізацій систем клінічної медицини, особливо на початкових стадіях їх створення. Відмічено необхідність розробки кількісних показників для оцінювання очікуваної ефективності технічної реалізації базових функціональних модулів НВОС та методів їх оперативного обчислення, що дозволить об'єктивізувати вибір їх початкових схемних рішень та визначити можливі шляхи оптимізації. Розглянуто фактори, що обмежують клінічну ефективність систем МІКМ, і мають враховуватись при побудові незображуючих волоконно-оптичних систем.

Проведений в розділі аналіз дозволив визначити мету дослідження, спрямовану на підвищення ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем для клінічної медицини, та перелік задач теоретичної та практичної спрямованості для її досягнення (рис. 1).

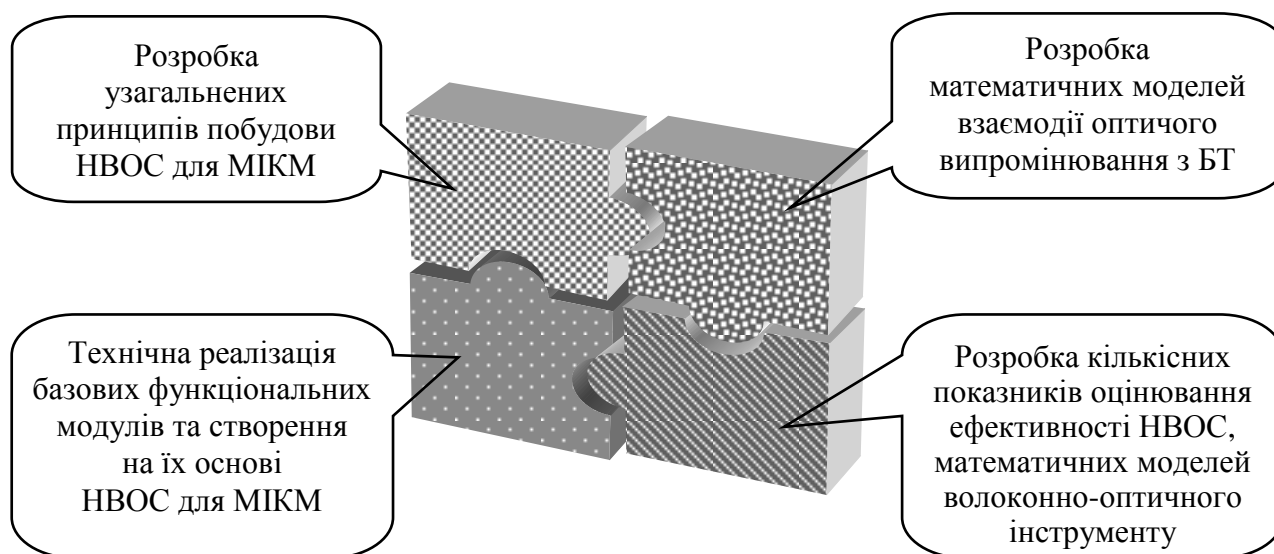


Рис. 1. Головні напрямки вирішення задачі дослідження

Визначені задачі дослідження є взаємопов'язаними та потребують комплексного вирішення. При цьому, перші три задачі складають теоретичний базис для підвищення ефективності НВОС, спираючись на який можна здійснювати технічну реалізацію як окремих функціональних модулів, так і створення на їх основі НВОС різного клінічного застосування.

Розділ 2 присвячено розробці узагальнених принципів структурно-функціональної організації НВОС, спрямованих на визначення ключових його елементів та модулів, технічні рішення та характеристики яких безпосередньо визначають пов'язані з ними процеси перетворення оптичного сигналу, а також напряму впливають на кінцеву ефективність НВОС.

Для оцінювання загального обсягу та послідовності робіт для досягнення кінцевої мети дослідження було запропоновано графову модель процесу створення НВОС для МІКМ, що включає п'ять рівнів розробки: пошуковий, теоретичний, прикладний, технічний та промисловий. У відповідності до графової моделі виконаний в першому розділі дослідження аналіз апаратури та технічних засобів МІКМ є вихідним базисом для досліджень у трьох напрямках, що визначають узагальнені принципи побудови НВОС, а саме: структурному, модельному та класифікаційному.

В розділі було запропоновано структурну модель узагальненої НВОС для МІКМ, яка організаційно складається з двох каналів: енергетичного та інформаційного (рис. 2). Призначенням енергетичного каналу є формування на поверхні або на певній глибині біотканини розподілу енергії випромінювання, достатньої для отримання бажаного хірургічного або терапевтичного ефекту. Інформаційний канал призначений для збирання з поверхні або глибини біотканини інформаційного оптичного сигналу щодо фізичного стану або

оптичних властивостях досліджуваного біооб'єкту з наступним транспортуванням його на вхід оптико-електронного реєструючого приладу, що здійснює аналіз сигналу за певними кількісними або якісними ознаками.

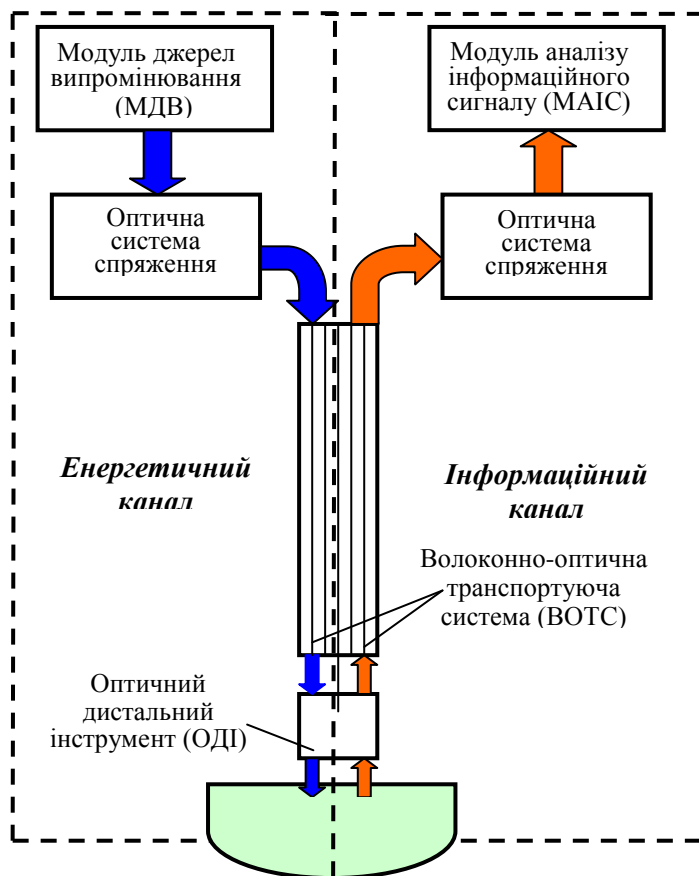


Рис. 2. Структурна модель узагальненої НВОС

Запропонована структурна модель відрізняється від відомих врахуванням подвійної ролі їх біологічної складової, яка організаційно входить до обох каналів: або в якості об'єкту цільової дії, або в якості середовища, що приймає участь в формуванні інформаційного оптичного сигналу.

В структурі НВОС виділено три базові функціональні модулі, що визначають технічні можливості та характер застосування НВОС: модуль джерел випромінювання (МДВ), модуль аналізу інформаційного сигналу (МАІС) і волоконно-оптичний інструмент (ВОІ), що включає волоконно-оптичну транспортуючу систему (ВОТС) зі спряженням з нею оптичним дистальним інструментом (ОДІ).

Було запропоновано узагальнений алгоритм процесу реалізації НВОС для МІКМ, що організаційно поділяється на два блоки: блок фізичної взаємодії оптичного випромінювання з біотканиною та апаратний блок. Визначено, що ключовими його структурними елементами є моделювання процесів взаємодії оптичного випромінювання з БТ (блок фізичної взаємодії) та моделювання волоконно-оптичного інструменту (апаратний блок), що визначають особливості технічної реалізації НВОС і впливають на його результуючу ефективність.

На підставі проведеного морфологічного аналізу було розроблено узагальнену класифікацію незображуючих волоконно-оптичних систем (ASSIGNMENT) для МІКМ (рис. 3), що дозволило за десятьма класифікаційними ознаками визначити та систематизувати особливості структурно-функціональної організації НВОС в залежності від їх клінічного призначення.

Класифікаційні ознаки об'єднано в чотири функціональні групи, що характеризують галузь застосування НВОС та його базові функціональні модулі: модуль джерел випромінювання, волоконно-оптичний інструмент та модуль аналізу інформаційного сигналу, відповідно. В свою чергу в кожній з ознак можна виділити декілька (від 3 до 6) підознак, які характеризують конкретні діапазони застосування або варіанти технічної реалізації елементів НВОС.

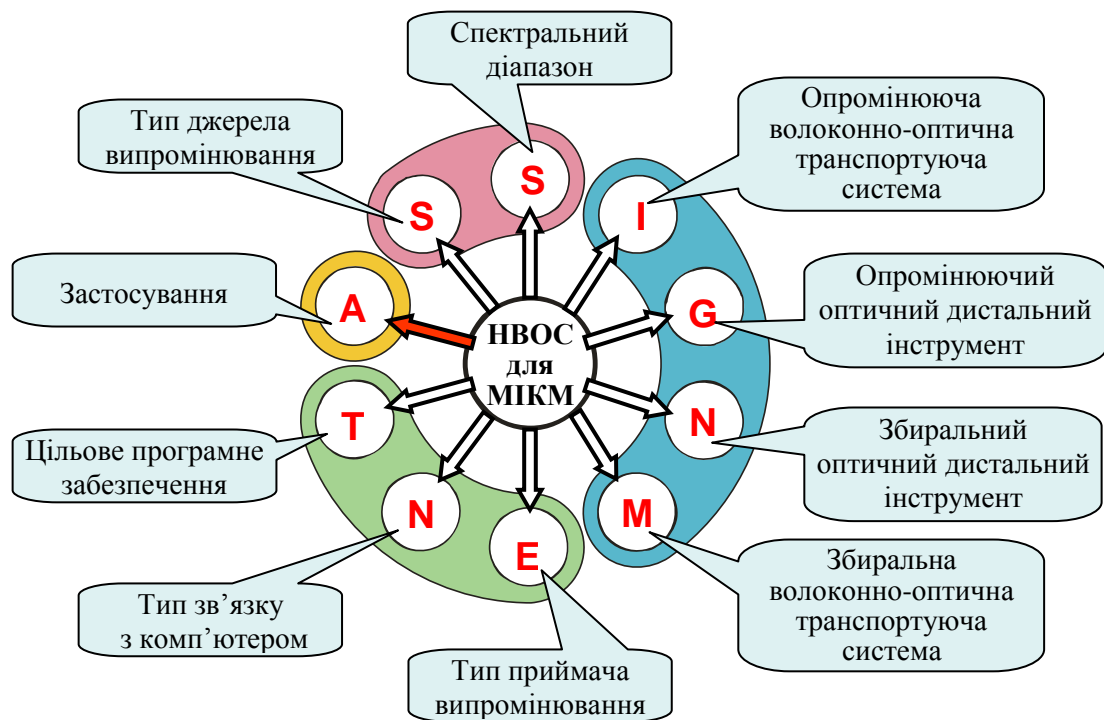


Рис. 3. Мнемосхема узагальненої класифікації ASSIGNMENT HBOC для МІКМ

Також розроблено формалізовану класифікацію волоконно-оптичного інструменту BASENODE. Запропоновано та представлено у вигляді таблиць класифікаційні підознаки для волоконно-оптичних транспортуючих систем та для оптичного дистального інструменту, що дозволило систематизувати існуючі та перспективні технічні реалізації волоконно-оптичного інструменту.

Запропоновані узагальнені класифікації HBOC (ASSIGNMENT) та волоконно-оптичного інструменту (BASENODE) є відкритими для розширення і доповнення за рахунок перспективних технічних іновацій та дозволяють об'єктивізувати вибір початкового рішення для їх технічної реалізації.

Розділ 3 присвячено розробці математичної моделі біологічної складової оптико-електронного тракту HBOC, а саме альтернативних методу Монте-Карло математичних моделей розповсюдження в біотканині оптичного випромінювання, що продукується незображуючою волоконно-оптичною системою, та формування інформаційного сигналу флуоресценції від неї.

Моделювання процесу взаємодії оптичного випромінювання з біотканинами для потреб клінічної медицини розглядається як двоетапний процес перетворення потоку випромінювання, що падає на поверхню біотканини, в об'ємний розподіл всередині шару БТ за рахунок її поглинальних (μ_a) та розсіювальних (μ_s) властивостей з наступною трансформацією у результуючий фізичний процес (фототермічний, фотохімічний або оптичний). Для аналітичного опису об'ємного розподілу оптичного випромінювання всередині біотканини розроблено оригінальну “трьохімпульсну” математичну модель, яка базується на дифузній теорії переносу випромінювання та описує розповсюдження оптичного випромінювання в біотканині (рис. 4), для випадку падіння широкого колімованого потоку випромінювання на “напівнескінченний” шар однорідної БТ.

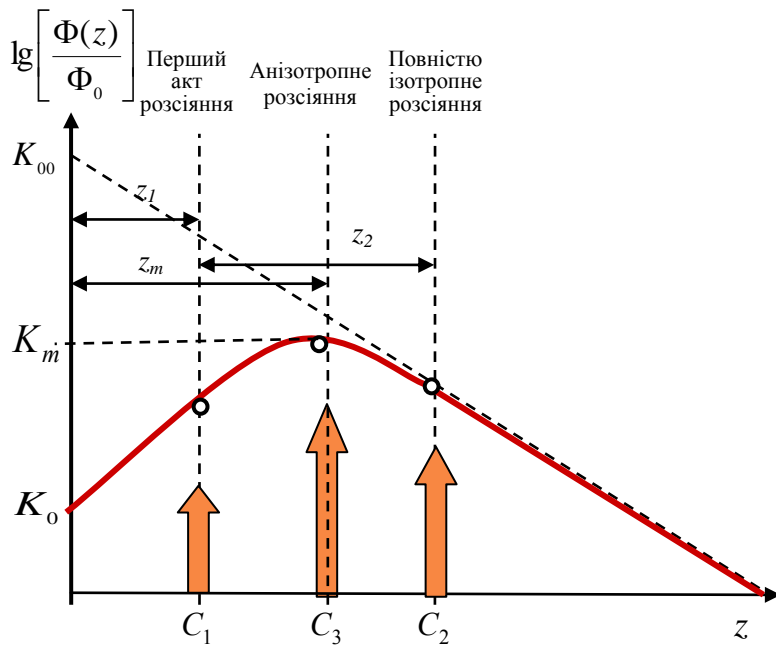


Рис. 4. Параметри “трьохімпульсної” моделі

$$\frac{\Phi(z)}{\Phi_0} = C_1 e^{-\mu_{\text{eff}}|z-z_1|} + C_2 e^{-\mu_{\text{eff}}|z-z_0|} + C_3 e^{-\mu_{\text{eff}}|z-z_m|}, \quad (1)$$

де $z_1, z_m, z_0 = (z_1 + z_2)$ – специфічні відстані від поверхні БТ, що відповідають різним механізмам розсіяння оптичного випромінювання (перший акт розсіяння, анізотропне розсіяння та повністю ізотропне розсіяння); μ_{eff} – ефективний коефіцієнт ослаблення випромінювання в біотканині: $\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a[\mu_a + \mu_s(1-g)]}$; C_1, C_2, C_3 – коефіцієнти базового рівняння.

Для визначення коефіцієнтів C_1, C_2, C_3 було запропоновано систему трьох рівнянь, що характеризують граничні умови розповсюдження оптичного випромінювання в біотканині:

$$\begin{cases} \Phi(0)/\Phi_0 = K_0 = C_1 e^{-\mu_{\text{eff}}z_1} + C_2 e^{-\mu_{\text{eff}}z_0} + C_3 e^{-\mu_{\text{eff}}z_m} & \text{при } z = 0 \\ K_{00} e^{-\mu_{\text{eff}}z_0} = C_1 e^{-\mu_{\text{eff}}z_2} + C_2 + C_3 e^{-\mu_{\text{eff}}(z_0-z_m)} & , \text{ при } z = z_0 \\ K_m = C_1 e^{-\mu_{\text{eff}}(z_m-z_1)} + C_2 e^{-\mu_{\text{eff}}(z_0-z_m)} + C_3 & \text{при } z = z_m \end{cases} \quad (2)$$

де $\Phi(0)$ – результуюча щільність потоку випромінювання на поверхні БТ ($z = 0$); K_0 – параметр збільшення щільності потоку випромінювання на поверхні БТ за рахунок зворотного розсіяння випромінювання; K_{00} – параметр збільшення ефективної глибини проникнення $\delta_{\text{eff}} = 1/\mu_{\text{eff}}$ випромінювання в біотканину.

$$K_m = \frac{K_{00}[1 + e^{-\mu_{\text{eff}}(z_1+z_2)}] + K_0}{3} \quad (3),$$

$$z_m = \frac{K_{00} e^{-\mu_{\text{eff}}(z_1+z_2)}(z_1 + z_2)}{K_0 + K_{00} e^{-\mu_{\text{eff}}(z_1+z_2)}} \quad (4)$$

В результаті розв’язання системи рівнянь (2) були отримані аналітичні вирази для коефіцієнтів базового рівняння (1) “трьохімпульсної” моделі:

Це дозволило отримати простий аналітичний вираз базового рівняння для запропонованої моделі (1), що описує осьовий розподіл щільності потоку випромінювання $\Phi(z)$, який формується на глибині z в біотканині за рахунок прямого та зворотного розсіяного потоків випромінювання, по відношенню до щільності потоку випромінювання Φ_0 , що падає на її поверхню:

$$C_1 = \frac{[K_0 - K_m e^{-\mu_{\text{eff}} z_m}] \cdot e^{\mu_{\text{eff}} z_1}}{[1 - e^{-2\mu_{\text{eff}}(z_m - z_1)}]} \quad (5),$$

$$C_2 = \frac{[K_{00} - K_m e^{\mu_{\text{eff}} z_m}] \cdot e^{-\mu_{\text{eff}} z_0}}{[1 - e^{-2\mu_{\text{eff}}(z_0 - z_m)}]} \quad (6)$$

$$C_3 = \frac{K_m(1 - e^{-2\mu_{\text{eff}} z_2})}{[1 - e^{-2\mu_{\text{eff}}(z_m - z_1)}][1 - e^{-2\mu_{\text{eff}}(z_0 - z_m)}]} - \frac{K_0 e^{-\mu_{\text{eff}}(z_m - 2z_1)}}{[1 - e^{-2\mu_{\text{eff}}(z_m - z_1)}]} - \frac{K_{00} e^{-\mu_{\text{eff}}(2z_0 - z_m)}}{[1 - e^{-2\mu_{\text{eff}}(z_0 - z_m)}]}. \quad (7)$$

З метою наближення запропонованої моделі до реальних клінічних ситуацій застосування НВОС було виконано перехід від випадку падіння на поверхню біотканини широкого колімованого потоку ($d_{\Pi} \geq 6\delta_{\text{eff}}$) до випадку падіння колімованого потоку кінцевого діаметру d_{Π} . Перехід виконувався з використанням коефіцієнту перерахунку $K^d = (\mu_{\text{eff}}^d / \mu_{\text{eff}})$, що визначався за графіком лінійної регресії для конкретних відношень ($d_{\Pi} / 6\delta_{\text{eff}}$). Було виконано порівняння загально відомих результатів розповсюдження оптичного випромінювання в біотканинах, отриманих методом симуляції ММК, з результатами розрахунку співвідношення $\Phi(z)/\Phi_0$, отриманими рішенням базового рівняння (1) для ідентичних параметрів біотканини μ_a, μ_s, g (рис. 5).

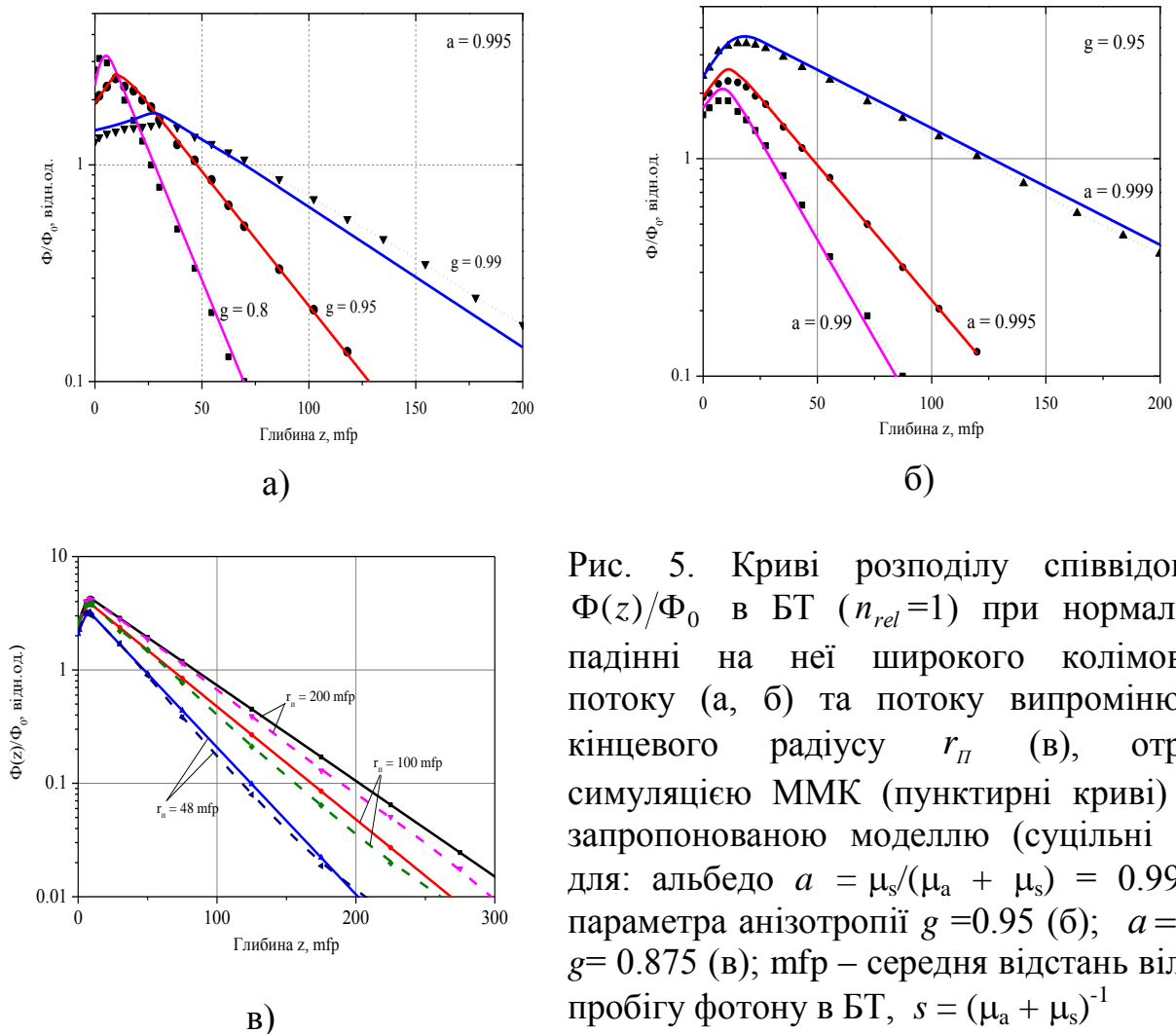


Рис. 5. Криві розподілу співвідношення $\Phi(z)/\Phi_0$ в БТ ($n_{\text{rel}}=1$) при нормальному падінні на неї широкого колімованого потоку (а, б) та потоку випромінювання кінцевого радіусу r_{Π} (в), отримані симуляцією ММК (пунктирні криві) та за запропонованою моделлю (суцільні криві) для: альбедо $a = \mu_s/(\mu_a + \mu_s) = 0.995$ (а); параметра анізотропії $g=0.95$ (б); $a=0.999$, $g= 0.875$ (в); mfp – середня відстань вільного пробігу фотону в БТ, $s = (\mu_a + \mu_s)^{-1}$

При цьому, незбіг результатів моделювання розподілу щільності потоку випромінювання в біотканині за запропонованою моделлю та методом Монте-Карло: не перевищує 15% для параметрів анізотропії $g = 0.8\text{--}0.95$ та для альбеда $a = 0.99\text{--}0.999$ (рис. 5 а, б); не перевищує 8% для усіх радіусів пучка $r_{\text{л}}$ в діапазоні глибин $z < 2\delta_{\text{eff}}$ ($z = 100\text{mfr}$), а для $r_{\text{л}} = 48\text{ mfr}$ не перевищує 10% в усьому діапазоні глибин до $z = 200\text{mfr}$ (рис. 5 в; mfr – середня відстань вільного пробігу фотону). Отримані результати корелюються з середньоквадратичною похибкою моделювання (в межах 15%) між ММК та розрахунками, виконаними з використанням інших аналітичних моделей, що підтверджує можливість використання запропонованої “трюхімпульсної” моделі в інженерних розрахунках при плануванні клінічних лікувальних процедур з використанням незображуючих волоконно-оптичних систем.

Для математичної моделі інформаційного сигналу флуоресценції від біотканини, що накопичила фотосенсибілізатор:

$$F_T^{\Phi C}(\lambda_x, \lambda_m^{\Phi C}) = P_0(\lambda_x) \cdot \mu_a^{\Phi C}(\lambda_x) \cdot \gamma_{\Phi C}(\lambda_m^{\Phi C}) \cdot \int_0^{\infty} TF_{in}(\lambda_x^{\Phi C}, z) \cdot TF_{out}(\lambda_m^{\Phi C}, z) \cdot dz, \quad (8)$$

де $P_0(\lambda_x)$ – потужність випромінювання збудження на поверхні біотканини; $\lambda_m^{\Phi C}, \gamma_{\Phi C}(\lambda_m^{\Phi C}), \mu_a^{\Phi C}(\lambda_x)$ – довжина хвилі максимуму випромінювання індукованої флуоресценції, квантовий вихід флуоресценції на цій довжині хвилі та коефіцієнт поглинання фотосенсибілізатору на довжині хвилі збудження флуоресценції, відповідно; $TF_{in}(\lambda_x, z)$ та $TF_{out}(\lambda_m, z)$ – залежні від глибини z передавальні функції біотканини для випромінювання збудження та флуоресценції, на базі запропонованої моделі було отримано оригінальні аналітичні залежності для підінтегрального виразу для випадків падіння на однорідну біотканину широкого колімованого потоку випромінювання ($d_{\text{л}} \geq 6\delta_{\text{eff}}$):

$$\begin{aligned} & \int_0^{\infty} TF_{in}(\lambda_x, z) \cdot TF_{out}(\lambda_m^{\Phi C}, z) dz = \\ & = C_1 \cdot \left\{ \frac{e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})z_1} - e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_x)z_1}}{[\mu_{\text{eff}}(\lambda_x) - \mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})]} + \frac{e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})z_1}}{[\mu_{\text{eff}}(\lambda_x) + \mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})]} \right\} + \\ & + C_2 \cdot \left\{ \frac{e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})z_0} - e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_x)z_0}}{[\mu_{\text{eff}}^T(\lambda_x) - \mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})]} + \frac{e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})z_0}}{[\mu_{\text{eff}}(\lambda_x) + \mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})]} \right\} + \\ & + C_3 \cdot \left\{ \frac{e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})z_m} - e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_x)z_m}}{[\mu_{\text{eff}}(\lambda_x) - \mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})]} + \frac{e^{-\mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})z_m}}{[\mu_{\text{eff}}(\lambda_x) + \mu_{\text{eff}}(\lambda_m^{\Phi C})]} \right\}. \end{aligned} \quad (9)$$

та потоку випромінювання кінцевого діаметру $d_{\text{л}}$:

$$\begin{aligned}
& \int_0^{\infty} TF_{in}(\lambda_x, z) \cdot TF_{out}(\lambda_m, z) \cdot dz = \frac{1}{4\pi \cdot E_{max}^0(\lambda_m)} \times \\
& \times \int_0^{\infty} \left[C_1^d \cdot e^{-\mu_{eff}^d(\lambda_x)|z-z_1|} + C_2^d \cdot e^{-\mu_{eff}^d(\lambda_x)|z-z_0|} + C_3^d \cdot e^{-\mu_{eff}^d(\lambda_x)|z-z_m|} \right] \times \\
& \times \left[\frac{e^{-\mu_{eff}(\lambda_m)(z+z_0)}}{z+z_0} \left(\mu_{eff}(\lambda_m) + \frac{1}{z+z_0} \right) - \frac{e^{-\mu_{eff}(\lambda_m)(z+z_0+2z_b)}}{z+z_0+2z_b} \left(\mu_{eff}(\lambda_m) + \frac{1}{z+z_0+2z_b} \right) \right] \cdot dz
\end{aligned} \quad (10)$$

де $E_{max}^0(\lambda_m)$ – функція витікання для випадку флуоресценції поверхневого шару біотканини ($z=0$), що є константою для даного типу біотканини; $z_b = 2k_n \cdot D$ – відстань від поверхні біотканини до екстрапольованої границі, для якої справедливим є $\Phi(\rho, z) = 0$; $D = [3 \cdot (\mu_a + \mu'_s)]^{-1}$ – дифузний коефіцієнт.

Отриманий вираз (10) дозволяє аналітично визначити інтенсивність випромінювання флуоресценції $F^0(\lambda_x, \lambda_m)$, що витікає через поверхню шару біотканини, в осьовому напрямку, зворотному до напрямку розповсюдження випромінювання збудження флуоресценції кінцевого діаметру ($d_{\Pi} < 6\delta_{eff}$).

З урахуванням експериментально підтвердженої апроксимації профілю флуоресцентного свічення на поверхні біотканини гаусоїдою, а також взаємного розташування, геометрії та оптичних характеристик випромінюючого та приймального каналів волоконно-оптичного інструменту (рис. 6) запропоновано математичну модель флуоресцентного сигналу в приймальному каналі НВОС:

$$F_{inf}^0(\lambda_m, r) = \int_{r_1}^{r_2} F^0(\lambda_m, r) \cdot D_{EF}^0(r) \cdot dr = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot F^0(\lambda_x, \lambda_m) \cdot \int_{r_1}^{r_2} D_{EF}^0(r) \cdot e^{-\frac{r^2}{2}} \cdot dr, \quad (11)$$

де $D_{EF}^0(r) = \Omega_{ff}(r) \cos \theta_{ff}(r) / \pi$ – ефективність збирання інформаційного сигналу флуоресценції з поверхні БТ; $\Omega_{ff}(r)$ – тілесний кут, обмежений діаметром $2R_{ff}$ приймального каналу ВОІ; $\theta_{ff}(r)$ – напрямок розповсюдження випромінювання флуоресценції.

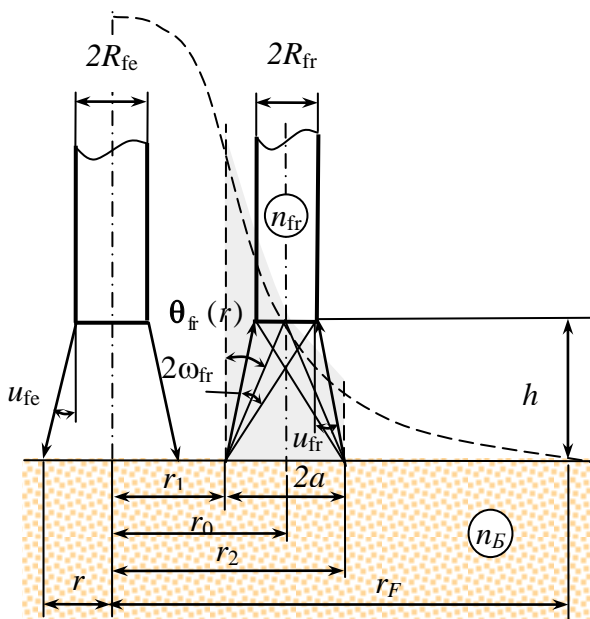


Рис. 6. Збирання інформаційного сигналу

Інтеграл в формулі (11) не має точного аналітичного рішення. Для його обчислення рекомендовано застосовувати спеціалізоване програмне забезпечення (ПЗ) розрахунку ходу променів методом рейтрейсінгу. Отримані аналітичні залежності дозволяють за розрахунковими значеннями інтенсивності флуоресцентного сигналу в приймальному каналі НВОС здійснювати оцінювання та порівняння ефективності конкуруючих варіантів технічної реалізації ВОІ.

Розділ 4 присвячено розробці шляхів та засобів оцінювання клінічної ефективності НВОС, спрямованих на підвищення результативності та інформативності клінічної діагностики, а також розробці кількісних показників для оцінювання ефективності технічної реалізації НВОС.

Подальшого розвитку та вдосконалення отримав метод флуоресцентної діагностики морфологічних змін в біотканинах за рахунок використання першого вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав (ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ”). На підставі лабораторних та клінічних досліджень фармакокінетичних та оптичних властивостей Гіперфлава було запатентовано спосіб ранньої діагностики органів травлення, що базується на відмінностях спектрів флуоресценції нормальних та патологічно змінених біотканин, що вибірково накопичили фотосенсибілізатор (рис. 7). Для підвищення інформативності результатів діагностики запропоновано в якості кількісного критерію коефіцієнт діагностичного контрасту $\Delta = (I_{\Gamma} - I_A) / (I_{\Gamma} + I_A)$, де I_{Γ} і I_A – інтенсивності флуоресцентного сигналу, отримані з ділянки ймовірної локалізації злоякісного новоутворення та від нормальної біотканини, відповідно. За знаком коефіцієнту діагностичного контрасту здійснюється попередня диференціація досліджуваних біотканин (рис. 8).

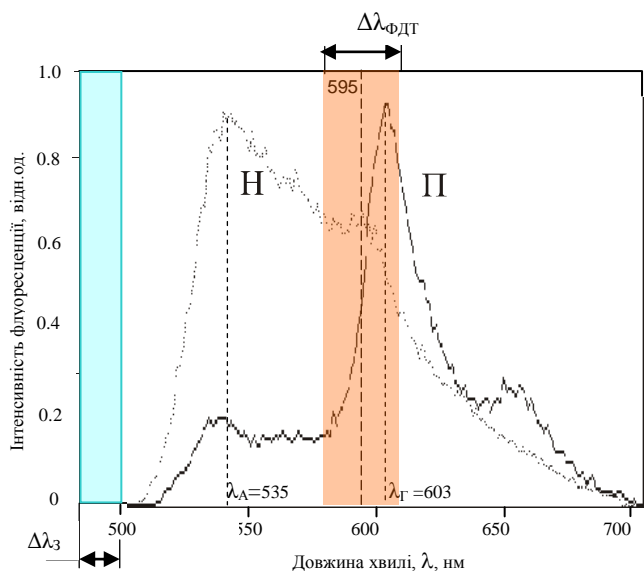


Рис. 7. Оптичні властивості Гіперфлава:
 $\Delta\lambda_3$ – діапазон збудження флуоресценції;
 $\Delta\lambda_{\text{ФДГ}}$ – діапазон активації ФДТ

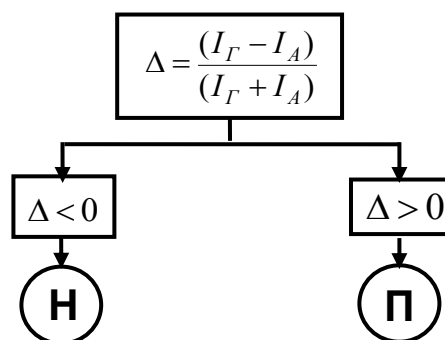


Рис.8. Алгоритм застосування діагностичного критерію Δ :
 Н – нормальна біотканина; П – біотканина з підозрою на патологію

На базі клінічних досліджень *in vivo* спектрів автофлуоресценції морфологічних змінених ділянок епітелію шийки матки було запропоновано спосіб диференційної діагностики для гінекології та кількісні діагностичні коефіцієнти $K_{1\Gamma} = I_0 / I_i$ і $K_{2\Gamma} = I_i(600) / I_i$, де I_0 – інтенсивність спектру автофлуоресценції від нормального епітелію на довжині хвилі максимуму (535 ± 3 нм), I_i та $I_i(600)$ – інтенсивності спектрів автофлуоресценції ділянок з підозрою на морфологічні змінення на довжинах хвиль 535 нм та 600 нм, відповідно. При цьому морфологічно змінені ділянки епітелію демонструють збільшення коефіцієнтів $K_{1\Gamma}$ та $K_{2\Gamma}$ в порівнянні з нормальними біотканинами.

З метою підвищення інформативності представлення результатів клінічних досліджень було запропоновано метод попередньої диференціації результатів флуоресцентної діагностики в гастроентерології та гінекології у вигляді двовимірних діаграм (рис. 9) з застосуванням діагностичних коефіцієнтів.

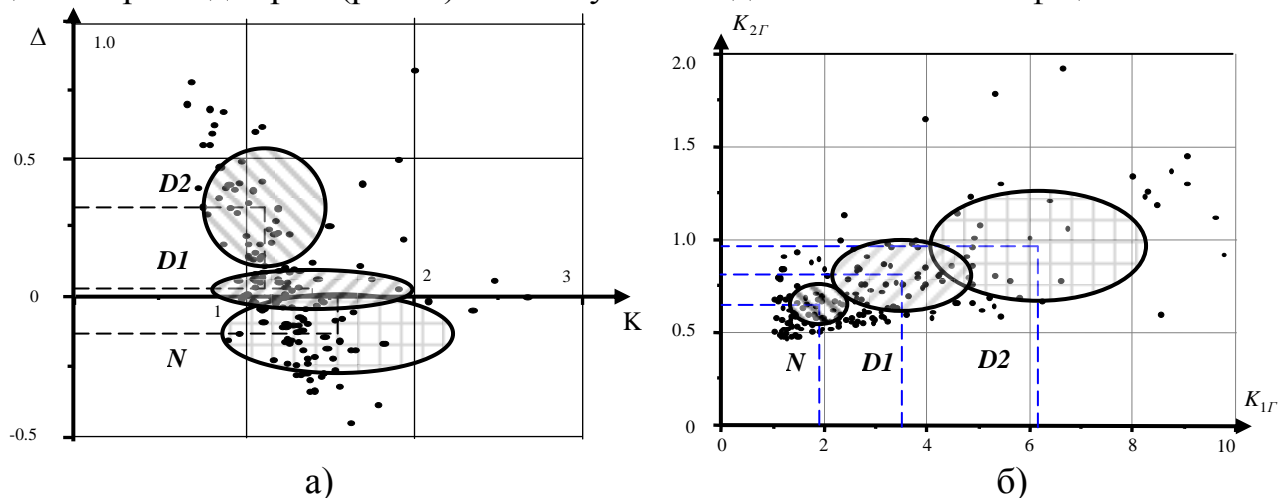


Рис. 9. Попередня диференціація результатів клінічної діагностики в гастроентерології (а) та гінекології (б): *N* – нормальна біотканина, *D1* та *D2* – біотканини з дисплазією першого та другого ступеню, відповідно

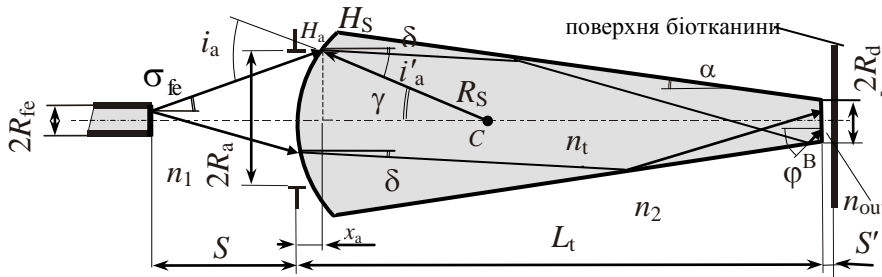
Для оцінювання очікуваної ефективності та об'єктивізації процесу порівняння конкуруючих варіантів технічної реалізації НВОС було запропоновано кількісні показники ефективності, які співвідносяться з перетворюючими операторами енергетичного (P_E) і інформаційного (P_I) каналів НВОС:

1. T_{EF} – коефіцієнт оптичної ефективності енергетичного каналу (ТОЕ – tip optical efficiency): $T_{EF} = P_E$;
2. G_{EF} – коефіцієнт оптичної ефективності збирання інформаційного сигналу (ГЕО – gathering optical efficiency): $G_{EF} = P_I$;
3. S_{EF} – коефіцієнт оптичної ефективності результуючого інформаційного сигналу (СОЕ – sensor optical efficiency): $S_{EF} = P_E \cdot P_I$;
4. M_{EF} – коефіцієнт збільшення щільності потоку випромінювання оптичним дистальним інструментом (МДЕ – power density magnification): $M_{EF} = P_E \cdot (S_{\text{в}} / S_D)$, де $S_{\text{в}}$ та S_D – площі вихідної поверхні БОТС енергетичного каналу та ОДІ, що безпосередньо контактує з БТ, відповідно;
5. $K_{EF}(z)$ – коефіцієнт ефективної дистанційної щільності потоку випромінювання (ПДЕ – distant power density efficiency): $K_{EF}(z) = P_E / S_T(z)$, де $S_T(z)$ – загальна площа опромінюваної ділянки біотканини на відстані z від БОІ.

Запропоновані кількісні показники ефективності з урахуванням можливості їх обчислення рейтрейсінговими методами з використанням спеціалізованого програмного забезпечення можуть бути застосованими при порівняльному оцінюванні конкуруючих варіантів технічної реалізації базових функціональних елементів НВОС та визначені можливих шляхів їх подальшої оптимізації.

Розділ 5 присвячений питанням цілеспрямованого моделювання та можливим шляхам оптимізації волоконно-оптичного інструменту різного клінічного застосування для систем МІКМ.

Вперше розроблено математичну модель та запатентовано новий волоконно-оптичний інструмент Тарег-М контактної дії для лазерної хірургії (рис. 10), яка представляє ВОІ “товстою лінзою” зі сферичною входною та конічною боковою поверхнями (12), що дозволило за рахунок відсутності витікання випромінювання через бокову поверхню ОДІ (13) підвищити коефіцієнт оптичної ефективності



енергетичного каналу в порівнянні з відомими конструкціями “лазерних скальпелів” в 1.2–1.7 разів і забезпечити відсутність ураження БТ, прилеглих до операційної зони.

Рис. 10. Волоконно-оптичний інструмент Тарег-М

$$\begin{cases} L_t/R_{fe} = \frac{n_t}{n_1 \cdot \text{tg} \sigma_{fe}} \cdot \left(\frac{R_a}{R_{fe}} - 1 \right) \\ R_s/R_{fe} = \frac{(n_t - n_1)}{n_1 \cdot \text{tg} \sigma_{fe}} \cdot \left(\frac{R_a}{R_{fe}} - 1 \right) \\ S/R_{fe} = \frac{1}{n_1 \cdot \text{tg} \sigma_{fe}} \cdot \left(\frac{R_a}{R_{fe}} - 1 \right) \end{cases} \quad (12)$$

$$\alpha > \arctg \left[\frac{R_d(L_t - R_s) \pm \sqrt{R_d^2 + L_t^2 - 2R_s L_t}}{L_t(L_t - 2R_s)} \right] \quad (13)$$

де 2α – кут конусності наконечника; $2R_d$, L_t та R_s – дистальний діаметр, довжина та радіус кривини передньої поверхні ОДІ; $2R_{fe}$ та σ_{fe} – діаметр та апертурний кут ВОТС; S – відстань між ОДІ та ВОТС; n_t та n_1 – показники заломлення матеріалу ОДІ та середовища між ним та ВОТС; $2R_a$ – діаметр апертурної діафрагми.

Для знаходження конструктивних параметрів ОДІ, що задовольняють нерівності (13), запропоновано графоаналітичну методику, що дозволило отримати двовимірні “області прийняття рішення” та оптимізувати геометричні параметри ОДІ без погіршення його вихідних оптичних характеристик при одночасному покращенні технологічності їх виготовлення.

Розроблено математичну модель ВОІ безконтактної дії для лазерної реканалізації та термотерапії, що реалізує SteadyBeam концепцію формування в “ближній зоні” на ділянці довжиною L_{SB} квазіколімованого пучка випромінювання з мінімальною кутовою розбіжністю, діаметр якого D_{SB} на цій ділянці змінюється не більше, ніж на 10-15%. (рис. 11; $\alpha = 0, R_b = 0, S_1 = 0$), чим досягається забезпечення необхідної для клінічного ефекту щільності потоку випромінювання на відстані z , яка в декілька разів перевищує діаметр D_{SB} :

$$R_t = \frac{D_{SB}}{2} \sqrt{1 + \frac{[\cos i_0 - (n_{out}/n_t)]}{\sin^2 i_0}} \quad (14); \quad L_t = \frac{(D_{SB}/2) + R_{fe}}{\text{tg} i_0} + [R_t - \sqrt{R_t^2 - (D_{SB}/2)^2}] \quad (15);$$

$$z = (D_{SB}/2R_{fe}) \cdot (L_t - R_t) - R_t \quad (16).$$

Для характеристики оптичних властивостей ВОІ безконтактної дії та можливості їх порівняльного аналізу запропоновано два специфічні безрозмірні параметри: “SteadyBeam Distance” $K_{SBD} = L_{SB}/2R_{fe}$ та “SteadyBeam Ratio” $K_{SBR} = L_{SB}/D_{SB}$, де $2R_{fe}$ – діаметр ВОТС, спряженої з ОДІ. Це дозволило

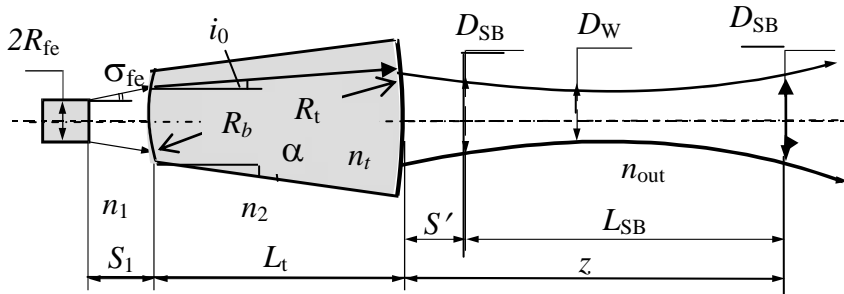
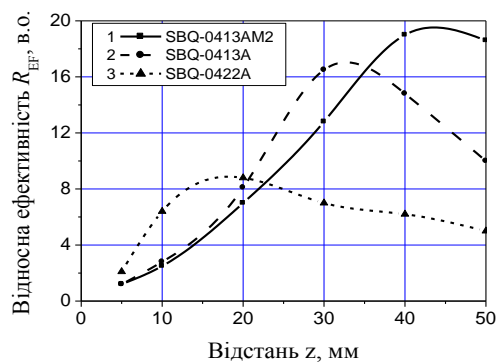
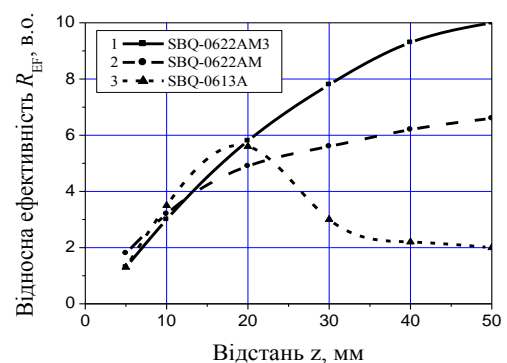


Рис. 11. Волоконно-оптичний інструмент SteadyBeam

підвищити коефіцієнт ефективної дистанційної щільності потоку випромінювання $K_{EF}(z)$ в порівнянні з відомими комерційними зразками від 1.2–8.3 разів (на відстані 5–20 мм) до 5.0–20 разів (на відстані 20–50 мм) (рис. 12).



а)



б)

Рис. 12. Відносна ефективність ВОІ SteadyBeam в порівнянні з комерційними аналогами: а – TULIP(1), UroLase (2), SideFire (3); б – ADD (1, 2), Mayo Clinic (3)

Було досліджено та оптимізовано програмними засобами ВОІ для флуоресцентної діагностики, що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності інформаційного сигналу для багатоволоконних схем контактної дії в 1.2–4.6 разів (**Ba+TT**-схема) і в 1.5–2.4 рази (**Ab+TT**-схема)(рис. 13).

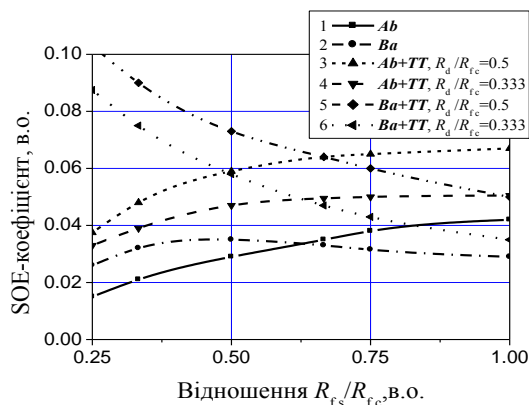


Рис.13. Ефективність технічних рішень ВОІ: **Ba+TT**-схема та **Ab+TT**-схема

Також було запропоновано волоконно-оптичний інструмент Photocone для фотодинамічної терапії (ФДТ) на базі дзеркального конусу, спряженого меншим діаметром з волоконною трубкою, а більшим діаметром оберненого до багатоелементної світлодіодної матриці, що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності енергетичного каналу в 1.8–3.3 рази в порівнянні з традиційними схемними рішеннями ВОІ без використання конуса.

Розділ 6 присвячений створенню та дослідженню базових функціональних модулів для НВОС різного клінічного застосування, що призначені для: генерації випромінювання в спектральних діапазонах здійснення лікувального або діагностичного клінічного застосування НВОС; реєстрації та аналізу оптичного випромінювання, зібраного ВОІ від досліджуваної біотканини.



Рис. 14. Джерело випромінювання MultipLED CBM-470-6

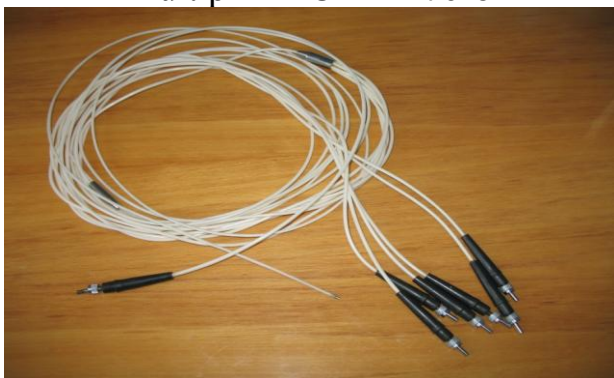


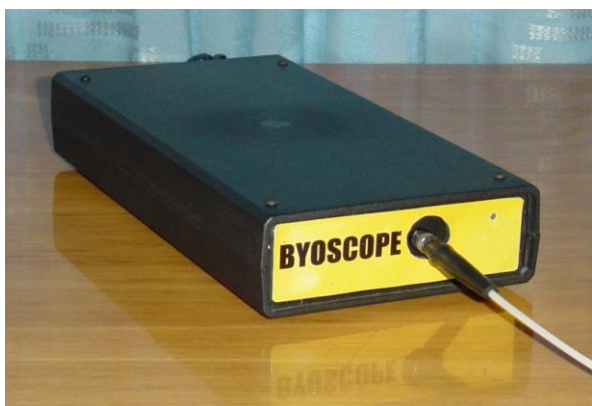
Рис. 15. Багатоволоконна ВОТС BOCM-6x400/1x600-5



Рис. 16. Джерело випромінювання SaddLED CBM-90

Першу з зазначених задач було вирішено розробкою та створенням модулів джерел випромінювання (МДВ) для флуоресцентної діагностики (рис. 14) і спектроскопії пружного розсіяння, спряжених з волоконно-оптичною транспортуючою системою клінічного застосування BOCM-6x400/1x600-5 (рис. 15), та МДВ для фотодинамічної терапії з використанням ФС Гіперфлав (рис. 16), що реалізують адитивний принцип на базі світлодіодних джерел випромінювання. Для цього було досліджено в лабораторних умовах спектральні та просторово-енергетичні характеристики над'яскравих світлодіодів виробництва Toyoda Gosey Co., Ltd. (Японія), Hebei Ltd. (Китай), Cree, Inc. (США) та інших виробників, що дозволило оптимізувати не тільки вибір типів світлодіодів, але й запропонувати кластерну схему побудови та управління МДВ. Конструкція джерела випромінювання SaddLED CBM-90 передбачає безпосереднє його спряження з ВОІ Photocone.

Для вирішення другої з зазначених задач – реєстрації та аналізу в режимі реального часу спектральних характеристик біооб'єктів для *in vivo* клінічної флуоресцентної діагностики та спектроскопії пружного розсіяння було розроблено та створено дослідні зразки двох модифікацій волоконно-оптичного спектрометра БИОСКОП (рис. 17). Оптична схема спектрометра БИОСКОП побудована за модифікованою схемою Черні-Тернера з дзеркальним коліматором та дифракційною ґраткою 600 мм^{-1} . Спектрометр оснащений спеціалізованим програмним забезпеченням БИОСОФТ,



а)



б)

Рис. 17. Волоконно-оптичні спектрометри БИОСКОП (а) та БИОСКОП СВОД-2 (б)

що призначене для калібрування спектрометра, управління його роботою, послідовної реєстрації спектрів (до 10 шт.) від досліджуваних біотканин в режимі реального часу та формування баз даних спектрометричних досліджень. Програмне забезпечення БИОСОФТ було адаптоване для клінічного застосування.

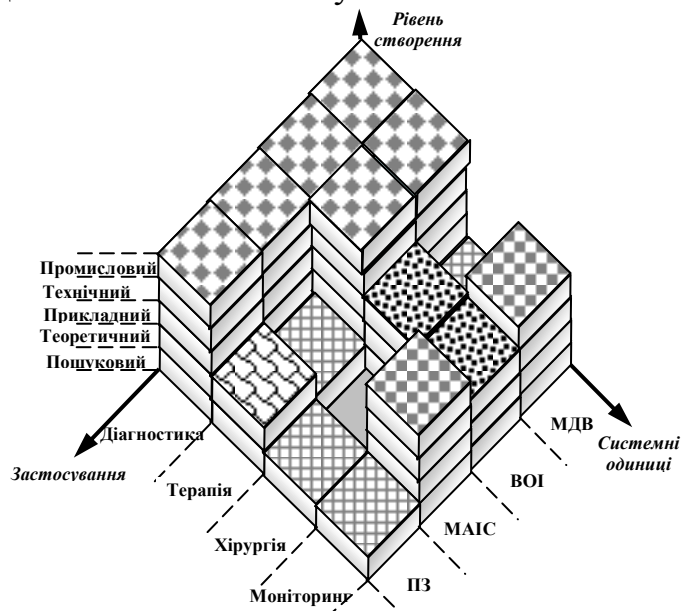


Рис. 18. Діаграма рівнів створення базових модулів НВОС

Досягнуті рівні створення базових функціональних елементів незображуваних волоконно-оптичних систем різного клінічного застосування для мінімально інвазивної медицини представлено у вигляді просторової стовпчикової діаграми (рис. 18).

В розділі 7 розглядаються питання створення на базі розроблених базових функціональних модулів дослідних зразків НВОС різного клінічного застосування, їх лабораторних та клінічних досліджень і випробувань, шляхів впровадження НВОС у виробництво та клінічну практику.

В період 1996–2007 рр. виготовлено та клінічно досліджено п'ять варіантів технічної реалізації системи флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань (СФДЛ, СФДЛ-О, СФД.М6-О, СФД.М6-1С.1, СФД.М6-1С.2) з використанням вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав. Система флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань СФД.М6-1С.2, ТУ У 26.6-02070921-001:2015 (рис. 19) за своїми технічними характеристиками не поступається закордонним зразкам аналогічного призначення. Результати клінічних випробувань (85 пацієнтів) підтвердили високу клінічну ефективність СФД.М6-1С.2 та способу діагностики онкологічних захворювань з використанням фотосенсибілізатора Гіперфлав: чутливість – 94.1%, специфічність – 91.2%, точність – 92.9%, що стало підставою для внесення СФД.М6-1С.2 до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення (рис. 20).

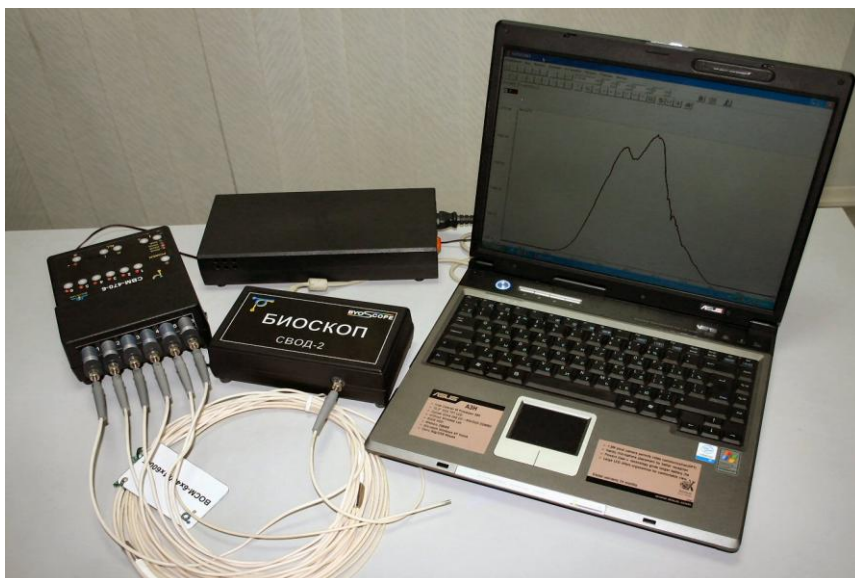


Рис. 19. Система флуоресцентної діагностики СФД.М6-1С.2, ТУ У 26.6-02070921-001:2015



Рис. 20. Свідоцтво про державну реєстрацію №14778/2015

Дослідний зразок системи СФД.М6-1С.2 експонувався на виставках в Київській торгово-промисловій палаті (2008 р., 2009 р.) та на міжнародній виставці "Hannover Messe 2008" (Німеччина, 2008 р.).

В період 1998-2005 рр. виготовлено та клінічно досліджено в КМАПО ім. П.Л. Шупика системи автофлуоресцентної діагностики в гінекології СФДГ-1 та СФДГ-2 (рис. 21). Результати клінічних досліджень СФДГ-2 підтвердили високу клінічну ефективність автофлуоресцентної діагностики для гінекології: чутливість – 92.1%, специфічність – 90.6%, точність – 90.8%.

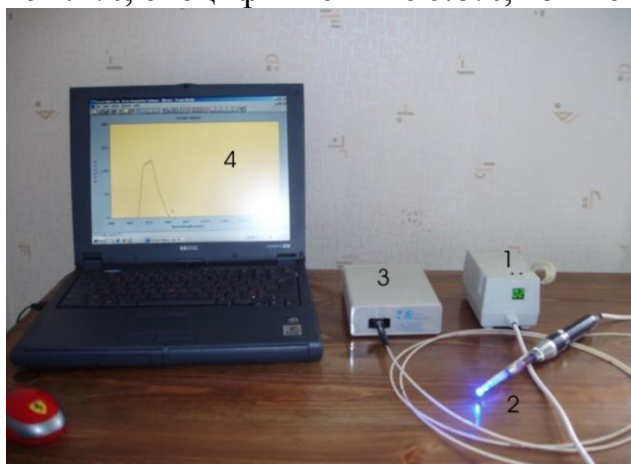


Рис. 21. Система флуоресцентної діагностики для гінекології СФДГ-2



Рис. 22. Світлодіодний випромінювач для ФДТ СВМ-150

В 2012-2015 рр. розроблено, виготовлено та досліджено в лабораторних умовах чотири дослідні зразки світлодіодного випромінювача медичного для фотодинамічної терапії – СВМ-90 та СВМ-150 (рис. 22) на базі світлодіодних джерел випромінювання СВМ-90 або СВМ-150, спряжених з волоконно-оптичним інструментом Photoscope, що продемонстрували достатню для реалізації способу фотодинамічної терапії щільність випромінювання в операційній зоні.

Додатки включають акти впровадження результатів дисертації, а також довідковий матеріал до розділів дисертаційної роботи.

ВИСНОВКИ

Головним результатом дисертаційного дослідження є вирішення наукової проблеми підвищення ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини на основі розробки узагальнених принципів їх структурно-функціональної організації, розробки математичної моделі взаємодії оптичного випромінювання з біотканиною та математичних моделей базових функціональних елементів НВОС, оцінювання та оптимізації їх ефективності за запропонованими кількісними показниками, для цілеспрямованого створення діагностичних та лікувальних систем з наступним їх впровадженням у виробництво та клінічну практику, що повністю відповідає поставленій меті.

При виконанні дисертаційної роботи були отримані наступні наукові результати:

1. Вдосконалено структурно-функціональну організацію незображуючих волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини на основі врахування подвійної ролі їх біологічної складової, що дозволило виділити базові функціональні елементи, які найбільш суттєво впливають на результуючу ефективність НВОС та потребують моделювання процесів перетворення оптичного сигналу в них.

2. Розроблено класифікацію незображуючих волоконно-оптичних систем для МІКМ, яка узагальнює особливості їх структурно-функціональної організації, та класифікацію волоконно-оптичного інструменту, що дозволило здійснювати обґрунтований вибір початкового схемного рішення для його технічної реалізації з урахуванням цільової задачі.

3. Розроблено на основі дифузної теорії переносу випромінювання оригінальну математичну модель розповсюдження оптичного випромінювання в біотканинах та отримано для неї нові аналітичні залежності, що дозволило в порівнянні з методом Монте-Карло суттєво спростити визначення розподілу щільності потоку випромінювання всередині біотканини та інтенсивності флуоресцентного сигналу від неї для планування хірургічного втручання, терапевтичних та діагностичних процедур.

4. Вдосконалено метод флуоресцентної діагностики морфологічних змінень в біотканинах за рахунок використання першого вітчизняного фотосенсибілізатора Гіперфлав, що дозволило запровадити нові кількісні діагностичні критерії та підвищити інформативність попередньої диференціації клінічних результатів в гастроентерології та гінекології за рахунок їх представлення у вигляді двовимірних діаграм.

5. Розроблено кількісні показники для оцінювання ефективності базових функціональних елементів НВОС та їх обчислення методом рейтрейсінгу з використанням спеціалізованого програмного забезпечення, що дозволило об'єктивізувати порівняння конкуруючих варіантів їх технічної реалізації та визначити шляхи для подальшої оптимізації.

6. Вперше розроблено математичні моделі та здійснено оптимізацію програмними засобами нового волоконно-оптичного інструменту, зокрема:

- для лазерної хірургії (ВОІ контактної дії Taper-M), що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності енергетичного каналу в порівнянні з існуючими конструкціями лазерних скальпелів в 1.2–1.7 разів при одночасному покращенні технологічності їх виготовлення;
- для лазерної реканалізації та термотерапії (ВОІ безконтактної дії SteadyBeam), що дозволило підвищити коефіцієнт ефективної дистанційної щільності потоку випромінювання в порівнянні з відомими комерційними зразками від 1.2–9.0 разів (на відстані 5–20 мм) до 2.0–20 разів (на відстані 20–50 мм);
- для флуоресцентної діагностики та спектроскопії пружного розсіювання, що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності результуючого інформаційного сигналу для багатоволоконних схем ВОІ контактної дії в 1.2–4.6 разів (**Ba+TT**-схема) та в 1.5–2.4 рази (**Ab+TT**-схема);
- для фотодинамічної терапії (Photocone), що дозволило підвищити коефіцієнт оптичної ефективності енергетичного каналу в 1.8–3.3 рази в порівнянні з аналогами.

7. На базі розроблених базових функціональних модулів НВОС створено, лабораторно та клінічно досліджено дослідні зразки:

- двох модифікацій системи флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань другого (СФД.М6-1С.1) та третього (СФД.М6-1С.2) покоління; систему СФД.М6-1С.2 (ТУ У 26.6-02070921-001:2015) внесено до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення (Свідоцтво про державну реєстрацію №14778/2015 від 12.06.2015 р.) та дозволено для застосування на території України;
- системи флуоресцентної діагностики в гінекології СФДГ-2;
- двох модифікацій однокластерного світлодіодного випромінювача для фотодинамічної терапії СВиФТ-90 та СВиФТ-150.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в Публічному акціонерному товаристві «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця, Національному Інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Денисов М.О. Багатоканальне джерело випромінювання для флуоресцентної діагностики біотканин / М.О. Денисов, С.М. Дец, Т.В. Корольова, І.В. Кравченко, О.О. Редчук // Вістник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2002. – Вип. 24. – С. 129–133.

Здобувачем запропоновано технічне рішення та виконані розрахунки оптичної частини багатоканального джерела випромінювання на світлодіодах.

2. Терещенко С.В. Алгоритмічно-апаратна реалізація процесу ФДТ / С.В. Терещенко, М.О. Денисов // Вістник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2003. – Вип. 26. – С. 117–123.

Здобувачем запропоновано алгоритм реалізації процесу ФДТ.

3. Денисов М.О. Оптичний дистальний інструмент для систем флуоресцентної діагностики в гінекології / М.О. Денисов, Т.В. Корольова, Т.В. Вдовіна // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2005. – Вип. 29. – С. 116–122. **(РИНЦ)**

Здобувачем запропоновано технічні рішення оптичного дистального інструменту та виконані обрахунки коефіцієнтів оптичної ефективності їх застосування в системах флуоресцентної діагностики в гінекології.

4. Терещенко С.В. Фотосенсибілізатори для фотодинамічної терапії: аналітичний огляд / С.В. Терещенко, М.О. Денисов // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2005. – Вип. 29. – С. 103–110. **(РИНЦ)**

Здобувачем виконано аналіз оптичних характеристик фотосенсибілізаторів для фотодинамічної терапії.

5. Денисов М.О. Волоконно-оптичний спектрометр «БІОСКОП» для клінічної діагностики / М.О. Денисов, Л.А. Коваленко, О.О. Редчук, В.М. Ключко, Т.В. Корольова, Г.М. Ральцева // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2005. – Вип. 30. – С. 137–143. **(РИНЦ)**

Здобувачем запропоновано загальну концепцію побудови волоконно-оптичного спектрометра та запропоновано базові технічні рішення для оптичної схеми та конструкції спектрометра.

6. Денисов Н.А. Новые волоконно-оптические зонды для абсорбционного анализа / Н.А. Денисов // Технология и конструирование в электронной аппаратуре. – 2006. – №3 (63). – С. 37–39.

7. Денисов М.О. SPECTRALED – нове джерело випромінювання для клінічної спектроскопії / М.О. Денисов, О.О. Редчук // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2006. – Вип. 31. – С. 132–137. **(РИНЦ)**

Здобувачем запропоновано технічне рішення та виконані розрахунки оптичної частини багатоканального джерела випромінювання.

8. Денисов М.О. Класифікація волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини / М.О. Денисов // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2006. – Вип. 32. – С. 146–152. **(РИНЦ)**

9. Денисов М.О. Системний підхід до розробки волоконно-оптичного інструмента клінічного застосування / М.О. Денисов // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2007. – Вип. 33. – С. 139–146. **(РИНЦ)**

10. Денисов М.О. Модельне представлення структури біотканини для діагностики та моніторингу / М.О. Денисов // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2009. – Вип. 37. – С. 147–151. **(РИНЦ)**

11. Денисов М.О. Математичне моделювання локально-однорідних випадкових полів випромінювання біотканин / М.О. Денисов // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2009. – Вип. 38. – С. 135–143. **(РИНЦ)**

12. Денисов М.О. Лабораторний макет системи лікування онкозахворювань за методом ФДТ / М.О. Денисов, О.О. Редчук, Т.В. Корольова // Вісник НТУУ “КПІ”. – Серія Приладобудування. – 2010. – Вип. 39. – С. 125–129. **(РИНЦ)**

Здобувачем запропоновано технічне рішення та конструкція лабораторного макету, а також розроблена його оптична частина.

13. Денисов М.О. Система флуоресцентної діагностики онкологічних захворювань / М.О. Денисов // Наукові вісті НТУУ "КПІ". – 2010. – №6. – С. 125–129.

14. Денисов М.О. Оптичний дистальний інструмент для мінімально інвазивної клінічної медицини / М.О. Денисов // Наукові вісті НТУУ "КПІ". – 2011. – №1. – С. 124–128.

15. Денисов М.О. Фізичні аспекти математичного моделювання взаємодії оптичного випромінювання з біотканинами / М.О. Денисов // Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології. – 2011. – №1 (21). – С. 76–81. **(РИНЦ)**

16. Денисов М.О. Апаратура клінічної диференційної діагностики в гінекології / М.О. Денисов, Т.В. Корольова // Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології. – 2011. – №1 (21). – С. 98–102. **(РИНЦ)**

Здобувачем запропоновано апаратні реалізації діагностичних систем та критерії диференційної діагностики для гінекології

17. Денисов М.О. Графова модель процесу створення оптико-електронних приладів та систем для клінічної медицини / М.О. Денисов // Вісник НТУУ "КПІ". – Серія Приладобудування. – 2011. – Вип. 41. – С. 139–146. **(РИНЦ)**

18. Денисов М.О. Схемо-технічні критерії ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем / М.О. Денисов // Наукові вісті НТУУ "КПІ" – 2011. – №5. – С. 110–114.

19. Денисов М.О. Алгоритм реалізації незображуючих волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини / М.О. Денисов // Вісник НТУУ "КПІ". – Серія Приладобудування. – 2011. – Вип. 42. – С. 139–145. **(РИНЦ)**

20. Денисов Н.А. Матричный светодиодный излучатель для фотодинамической терапии / Н.А. Денисов, А.А. Редчук // Технология и конструирование в электронной аппаратуре. – 2012. – №2. – С. 22–26. **(РИНЦ)**

Здобувачем запропоновано математичну модель оптичного дистального інструменту для матричного випромінювача на світлодіодах для ФДТ.

21. Денисов М.О. Модель розповсюдження оптичного випромінювання в біотканинах // Наукові вісті НТУУ "КПІ" – 2013. – №1. – С. 89–93. **(РИНЦ)**

22. Денисов М.О. Світлодіодний випромінювач для фотодинамічної терапії СВиФТ-90 / М.О. Денисов, О.О. Редчук, Т.В. Корольова, Я.Ю. Руденко // Вісник НТУУ "КПІ". – Серія Приладобудування. – 2013. – Вип. 46. – С. 147–153. **(РИНЦ)**

Здобувачем запропоновано оригінальне технічне рішення світлодіодного випромінювача для ФДТ та виконаний його енергетичний аналіз.

23. Патент України №21778А, МКІ⁶ А61В 6/08, А61В 17/00. Дистальний оптичний інструмент / М.О. Денисов: заявник і патентовласник НТУУ "КПІ". – №94117439; заявл. 01.11.1994; опубл. 30.04.1998, Бюл. №2.

24. Патент України №39979, МКІ⁷ А61В 1/055. Спосіб ранньої діагностики онкологічних захворювань органів травлення / І.С. Мельник, С.М. Дец, О.М. Бурий, О.Ю. Йоффе, М.О. Денисов, З.В. Левицька, А.С. Шаламай; заявник і патентовласник: НТУУ "КПІ", Інститут клінічної та експериментальної хірургії, НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод". – №97031167; заявл. 17.03.1997; опубл. 16.07.2001, Бюл. №6.

Здобувачем запропоновано алгоритм застосування критерію диференційної діагностики онкологічних захворювань органів травлення з застосуванням фотосенсибілізатора Гіперфлав.

25. Деклараційний патент України №58030А, МКІ⁷ А61В 10/00. Спосіб діагностики раку товстої кишки / О.Ю. Іоффе, М.О. Денисов, Ю.В. Балтайтіс, М.Д. Кучер, С.Б. Шевелюк; заявник і патентовласник: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – №2002076377; заявл. 31.07.2002; опубл. 15.07.2003, Бюл. №7.

Здобувачем запропоновано аналітичний вираз для критерію диференційної діагностики раку товстої кишки з застосуванням фотосенсибілізатора Гіперфлав в умовах наявності завадового сигналу.

26. Патент України на корисну модель №8924, МКІ⁷ А61В 10/00. Спосіб інтраопераційної діагностики метастазів в лімфатичні вузли / О.Ю. Іоффе, М.П. Захараш, М.О. Денисов, М.Д. Кучер, Р. Абу Шамсієх; заявник і патентовласник: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – №u200503220; заявл. 07.04.2005; опубл. 15.08.2005, Бюл. №8.

Здобувачем запропоновано схему та алгоритм оперативного сповіщення лікаря щодо наявності метастазів під час інтраопераційної флуоресцентної діагностики.

27. Патент України на корисну модель №21685, МПК(2006) А61N 5/06. Спосіб фотодинамічної терапії раннього раку / О.Ю. Іоффе, М.О. Денисов, Р. Абу Шамсія, Ю.Г. Кузенко, Я.Ю. Руденко; заявник і патентовласник: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – №u200612307; заявл. 23.11.2006; опубл. 15.03.2007, Бюл. №3.

Здобувачем запропоновано схему та алгоритм прийняття рішення щодо проведення процедури фотодинамічної терапії на підставі результатів on-line флуоресцентної діагностики з застосуванням фотосенсибілізатора Гіперфлав.

28. Патент України на корисну модель №26582, МПК А61В 10/02. Спосіб диференційної діагностики доброякісних і злоякісних захворювань великого дуоденального сосочка / О.Ю. Іоффе, М.П. Захараш, М.О. Денисов, Ю.М. Захараш, М.М. Стець, Р. Абу Шамсія; заявник і патентовласник: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – №u200706262; заявл. 06.06.2007; опубл. 25.09.2007, Бюл. №15.

Здобувачем запропоновано аналітичний вираз для критерію диференційної діагностики при проведенні флуоресцентної діагностики.

29. Melnik I.S. Light concentration by modified fiber tips and attached scalpel probes / I.S. Melnik, I.V. Kravchenko, N.A. Denisov // Proceedings of SPIE. – 1994. – Vol. 2328. – P. 58–68.

Здобувачем запропоновано та аналітично досліджено оригінальний оптичний дистальний інструмент для контактної лазерної хірургії.

30. Melnik I.S. Direct measurement of fluence rate in human brain / I.S. Melnik, S.M. Dets, T.V. Rusina, N.A. Denisov, V.D. Rozumenko, R.W. Steiner // Proceedings of SPIE. – 1995. – Vol. 2624. – P. 137–142.

Здобувачем запропоновано методику калібрування волоконно-оптичного зонду для вимірювання оптичних характеристик біотканин.

31. Melnik I.S. Transmission of straight and curved multimode optical fibers / I.S. Melnik, I.V. Kravchenko, N.A. Denisov, S.M. Dets, T.V. Rusina // Proceedings of SPIE. – 1995. – Vol. 2631. – P. 226–233.

Здобувач приймав участь в експериментальних дослідженнях, узагальненні результатів та формуванні висновків.

32. Melnik I.S. Accumulation of hypericin in human gastric tumors / I.S. Melnik, S.M. Dets, T.V. Rusina, N.A. Denisov, E.M. Braun, V.O. Kikot', V.A. Chornyi // Proceedings of SPIE. – 1996. – Vol. 2675. – P. 67–74.

Здобувач приймав участь в клінічних дослідженнях, узагальненні результатів та формуванні висновків.

33. Melnik I.S. Spatial distribution of tissue fluorescence / I.S. Melnik, S.M. Dets, N.A. Denisov, A.V. Ovcharuk, A.Y. Joffe // Proceedings of SPIE. – 1996. – Vol. 2679. – P. 176–180.

Здобувач приймав участь в експериментальних дослідженнях просторового розподілу випромінювання флуоресценції та формуванні висновків.

34. Denisov N.A. Shape-dimension optimization of contact medical delivery systems / N.A. Denisov, I.V. Kravchenko // Proceedings of SPIE. – 1996. – Vol. 2928. – P. 46–57.

Здобувачем запропоновано аналітичні вирази для оптимізації конструктивних параметрів лазерного скальпеля.

35. Denisov N.A. Tapered fiber optics sensors for laser medicine / N.A. Denisov, I.V. Kravchenko, S.M. Dets // Proceedings of SPIE. – 1996. – Vol. 2928. – P. 165–174.

Здобувачем запропоновано коефіцієнти для оцінювання оптичної ефективності інформаційного каналу діагностичних волоконно-оптичних систем.

36. Dets S.M. Hypericin-induced fluorescence in stomach cancer detection / S.M. Dets, A.Y. Joffe, A.N. Buryi, N.A. Denisov, I.S. Melnik, A.H. Rawicz // Proceedings of SPIE. – 1997. – Vol. 2972. – P. 173–178.

Здобувач приймав участь в клінічних дослідженнях, узагальненні результатів та формуванні висновків.

37. Denisov N.A. Contact fiber optics sensor for endoscopic laser-induced fluorescence analysis / N.A. Denisov, S.M. Dets, I.V. Kravchenko // Proceedings of SPIE. – 1997. – Vol. 2980. – P. 499–506.

Здобувачем запропоновано графо-аналітичну методика оптимізації параметрів контактної волоконно-оптичної інструменту.

38. Denisov N.A. Contact fiber probes for in-vivo optical spectroscopy: comparative analysis / N.A. Denisov, S.E. Griffin // Proceedings of SPIE. – 1998. – Vol. 3250. – P. 44–55.

Здобувачем з використанням коефіцієнтів оптичної ефективності виконано аналіз контактних волоконно-оптичних зондів для оптичної спектроскопії.

39. Denisov N.A. Noncontact laser fiber delivery system for endoscopic medical applications / N.A. Denisov, S.E. Griffin // Proceedings of SPIE. – 1998. – Vol. 3567. – P. 2–9.

Здобувачем запропоновано та аналітично досліджено оригінальний оптичний дистальний інструмент для безконтактної лазерної хірургії.

40. Joffe A.Y. Early diagnosis of gastric cancer with laser-induced fluorescence / A.Y. Joffe, V.F. Sayenko, A.N. Buryi, S.M. Dets, N.A. Denisov // Proceedings of SPIE. – 1998. – Vol. 3567. – P. 10–17.

Здобувач приймав участь в апаратному обстеженні хворих при проведенні флуоресцентної діагностики, узагальненні результатів та формуванні висновків.

41. Dets S.M. Blue LED's feasibility for tissue fluorescence analysis / S.M. Dets, N.A. Denisov // Proceedings of SPIE. – 2000. – Vol. 3917. – P. 130–138.

Здобувачем запропоновано оптимізований за коефіцієнтом оптичної ефективності волоконно-оптичний зонд для флуоресцентної діагностики.

42. Denisov N.A. Comparison of competing fiber optic probes for tissue fluorescence analysis / N.A. Denisov // Proceedings of SPIE. – 2000. – Vol. 4161. – P. 234–243.

43. Denisov N.A. Optimization of the non-contact fiber delivery systems for clinical laser applications / N.A. Denisov, S.E. Griffin // Proceedings of SPIE. – 2002. – Vol. 4609. – P. 148–158.

Здобувачем запропоновано методику порівняльної оцінки оптичних характеристик безконтактного волоконно-оптичного інструменту за коефіцієнтом ефективною дистанційної щільності потоку випромінювання.

44. Розуменко В.Д. Вимірювання проникнення світла в мозок в видимому діапазоні довжин хвиль / В.Д. Розуменко, И.С. Мельник, Т.В. Русіна, М.О. Денисов, С.М. Дец // Застосування лазерів в медицині та біології: науково-практ. конф., 27 лютого – 3 березня 1995 р., Львів: тези доп. – Київ, 1995. – С. 84.

45. Мельник И.С. Автоматизована система вимірювання поглинання світла / И.С. Мельник, С.М. Дец, М.О. Денисов, Т.В. Русіна // Применение лазеров в биологии и медицине: V Республиканская научно-практ. конф., 2-8 октября 1995 г.: тез. докл. – Ялта, 1995. – С. 26.

46. Мельник И.С. Лазерные аппараты для фотолюминесцентного анализа биологических тканей / И.С. Мельник, С.М. Дец, Н.А. Денисов, Е.Г. Балинский, Т.В. Русина // Применение лазеров в биологии и медицине: межд. научн. конф. – 11-14 октября 1995 г.: тез. докл. – Киев, 1995. – С. 38–39.

47. Мельник И.С. Лазерная фотолюминесценция тканей как возможный метод диагностики рака органов пищеварения / И.С. Мельник, С.М. Дец, Е.М. Браун, В.А. Черный, Н.А. Денисов, Т.В. Русина, В.О. Кикоть // Применение лазеров в биологии и медицине: межд. научн. конф. – 11-14 октября 1995 г.: тез. докл. – Киев, 1995. – С. 39–40.

48. Мельник И.С. Волоконные зонды для фотолюминесцентного анализа биологических тканей / И.С. Мельник, С.М. Дец, Н.А. Денисов, Т.В. Русина // Применение лазеров в биологии и медицине: межд. научн. конф. – 11-14 октября 1995 г.: тез. докл. – Киев, 1995. – С. 103.

49. Melnik I. Control of light backscattering in blood during intravenous laser irradiation / I. Melnik, V. Popov, T. Rusina, S. Dets, N. Denisov // Optical Storage and Transmission of Information: intl. conf. – May 14-16, 1996. – Kiev, 1996 – P. 138.

50. Бурый А. Н. Возможности оптической биопсии в дифференциальной диагностике язвы и рака желудка / А.Н. Бурый, Г.Д. Бабенко, А.Ю. Иоффе, Н.А. Денисов, И.В. Гомоляко, А.М. Бахарев, В.В. Крощук // Диагностическая и

лечебная эндоскопия: межд. симп. – 24-27 сентября 1998 г., Гурзуф: тез. докл. – Ялта. 1998. – С. 25–26.

Здобувачем запропоновано методику застосування клінічного критерію для диференційної діагностики захворювань органів травлення з застосуванням фотосенсибілізатора Гіперфлав.

51. Розуменко В.Д. Розробка волоконно-оптичного дистального інструменту для лазерної термодеструкції пухлин головного мозку / В.Д. Розуменко, М.О. Денисов // Применение лазеров в медицине и биологии: XII межд. научно-практ. конф. – 20-23 апреля 1999 г.: тез. докл. – Харьков, 1999. – С. 127.

Здобувачем запропоновано та лабораторно досліджено оригінальний волоконно-оптичний інструмент для лазерної термотерапії.

52. Ioffe A.Y. Photodynamic diagnosis of dysplastic and malignant lesions in coloproctology / A.Y. Ioffe, N.A. Denisov // Progress in Gastroenterology and Hepatology (Part 1). Medical Imaging in Gastroenterology and Hepatology: Falk Symposium No.124. – September 28-29, 2001. – Hannover, 2001. – P. 53.

Здобувач приймав участь в клінічних дослідженнях, узагальненні результатів та формуванні висновків.

53. Денисов М.О. Багатоканальне джерело випромінювання для флуоресцентної діагностики біотканин / М.О. Денисов, С.М. Дец, Т.В. Корольова, І.В. Кравченко, О.О. Редчук // Приладобудування 2002: підсумки і перспективи: наук.-техн. конф., 16-17 квітня 2002 р.: тези доп. – К. 2002. – С. 41–42.

54. Бурый А.Н. Новый фотосенсибилизатор для эндоскопической лазерной спектроскопии / А.Н. Бурый, Н.А. Денисов, В.В. Крошук, А.С. Шаламай, З.В. Левицкая // Эндоскопическая хирургия: 6-й Московский межд. конгресс, 24-26 апреля 2002 г.: тез. докл. – Москва, 2002. – С. 126.

55. Терещенко С.В. Алгоритмічно-апаратна реалізація процесу ФДТ / С.В. Терещенко, М.О. Денисов // Приладобудування 2003: стан і перспективи: наук.-техн. конф., 22-23 квітня 2003 р.: тези доп. – К. 2003. – С. 143–144.

56. Денисов М.О. Оптичний дистальний інструмент для систем флуоресцентної діагностики в гінекології / М.О. Денисов, Т.В. Корольова, Т.В. Вдовіна // Приладобудування 2004: стан і перспективи: наук.-техн. конф., 20-21 квітня 2004 р.: тези доп. – К. 2004. – С. 170.

57. Терещенко С.В. Фотосенсибілізатори для фотодинамічної терапії: аналітичний огляд / С.В. Терещенко, М.О. Денисов // Приладобудування 2004: стан і перспективи: наук.-техн. конф., 20-21 квітня 2004 р.: тези доп. – К. 2004. – С. 171–172.

58. Денисов М.О. Нові волоконно-оптичні зонди для абсорбційного аналізу / М.О. Денисов // Приладобудування 2005: підсумки і перспективи: наук.-техн. конф., 26-27 квітня 2005 р.: тези доп. – К. 2005. – С. 206–207.

59. Денисов М.О. Волоконно-оптичний спектрометр “БИОСКОП” для клінічної діагностики / М.О. Денисов, О.О. Редчук, В.М. Клочко, Л.А. Коваленко, Т.В. Корольова, Г.М. Ральцева // Приладобудування 2005: підсумки і перспективи: наук.-техн. конф., 26-27 квітня 2005 р.: тези доп. – К. 2005. – С. 207–208.

60. Денисов М.О. SPECTRALED – нове джерело випромінювання для клінічної спектроскопії / М.О. Денисов, О.О. Редчук // Приладобудування 2005: підсумки і перспективи: наук.-техн. конф., 26-27 квітня 2005 р.: тези доп. – К. 2005. – С. 209–210.

61. Денисов М.О. Класифікація волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини / М.О. Денисов // Приладобудування 2006: стан і перспективи: наук.-техн. конф., 25-26 квітня 2006 р.: тези доп. – К. 2006. – С. 220–221.

62. Денисов М.О. Системний підхід до розробки волоконно-оптичного інструмента клінічного застосування / М.О. Денисов // Приладобудування 2006: стан і перспективи: наук.-техн. конф., 25-26 квітня 2006 р.: тези доп. – К. 2006. – С. 221–222.

63. Денисов Н.А. Система флуоресцентной диагностики онкологических заболеваний // Современные информационные и электронные технологии: межд. научн.-практ. конф., 22-26 мая 2006 г.: тез. докл. - Одесса, 2006. – т. II. – С. 196.

64. Ioffe A. Diagnosis of dysplastic lesions in cases of ulcerative colitis / A. Ioffe, N. Denisov, R. Abu Shamsieh // Intestinal Inflammation and Colorectal Cancer: Falk Symposium No.158. – March 23-24, 2007. – Sevilla, 2007. – P. 39.

Здобувач приймав участь в клінічних дослідженнях, узагальненні результатів та формуванні висновків

65. Денисов М.О. Дослідження характеристик над'яскравих світлодіодів / М.О. Денисов, І.В. Кравченко // Приладобудування 2007: стан і перспективи: наук.-техн. конф., 24-25 квітня 2007 р.: тези доп. – К. 2007. – С. 57–58.

66. Денисов М.О. Волоконно-оптичні системи для мінімально інвазивної клінічної спектральної діагностики / М.О. Денисов // Приладобудування 2007: стан і перспективи: наук.-техн. конф., 24-25 квітня 2007 р.: тези доп. – К. 2007. – С. 236–237.

67. Денисов Н.А. Устройство для фотодинамической терапии на базе светоизлучающих диодов / Н.А. Денисов, Я.Ю. Руденко // Современные информационные и электронные технологии: межд. научн.-практ. конф., 21-25 мая 2007 г.: тез. докл. - Одесса, 2007. – С. 396.

Здобувачем запропоновано метод підвищення щільності потоку випромінювання в операційній площині з використанням оптичного дистального інструменту на базі порожнистого дзеркального конусу.

68. Денисов Н.А. Исследование характеристик сверхъярких светодиодов NEBEI Ltd. (Китай) для использования в клинической спектроскопии / Н.А. Денисов, И.В. Кравченко // Современные информационные и электронные технологии: межд. научн.-практ. конф., 21- 25 мая 2007 г.: тез. докл. - Одесса, 2007. – С. 397.

Здобувачем досліджено спектральні характеристики світлодіодів для застосування в клінічних приладах спектроскопії пружного розсіяння.

69. Tarasiuk T. Photodynamic diagnostics of Barrett's esophagus / T. Tarasiuk, M. Denysov, A. Ioffe, R. Abu Shamsieh // GI Endoscopy – Standards & Innovations: Falk Symposium No.166. – September 18-19, 2008. – Mainz, 2008. – P. 57.

Здобувач приймав участь в клінічних дослідженнях, узагальненні результатів та формуванні висновків.

70. Денисов М.О. Модельне представлення структури біотканини для діагностики та моніторингу / М.О. Денисов // Приладобудування 2009: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 28-29 квітня 2009 р.: тези доп. – К. 2009. – С. 153–154.

71. Денисов М.О. Математичне моделювання локально-однорідних випадкових полів випромінювання біотканин / М.О. Денисов // Приладобудування 2009: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 28-29 квітня 2009 р.: тези доп. – К. 2009. – С. 154–155.

72. Денисов Н.А. Новый оптический дистальный инструмент для минимально инвазивной клинической медицины / Н.А. Денисов // Современные информационные и электронные технологии: межд. научн.-практ. конф., 18–22 мая 2009 г.: тез. докл. – Одесса, 2009. – т. II. – С. 178.

73. Денисов М.О. Фізичні аспекти математичного моделювання взаємодії оптичного випромінювання з біотканинами / М.О. Денисов // Приладобудування 2010: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 27-28 квітня 2010 р.: тези доп. – К. 2010. – С. 177–178.

74. Денисов М.О. Лабораторний макет системи лікування онкозахворювань за методом ФДТ / М.О. Денисов, О.О. Редчук, Т.В. Королева // Приладобудування 2010: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 27-28 квітня 2010 р.: тези доп. – К. 2010. – С. 178–179.

75. Денисов М.О. Програмне забезпечення «БІОФОТ» планування процедури фотодинамічної терапії / М.О. Денисов, І.В. Кравченко // Приладобудування 2010: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 27-28 квітня 2010 р.: тези доп. – К. 2010. – С. 179–180.

Здобувачем запропоновано використання «трьохімпульсної» моделі розповсюдження оптичного випромінювання в біотканинах для планування процедури фотодинамічної терапії.

76. Денисов Н.А. Аппаратура клинической дифференциальной диагностики в гинекологии / Н.А. Денисов, Т.В. Королева // Современные информационные и электронные технологии: межд. научн.-практ. конф., 24-28 мая 2010 г.: тез. докл. – Одесса, 2010. – т. II. – С. 194.

77. Денисов М.О. Графова модель процесу створення оптичних приладів та систем для клінічної медицини / М.О. Денисов // Приладобудування 2011: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 19-20 квітня 2011 р.: тези доп. – К. 2011. – С. 168.

78. Денисов М.О. Лабораторні дослідження оптичного дистального інструмента для клінічної медицини / М.О. Денисов // Приладобудування 2011: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 19-20 квітня 2011 р.: тези доп. – К. 2011. – С. 168–169.

79. Денисов Н.А. Матричный светодиодный излучатель для фотодинамической терапии / Н.А. Денисов, А.А. Редчук, Т.В. Королева // Современные информационные и электронные технологии: межд. научн.-практ. конф., 23-27 мая 2011 г.: тез. докл. – Одесса, 2011. – С. 342.

80. Руденко Я.Ю. Шляхи технічної реалізації системи лікування онкозахворювань за методом фотодинамічної терапії / Я.Ю. Руденко, М.О. Денисов // Приладобудування 2012: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 24-25 квітня 2012 р.: тези доп. – К. 2012. – С. 172–173.

Здобувачем запропоновано оптичну схему матричного світлодіодного випромінювача для фотодинамічної терапії.

81. Денисов Н.А. Светодиодный излучатель для фотодинамической терапии / Н.А. Денисов, А.А. Редчук, Т.В. Королева // Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии: научно-практический семинар с международным участием, 15-16 марта 2013 г. – Черкассы, Вертикаль. – 2013. – С. 115–117.

82. Денисов М.О. Багатоканальні та багатоеlementні джерела випромінювання для флуоресцентної діагностики та фотодинамічної терапії / М.О. Денисов // Приладобудування 2015: стан і перспективи: міжнар. наук.-техн. конф., 22-23 квітня 2015 р.: тези доп. – К. 2015. – С. 168–169.

Здобувачем обгрунтовано принципи побудови світлодіодних джерел випромінювання для клінічної медицини.

83. Денисов Н.А. Измерение ослабления излучения гелий-неонового лазера в тканях головного мозга / Н.А. Денисов, Т.В. Русина, С.М. Дец, И.С. Мельник, В.Д. Розуменко // Бюлетень української асоціації нейрохірургів. – 1998. – Вип.7. – С. 12–16.

Здобувач приймав участь в лабораторних дослідженнях біотканин, узагальненні результатів та формуванні висновків.

84. Кучер М.Д. Використання індукованої лазером флуоресценції в лапароскопії / М.Д. Кучер, О.Ю. Іоффе, С.Б. Шевелюк, М.О. Денисов // Клінічна хірургія. – 2000. – №12 (694). – С. 24–25.

Здобувач приймав участь в інтраопераційному апаратному обстеженні хворих, узагальненні результатів та формуванні висновків.

85. Коханевич Е.В. Применение метода оптической биопсии для обследования пациентов с патологией эпителия шейки матки в сочетании с генитальным эндометриозом / Е.В. Коханевич, С.Е. Иоффе, А.А. Суханова, Н.А. Денисов // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2001. – Вип. 10, кн. 1. – С. 593–597.

Здобувач приймав участь в апаратному обстеженні хворих та визначенні аналітичного критерію для автофлуоресцентної діагностики в гінекології.

86. Захараш М.П. Використання фотодинамічної діагностики при неспецифічному виразковому коліті / М.П. Захараш, О.Ю. Іоффе, М.О. Денисов // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – т. 11. – №1. – С. 157–165.

Здобувач приймав участь в апаратному обстеженні хворих, оцінюванні діагностичних критеріїв, узагальненні результатів та формуванні висновків.

АНОТАЦІЯ

Денисов М.О. Підвищення ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора технічних наук за спеціальністю 05.11.07 – оптичні прилади та системи. – Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”, Київ, 2016.

Дисертація присвячена вирішенню наукової проблеми підвищення ефективності незображуючих волоконно-оптичних систем (НВОС) для мінімально інвазивної клінічної медицини.

Розроблено узагальнені принципи структурно-функціональної організації незображуючих волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини, в основі яких лежать узагальнені класифікації НВОС та волоконно-оптичного інструменту (ВОІ); оригінальну математичну модель розповсюдження оптичного випромінювання всередині біотанини та математичну модель флуоресцентного сигналу від неї; нові математичні моделі та технічні рішення побудови оригінальних базових функціональних модулів з оцінюванням і оптимізацією їх ефективності за запропонованими кількісними показниками з метою цілеспрямованого створення діагностичних та лікувальних систем і наступним їх впровадженням у виробництво та клінічну практику.

Ключові слова: незображуюча волоконно-оптична система, клінічні системи для діагностики та лікування найпоширеніших захворювань, показники ефективності, волоконно-оптичний інструмент.

АННОТАЦИЯ

Денисов Н.А. Повышение эффективности неизображающих волоконно-оптических систем для минимально инвазивной клинической медицины. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора технических наук по специальности 05.11.07 – оптические приборы и системы. – Национальный технический университет Украины “Киевский политехнический институт”, Киев, 2016.

Диссертация посвящена решению научной проблемы повышения эффективности неизображающих волоконно-оптических систем (НВОС) для минимально инвазивной клинической медицины (МИКМ).

В работе выполнен анализ существующей аппаратуры и технических средств медицинского назначения с использованием НВОС, рассмотрены особенности их построения в зависимости от конкретного медицинского назначения, определены базовые функциональные модули НВОС. На основе анализа существующих критериев оценивания клинической эффективности систем МИКМ, которые носят преимущественно статистический характер, сделан вывод о необходимости введения количественных показателей для оценивания ожидаемой эффективности инженерных решений конкурирующих вариантов технической реализации функциональных модулей НВОС, что позволит объективизировать выбор их

начальных схемных решений, а также определить возможные пути их последующей оптимизации. Определены задачи теоретической и прикладной направленности, последовательность и методы их решения для достижения поставленной цели исследования.

В работе предложены общие принципы структурно-функциональной организации НВОС, определены его ключевые структурные элементы, взаимосвязь между которыми непосредственно определяет как физические процессы преобразования оптического излучения в объеме биоткани, так и формирование информационного сигнала, аппаратный анализ которого позволяет осуществлять дифференциацию биотканей на наличие или отсутствие возможных патологий. С этой целью были предложены обобщенные классификации НВОС (ASSIGNMENT) и волоконно-оптического инструмента (BASENODE), классификационные признаки которых позволяют систематизировать не только существующие технические решения, но и оставаться открытыми для расширения и дополнения за счет перспективных технических инноваций.

В диссертации предложена альтернативная симуляции методом Монте-Карло оригинальная “трехимпульсная” модель распространения оптического излучения в биоткани, а также разработана инженерная методика определения плотности потока излучения в объеме биоткани для случаев падения на нее широкого коллимированного потока излучения и потока излучения конечного диаметра. На основании предложенной модели получены аналитические выражения для расчета флуоресценцентного сигнала от биоткани в осевом направлении, совпадающим с распространением излучения возбуждения флуоресценции.

В работе исследованы в лабораторных и клинических условиях фармакокинетические и оптические свойства первого украинского фотосенсибилизатора Гиперфлав, а также предложены и запатентованы новые способы флуоресцентной диагностики. В качестве диагностического критерия предложен коэффициент диагностического контраста и алгоритм его применения для дифференциации нормальных и патологических участков биотканей. Предложен принцип предварительной дифференциации результатов флуоресцентной диагностики для гастроэнтерологии и гинекологии в виде двумерных диаграмм с использованием диагностических критериев.

Для сравнительного анализа конкурирующих вариантов технической реализации НВОС предложены количественные показатели эффективности и методика оперативного их определения путем расчета хода лучей методом рейтресинга.

В работе рассмотрены вопросы моделирования и возможные пути оптимизации волоконно-оптического инструмента (ВОИ) различного клинического назначения. Разработаны математические модели: контактного ВОИ Тарег-М для лазерной хирургии, что позволило повысить коэффициент оптической эффективности энергетического канала в 1.2-1.7 раз по сравнению с аналогами; бесконтактного ВОИ SteadyBeam для термотерапии и реканализации, что позволило повысить коэффициент эффективной дистанционной плотности мощности по сравнению с известными промышленными образцами в 1.2–20 раз (на расстоянии 5–50 мм); ВОИ для флуоресцентной диагностики, что позволило

повысить коэффициент оптической эффективности информационного сигнала для многоволоконных схем контактных ВОИ в 1.2–4.6 раз (**Ba+TT**-схема) и в 1.5–2.4 раза (**Ab+TT**-схема).

В работе выполнена разработка опытных образцов базовых функциональных модулей НВОС (многоканальные и многоэлементные источники излучения на светодиодах MultipLED, SaddLED, PhotoLED; волоконно-оптический спектрометр БИОСКОП с программным обеспечением БИОСОФТ; волоконно-оптический инструмент для ФДТ Photocone; многоканальные волоконно-оптические транспортирующие системы) и их исследование в лабораторных и клинических условиях. На этой базе разработаны опытные образцы системы флуоресцентной диагностики онкологических заболеваний СФД.М6-1С.1 и СФД.М6-1С.2, системы флуоресцентной диагностики для гинекологии СФДГ-2, светодиодных излучателей для фотодинамической терапии СВифТ-90 и СВифТ-150. Система СФД.М6-1С.2 (ТУ У 26.6-02070921-001:2015) прошла весь цикл технических и клинических испытаний, внесена в Государственный реестр медицинской техники (Свидетельство №14778/2015 от 12.06.2015) и разрешена к применению на территории Украины.

Ключевые слова: неизображающая волоконно-оптическая система, клинические системы для диагностики та лечения наиболее распространенных заболеваний, показатели эффективности, волоконно-оптический инструмент.

ABSTRACT

Denysov M.O. Efficiency increasing of non-imaging fiber optic systems for minimally invasive clinical medicine. – Manuscript.

Dissertation for the degree of doctor of technical sciences, specialty 05.11.07 – optical devices and systems. – National Technical University of Ukraine “Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, 2016.

The dissertation is devoted to solving scientific problem of the circuit efficiency rising of non-imaging fiber optic systems (NIFOS) for minimally invasive clinical medicine.

The generalized principles of NIFOS' structural and functional organization were developed. They include generalized NIFOS classification (ASSIGNMENT) and fiber optic instruments one (BASENODE); original physical and mathematical model of optical radiation propagation within the tissue and mathematical model of the information signal from the tissue based on it; new modeling techniques and construction facilities for NIFOS' key functional units; evaluation and optimization the efficiency of their engineering solutions by the use of proposed quantitative coefficients. The goal of these efforts is task-oriented creating of medical diagnostic and treatment systems with its consequent introduction for manufacturing and clinical practice.

Key words: non-imaging fiber optic system, clinical systems for widespread diseases diagnosis and treatment, coefficients of engineering solutions efficiency, fiber optic instrument.