

Федеральное агентство научных организаций  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ ИНСТИТУТ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И ПРИКЛАДНОЙ МЕХАНИКИ  
ИМ. С.А. ХРИСТИАНОВИЧА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
(ИТПМ СО РАН)

УДК 612.1/ 612.2 / 612.17  
№ госрегистрации 01201351884  
Инв. № 19/17

УТВЕРЖДАЮ  
Директор ИТПМ СО РАН  
чл.-корр. РАН  
А.Н. Шишнок  
«29» декабря 2016 г.



ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСА СЕРДЦЕ-ЛЁГКИЕ  
(заключительный)

Номер проекта в ИСГЗ ФАНО 0323-2014-0016

Приоритетное направление III.23. Механика деформирования и разрушения материалов, сред, изделий, конструкций, сооружений и триботехнических систем при механических нагрузках, воздействии физических полей и химически активных сред

Программа ФНИ СО РАН III.23.4. Механика гетерогенных, композитных сред и технологии на их основе

Протокол Ученого совета ИТПМ СО РАН  
№ 12 от 01.12.2016

Руководитель проекта  
д.ф.-м.н.




А.Е. Медведев

Новосибирск 2016

### Список исполнителей

Блок А. Математическое моделирование и компьютерная имитация процедуры обследования перфузии миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)


Отв. исполнитель по блоку  
внс, д.ф.-м.н.

  
10.01.17

Денисова Н.В.

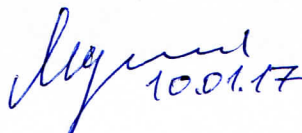
Блок Б. Исследование дыхательных путей человека.

Отв. исполнитель по блоку  
снс, к.ф.-м.н.

  
10.01.17

Ганимедов В.Л.

снс, к.ф.-м.н.

  
10.01.17

Мучная М.И.

Блок В. Разработка методики анализа матриц возбуждения-флуоресценции.


Отв. исполнитель по блоку  
снс, к.ф.-м.н.

  
10.1.17

Маслов Н.А

Блок Г. Методика проведения виртуальной операции полости левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики. Математическая модель течения крови в капиллярах и мелких сосудах. Оптимизация параметров дискового насоса для использования в качестве вспомогательного насоса поддержки кровообращения.

Отв. исполнитель по блоку  
снс, д.ф.-м.н.

  
10.01.17

Медведев А.Е.

снс, к.т.н.



10.01.17

Приходько Ю.М.

## Содержание

### **Блок А. Математическое моделирование и компьютерная имитация процедуры обследования перфузии миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)**

Реферат.....	5
1. 2013 год.	
1.1. Выполненные этапы.....	5
1.2. Актуальность выполненных исследований.....	5
1.3. Основные результаты, полученные в ходе выполнения этапа.....	6
1.4. Научная новизна результатов и их значимость. Возможность практического применения.....	7
2. 2014 год.	
2.1. Развитие математического фантома для моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии.....	7
2.2. Математическое моделирование процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии: расчет планарных изображений.....	9
3. 2015 год	
3.1. Компьютерная имитация процедуры исследования перфузии миокарда методом ОФЭКТ.....	10
3.2. Физическая модель формирования планарных изображений.....	12
4. 2016 год.....	16
Перечень публикаций .....	21

### **Блок Б. Исследование дыхательных путей человека**

Реферат.....	23
1. Введение.....	23
2. Основные результаты, полученные в ходе выполнения этапа 2016 года.....	24
2.1. Исследование нестационарного течения в носовой полости человека для реальной хроноструктуры дыхательного цикла.....	24
2.2. Обобщение результатов 2013 – 2016 годов.....	25
3. Заключение.....	26
Перечень публикаций.....	26
Копия плана НИР по данному проекту.....	27

<b>Блок В. Разработка методики анализа матриц возбуждения-флуоресценции.</b>	
Реферат.....	28
Разработка методики анализа матриц возбуждения-флуоресценции.....	29
Перечень публикаций.....	43
<b>Блок Г. Методика проведения виртуальной операции полости левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики. Математическая модель течения крови в капиллярах и мелких сосудах. Оптимизация параметров дискового насоса для использования в качестве вспомогательного насоса поддержки кровообращения</b>	
Реферат.....	45
1. Математические модели течения крови в капиллярах (2014-2015 г.)...	45
2. Создание методики проведения виртуальной операции иссечения аневризмы левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики (2013-2014 г.).....	46
3. Оптимальные параметры дискового насоса для поддержки кровообращения левого желудочка сердца (этап 2016 года).....	49
Заключение по блоку.....	51
Перечень публикаций.....	52
<b>Заключение (важнейшие результаты).....</b>	<b>55</b>
<b>Приложение. Перечень статей, опубликованных по тематике проекта в 2016г. в соответствии с государственным заданием.....</b>	<b>57</b>

## **Блок А. Математическое моделирование и компьютерная имитация процедуры обследования перфузии миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)**

**Отв. исполнитель по блоку**

**внс, д.ф.-м.н.**

**Денисова Н.В.**

### **Реферат.**

Развита математическая модель и создана программа для имитационного моделирования процедуры обследования кардиологических пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Получены первые результаты, направленные на сравнение качества изображений, полученных нерегуляризированным стандартным алгоритмом OSEM и регуляризированным алгоритмом MAP-ENT.

Полученные результаты показали перспективность использования методологии компьютерной имитации для развития диагностической ядерной медицины, что открывает возможность для дальнейших исследований, включающих тестирование программы с использованием клинических данных, учет движений сердца и дыхания, исследование протоколов со сниженной дозой РФП в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей пациентов и с использованием усовершенствованных алгоритмов реконструкции, а также и другие исследования.

### **1. 2013 год.**

#### **1.1. Выполненные этапы**

Развита 3D модель для симулирования процесса сканирования пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в ядерной кардиологии. Модель представляет распределение радионуклида в верхней части торса человека и включает в себя легкие, сердце, почки, печень. Модель позволяет вводить 'дефекты', симулирующие разную степень поражения миокарда. Достоинством развитой модели является ее гибкость - возможность вводить изменения, учитывающие индивидуальные анатомические особенности пациентов.

#### **1.2. Актуальность выполненных исследований**

Метод симуляции чрезвычайно актуален в ядерной медицине, где ограничены возможности клинических исследований на реальных пациентах. В рамках проекта, впервые в России начата работа по созданию технологии симулирования ОФЭКТ сканирования в ядерной кардиологии с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Ядерная медицинская физика – новая перспективная область науки. В этой области в России катастрофически не хватает исследований, разработок, специалистов. Об этом все время говорит в своих выступлениях директор

РОНЦ академик М.И. Давыдов: “Проблема не в количестве томографов, проблема - в нехватке мозгов!” Совершенно очевидно, что для развития ядерной медицины необходимо всячески наращивать массу исследований. Представленные в данном проекте исследования имеют большое значение, как с точки зрения фундаментальной науки, так и в практических приложениях – последующем применении для обучения студентов и тренинга персонала на ОФЭКТ установках.

### 1.3. Основные результаты, полученные в ходе выполнения этапа

Создание математических моделей легких, сердца, печени и почек осуществлялось с использованием данных об анатомическом строении среднестатистического пациента. На основе комбинаций математических функций вначале были написаны отдельные программы для моделирования следующих органов взрослого человека: торса, легких, сердца, печени и почек. Создание объединенного 3D фантома осуществлялось с использованием данных об ориентации этих органов относительно друг друга. Распределение радионуклидного препарата  $^{99m}Tc$  в разных органах задавалось в соответствии с известными в литературе данными. В общем случае, 3D модель является гибкой и допускает варьирования как в размерах, так и в относительном расположении органов. Например, при реальных клинических исследованиях часто встречаются пациенты с высокорасположенной печенью, на одной линии с нижним краем сердца, что существенно затрудняет получение хорошего изображения.

В ходе выполнения исследований, оказалось, что помимо модели печени, как это было запланировано изначально, необходимо дополнительно ввести также модели почек и желудка. Изображения этих органов являются ‘мешающим’ фактором при кардиологических обследованиях методом ОФЭКТ и могут приводить к артефактам. На рис.1 и 2 представлена развитая в рамках данного проекта 3D модель распределения радионуклида, включающая торс, сердце, легкие, печень и почки. Продолжается работа по усовершенствованию математической модели печени.

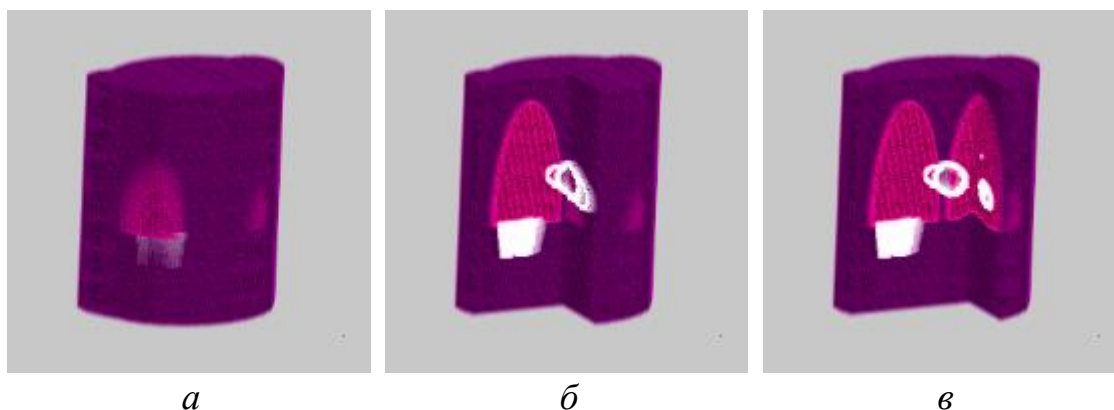


Рис. 1. 3D модель для симулирования процесса ОФЭКТ сканирования в ядерной кардиологии: *а* – внешний вид (торс), *б* – сечение демонстрирует

правое легкое, печень и частично сердце, *в* – сечение демонстрирует правое и левое легкое и левую почку частично.

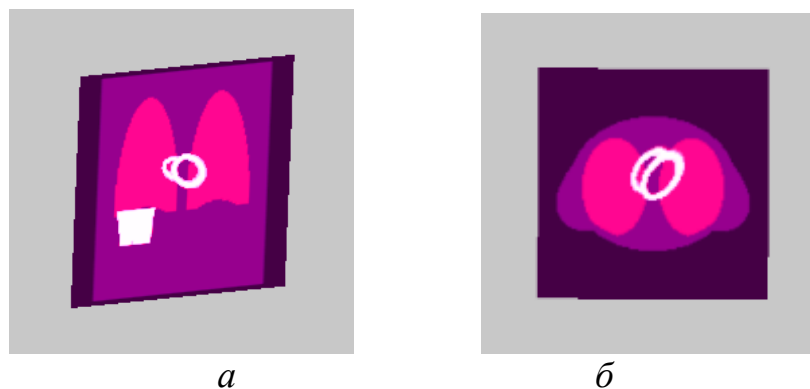


Рис. 2. *а* – центральное вертикальное сечение модели демонстрирует легкие, печень и левый и правый желудочки сердца, *б* – поперечное сечение демонстрирует легкие, правый и левый желудочки сердца.

#### **1.4. Научная новизна результатов и их значимость. Возможность практического применения**

Исследования, направленные на создание технологии симулирования ОФЭКТ сканирования в ядерной кардиологии с учетом индивидуальных особенностей пациентов, выполнены впервые в России. Результаты исследований могут найти применение для тренинга персонала в НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина, в Российском онкологическом научном центре имени Н.Н. Блохина. Исследования представляют интерес для госкорпорации “Росатом”, в рамках которой ведутся работы по созданию российских ПЭТ и ОФЭКТ установок.

## **2. 2014 год.**

Был развит последующий этап задачи моделирования прохождения гамма-излучения в биологических тканях и органах человека (прямая задача):

1. Развита тестовые модели, отражающие специфические особенности анатомического строения пациентов, затрудняющих проведение качественных ОФЭКТ обследований на основе стандартных алгоритмов реконструкции.

2. Используя развитые модели рассчитаны проекционные данные.

#### **2.1. Развитие математического фантома для моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии**

Современная наука и техника широко используют метод численного моделирования. Сущность этого метода заключается в замене исходного объекта его математической моделью и исследовании его свойств и характеристик на основе численных расчетов. В последнее время, методы численного моделирования активно проникают в биологию и медицину, в частности, в ядерную медицину. Стоит заметить, что в области ядерной

медицины необходимость развития подхода на основе метода численного моделирования стоит особенно остро, поскольку в этой области невозможно проводить исследования на людях, а эксперименты на мелких животных не адекватны тем проблемам, которые исследуются. Поэтому здесь большое внимание уделяется развитию математических моделей (фантомов), позволяющих проводить модельные исследования, максимально приближенные к реальным клиническим процедурам. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) является диагностическим методом в ядерной медицине и широко используется при кардиологических обследованиях пациентов. Для численного моделирования процедуры ОФЭКТ необходимо развивать фантомы, соответствующие распределению используемого радионуклида в теле человека. Распределение радионуклида в общем случае не совпадает с анатомическим строением пациента, поэтому методы рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) здесь не могут использоваться напрямую.

На рис.1 представлена 3D модель распределения радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в верхней части торса, объединяющая собственно торс, легкие, печень, желчный пузырь и миокард. Угол наклона миокарда по отношению к вертикальной оси, а также угол его поворота вокруг этой оси определялись исходя из анатомических данных.

При математическом моделировании относительная величина концентрации препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в единице объема задавалась в соответствии с принятыми в литературе данными:

торс (мускулы, кости) .....	1
легкие.....	2
печень.....	38
желчный пузырь.....	50
миокард.....	38

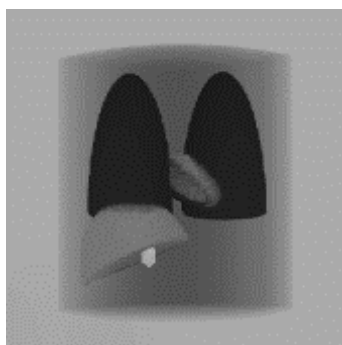


Рис.1. 3D модель распределения радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в верхней части торса, объединяющая собственно торс, легкие, печень, желчный пузырь и миокард.

Верификация построенной модели осуществлялась на основе ее сравнения с клиническими данными обследования пациентов. С этой целью были выделены изображения 3D модели в некоторых типичных ее срезax. На



рисунке 2 показано поперечное сечение 3D модели в плоскости, перпендикулярной вертикальной оси. Для сравнения на рис. 3 представлено аналогичное изображение, полученное в условиях клинического обследования пациента методом ОФЭКТ в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина. Сравнивая эти изображения, следует отметить, что в целом наблюдается удовлетворительное согласие между моделью и клиническими данными и это позволяет сделать вывод о том, что в первом приближении модель, описывающая распределение радионуклида  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в миокарде, соответствует клиническим данным реальных пациентов.

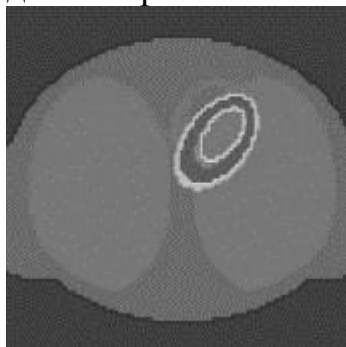


Рис.2. Поперечное сечение 3D модели в плоскости, перпендикулярной вертикальной оси.

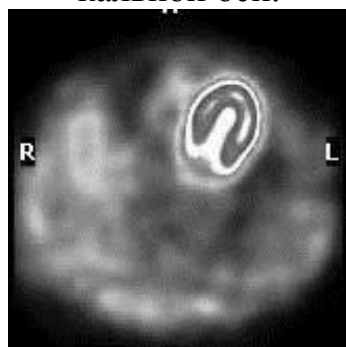


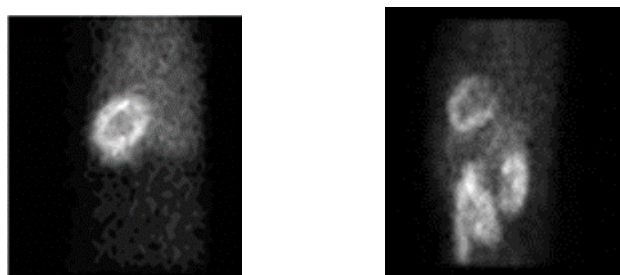
Рис.3. Реконструированное изображение, полученное при клинических обследованиях пациента методом ОФЭКТ в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина.

## **2.2. Математическое моделирование процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии: расчет планарных изображений**

Выполнены исследования, являющиеся последующим шагом в развитии метода численного моделирования процедуры обследования пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в кардиологии. Выполнено численное моделирование процесса формирования планарных изображений в гамма-камере. При моделировании планарных изображений учитывалась стохастическая природа излучения фотонов радионуклидом, поглощение гамма излучения в биологических тканях, а также эффекты, связанные с прохождением гамма-квантов через коллиматор

и детектор в гамма-камере. Выполнен расчет планарных изображений для точечного источника в зависимости от его расстояния от поверхности коллиматора и проведено сравнение с соответствующими измерениями на установке Infinia. Также выполнен расчет планарных изображений для фантома, развитого в предыдущих работах и представлено сравнение рассчитанных планарных изображений с данными, полученными на установке Infinia для при клинических обследованиях пациентов методом ОФЭКТ в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им.академика Е.Н.Мешалкина.

На рисунках справа представлены данные обследования пациента, слева – модельные расчеты для фантома, представленного на рис. 1.



Левая боковая проекция - left lateral (LLAT)



Передняя проекция - anterior (ANT)

### 3. 2015 год

#### 3.1. Компьютерная имитация процедуры исследования перфузии миокарда методом ОФЭКТ.

Представлены результаты исследований, выполненных в сотрудничестве ИТПМ и Новосибирского НИИ патологии кровообращения им.академика Е.Н.Мешалкина. Метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) относится к современным технологиям получения медицинских изображений. В отличие от рентгеновской и магнитно-резонансной томографии, метод ОФЭКТ предоставляет не анатомические, а функциональные изображения, позволяющие диагностировать качество протекающих физиологических процессов. Процедура ОФЭКТ диагностики начинается с внутривенного введения пациенту определенного препарата, который «метится» радиоактивной меткой. Препарат разносится кровью по организму и распределяется в определенных органах пациента в соответствии с его участием в метаболических реакциях. Поскольку «метка» является источником гамма-излучения, это излучение регистрируется с

помощью гамма-камеры. Алгоритмы реконструкции позволяют получить 3D «молекулярное изображение» распределения трэйсера в организме человека. Обычно эти изображения не совпадают с анатомическим строением, так как они определяют области накопления трэйсера. Например, при оценке перфузии миокарда методом ОФЭКТ широко используется препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, тропный к кардиомиоцитам миокарда, который накапливается преимущественно в стенках левого желудочка сердца.

В данной работе представлены исследования, направленные на компьютерную имитацию процедуры обследования пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в кардиологии. Проблема развития математического моделирования в области ядерной медицины стоит особенно остро, поскольку в этой области невозможно проводить исследования на людях. Компьютерная имитация процедуры ОФЭКТ включает три основных этапа:

- 1) создание математического фантома, соответствующего распределению препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в теле пациента,
- 2) расчет планарных изображений с учетом поглощения гамма квантов в биологических тканях, функции точечного источника, влияния коллиматора и детектора, а также пуассоновской природы гамма излучения радионуклида,
- 3) реконструкция изображений с использованием алгоритмов реконструкции.

На данном этапе исследований создан математический фантом, соответствующий распределению препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в теле пациента и выполнены предварительные расчеты планарных изображений.

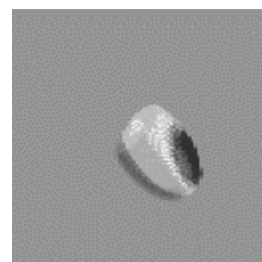
На рис.1а показана часть торса пациента, которая охватывается гамма-камерой при съеме данных при обследовании методом ОФЭКТ. На рис.1б представлен первый отечественный математический фантом, разработанный в ИТПМ, который моделирует распределение радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в органах грудной клетки среднестатистического пациента. Основные органы, которые расположены в этой части тела и которые в разной степени поглощают трэйсер - это торс, легкие, сердце, печень, желчный пузырь, кишечник, они включены в модель. На рис.2с представлена 3D математическая модель, соответствующая распределению радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в миокарде, представлен дефект, соответствующий ишемическому поражению.



а



б



в

Рис.1. а) часть торса пациента, которая охватывается гамма-камерой при съеме данных при обследовании методом ОФЭКТ (белые штриховые линии), б) математический фантом, который моделирует распределение радионуклида  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в органах грудной клетки среднестатистического пациента,

в) 3D математическая модель, соответствующая распределению радионуклида  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в миокарде, показан дефект, соответствующий ишемическому поражению.

### 3.2. Физическая модель формирования планарных изображений

Процедура обследования методом ОФЭКТ начинается с введения радиофармпрепарата, который распределяется в органах пациента и является источником гамма-излучения. Для детектирования гамма-квантов используются системы, состоящие из одной или нескольких вращающихся камер. На каждом угле поворота гамма-камеры создаются планарные изображения. Существует ряд факторов, которые необходимо учитывать при физическом моделировании планарных изображений:

1. Стохастическая природа гамма излучения.
2. Поглощение и рассеяние гамма-квантов при прохождении через биологические ткани.
3. Влияние коллиматора и детектора.

#### 1. Стохастическая природа гамма излучения

Математическое пространство реконструкции ( $R$ ), которое включает в себе математический фантом, имитирующий распределение радионуклида  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в органах грудной клетки пациента, дискретизируется на отдельные воксели и при этом каждый воксель идентифицируется своим номером  $j$ . Тогда распределение радиофармпрепарата в организме может быть представлено вектором  $n_j$ , где  $n_j$  соответствует концентрации препарата в вокселе с номером  $j$ ,  $j = 1, 2, 3 \dots J$ ,  $j \in R$ . Процесс радиоактивного распада описывается известным законом:

$$n_j(t) = n_j(0)e^{-\lambda t} = n_j(0)e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (1)$$

где  $n_j(t)$  - концентрация препарата в момент времени  $t$ ,  $\lambda$  - константа распада,  $n_j(0)$  - начальная концентрация,  $\tau = \frac{1}{\lambda}$  - время полураспада. Число распавшихся частиц в вокселе  $j$  за время сбора данных  $\Delta t$  может быть представлено следующим образом:

$$n_j^* V_j = V_j [n_j(t) - n_j(t + \Delta t)] = V_j n_j(0) e^{-\frac{t}{\tau}} (1 - e^{-\frac{\Delta t}{\tau}}) \quad (2)$$

где  $n_j^* V_j$  - число распавшихся частиц в  $j$ -ом вокселе,  $V_j$  объем  $j$ -го вокселя. Для простоты будем считать, что все воксели  $V_j$  имеют одинаковый размер

$V$ . Предполагая, что время сбора данных намного меньше, чем время полураспада  $\Delta t \ll \tau$ , можно записать:

$$n_j^* \approx n_j(0) \frac{\Delta t}{\tau} \quad (3)$$

Изменение концентрации радионуклида за время измерения  $\Delta t$ :

$$n_j(0 + \Delta t) = n_j(0) - n_j(0) \frac{\Delta t}{\tau} \approx n_j(0) \quad (4)$$

Таким образом, можно приближенно считать, что за время измерений концентрация радионуклида в органах меняется незначительно. С другой стороны, число распавшихся частиц в вокселе  $j$  равно числу испущенных в этом вокселе гамма квантов за время измерения  $\Delta t$  равно:

$$f_j V = n_j^* V = n_j(0) \frac{\Delta t}{\tau} V \quad (5)$$

Функция  $f$  описывает плотность излучения гамма-квантов. Предполагается, что излучение осуществляется изотропно по пространству. Из-за низкой дозы препарата и ограниченного времени измерений, функция  $f$  представляет случайное поле. При стандартных подходах в ОФЭКТ предполагается, что случайное поле  $f$  соответствует распределению Пуассона, средняя величина которого  $\bar{f}$  пропорциональна концентрации радионуклида  $n$ . Переходя к дискретным обозначениям, можно написать:

$$\bar{f}_j \sim n_j(0) \quad (6)$$

*2. Поглощение и рассеяние гамма квантов при прохождении через биологические ткани.*

При прохождении гамма-излучения в биологических тканях происходит ослабление плотности потока за счет поглощения и рассеяния. В данной работе представлены исследования, в которых учитывалось только поглощение, учет рассеяния предполагается ввести в последующих работах. При математическом моделировании процесса поглощения, помимо 3D пространства реконструкции  $R$ , необходимо ввести угол проекции  $\theta$  и 2D математическое пространство поверхности коллиматора  $C(\theta)$ . Поверхность коллиматора дискретизируется на отдельные пиксели и каждому пикселю присваивается номер  $k, k = 1, 2, 3 \dots K, k \in C(\theta)$ . В рамках статистического подхода для учета поглощения вводится вероятность того, что гамма-квант, испущенный в вокселе  $j$ , достигнет поверхности коллиматора в  $k$ -ом пикселе:

$$P_{jk}^{att} = \exp\left(-\int_{L_{jk}} \mu(l_{jk}) dl_{jk}\right) \quad (7)$$

где  $\mu$  – коэффициент поглощения,  $l_{jk}$  – траектория кванта от  $j$ -го вокселя до  $k$ -го пикселя поверхности коллиматора,  $L_{jk}$  часть траектории  $l_{jk}$  от  $j$ -го вокселя до поверхности тела (фантома). Коэффициент поглощения в общем случае является пространственно неоднородной 3D функцией. Таким

образом, чтобы рассчитать  $P_{jk}^{att}$ , необходимо иметь 3D «карту поглощения» – распределение коэффициента поглощения для конкретного пациента. Задача реконструкции в такой постановке становится чрезвычайно сложной. Самый простой путь состоит в том, чтобы использовать усредненный коэффициент поглощения. Тогда выражение (7) сводится к виду:

$$P_{jk}^{att} = \exp(-\bar{\mu} L_{jk}) \quad (8)$$

где  $\bar{\mu}$  – усредненное значение коэффициента поглощения,  $L_{jk}$  – часть траектории  $l_{jk}$  от  $j$ -го вокселя до  $k$ -м пикселя на поверхности коллиматора, проходящая внутри тела пациента (фантома). В настоящее время все ведущие фирмы пошли по пути создания гибридных ОФЭКТ/КТ установок, которые обеспечивают надежную «карту поглощения» пациента, однако, при этом возрастает лучевая нагрузка на пациента.

В данной работе для расчета планарных изображений используется приближение (8), а в дальнейшем в рамках развития модели предполагается вводить в расчет точную «карту поглощения» фантома. Поскольку влияние костей грудной клетки на изображение миокарда не слишком велико, для коэффициента поглощения в мягких тканях гамма-квантов  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI берется оценка  $\bar{\mu} = 0.15 \text{ см}^{-1}$ .

### 3. Влияние коллиматора и детектора.

При математическом моделировании процесса прохождения фотонов в гамма-камере необходимо ввести математические пространства, соответствующие ее положениям для каждого угла измерения проекционных данных  $\theta$ . Обозначим полное число углов измерений  $L$ . В литературе известны разные подходы к расчету проекционных данных, которые реализованы в алгоритмах реконструкции и используются на различных томографических установках. Среди этих подходов можно выделить два основных: 1) дискретизированное 3D пространство реконструкции  $R$  остается постоянным для всех углов измерений, 2) для каждого угла измерений вводится свое «подходящее» 3D пространство. Эти подходы имеют свои достоинства и недостатки, которые не являются темой обсуждения в данной работе, отметим только, что здесь используется первый подход. Как уже указывалось выше, моделирование в данной работе ориентировано на характеристики установки Infinia Hawkeye 4, используемой в ННИИПК для исследования перфузии миокарда с помощью  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. На этой установке работают два детектора с установленными на них коллиматорами LEHR (Low Energy High Resolution) с размером поля зрения детектора – field of view (FOV) 42.5x54см.

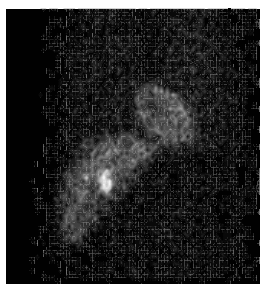
При статистическом подходе оценивается вероятность того, что гамма-квант, испущенный в вокселе  $j \in R$ , создаст импульс в  $i$ -м пикселе детектора, соответствующем  $i$ -му пикселю планарного изображения. Для оценки этой вероятности вводится так называемая функцию отклика для точечного источника – point-source response function (PSRF), которая

определяет отношение плотности  $N(r)$  зарегистрированных фотонов в «пятне», изображающем точечный источник, к полному числу фотонов  $N_0(z)$ , испущенных источником, расположенным на расстоянии  $z$  от поверхности коллиматора. Ширина PSRF на половине ее максимума – full width at half maximum (FWHM) определяет такую важную характеристику гамма-камеры как ее разрешающая способность. Функцию отклика PSRF можно представить в виде произведения функции отклика коллиматора и функции отклика детектора:

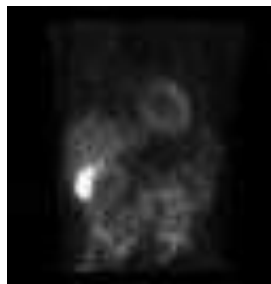
$$P_{ji}^{c-d} = P_{jk}^c P_{ki}^d, \quad (9)$$

где  $P_{jk}^c$  – функция отклика коллиматора для точечного источника - collimator point-source response function (CPSRF), которая описывает вероятность того, что гамма-квант, испущенный в  $j$ -ом вокселе выйдет из  $k$ -го пикселя задней поверхности коллиматора.  $P_{ki}^d$  – функция отклика детектора для точечного источника – intrinsic point-source response function (IPSRF). В общем случае расчет PSRF достаточно сложен и учитывает геометрический эффект коллиматора и влияние септы (перегородок). Кроме того, величины PSRF и FWHM существенно зависят от расстояния точечного источника от поверхности коллиматора. Для коллиматоров с параллельными отверстиями круглой формы и идеально поглощающими перегородками PSRF может быть рассчитана аналитически. Угол конуса, в который попадают гамма-кванты, формирующие изображение точечного источника, определяется диаметром и глубиной канала коллиматора. Чем дальше от поверхности гамма-камеры расположен точечный источник, тем сильнее происходит «расплывание» его изображения. После вылета из коллиматора, гамма-фотон продолжает двигаться в том же направлении через зону, разделяющую коллиматор и кристалл детектора, а затем проходит в кристалле расстояние, соответствующее средней длине свободного пробега. Величины  $P_{jk}^c$  и  $P_{ki}^d$  рассчитывались в гауссовом приближении.

Выполнен предварительный расчет планарных изображений для упрощенного математического фантома, моделирующего распределение радионуклида  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в органах грудной клетки пациента, не включающей модель кишечника. На рис. 2 представлены примеры планарных изображений для двух из 60 ракурсов наблюдения.



*a*



*б*

Передняя проекция – anterior (ANT)

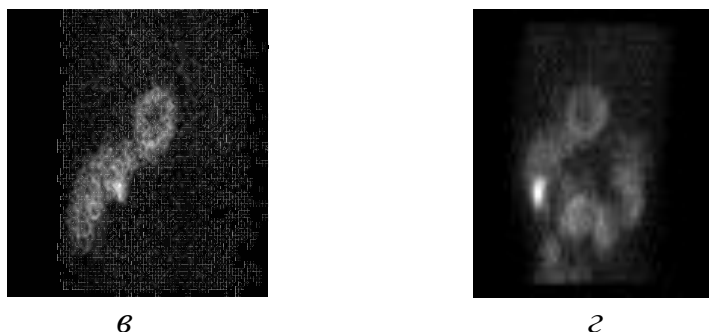


Рис.2. Планарные изображения:

*a, в* –изображения получены методом численного моделирования.  
*б, г* – изображения получены на установке Infinia при кардиологическом обследовании пациента в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н.Мешалкина.

#### 4. 2016 год

Среди причин смертности населения в России, как и в большинстве развитых и развивающихся стран, первое место занимают болезни сердечно-сосудистой системы. Усилия исследователей направлены на развитие современных методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, обеспечивающих возможность точной постановки диагноза и выбора оптимальной тактики лечения. Арсенал диагностических средств достаточно широк и включает ангиографические и сцинтилляционные методы, магнитно-резонансную томографию, электрокардиологические и ультразвуковые исследования. Исследование функционального состояния коронарного русла осуществляется с помощью метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), который основан на оценке клеточной перфузии кардиомиоцитов. Этот метод позволяет проводить диагностику наличия, локализации, распространенности и тяжести ишемического поражения сердца, наличия и распространенности рубцовых постинфарктных изменений. Гейтированный (gated) метод ОФЭКТ позволяет получать точные измерения движений стенки левого желудочка, объема желудочка и фракции выброса. Несмотря на то, что метод ОФЭКТ стал широко используемым рабочим инструментом в кардиологии, онкологии и неврологии, артефакты, появляющиеся на реконструированных изображениях, остаются серьезной проблемой этого метода, что может приводить к установлению ложноположительных диагнозов и ухудшению его специфичности.

Еще одной проблемой, активно обсуждаемой в литературе, является внесение изменений в протоколы обследований с целью снижения радиационной нагрузки на пациента. Число обследований с применением радиофармпрепаратов резко возросло за последние годы, что существенно увеличило радиационную нагрузку на популяцию в развитых странах. В работах [1-3] было показано, что при клинических исследованиях перфузии миокарда с использованием усовершенствованных алгоритмов реконструкции, доза вводимого радиофармпрепарата или время



сканирования могут быть уменьшены вдвое по сравнению со стандартным протоколом. Однако, эта проблема требует детального исследования для разных типов анатомического строения пациентов, поскольку снижение дозы не должно приводить к потере качества изображения. В последнее время появляются данные о возможностях ОФЭКТ в выявлении небольших по объему, мелкоочаговых нарушений перфузии миокарда, разрабатываются новые параметры для количественной оценки начальных нарушений [4].

Вышеперечисленные проблемы указывают на необходимость проведения всесторонних исследований, направленных на развитие метода ОФЭКТ и охватывающих разнообразные ситуации, возникающие в клинической практике. Подобные исследования могут быть выполнены на основе современной методологии, объединяющей метод математического моделирования и вычислительный эксперимент, или иными словами, «метод компьютерной имитации». Этот метод, хорошо развитый в физике, обладает большим потенциалом в области ядерной медицины, где из-за радиационной нагрузки ограничены возможности проведения исследований с участием человека, а исследования на животных, включая приматов, не адекватны поставленным задачам. Следует отметить, что работы в области математического моделирования по отдельным направлениям, таким как разработка математических фантомов, учет поглощения при прохождении гамма излучения в биологических тканях и т.п. велись с самого начала развития ядерной медицины. К решению комплексной задачи, направленной на компьютерную имитацию процедур обследования пациентов с использованием методов ядерной медицины, исследователи подошли совсем недавно. Первые результаты подобных исследований представлены в работах [5, 6], где отмечен ряд проблем, которые еще предстоит преодолеть для решения поставленной задачи. В России подобные исследования проводятся только в ИТПМ [7,8].

В последние годы широко внедряется метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики онкологических легочных заболеваний. Проблема возникновения артефактов на реконструированных изображениях является чрезвычайно важной, поскольку ведет к ложноположительным диагнозам.

Для решения указанных выше задач проведены ФНИ с целью улучшения качества изображений при обследовании пациентов методами ОФЭКТ и ПЭТ, снижения лучевой нагрузки на пациента и уменьшения времени сканирования.

Основными задачами исследований являются:

1. Развитие антропоморфных математических фантомов, описывающих распределение радиофармпрепарата в органах среднестатистического пациента.

2. Развитие модели для расчета планарных изображений с учетом поглощения, рассеяния, геометрии коллиматора и детектора и Пуассоновской статистики регистрируемых фотонов.

3. Развитие перспективных алгоритмов решения обратной задачи реконструкции изображений с использованием Байесова подхода.

1. R. Fazel, H.M. Krumholz, Yongfei Wang at al. Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation from Medical Imaging Procedures in the United States N Engl J Med 2009 361 (9) 849-857.

2. Small G.R., Chow B.J., Ruddy T.D. Low-dose cardiac imaging: reducing exposure but not accuracy Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012 Jan;10(1):89-104.

3. K.D. Hill, A.J. Einstein New approaches to reduce radiation exposure Trends in Cardiovasc.Medicine 26(2016) 55-655.

4. А.А. Аншелес, Э.И. Халикова, О.А. Рыжикова. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии Медицинская физика 2016 №1 46-53.

5. Taek-Soo Lee, Benjamin M.W. Tsui. The development and initial evaluation of a realistic simulated SPECT dataset with simultaneous respiratory and cardiac motion for gated myocardial perfusion SPECT Phys Med Biol 60 (2015) 1399-1413.

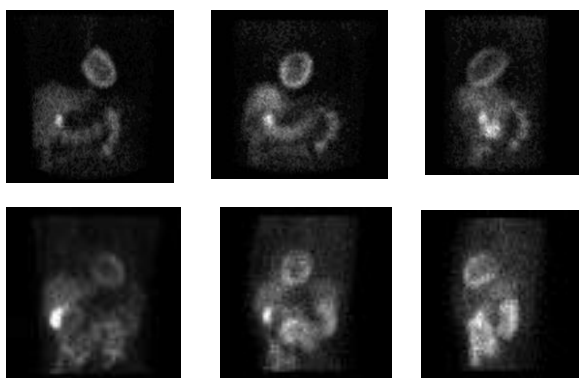
6. M. Ghaly, Y. Du, G.S.K. Fung, B.M.W. Tsui, J.M. Links, E. Frey. Design of a digital phantom population for myocardial perfusion SPECT imaging research 2014 Phys.Med.Biol. 59 2935-2953.

7. Денисова Н.В., Курбатов В.П., Терехов И.Н. Развитие математического фантома для моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии Медицинская физика №2 2014 с. 55-62.

8. Денисова Н.В., Терехов И.Н. Математическое моделирование процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии: расчет планарных изображений Медицинская физика 2015 №3 с.32-39.



1 этап. Создан антропоморфный математический фантом – Математическая Модель Торса (ММТ-1), соответствующий распределению радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-MIBI в органах грудной клетки среднестатистического пациента при обследованиях методом ОФЭКТ.



Сравнение модельных и клинических данных. Показаны 3 выделенных направления проекционных данных из 60. Верхний ряд – модельные данные, рассчитанные для фантома ММТ-1. Нижний ряд – клинические данные.

2 этап. Решена прямая задача переноса гамма излучения в биологических тканях пациента и системе детектирования гамма излучения. Создана «карта ослабления» излучения.

Развита модель для расчета планарных изображений с учетом поглощения, рассеяния, геометрии коллиматора, детектора и Пуассоновской статистики регистрируемых фотонов. Выполнено сравнение с клиническими данными, полученными на установке Infinia в Новосибирском НИИ патологии кровообращения им. акад. Мешалкина и получено удовлетворительное согласие.

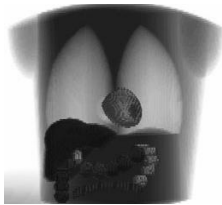
3 этап. Развита алгоритм (MAP-ENT) решения обратной задачи реконструкции изображений с использованием современных статистических подходов и методов.

4 этап. Создан комплекс программ для компьютерной имитации процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии.

Представлены результаты компьютерной имитации процедуры обследования пациента с ишемическим и инфарктным поражениями миокарда.

Представлены результаты компьютерной имитации процедуры обследования пациента при снижении дозы вводимого радиофармпрепарата на 50%.

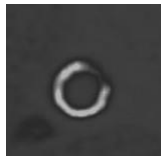
Развитый алгоритм MAP-ENT продемонстрировал преимущество в качестве реконструкции и устойчивости по сравнению со стандартным алгоритмом OSEM, который в настоящее время используется на эксплуатируемых в мире ОФЭКТ установках.



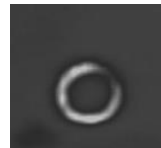
фантом, моделирующий субэндокардиальное ишемическое поражение в апикально-медиальной зоне миокарда



Точная модель

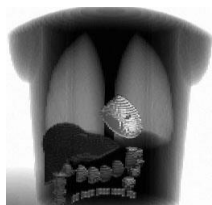


OSEM

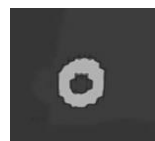
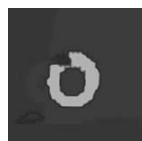
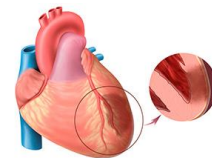


МАП-ENT

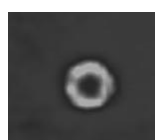
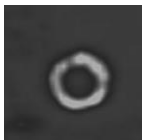
На рисунке представлен ММТ-1 фантом, моделирующий субэпикардиальное ишемическое поражение в апикально-медиальной зоне миокарда. Ниже представлены реконструированные изображения миокарда левого желудочка (изображения представлены в трех избранных сечениях): 1-й ряд – модель, 2-й ряд – реконструкция с использованием алгоритма OSEM, 3-й ряд – реконструкция с использованием алгоритма МАП.



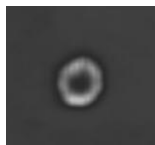
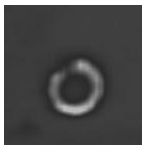
фантом, моделирующий мелкоочаговое трансмуральное ишемическое поражение в медиальной зоне сердца



Модель



OSEM



МАП-ENT

Фантом, моделирующий мелкоочаговое трансмуральное ишемическое поражение в медиальной зоне сердца. Представлены реконструированные изображения миокарда левого желудочка (изображения представлены в трех избранных сечениях): 1-й ряд – модель, 2-й ряд – реконструкция с

использованием алгоритма OSEM, 3-й ряд – реконструкция с использованием алгоритма MAP.

Развита математическая модель и создана программа для имитационного моделирования процедуры обследования кардиологических пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Получены первые результаты, направленные на сравнение качества изображений, полученных нерегуляризованным стандартным алгоритмом OSEM и регуляризованным алгоритмом MAP-ENT.

Полученные результаты показали перспективность использования методологии компьютерной имитации для развития диагностической ядерной медицины, что открывает возможность для дальнейших исследований, включающих тестирование программы с использованием клинических данных, учет движений сердца и дыхания, исследование протоколов со сниженной дозой РФП в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей пациентов и с использованием усовершенствованных алгоритмов реконструкции, а также и другие исследования.

## **Перечень публикаций**

### **Публикации в реферируемых журналах**

1. Денисова Н.В., Терехов И.Н. Компьютерное моделирование процедуры ОФЭКТ/КТ в кардиологии // Медицинская физика. - 2016. -№.3 (71). -С. 87-100.

2. N V Denisova, I N Terekhov A study of myocardial perfusion SPECT imaging with reduced radiation dose using maximum likelihood and entropy-based maximum a posteriori approaches Biomed. Phys. Eng. Express 2 (2016) 055015 doi:10.1088/2057-1976/2/5/055015

3. Денисова Н.В., Курбатов В.П., Терехов И.Н. Развитие математического фантома для моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии Медицинская физика №2 2014 с. 55-62.

4. Денисова Н.В., Терехов И.Н. Математическое моделирование процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии: расчет планарных изображений // Медицинская физика. - 2015. -№.3 (67). -С. 32-39.

### **Доклады**

#### **Пленарный доклад**

1. Денисова Н.В. *Математическое моделирование и компьютерная имитация процедуры обследования кардиологических пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии* Сборник тезисов восьмая международная молодежная школа-конференция «Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач» 1-7 сентября 2016 Новосибирск с.50

### Приглашенный доклад

2. Denisova N. *Statistical approaches to image reconstruction problems in SPECT and PET*

Vienna Medical University, Austria, 13 May 2015.

3. Денисова Н.В., Курбатов В.П., Терехов И.Н. Математическое моделирование в ядерной медицине: создание фантома для численного моделирования процедуры обследования пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии Сборник трудов конференции Медицинская физика и инновации в медицине ТКМФ-6 Троицк 2014 1-6 июня 2014 с 220-222.

4. Денисова Н.В. Новый подход к проблеме реконструкции изображений в области ОФЭКТ диагностики, основанный на теории открытых систем Сб. докладов VI Всеросс. Конференция «Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине» Новосибирск 24-27 март 2015 т. I с. 84-88.

5. Denisova N.V. Visualization using tomography method The 13-th Asian Symposium on Visualization Novosibirsk June 22-26 2015 Abstracts p.45-46

6. Денисова Н.В. Исследования реагирующих гетерогенных систем с использованием метода томографии Труды XIV Всероссийского семинара Динамика Многофазных Сред, приуроченного к 75-летию академика В.М.Фомина, 2-5 ноября 2015, Новосибирск

7. N Denisova Cardiac SPECT imaging procedure: computer simulation Book of abstracts International conference on Integrated Medical Imaging in Cardiovascular Diseases IMIC 2016 Vienna Austria 10-14 October 2016 p.178.

**В 2016 году М. Ондар (НГТУ) защитила магистерскую диссертацию, выполненную под руководством Н.В. Денисовой**

«Моделирование прохождения гамма – излучения в биологических тканях при обследованиях пациентов методом ОФЭКТ/КТ в кардиологии» и представила доклад на международной научной студенческой конференции:

*Ондар М.М.* Развитие математической модели “attenuation map” для учета поглощения гамма излучения при обследовании пациентов методом ОФЭКТ в кардиологии

МАТЕРИАЛЫ 54-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «Студент и научно-технический прогресс» 16–20 апреля 2016 г. ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУКАХ И МАТЕРИАЛОВЕДЕНИИ

## **Блок Б. Исследование дыхательных путей человека.**

**Отв. исполнитель по блоку**

**снс, к.ф.-м.н.**

**Ганимедов В.Л.**

**снс, к.ф.-м.н.**

**Мучная М.И.**

**ст. лаборант, аспирант**

**Садовский А.С.**

### **РЕФЕРАТ**

**Ключевые слова и словосочетания:** математическое моделирование, численные исследования, носовая полость человека, дыхательный тракт, стационарное течение воздуха, реальный дыхательный цикл, осаждение частиц.

**Цель проекта (блок Б):** исследование течения воздуха в дыхательных путях человека с целью изучения и предотвращения последствий хирургического вмешательства; исследование осаждения вдыхаемых вместе с воздухом частиц с целью получения данных о воздействии на организм человека лекарственных веществ и вредных примесей.

### **Важнейший результат проекта.**

Решена нестационарная задача расчета течения воздуха в носовой полости человека от вестибуля носа до конца носовой перегородки для полного дыхательного цикла на основе пакета прикладных программ “ANSYS”. Показано наличие фазового сдвига между давлением и скоростью. В процессе вычислительного эксперимента установлено, что в структуре дыхательного цикла необходимо выделять инспираторную и экспираторную паузы по перепаду давления. Учет несимметричности дыхательного цикла слабо влияет на картину течения в носовой полости, однако заметно влияет на картину осаждения частиц.

### **1. Введение.**

Математическое моделирование течения воздуха в носовой полости человека дает возможность получить детальную картину течения в геометрически сложной области, которая с трудом поддается инструментальным методам исследования. Результаты, полученные с помощью моделирования, имеют конкретное практическое применение: они дают информацию для организации адресной доставки через нос лекарственных веществ и для защиты дыхательного тракта от вредных примесей в воздухе. Кроме того, численное моделирование позволяет проводить виртуальные операции перед реальным хирургическим вмешательством для предсказания его последствий.

Цели и задачи этапа 2016 года: исследование нестационарного течения в носовой полости человека и картины осаждения вводимых вместе с воздухом субмикронных частиц для реальной хроноструктуры дыхательного цикла.

Настоящий отчет является заключительным по теме «Исследование дыхательных путей человека», по которой были представлены отчеты по этапам 2013, 2014, 2015 годов.

## **2. Основные результаты, полученные в ходе выполнения этапа 2016 года.**

### **2.1. Исследование нестационарного течения в носовой полости человека для реальной хроноструктуры дыхательного цикла.**

Рассматривалась эволюция поля течения воздуха в носовой полости человека в процессе дыхательного цикла. Для построения геометрической модели использовались реальные томографические сканы взрослого человека без патологических отклонений в верхних дыхательных путях. Выбран спокойный режим дыхания: продолжительность дыхательного цикла – 4.3 с, глубина дыхания – 600 мл, что обеспечивает легочную вентиляцию в 8.4 литра воздуха в минуту. Для описания течения привлекалась система уравнений Навье - Стокса. Режим течения постулировался ламинарным. Для расчета движения субмикронных частиц использовался подход Лагранжа. Численное решение построено на основе газодинамического решателя FLUENT ППП ANSYS 12. Были выполнены расчеты для двух случаев, в которых достигалось одинаковое значение интегральной характеристики (глубины дыхания), но которые реализовывались при различных по форме краевых условиях на выходе. В первом случае величина скорости полагалась симметричной относительно вдоха – выдоха и аппроксимировалась синусоидой. Во втором случае величина скорости как функция времени определялась путем обработки реальной спирограммы человека. Для обоих вариантов были получены поля течения и проведено их сравнение. Анализ результатов показал, что использование в нестационарном случае симметричного относительно вдоха-выдоха краевого условия приводит к занижению респираторных усилий для реализации требуемой глубины дыхания. В циклическом течении поля течения в ускоряющейся и замедляющейся фазах, в основном, такие же, как в соответствующем стационарном потоке. В то же время учет несимметричности дыхательного цикла существенно влияет на картину осаждения вводимых частиц. На рис 1 сравниваются результаты расчетов для симметричного и несимметричного циклов. Приведены коэффициенты эффективности осаждения в зависимости от размера частиц. Видно, что для наночастиц размером меньше 10 нм в несимметричном варианте осаждение меньше, чем в симметричном, для  $10 \text{ нм} < d < 5 \text{ мкм}$  коэффициенты осаждения практически совпадают, но начиная с размера  $d > 5 \text{ мкм}$ , ситуация меняется на противоположную: коэффициент осаждения в несимметричном расчете значительно больше, чем в симметричном. Этот результат может иметь довольно простое объяснение. По сравнению с несимметричным дыхательным циклом в симметричном цикле фаза вдоха протяженнее по времени и скорость меньше, отчего наночастицы имеют большую вероятность осесть на стенки носовой полости. Субмикронные



частицы, для которых основной движущей силой является сила инерции, осаждаются больше в несимметричном варианте из-за большей скорости на входе, когда больше вероятность столкновения со стенкой.

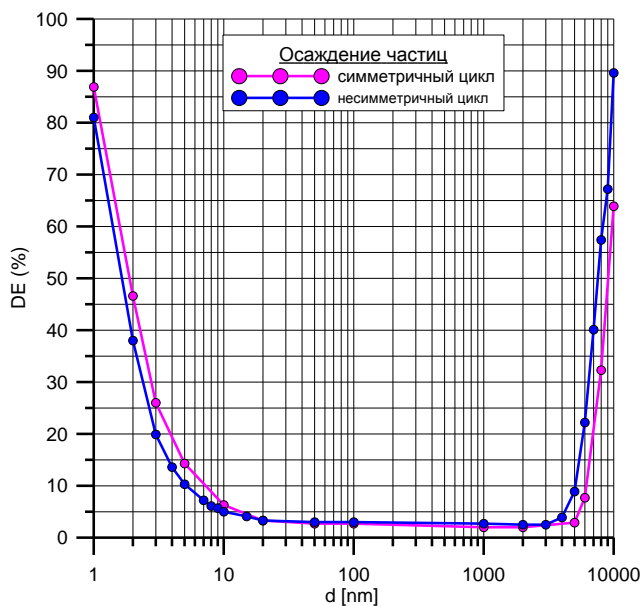


Рис. 1.

## 2.2. Обобщение результатов 2013 – 2016 годов.

Создана математическая технология, ориентирована на конкретного человека, которая дает возможность проводить виртуальные операции по коррекции формы носовой полости и оценить их последствия до хирургического вмешательства. На основе спирограмм, полученных в клинических условиях, разработан алгоритм построения периодической функции скорости на входе в носовую полость, что дало возможность получить адекватное краевое условие для постановки нестационарной задачи. Построенный алгоритм позволяет по спирограмме получить требуемое для ее реализации респираторное усилие на разных фазах дыхательного цикла. Проведены визуализация и сравнительный анализ полей скорости на различных этапах дыхательного цикла в режиме спокойного дыхания. Построена модель дыхательного тракта, включающая четыре генерации бронхов. Проведены и визуализированы расчеты течения для режимов вдоха и выдоха при перепаде давления 200 Па от ноздрей до выхода из 4-ой генерации. Для условий установившегося стационарного течения получены данные по осаждению в дыхательном тракте вдыхаемых с воздухом частиц. Получено, что общее осаждение при значении диаметра частиц  $d = 1$  нм составляет почти 100%. Оно уменьшается до 30% при  $d = 10$  нм, а при  $d > 10$  нм остается практически постоянным. Этот результат говорит о том, что около 70% частиц с диаметром больше 10 нм попадает глубже в легкие. Основной вклад в осаждение для  $d < 3$  нм дает носовая полость, при больших размерах – носоглотка. Осаждение в четырех генерациях бронхов составляет около 1%. Численно исследовано движение и осаждение субмикронных частиц в носовой полости человека на

протяжении дыхательного цикла. В результате расчетов на базе симметричного цикла получено, что при расчете осаждения частиц в носовой полости можно использовать менее затратный квазистационарный расчет, но этот подход завышает долю частиц, проникающих далее в дыхательный тракт. Учет несимметричности дыхательного цикла слабо влияет на картину течения в носовой полости, однако заметно влияет на картину осаждения частиц.

### **3. Заключение.**

Проведен большой объём исследований и получены новые научные результаты. В численном моделировании использованы современные методы и подходы. Все результаты получены впервые в России. Значимость работы подтверждается уровнем изданий, в которых опубликованы результаты, а также отечественных и международных конференций с участием исполнителей проекта.

### **Перечень публикаций.**

#### **Статьи.**

1. Ганимедов В.Л., Мучная М.И., Садовский А.С. Течение воздуха в носовой полости человека. Результаты математического моделирования // Российский журнал биомеханики. - 2015. -Т.19, №.1. -С. 37-51.

2. Bosykh, L.Y., Ganimedov, V.L., Muchnaya, M.I., Sadovskii, A.S. Influence of the respiratory cycle structure on the flow field in human nasal cavity at a fixed level of the breath depth // AIP Conference Proceedings, 2016, 1770, 030085.

#### **Доклады на конференциях.**

1. Ганимедов В.Л., Мучная М.И., Садовский А.С. Численное моделирование осаждения субмикронных частиц в носовой полости человека // V Всесоюзная конференция «Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине». 26-29 марта 2013, Новосибирск. Сборник докладов. Т.1. С.42-46.

2. Ganimedov V.L., Muchnaya M.I., Sadovskii A.S. The comparative analysis of the results of airflow numerical modeling in a human nasal cavity // XLI Summer School – Conference “Advanced Problem in Mechanics”. July 1 – 6, 2013, St. Petersburg (Repino). Russia. Book of Abstracts, P.93.

3. Ganimedov V.L., Muchnaya M.I., Sadovskii A.S. Distinctive features of the air flow in various parts of a human respiratory tract obtained by numerical simulation // XLI Summer School – Conference “Advanced Problem in Mechanics”. July 1 – 6, 2013, St. Petersburg (Repino). Russia. Book of Abstracts, P.94.

4. Fomin V.M., Ganimedov V.L., Muchnaya M.I., Sadovskii A.S. Results of Numerical Simulation of the Air Flow in a Human Respiratory Tract // Taiwan-Russia Research Cooperation “Methods of Mechanic for Physiology and Cell

Biology 2013". 8-12 November, 2013. Tunghai University, Taichung, Taiwan. Abstracts, P.46.

5. Ганимедов В.Л., Мучная М.И., Садовский А.С. Влияние формы носовой полости человека на прогрев воздуха по результатам математического моделирования // Международная научная конференция «Методы создания и идентификации математических моделей», посв. 85-летию со дня рождения А.С. Алексеева. Новосибирск, 10-13 октября 2013 г. <http://conf.nsc.ru.mciimm2013/ru/reportview/17674>

6. Ganimedov V.L., Muchnaya M.I., Sadovskii A.S. Unsteady field of air flow in human nasal cavity at various stages of respiratory cycle // XVII Int. Conf. on the Methods of Aerophysical Research. June 30 – July 6, 2014, Novosibirsk, Russia: Abstracts. Part I. P. 75.

7. Ganimedov V.L., Muchnaya M.I., Sadovskii A.S. Numerical investigation of motion of submicron particles entering with air into human nasal cavity // XVII Int. Conf. on the Methods of Aerophysical Research. June 30 – July 6, 2014, Novosibirsk, Russia: Abstracts. Part I. P. 76.

8. Ганимедов В.Л., Мучная М.И., Садовский А.С. Вычислительные аспекты моделирования движения воздуха в носовой полости // Международная конференция «Успехи механики сплошных сред». 28 сентября – 4 октября 2014, Владивосток. Сборник докладов. С. 125-126.

9. Ганимедов В.Л., Босых Л.Ю., Мучная М.И., Садовский А.С. Решение нестационарной задачи о движении субмикронных частиц в носовой полости человека на основе численного моделирования // VI Всесоюзная конференция «Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине». 24-27 марта 2015, Новосибирск. Сборник докладов. Т.1. С.53-55.

10. Ганимедов В.Л., Мучная М.И., Садовский А.С. Численное моделирование движения и осаждения субмикронных частиц в дыхательном тракте человека // X Байкальская Всероссийская конференция «Информационные и математические технологии в науке и управлении». Иркутск – Байкал, 30 июня – 7 июля. Труды конференции. Часть I. – Иркутск: ИСЭМ СО РАН, 2015. С. 29-31.

### **Копия плана НИР по данному проекту.**

#### **План исследований на 2013 – 2016 годы.**

##### **Блок Б.**

##### **2013 год.**

Провести численное исследование нестационарного течения в носовой полости для полного дыхательного цикла.

##### **2014 год.**

Получить нестационарное поле течения от кончика носа до бифуркации трахеи. Рассчитать движение субмикронных частиц в стационарном поле потока.

**2015 год.**

Рассчитать движение субмикронных частиц в нестационарном поле потока.

**2016 год.**

Выполнить исследование нестационарного течения в носовой полости человека для реальной хроноструктуры дыхательного цикла.

**Блок В. Разработка методики анализа матриц возбуждения-флуоресценции.**

**Отв. исполнитель по блоку**

**снс, к.ф.-м.н.**

**Маслов Н.А**

**Реферат.**

Созданы методики анализа спектров аутофлуоресценции (собственной флуоресценции без применения каких-либо красителей) с использованием лазера с перестраиваемой длиной волны в диапазоне 220-350 нм для объективной диагностики состояния биологических тканей.

Проанализированы спектры лазерно-индуцированной флуоресценции различных биологических тканей, полученные с использованием множества различных длин волн возбуждения в диапазоне 210-350 нм. Используя статистические различия спектров, их можно представлять в виде линейных комбинаций спектров флуоресцирующих компонент, даже если непосредственные флуорофоры неизвестны. На модельных спектрах опробован алгоритм разложения матриц возбуждения-флуоресценции с помощью тензорного метода главных компонент с ограничением числа компонент.

Проанализированы спектры лазерно-индуцированной флуоресценции различных биологических тканей, полученные с использованием множества различных длин волн возбуждения в диапазоне 210-350 нм. Установлено, что характер матриц возбуждения-излучения тканей определяется не только входящими в них флуорофорами, но и оптическими свойствами ткани – они не могут быть представлены как линейные комбинации матриц, входящих в их состав флуорофоров.

Для разработки методики анализа лазерно-индуцированной флуоресценции биологических тканей с помощью лазера с оптопараметрической перестройкой длины волны в диапазоне 210-350 нм были исследованы матрицы возбуждения-излучения известных флуорофоров, присутствующих в биологических тканях. Для определения основных условий применимости моделей для анализа были созданы различные оптические фантомы, с целью добиться соответствия со спектральными характеристиками биологических тканей, изучено влияние концентрации белка и толщины образца на спектры флуоресценции и возбуждения, показана чувствительность триптофана к своему состоянию и

окружению, влияние поглощения лазерного излучения различных длин волн на спектры. Было установлено, что поглощение лазерного излучения нефлуоресцирующими компонентами приводит к изменениям кривых спектров возбуждения.

Полученные зависимости были использованы для анализа реальных матриц возбуждения-флуоресценции биологических веществ. Матрицы возбуждения-эмиссии лазерно-индуцированной флуоресценции эпителия капсулы хрусталика, ядра хрусталика, и капсулы хрусталика имеют характерные только для них особенности, и разительно отличаются друг от друга. Данный эффект может использоваться для оптического интраоперационного контроля наличия клеток эпителия капсулы хрусталика, оставшегося в капсульном мешке после хирургического лечения катаракты. Показана принципиальная возможность дифференциации между заселенным и незаселенным клетками тканеинженерного эквивалента кости с использованием клеток пациента.

### **Разработка методики анализа матриц возбуждения-флуоресценции.**

Спектроскопия лазерно-индуцированной аутофлуоресценции один из перспективных методов медицинской диагностики. Использование лазера с перестраиваемой длиной волны позволяет селективно возбуждать флуорофоры и получать диагностическую информацию, сравнивая спектры флуоресценции, полученные с использованием разных длин волн излучения, в том числе и по эффективности возбуждения. Анализ полученных матриц возбуждения-флуоресценции достаточно сложен, если нет дополнительной информации о присутствующих в тканях флуорофорах.

Характерный пример измеренной матрицы возбуждения-излучения приведён на рис. 1. Для облучения образцов использовали импульсно-периодический лазер "Opotek Vibrant HE 355 II +UV" с оптопараметрическим преобразователем, позволяющим получать перестраиваемое лазерное излучение в диапазоне 210-355 нм длительностью ~4 нс с энергией в импульсе до 1.5 мДж. Для регистрации флуоресценции – спектрометр на основе спектрографа с дифракционной решеткой "Princeton Instruments Action SP2300" и охлаждаемой ПЗС матрицей с открытыми электродами "Princeton Instruments Pixis 256". Получение каждого спектра проводили путём накопления сигнала по 7 импульсам лазерного излучения, энергию каждого из которых ограничивали на уровне 200 мкДж/см<sup>2</sup>. Полученные спектры нормировали на дозу лазерного облучения, чтобы иметь возможность сравнивать эффективность возбуждения ЛИФ в зависимости от длины волны. При этом линейность флуоресценции контролировали, проводя серию из 5 измерений, в каждом из которых доза варьировала вследствие случайных факторов.

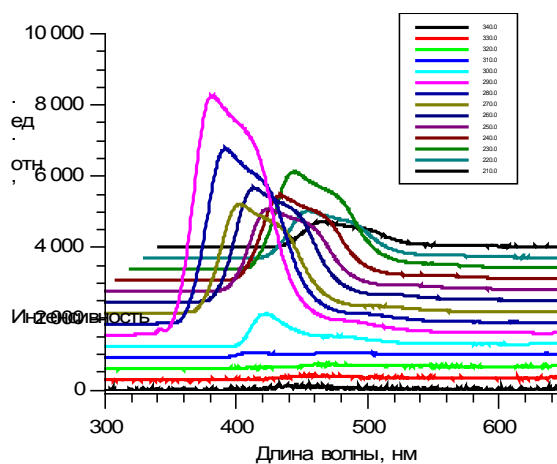


Рис. 1. Матрица возбуждения-излучения ЛИФ ткани мозга человека

Полученные для разных длин волн возбуждения спектры различаются как по форме, так и по амплитуде. Для анализа полученных спектров можно применять метод главных компонент – аппроксимации данных линейными многообразиями меньшей размерности.

Каждый  $i$ -й спектр представляет собой 1200 значений интенсивностей для различных длин волн ( $\lambda_j$ ) флуоресценции –  $I_i(\lambda_j)$ . Если вклад реабсорбции флуоресценции одинаков для всех образцов, каждый спектр можно представить в виде суммы спектров, составляющих ткань флуорофоров  $I_i(\lambda_j) = \sum_k f_i^k F_k(\lambda_j)$ , где  $F_k(\lambda_j)$  – спектр  $k$ -го флуорофора, а  $f_i^k$  – его вклад в спектр образца. В общем случае задача приближения измеренных спектров такими линейными комбинациями требует большого количества вычислений. Однако в нашем случае количество значимых компонент обычно невелико, поэтому можно использовать известный простой итерационный метод – в качестве начального приближения берутся единичные вектора и методом наименьших квадратов последовательно вычисляются вектора  $F_1(\lambda_j)$  и  $f_i^1$  до достижения критерия остановки. Затем найденное решение вычитается из исходных данных и вычисляется 2-е приближение, и т.д.

Как правило, для имеющихся спектров требуется несколько десятков итераций для нахождения каждого последовательного приближения. Например, на рис. 2 представлены главные компоненты, с помощью которых можно представить спектры ЛИФ трёх образцов ткани мозга человека независимо от длины волны возбуждения. Поскольку компонент всего три, формы спектров флуорофоров не зависят от длины волны возбуждающего излучения, а различия форм спектров образцов при разных длинах волн возбуждения связано с перераспределением вкладов флуорофоров (поскольку у каждого из них свой спектр возбуждения). Однако, полученные в результате данной процедуры спектры главных компонент, начиная со второго, будут знакопеременными и не соответствуют спектрам флуорофоров, а представляют собой их линейные комбинации. Свести их

непосредственно к спектрам флуоресцирующих веществ без дополнительных соображений нельзя – существует множество различных линейных комбинаций главных компонент, которые могли бы претендовать на эту роль.

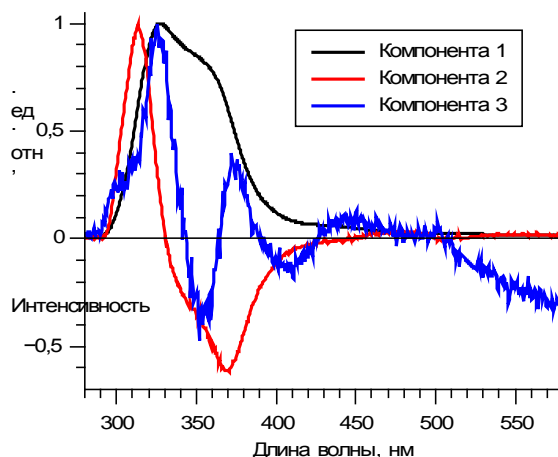


Рис. 2. Главные компоненты спектров ЛИФ трёх образцов ткани мозга человека.

Однако, поскольку спектры флуорофоров не зависят от длины волны возбуждения, а зависит только его эффективность, матрицы возбуждения-излучения можно представить в виде  $I_i(\lambda_i^e, \lambda_j^f) = \sum_k f_i^k E_k(\lambda_j^e) F_k(\lambda_j^f)$ , где  $\lambda_i^e$  и  $\lambda_j^f$  - длины волн возбуждения и флуоресценции соответственно, а  $E_k(\lambda_j^e)$  и  $F_k(\lambda_j^f)$  - соответствующие спектры флуорофоров. Известно, что для такого представления также можно использовать итерационный метод в тензорном варианте – последовательно вычислять три вектора, а не два, как в предыдущем случае. Данный метод был опробован на реальных спектрах, и не дал удовлетворительных результатов – между исходными спектрами и аппроксимированными линейными комбинациями главных компонент сохранялось существенное различие даже после нескольких десятков приближений. Чтобы проверить сходимость метода он был опробован на модельных спектрах (рис. 3).

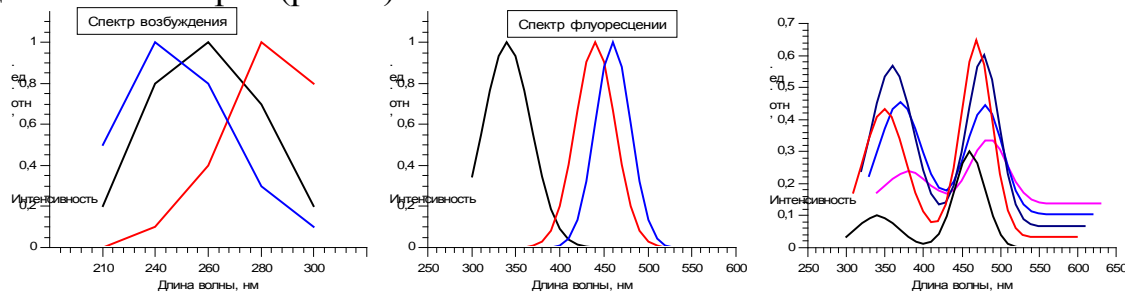


Рис. 3. Модельные спектры возбуждения и флуоресценции флуорофоров и пример получающейся матрицы возбуждения-излучения (справа).

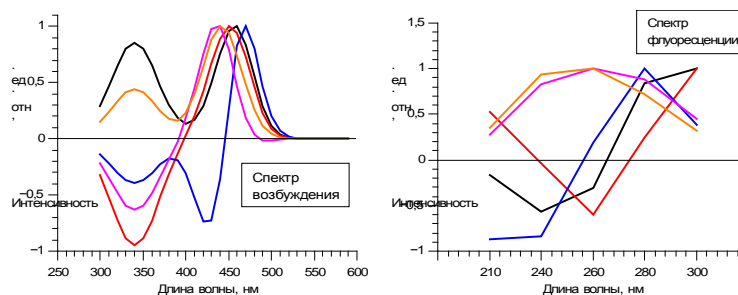


Рис. 4. Главные компоненты, вычисленные из модельных матриц возбуждения-излучения с помощью тензорного метода.

В результате для пяти различных матриц возбуждения-излучения, сформированных из трёх флуорофоров, даже после пяти приближений их не удалось удовлетворительно аппроксимировать линейной комбинацией главных компонент (рис. 4).

Учитывая, что количество присутствующих в ткани флуорофоров ограничено, описанный выше метод был модифицирован – введено ограничение на количество главных компонент. После приближения, соответствующего последней главной компоненте, если результат приближения неудовлетворителен, из полученного решения удаляется первая главная компонента и вычисляется заново. Затем вторая, и т.д. Результат представлен на рис.5. Видно, что он в точности соответствует спектрам исходных флуорофоров.

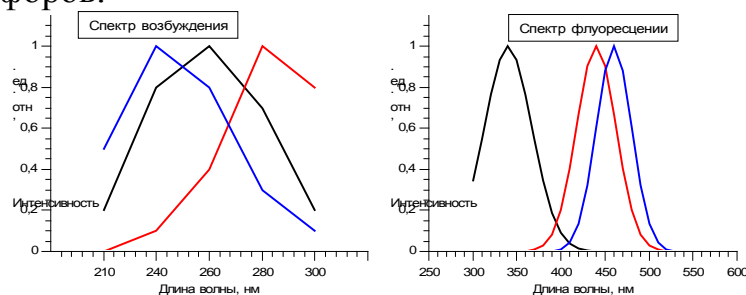


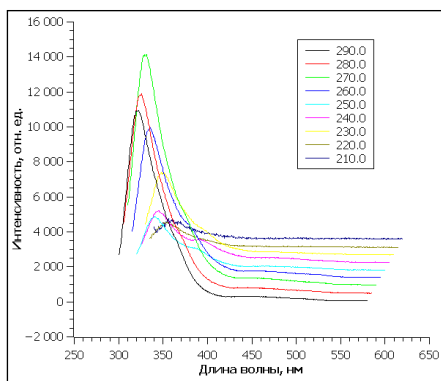
Рис. 5. Главные компоненты, вычисленные из модельных матриц возбуждения-излучения с помощью тензорного метода с ограничением числа компонент – 3.

Таким образом, если матрицы возбуждения-излучения представляют собой сумму вкладов флуорофоров со своими спектрами возбуждения и флуоресценции, используя статистические различия матриц с помощью тензорного метода главных компонент с ограничением числа компонент можно не только представить их в виде линейных комбинаций главных компонент, но полностью восстановить спектры флуорофоров.

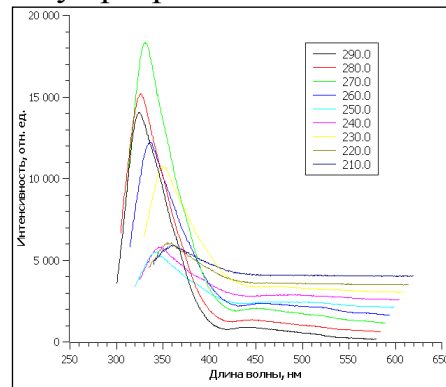
После проверки алгоритма на модельных спектрах, на следующем этапе были проведены эксперименты с образцами аорты свиньи. Стенка аорты состоит из трех оболочек: внутренней (интимы), средней (медии) и наружной (адвентиции) - каждая из которых неоднородна по своей структуре. Интима выстлана эндотелием, препятствующим пассивному попаданию в стенку артерий различных веществ из крови. Медиа представлена несколькими



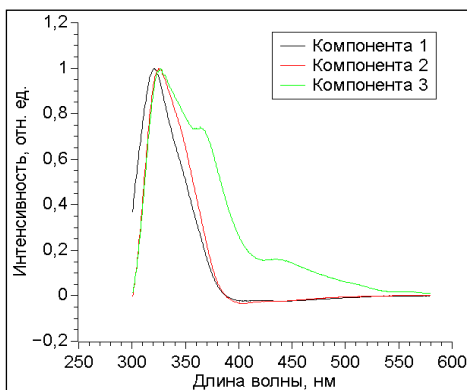
слоями циркулярно расположенных гладких мышечных волокон, среди которых имеется сеть эластических волокон, образующих с эластическими элементами адвентиции и интимы общий каркас артериальной стенки. В крупных (магистральных) артериях, таких, как аорта, эластических и мышечных волокон значительно больше, чем в мелких артериях. Также в среднем слое содержатся так называемые каркасные коллагеновые волокна. Адвентиция состоит из рыхлой соединительной ткани, в которой содержатся мельчайшие нервы и сосуды, питающие стенку артерии.



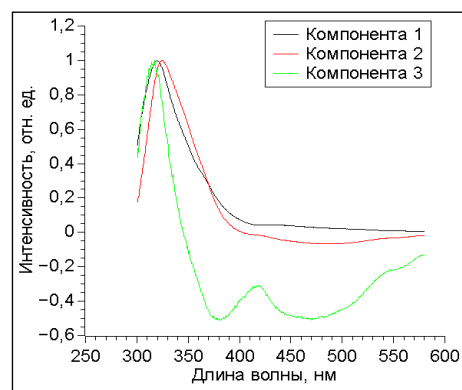
а) матрица возбуждения-эмиссии



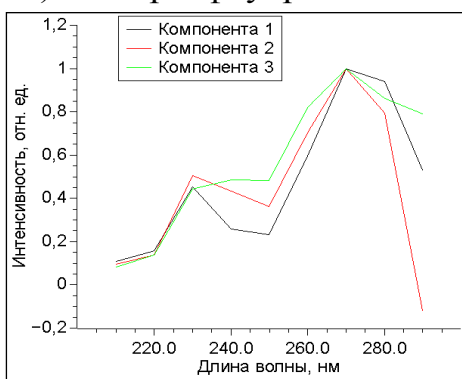
б) матрица возбуждения-эмиссии



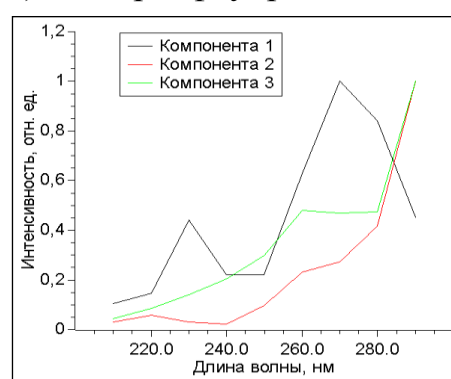
в) спектры флуоресценции



г) спектры флуоресценции



д) спектры возбуждения



е) спектры возбуждения

Рис. 6. Характерные матрицы возбуждения-эмиссии (а, б) для адвентиции (первый столбец) и интимы (второй столбец); спектры флуоресценции главных компонент (в, г); спектры возбуждения главных компонент (д, е).

Флуоресценция аорты свиньи определяется в основном двумя компонентами: триптофаном и коллагеном, что делает ее достаточно удобным модельным объектом для отработки алгоритма метода главных компонент.

После анализа матриц возбуждения-эмиссии адвентиции (внешней оболочки) аорты было выявлено, что в ней присутствуют три основные компоненты (Рис. 6 (а, в, д)). Можно предположить, что первые две компоненты представляют собой флуоресценцию триптофана в двух разных состояниях. В случае с третьей компонентой также возбуждается триптофан, а он в свою очередь возбуждает коллаген, максимум флуоресценции которого находится в области 450 нм.

Однако для интимы аорты (Рис. 6 (б, г, е)) спектр флуоресценции третьей компоненты уходит в отрицательную область. Это говорит о том, что условия модели независимого суммирования компонент, не выполняются для данного случая. Мы также проанализировали спектры лазерно-индуцированной флуоресценции множества различных биологических тканей, полученные с использованием различных длин волн возбуждения в диапазоне 210-350 нм: ткани мыши, крысы, свиньи, коровы, человека. Установлено наличие, по крайней мере, пяти различных флуоресцирующих компонент. Матрицы возбуждения-излучения лазерно-индуцированной флуоресценции различных тканей отличаются как по форме спектров флуоресценции, так и по спектрам возбуждения. Однако, установлено, что разнородные ткани, например, крысы, могут не различаться по форме спектра флуоресценции (рис. 7, 8). При этом форма спектра флуоресценции для этих тканей практически не зависит от длины волны возбуждения, то есть, скорее всего, определяются одним и тем же флуорофором. Однако спектры возбуждения (зависимость интенсивности на длине волны максимума флуоресценции) для этих тканей различаются.

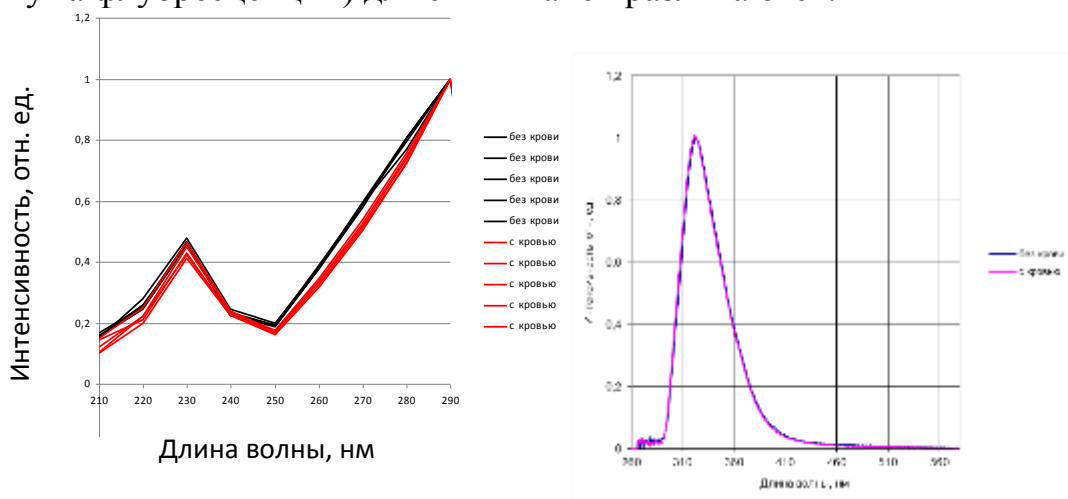


Рис. 7. Сравнение спектров флуоресценции тканей обескровленных органов и органов с кровью (печень)

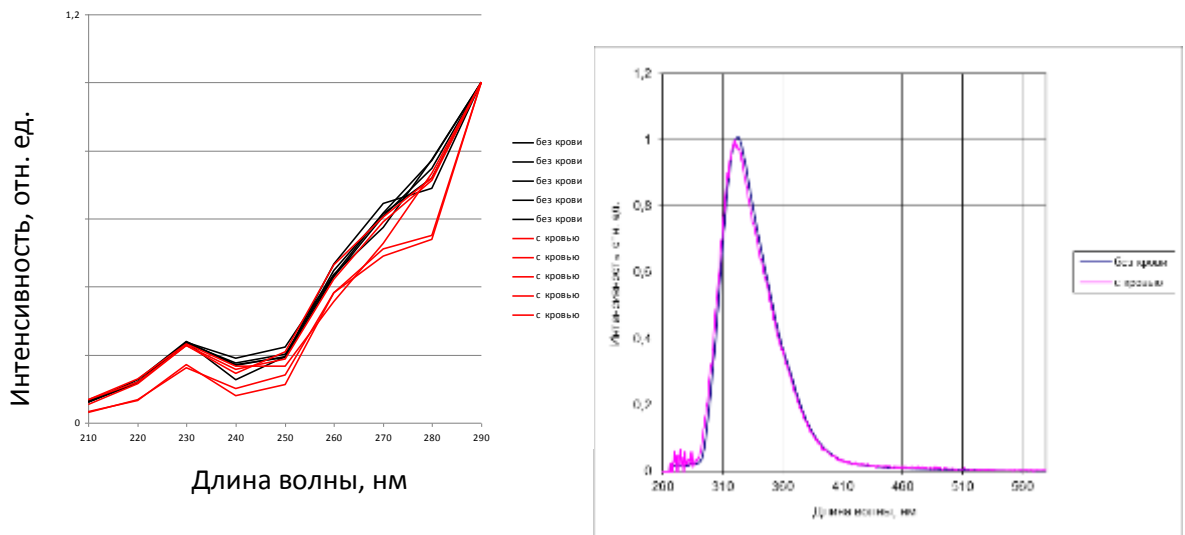


Рис. 8. Сравнение спектров флуоресценции тканей обескровленных органов и органов с кровью (мышца бедра)

Эксперименты с изготовленными с помощью замораживающего микротома срезами ткани, показали, что форма спектра флуоресценции не зависит от толщины образца (рис. 9), а, значит, для данного диапазона длин волн возбуждения реабсорбция флуоресценции играет незначительную роль. Однако спектры возбуждения сильно зависят от толщины образца (рис. 10).

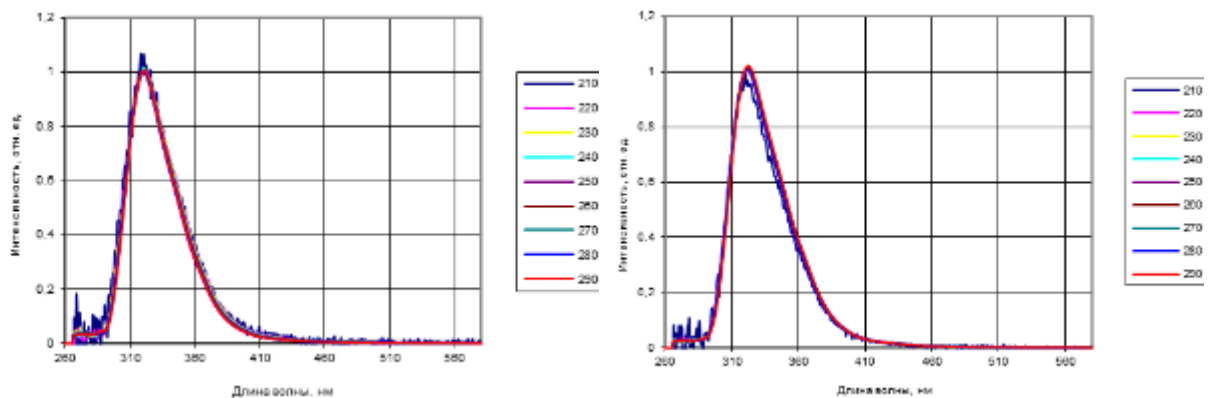


Рис. 9. Нормированные на максимум спектры флуоресценции ткани бедра крысы для разных толщин срезов (80 мкм и 200 мкм).

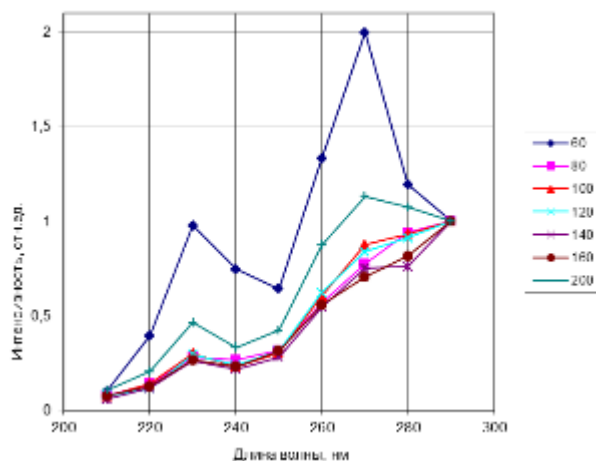


Рис. 10. Спектры возбуждения ткани бедра крысы для разных толщин срезов (в мкм).

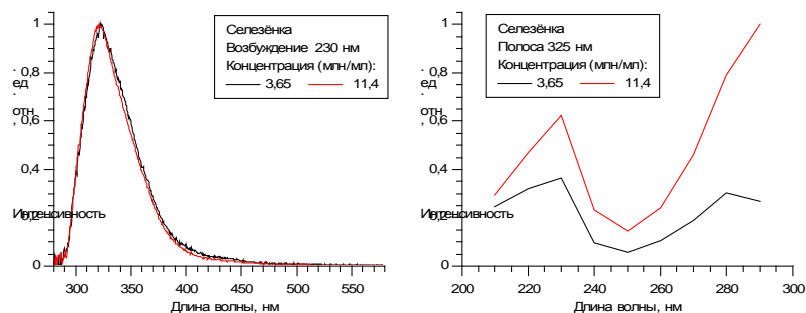


Рис. 11. Нормированные на максимум спектры ЛИФ клеток селезёнки при возбуждении излучением с длиной волны 230 нм и спектры возбуждения при различных концентрациях.

Аналогичные эксперименты были проведены с суспензией клеток селезёнки (рис. 11). Интенсивность флуоресценции растёт с концентрацией, однако, по-разному для различных длин волн возбуждения – чем длина волны короче, тем рост меньше. Эффективно в нормированном спектре возбуждения растёт коротковолновое плечо.

Таким образом, спектральные особенности матриц возбуждения-излучения лазерно-индуцированной флуоресценции тканей и клеток определяются входящими в них флуорофорами. Однако спектры возбуждения одинаковых флуорофоров в различных тканях могут не совпадать, значит, они определяются не только свойствами флуорофоров. Скорее всего, различные ткани по-разному поглощают возбуждающее излучение. При этом роль крови в этом процессе достаточно мала: спектры перфузированных физиологическим раствором образцов не отличаются от спектров исходных (рис. 7, 8). Это надо учитывать при анализе матриц возбуждения-излучения тканей – они не могут быть представлены как линейные комбинации матриц входящих в их состав флуорофоров.

Для более подробного определения факторов и условий, изменение в которых влияет на применимость модели, были исследованы оптические фантомы, соответствующего спектральным характеристикам биологических тканей. Фантомы, которые подражают оптическим характеристикам биологических тканей, обычно используются, чтобы имитировать в них распространение света. Тканевые фантомы часто используются для таких целей, как моделирование распространения света, учитывающее геометрию ткани, для калибровки оптических устройств, а также для записи эталонных измерений оптических измерительных устройств. Для всех трех целей существенным является воссоздание в фантоме свойств поглощения и рассеяния, соответствующих характеристикам объекта, взятого за основу. Для метода ЛИФ принципиальным является соответствие спектров флуоресценции и возбуждения фантома биологическим тканям.

В данной работе использован жидкий оптический фантом, т.к. его свойств достаточно, чтобы достичь поставленных целей. В качестве основы для фантома была выбрана аминокислота триптофан - основной флуорофор живых тканей. Триптофан был разведен в физиологическом растворе (0,9% водный раствор хлорида натрия) с итоговой концентрацией 100 мМ/л.й. Триптофан был разведен в физиологическом растворе (0,9% водный раствор хлорида натрия) с итоговой концентрацией 100 мМ/л. Объем каждого исследуемого образца составлял 1 мл.

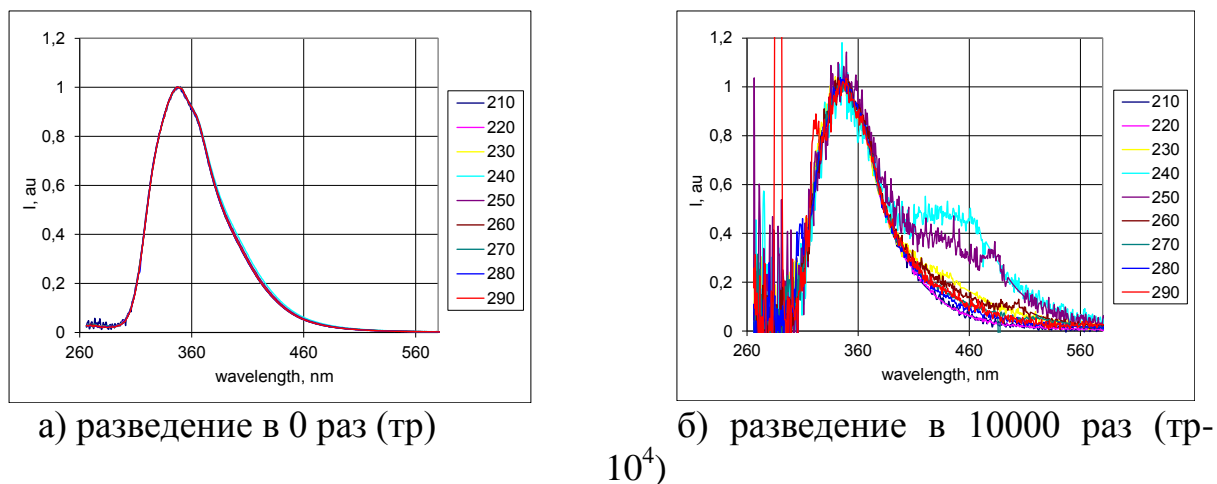


Рис. 12. Спектры флуоресценции триптофана для различных концентраций

На рисунке 12 представлены нормированные на максимум спектры флуоресценции, полученные при различных длинах волн возбуждения (от 210 до 290 нм) для образцов с разной концентрацией триптофана. Видно, что с уменьшением концентрации образца при некоторых возбуждающих длинах волн (от 230 до 260 нм) различия в спектрах растут в диапазоне от 400 до 600 нм. Так при разведении в 10000 раз на спектрах появляется дополнительный пик в области 450 нм.

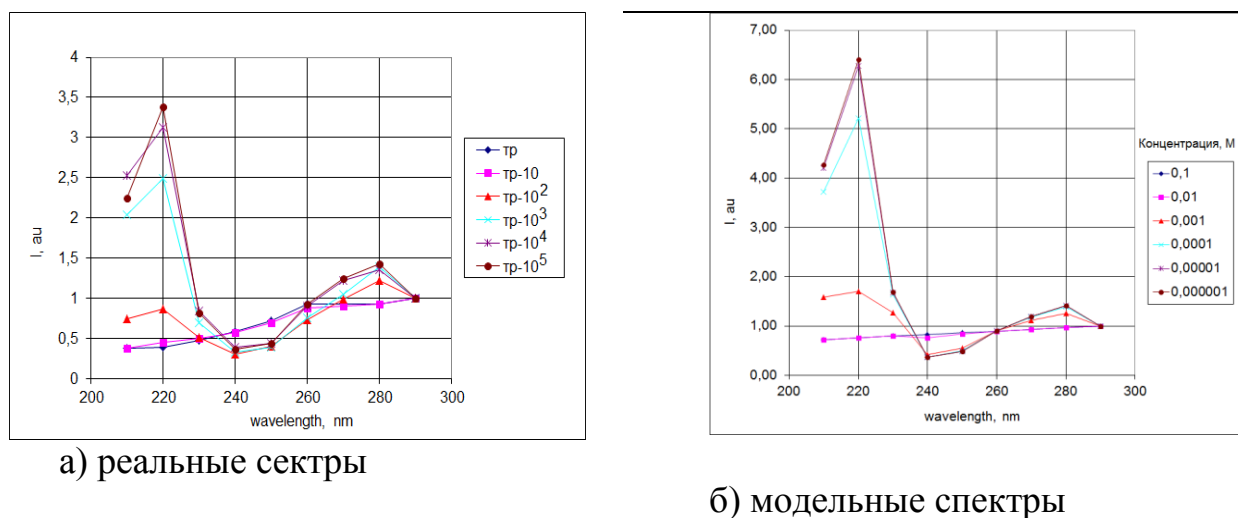


Рис. 13. Зависимость от концентрации триптофана реальных (а) и модельных (б) спектров возбуждения триптофана.

Эти различия в спектрах флуоресценции, вероятно, связаны с какими-либо загрязнениями триптофана при подготовке образцов или кюветы. При больших концентрациях основного флуорофора они могут быть незаметны на фоне интенсивной флуоресценции, однако, способны оказать существенное влияние на анализ образцов при малых концентрациях. Также при изучении спектров биологических тканей часто флуоресценция одной компоненты может быть не заметна на фоне другой. Этот фактор важно учитывать, если максимумы флуоресценции расположены близко друг к другу.

При анализе спектров возбуждения образцов фантома с различной концентрацией можно заметить значительные изменения в их формах. На рис. 13(а) показаны нормированные при 290 нм спектры возбуждения триптофана в фантоме с различными концентрациями. Можно заметить, что с уменьшением концентрации аминокислоты характерная форма кривой возбуждения изменяется, при этом для больших и малых концентраций форма практически постоянна.

Это изменение в графиках объясняется формой спектра поглощения триптофана. С помощью известных значений молярных коэффициентов экстинкции для соответствующих длин волн возбуждения эти спектры были промоделированы (Рис. 13(б)). Для расчета использовался закон Бугера-Ламберта-Бера. Изначальная концентрация триптофана принималась равной 100 мМ/л, а все остальные образцы являлись разведением предыдущего в 10 раз (обозначения: «тр», «тр-10», «тр-102» и т.д.). Толщина каждого образца приблизительно равна 0,15 см.

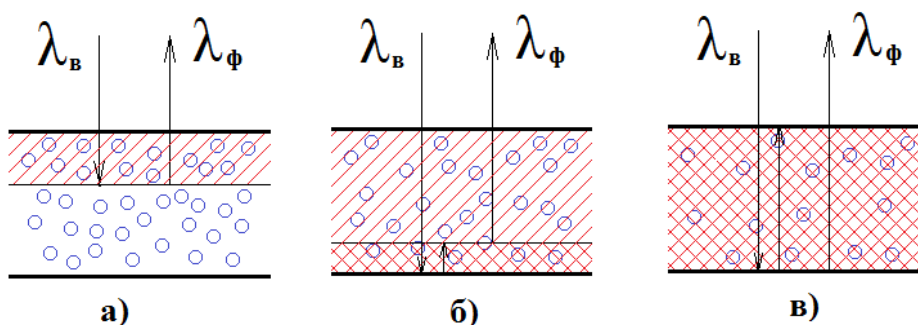


Рис. 14. Зависимость глубины поглощения от уменьшения концентрации триптофана.

Видно, что промоделированные спектры хорошо повторяют экспериментальную зависимость от концентрации. Фактически изменение в форме спектров возбуждения с концентрацией объясняется тем, что в концентрированном образце глубина проникновения лазерного излучения много меньше толщины образца и поглощение происходит в тонком слое на поверхности (Рис. 14 а). Это состояние соответствует первой форме спектра возбуждения с большой концентрацией триптофана (Рис. 13 а), образец

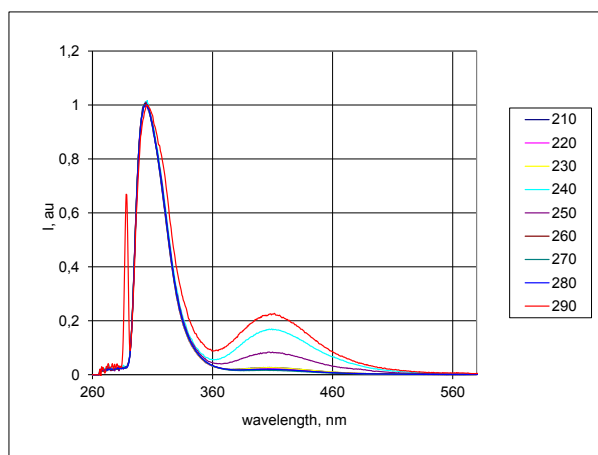
«тр»). С уменьшением концентрации эта глубина возрастает, и в определенный момент возбуждающее излучение начинает достигать дна кюветы и отражаться от него (Рис. 14 б). При дальнейшем уменьшении концентрации триптофана лишь малая часть лазерного излучения поглощается в образце, а остальная часть выходит наружу (Рис. 14 в). К этому моменту спектры возбуждения изменяются и приобретают другую форму (Рис. 2 а), образцы «тр-10<sup>4</sup>», «тр-10<sup>5</sup>»)).

Аналогично была установлена зависимость спектров возбуждения и флуоресценции от концентрации для такого тканевого флуорофора, как тирозин. Был взят тирозин, разведенный в физиологическом растворе. Концентрация белка менялась разведением тирозина в 10, 100, 1000 и 10000 раз (обозначения: «Тир», «Тир-10», «Тир-10<sup>2</sup>» и т.д.). Спектры флуоресценции и возбуждения представлены на рисунке 4.

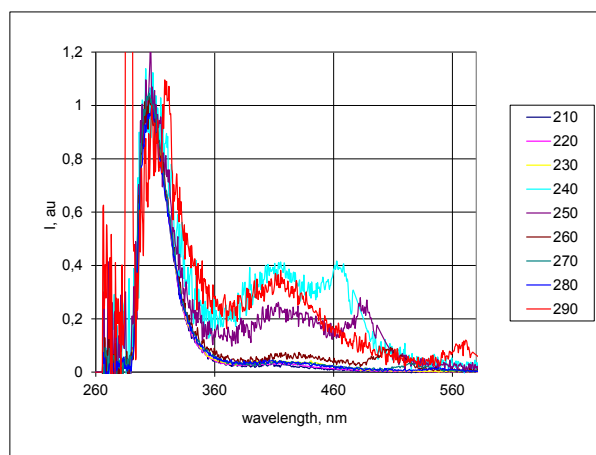
Спектры флуоресценции тирозина как на малых, так и на больших концентрациях плохо повторяют друг друга в области 410 нм. Спектры возбуждения также отличаются для малых концентраций (Рис. 15 в) из-за неполного поглощения на всей толщине образца, как и в случае с триптофаном (Рис. 13).

Кроме того, были проанализированы спектры NADH, который был разведен в физиологическом растворе. Спектры снимались для образцов, разведенных в 0, 10, 100 раз относительно изначальной концентрации (обозначения «NADH», «NADH-10», «NADH-100»). Они представлены на рисунке 16.

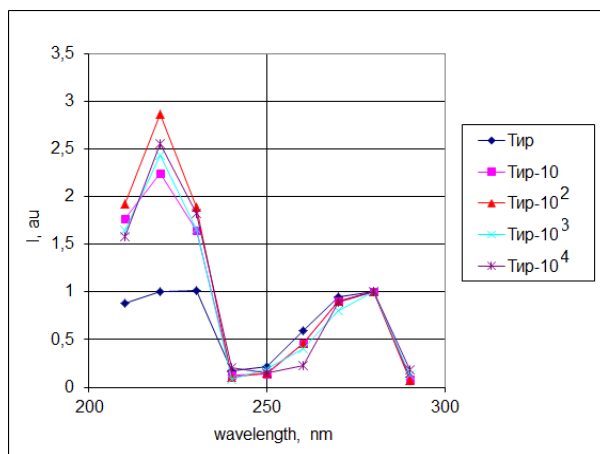
В случае с NADH спектры флуоресценции хорошо повторяют друг друга на всех разведениях. В то же время, спектры возбуждения отличаются для малых концентраций (Рис. 16 (б)) из-за неполного поглощения на всей толщине образца.



а) разведение в 0 раз (Тир)

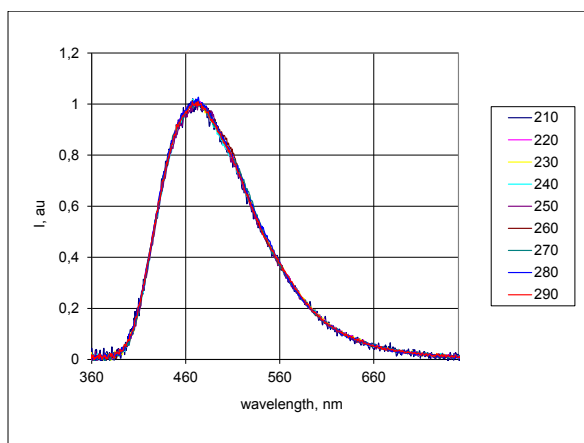


б) разведение в 100 раз (Тир-10<sup>2</sup>)

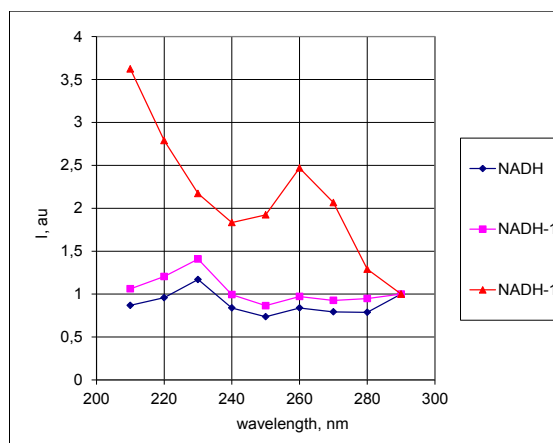


в) спектры возбуждения тирозина

Рис. 15. Нормированные на максимум спектры флуоресценции тирозина для разных разведений (а, б), и нормированные при 280 нм спектры возбуждения (в).



а) разведение в 0 раз (NADH)



б) спектры возбуждения (NADH-1000)

Рис. 16. Нормированные на максимум спектры флуоресценции NADH (а), и нормированные при 290 нм спектры возбуждения (б).

Аналогичная зависимость была получена для образцов триптофана с одинаковой концентрацией, но разной толщиной. О спектрах возбуждения для таких образцов так же, как и в случае с изменением концентрации аминокислоты, можно сказать, что за изменения в графиках ответственна форма спектра поглощения триптофана (Рис. 17).



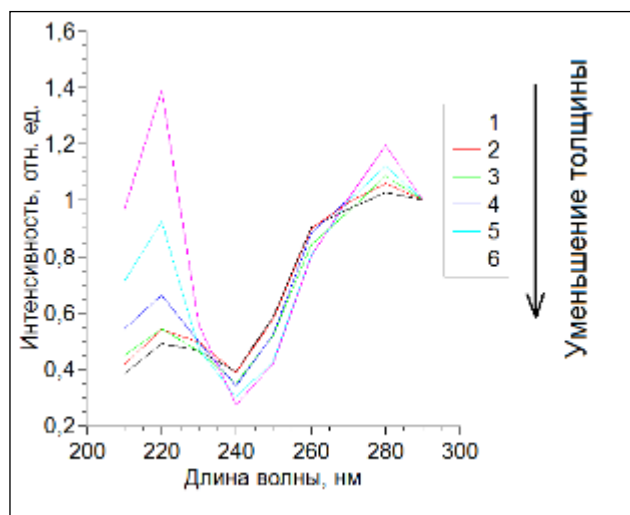


Рис. 17. Зависимость спектров возбуждения от толщины для образца оптического фантома.

Было изучено влияние поглощения на спектры возбуждения и флуоресценции триптофана. Для этого в оптический фантом добавлялась целлюлоза, и наблюдались спектры возбуждения (Рис. 18). Целлюлоза удобна тем, что поглощает свет в УФ диапазоне и при этом практически не флуоресцирует. Синим цветом обозначен спектр возбуждения чистого триптофана («Т»), все остальные графики относятся к триптофану с различными концентрациями целлюлозы («Т-Ц-1», «Т-Ц-2» и т.д.). Было установлено, что поглощение целлюлозы приводит к изменениям кривых спектров возбуждения, схожим с изменениями при уменьшении концентрации белка (Рис. 13 а). В то же время спектры флуоресценции остаются неизменными.

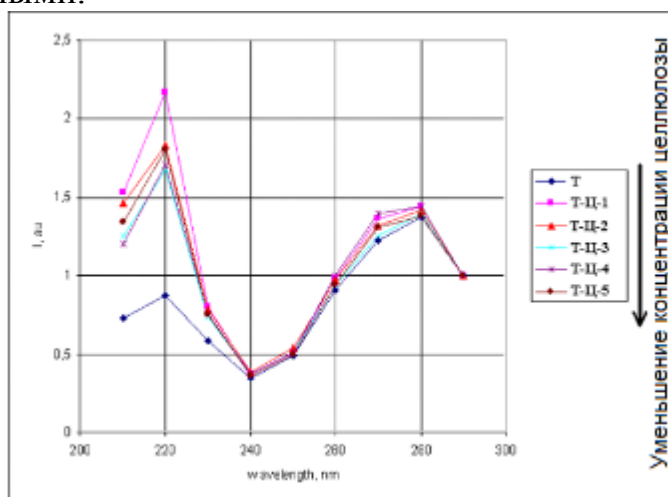


Рис. 18. Спектры возбуждения фантома с добавкой целлюлозы.

Найденные выше спектральные особенности возбуждения и флуоресценции биологических тканей позволяют находить оптимальные параметры регистрации ЛИФ для дифференцировки тканей по типу. Например, во время хирургического лечения катаракты и имплантации искусственного хрусталика в капсульном мешке могут оставаться остатки

эпителия капсулы хрусталика. Регенерация остаточных фрагментов эпителия хрусталика, является главным фактором риска развития вторичной катаракты. Разработка способов интраоперационного обнаружения оставшихся в капсульном мешке фрагментов эпителия капсулы хрусталика может оказать существенную помощь в решении этой проблемы. Перспективу в этом направлении открывают современные оптические методы медицинской диагностики, которые позволяют получать информацию о состоянии тканей, органов *in vivo* в режиме реального времени, что является несомненным преимуществом при необходимости контроля качества выполненной операции.

Для образцов ткани глаза человека характерно наличие трех флуоресцирующих компонент. По матрицам возбуждения-эмиссии можно судить, что они характерны для аминокислоты триптофана, эластина, присутствующего в ткани хрусталика, и тирозина. В диапазоне длин волн возбуждения 210-290 нм спектры капсулы хрусталика разительно отличаются от спектров самого хрусталика и его эпителия. В коротковолновой области спектры всех трех тканей имеют характерные только для них особенности. Таким образом, убедительно обоснована возможность оптической диагностики тканей глаза по специфическим спектрам ЛИФ, что может быть использовано для интраоперационного контроля наличия клеток эпителия капсулы хрусталика, оставшегося в капсульном мешке после хирургического лечения катаракты. Особенно ярко различия между ЛИФ эпителия и непосредственно капсулы хрусталика выражены в коротковолновой области спектра возбуждения: у эпителия капсулы хрусталика максимум флуоресценции приходится на длину волны 303 нм, у капсулы хрусталика на 420 нм (рис. 19).

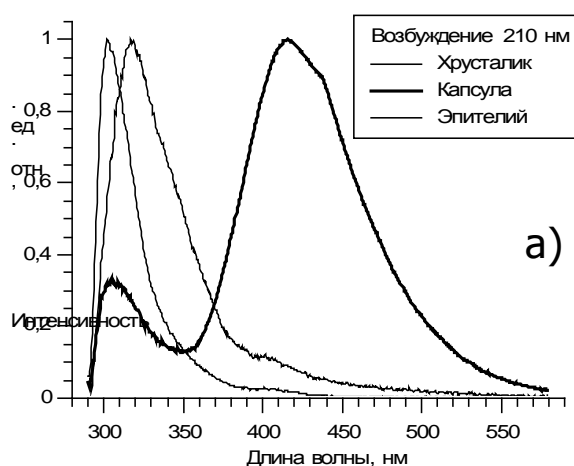


Рис. 19. Нормированные на максимум спектры ЛИФ образцов ядра хрусталика, капсулы хрусталика и эпителия капсулы хрусталика.

В настоящее время, одной из главных нерешенных проблем травматологии и ортопедии, является восстановление сегментарных (критических) дефектов кости. Действующим стандартом лечения таких дефектов являются медицинские технологии, использующие собственную

кость пациента, что может быть травматично. Альтернативным подходом, является в создание тканеинженерного эквивалента кости с использованием клеток пациента. Создание метода неинвазивного контроля состояния тканеинженерной конструкции, после его заселения целевыми клетками во многом может определить дальнейшую судьбу этой технологии.

Были проанализированы матрицы возбуждения-эмиссии полученного методом электроспиннинга полотна для заселения клетками, культуры заселяемых клеток ВНК IR, полотна, заселенного клетками. Все они имеют сложную форму и множество максимумов флуоресценции, спектры зависят от длины волны возбуждения. При длинах волн возбуждения в диапазоне от 230 до 290 нм спектры флуоресценции полотна, заселенного клетками, имеют явно выраженный максимум в области 305 нм по сравнению со спектрами незаселенного полотна и суспензии клеток. Кроме того, спектр заселенного полотна имеет повышенную интенсивность флуоресценции в диапазоне 400 – 580 нм на тех же длинах волн возбуждения. Сравнение на длине волны возбуждения 250 нм, отражает повышение интенсивности флуоресценции заселенного клетками полотна в области 400 – 580 нм также хорошо видно для длин волн возбуждения 300 – 340 нм.

Используя данные о спектрах флуоресценции образцов для различных длин волн возбуждения, можно дифференцировать полотно незаселенное и заселенное клетками ВНК IR. Наиболее подходящей для дифференцировки может считаться длина волны 250 нм, которой свойственны высокая интенсивность сигнала, а также наиболее заметные различия между разными типами образцов.

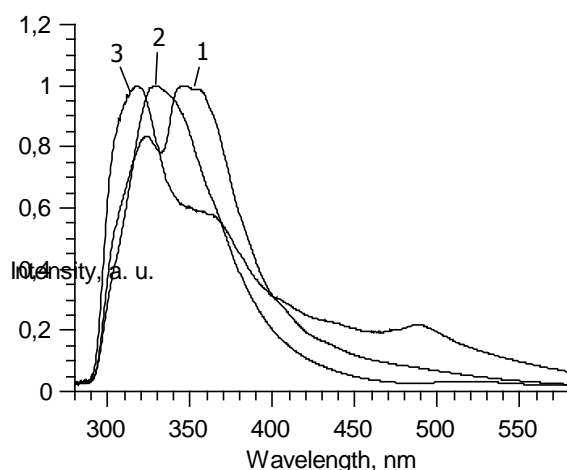


Рис. 20. Сравнение спектров флуоресценции полотна для заселения клеток (1), суспензии клеток ВНК IR780 (2) и полотна, заселенного клетками (3) для длины волны возбуждения 250 нм

### Перечень публикаций

Пленарный доклад

Маслов Н.А. Лазерная флуоресцентная спектроскопия для медицинской диагностики // VI Всероссийская конференция «Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине» (CLAPT–2015), 24 – 27 марта 2015 г., Новосибирск.

## Доклады

1. Папаева Е.О., Маслов Н.А. Разработка методики анализа матриц возбуждения-эмиссии для метода лазерно-индуцированной флуоресценции // VI Всероссийская конференция «Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине» (CLAPT–2015), 24 – 27 марта 2015 г., Новосибирск.
2. Krivoshapkin A., Gaytan A., Maslov N., Mordvinov V. 5-ALA-based technology new device for intraoperative diagnostics of malignant glioma margins // The 5th Russian-Japanese Neurosurgical Symposium, June 22–25, 2016, Kazan, Russia. Abstract books. – 2016 – P. 11.
3. Папаева Е. О., Маслов Н. А. Статистический анализ матриц возбуждения-эмиссии для метода лазерно-индуцированной флуоресценции // Материалы восьмой международной молодежной научной школы-конференции "Теория и численные методы решения обратных и некорректных задач" – Новосибирск: Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук. – 2016. – С. 99.
4. Maslov N., Krivoshapkin A., Gaitan A., Rojin I. Investigation of human brain malignant gliomas laser-induced fluorescence // Abstract of Taiwan-Russia Cooperation “Methods of Mechanic for Psysiology and Cell Biology 2013” (8-12 November, 2013. Tunghai University, Taichung, Taiwan. National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan). – P. 12.
5. Krivoshapkin A., Gaytan A., Maslov N. 5-ALA Based Technology New Device for Safe Maximal Resection of Malignant Gliomas // EORTC, EANO, ESMO Conference 2013. Trends in Central Nervous System Malignancies, 22-23.03.2013, Prague, Czech Republic, Programme book, Abstract №123.

## Статьи.

1. Ларионов П. М., Маслов Н. А., Папаева Е. О., Терещенко В. П., Хлесткин В. К., Богачев С. С., Проскурина А. С., Титов А. Т., Филипенко М. Л., Павлов В. В., Кудров Г. А., Оришич А. М. Оптический контроль биотехнологии скаффолда для регенерации кости на основе лазерно-индуцированной флуоресцентной спектроскопии // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19), № 2 (1). – С. 582-584.
2. Маслов Н.А., Ларионов П.М., Рожин И.А., Дружинин И.Б., Черных В.В. Спектроскопия лазерно-индуцированной флуоресценции вторичной катаракты // Оптика и спектроскопия. – 2016. – Т. 120, №6. – С. 1052-1056.
3. Larionov P.M., Maslov N.A., Papaeva E.O., Tereshchenko V.P., Khlestkin V.K., Bogachev S.S., Proskurina A.S., Titov A.T., Filipenko M.L., Pavlov V.V., Kudrov G.A., Orishich A.M. Designing the method for optical in vitro monitoring of the cell-mediated scaffold technology for bone regeneration based on laser-induced fluorescence spectroscopy // AIP Conference Proceedings. – 2016. – V. 1760. – P. 020041.

**Блок Г. Методика проведения виртуальной операции полости левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики. Математическая модель течения крови в капиллярах и мелких сосудах. Оптимизация параметров дискового насоса для использования в качестве вспомогательного насоса поддержки кровообращения.**

**Отв. исполнитель по блоку**

**снс, д.ф.-м.н.**

**Медведев А.Е.**

**снс, к.т.н.**

**Приходько Ю.М.**

### **Реферат.**

Создана эмпирическая двухфазная модель течения крови в мелких сосудах (меньше 1000 микрон). Модель описывает такие особенности (эффектов) течения крови в капиллярах, как зависимость показателя гематокрита от диаметра сосуда, существование безэритроцитного слоя плазмы вблизи стенки сосуда, тупой (по сравнению с профилем течения Пуазейля) профиль скорости крови, зависимость вязкости крови от диаметра сосуда.

Создана методика проведения виртуальной операции иссечения аневризмы левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики

Найдены оптимальные параметры дискового насоса для поддержки кровообращения левого желудочка сердца (этап 2016 года).

### **1. Математические модели течения крови в капиллярах (2014-2015)**

Рассматривается течение крови в мелких капиллярах (меньше 1000 микрон). Течение крови в мелких сосудах не описывается решением Пуазейля, так как обладает рядом особенностей (эффектов): зависимостью показателя гематокрита от диаметра сосуда; существованием безэритроцитного слоя плазмы вблизи стенки сосуда; тупым (по сравнению с профилем течения Пуазейля) профилем скорости крови; зависимостью вязкости крови от диаметра сосуда.

Предложена эмпирическая двухфазная модель течения крови в мелких сосудах, которая описывает указанные эффекты. Для построения модели используются аппроксимации экспериментальных данных по расходу крови (относительной вязкости крови) и изменению динамического показателя гематокрита в зависимости от радиуса сосуда. Модель описывает кровь как неньютоновскую жидкость с переменной плотностью и дает простые аналитические зависимости: для профиля скорости в сосуде (отличного от профиля Пуазейля); для распределения объемной доли эритроцитов по сечению сосуда; для толщины безэритроцитного слоя около стенки сосуда. Сравнение с экспериментальными данными показало (рис. 1 и рис. 2), что модель хорошо описывает течение крови в сосудах диаметром меньше 1000 микрон.

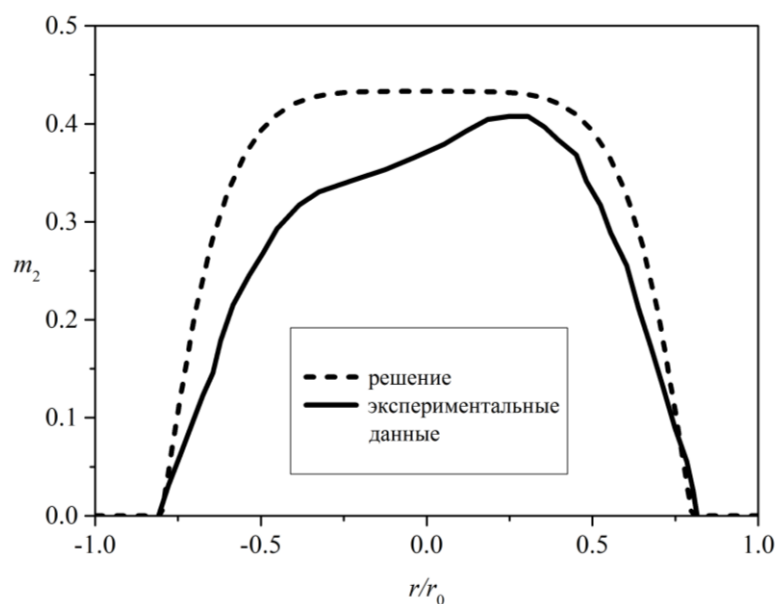


Рис. 1. Сравнение экспериментального и расчетного профиля показателя гематокрита в поперечном сечении кровеносного сосуда (артериоле) брыжейки крысы.

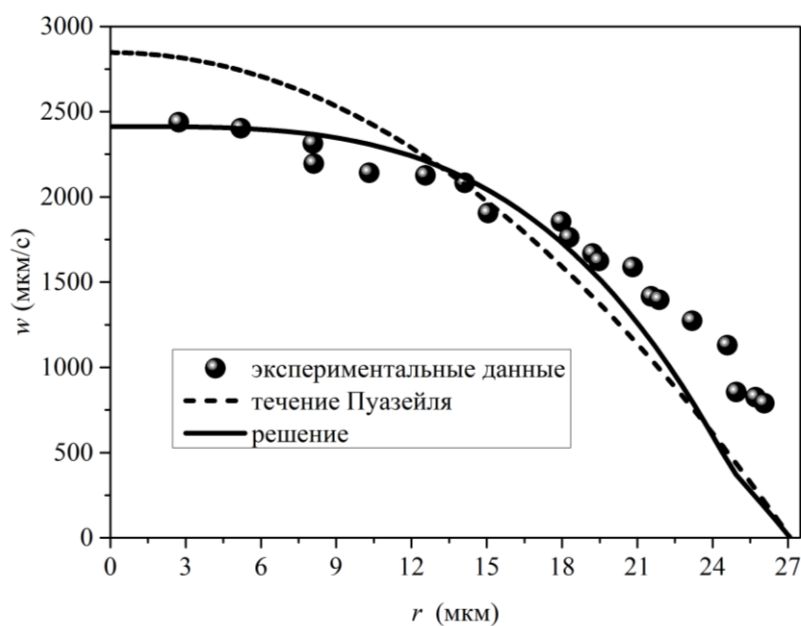


Рис. 2. Сравнение экспериментального и расчетного профиля скорости крови в поперечном сечении кровеносного сосуда (артериоле) брыжейки крысы.

## 2. Создание методики проведения виртуальной операции иссечения аневризмы левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики (2013-2014 г.)

Аневризма – это выпячивание стенки артерии (реже вены) или сердца вследствие ее истончения или растяжения. В результате появляется так называемый аневризматический мешок, который может сдавливать расположенные вблизи ткани.

Аневризма сердца – ограниченное выпячивание истонченной стенки миокарда, сопровождающееся резким снижением или полным исчезновением сократительной способности патологически измененного участка миокарда.

В кардиологии аневризма сердца выявляется у 10-35% пациентов, перенесших инфаркт миокарда; 68% острых или хронических аневризм сердца диагностируется у мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. Чаще всего аневризма сердца формируется в стенке левого желудочка, реже – в области межжелудочковой перегородки или правого желудочка. Величина аневризмы сердца колеблется от 1 до 18-20 см в диаметре.

Нарушение сократительной способности миокарда в области аневризмы сердца включает акинезию (отсутствие сократительной активности) и дискинезию (выбухание стенки аневризмы в систолу и ее западение — в диастолу).

В подавляющем большинстве случаев аневризма сердца образуется в верхушке левого желудочка; особо выделяют аневризму межжелудочковой перегородки, выбухающую в полость правого желудочка, где давление крови меньше, чем в левом.

Наиболее частая причина аневризмы сердца — трансмуральный инфаркт миокарда в области передней степени левого желудочка, примерно в 10% случаев осложняющийся ее формированием.

При выявлении такой патологии необходимо хирургическое вмешательство. Необходимо убрать растянутые ткани при этом создав оптимальную форму и объем левого желудочка сердца.

В настоящее время для расчета характеристик прооперированного ЛЖ в мировой хирургической практике применяют оценку объемных характеристик ЛЖ по ЭхоКГ. В монографии [Чернявский А.М., Караськов А.М., Марченко А.В., Хапаев С.А. Реконструктивная хирургия постинфарктных аневризм левого желудочка. – Новосибирск: Изд-во СО РАН. Филиал “Гео”, 2003. – 177 с.] подробно описана методика расчета характеристик левого желудочка сердца по ЭхоКГ. А МРТ данные используются только для визуального контроля рубцовой ткани.

Использование ЭхоКГ врачами объясняется простотой и быстротой (не более 15 минут) исследования. При этом страдает точность расчета. Так как при ЭхоКГ объемные характеристики ЛЖ сердца восстанавливаются из плоской двумерной картины ЛЖ. При этом сечение желудочка считается идеальным кругом. У ремоделированного желудочка это не так.

Данные МРТ более точные, но их не применяют во врачебной практике, так как нет методики сравнимой по простоте и скорости использования с ЭхоКГ.

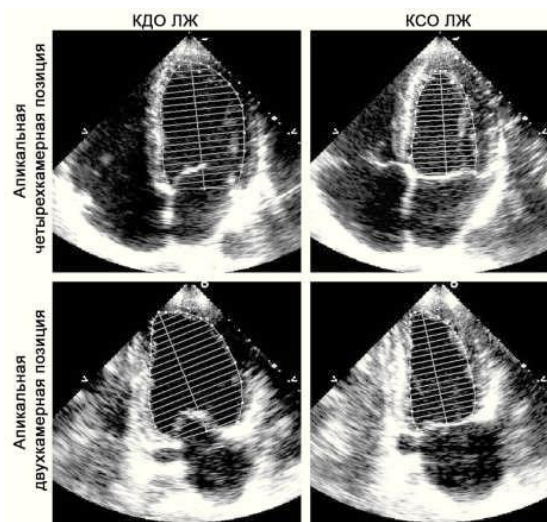


Рис. 1. Плоское изображение ЭхоКГ, используемое ранее для проведения виртуальной операции по иссечению аневризмы.

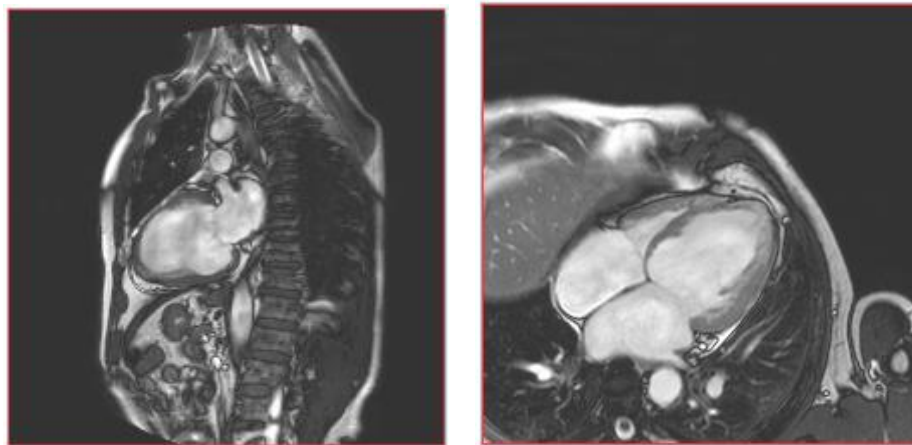


Рис. 2. МРТ изображения сердца больного (общее количество таких снимков несколько десятков), используемое ранее для проведения создания трехмерной модели левого желудочка сердца.

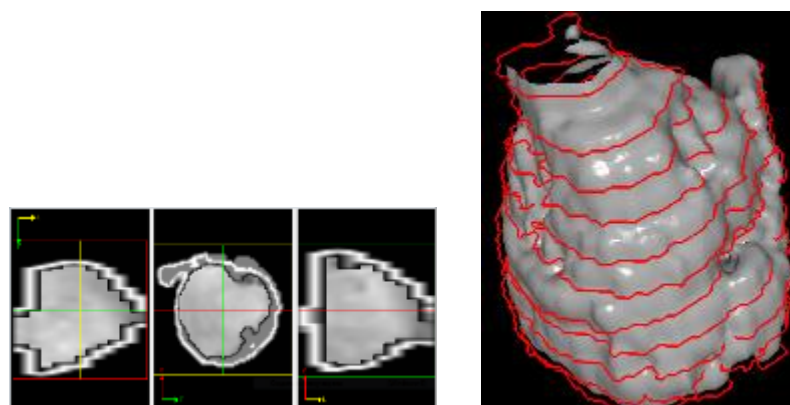


Рис. 3. Этапы создания трехмерной модели левого желудочка сердца.

Созданная методика создания 3D модели левого желудочка сердца позволяет врачам кардиологам провести предварительную виртуальную операцию. Время проведения виртуальной операции < 30 мин., что сравнимо



со старой методикой. Для работы с методикой не требуется специального коммерческого программного обеспечения.

Методика разработана совместно с хирургами-кардиологами Новосибирском научно-исследовательском институте патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина (ННИИПК им. Мешалкина). Методика защищена патентом РФ. В настоящее время эта методика применяется в клинической практике ННИИПК им. Мешалкина.

### **3. Оптимальные параметры дискового насоса для поддержки кровообращения левого желудочка сердца (этап 2016 года).**

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения больных в терминальной стадии сердечной недостаточности является трансплантация сердца. В США выполняется около 2.5 тыс. операций по трансплантации сердца в год, тогда как потребность в них намного больше. В России потребность в пересадке сердца составляет около 2000 операций в год, в то время как реализованных операций около 200. Проблема пересадки сердца состоит в дефиците донорских органов. При таком количестве пациентов единственной альтернативой трансплантации являются методы механической поддержки работы сердца (искусственное сердце, искусственные желудочки сердца, различные имплантируемые и не имплантируемые насосы крови). Несмотря на огромную потребность в системах механической поддержки сердца в клиниках страны, приобретение зарубежных аналогов связано с определенными сложностями, т. к. их стоимость слишком высока для широкого применения. Кроме того, на сегодняшний день не существует ни одной системы, которая на 100% отвечала бы всем медико-техническим требованиям и была бы полностью безопасна для пациента. Поэтому отечественные исследования в области разработки и внедрения систем вспомогательного кровообращения, доступных для широкого использования и отвечающих медико-техническим требованиям, являются актуальными и востребованными.

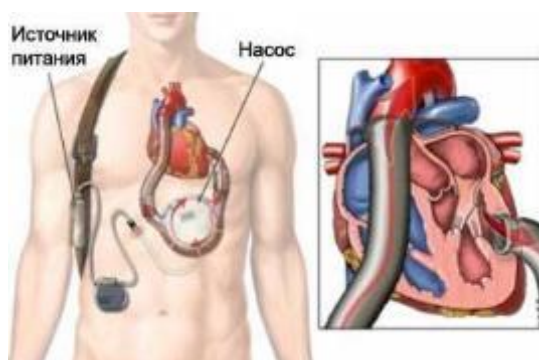


Рис. 1. Схема использования имплантируемого насоса поддержки кровообращения (LVAD)/

В качестве прототипа для создания перспективного LVAD (вспомогательного насоса поддержки кровообращения) использовался

дискового насоса трения. Для оптимизации характеристик дискового насоса трения, предназначенного для перекачивания крови, был изготовлен макет насоса и стенд для его испытания. Габариты насоса задавались, исходя из медико-биологических требований для LVAD-насосов. Эксперименты проводились на 40-процентной смеси глицерина с водой, вязкость которой соответствует вязкости крови. Полученные результаты подтверждают возможность создания имплантируемого насоса крови на базе дискового насоса.

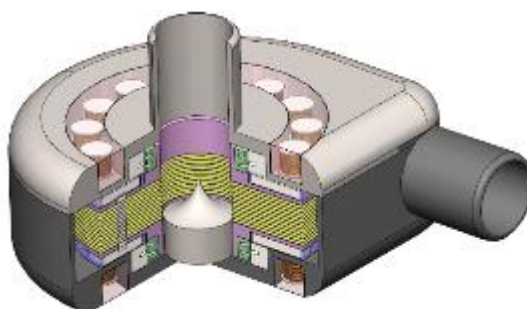


Рис. 2. Схема дискового насоса поддержки кровообращения.

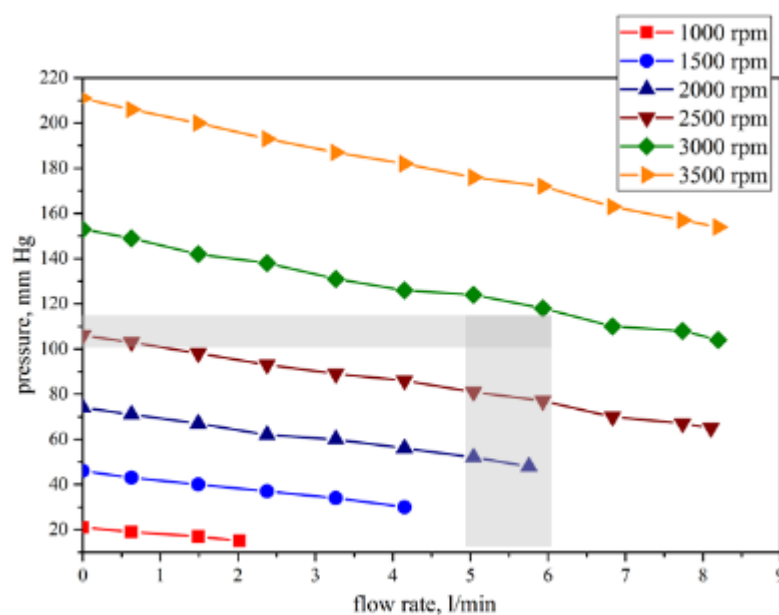


Рис. 3. Расходно-напорные характеристики дискового насоса поддержки кровообращения (экспериментальные данные). Серым цветом выделены требуемые оптимальные параметры насоса.

На основе проведенных экспериментов и аналитического исследования течения в зазоре между дисками были получены оптимальные параметры дискового насоса (рис. 4).

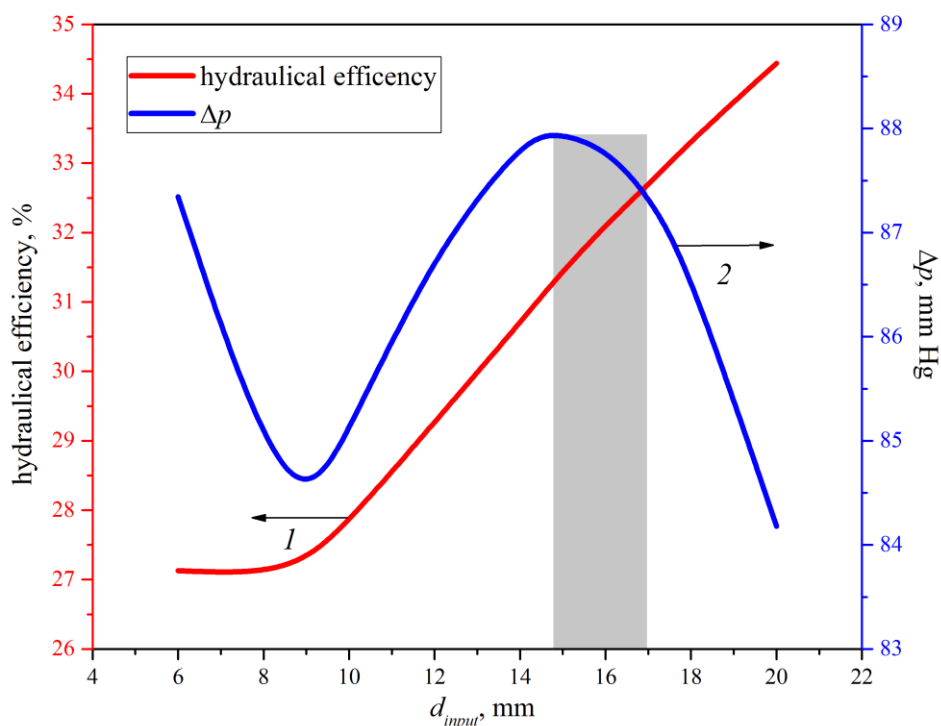


Рис. 4. Расчет гидравлического КПД насоса и перепада давления насоса в зависимости от входного диаметра дисков). Серым цветом выделены оптимальные параметры насоса.

Работы по созданию дискового насоса поддержки кровообращения (LVAD) в тесной кооперации с хирургами-кардиологами Новосибирском научно-исследовательском институте патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина (ННИИПК им. Мешалкина). На дисковый насос поддержки кровообращения с оптимальными параметрами отправлена заявка на патент (заявка № 2016142287/06(067685) от 27.10.2016 “Дисковый насос трения для перекачки жидкостей”).

В 2014 году Пархоменко К.С. (НГУ) защитила магистерскую диссертацию, выполненную под руководством А.Е. Медведева “Реконструкция геометрии левого желудочка сердца для лечения постинфарктных аневризм”/

В 2016 году А.Е. Медведев защитил докторскую диссертацию на тему “Решение задач механики реагирующих и многофазных сред приближенно-аналитическими методами”.

### Заключение по блоку.

1, Создана эмпирическая двухфазная модель течения крови в мелких сосудах (меньше 1000 микрон). Модель описывает такие особенности (эффектов) течения крови в капиллярах, как зависимость показателя гематокрита от диаметра сосуда, существование безэритроцитного слоя плазмы вблизи стенки сосуда, тупой (по сравнению с профилем течения

Пуазейля) профиль скорости крови, зависимость вязкости крови от диаметра сосуда.

2. Создана методика проведения виртуальной операции иссечения аневризмы левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики

3. Найдены оптимальные параметры дискового насоса для поддержки кровообращения левого желудочка сердца (этап 2016 года).

## **Перечень публикаций**

### **Монография**

1. Чернявский А. М., Медведев А. Е., Приходько Ю. М., Фомин В. М., Фомичев В. П., Фомичев А. В., Чехов В. П., Рuzматов Т. М., Караськов А. М. Дисковые насосы для поддержки кровообращения в организме человека /Чернявский А. М., Медведев А. Е., Приходько Ю. М., Фомин В. М., Фомичев В. П., Фомичев А. В., Чехов В. П., Рuzматов Т. М., Караськов А. М. –Новосибирск: Параллель, 2016. – С. 67.

### **Статьи**

1. Медведев А.Е. Нестационарное движение вязкой несжимаемой жидкости в трубке с деформирующейся стенкой // ПМТФ – 2013. – Т. 54. – № 4. – С. 45-54.

2. Медведев А.Е. Двухфазная модель течения крови // Российский журнал биомеханики – 2013. – Т. 17. – №4 (62). – С. 22-36

3. Medvedev A.E., Fomin V.M., Prihodko Yu.M., Cherniavskiy A.M., Fomichev V.P., Fomichev A.V., Chekhov V. P., Ruzmatov T. M. Circular pump support of blood circulation in the human body // AIP Conference Proceedings. - 2016. - Vol. 1770, Iss. 1. - P. 030084-(1-4).

4. Чернявский А.М., Фомичев А.В., Рuzматов Т.М., Медведев А.Е., Приходько Ю.М., Фомин В.М., Фомичев В.П., Чехов В.П. Перспективы использования дискового насоса для механической поддержки кровообращения в кардиохирургической практике (обзорная статья) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18, № 3. – 68-73. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-3-68-73

5. Medvedev A.E., Fomin V.M., Prihodko Yu.M., Cherniavskiy A.M., Fomichev V.P., Fomichev A.V., Chekhov V.P., Ruzmatov T.M. Circular pump support of blood circulation in the human body // 18th International Conference on the Methods of Aerophysical Research (ICMAR2016) (Russia, Perm, 27 Jun.-3 Jul., 2016): AIP Conference Proceedings. –S.l.: 2016. –Vol. 1770. –P. 030084. DOI: 10.1063/1.4964026

### **Автореферат докторской диссертации**

1. Медведев А.Е. Решение задач механики реагирующих и многофазных сред приближенно-аналитическими методами: автореф. дис.... д - ра физ. - мат. наук. 01.02.05 - Механика жидкости, газа и плазмы. – Новосибирск: Параллель, 2016. –С. 22.

## **Патент**

1. Медведев А.Е., Фомин В.М., Пархоменко К.А., Садовский А.С., Денисова М.А., Чернявский А.М., Курбатов В. П., Карева Ю. Е., Караськов А.М. Способ использования 3d модели полости левого желудочка (ЛЖ) сердца при хирургическом лечении постинфарктной аневризмы // Патент на изобретение РФ (Заявка № 2014131815/14. Приоритет от 31.07.2014). – М: 2016. – No. 2580218. – С. 12.

## **Доклады на конференциях**

1. Медведев А.Е. Двухфазная модель течения крови в мелких сосудах с эффективной вязкостью, зависящей от диаметра сосуда // Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине: Доклады V Всероссийской конференции. Том I. (Новосибирск, Россия, 26 –29 марта 2013 г.). Новосибирск: Параллель, 2013. – С. 200-204

2. Medvedev A.E. Two-phase model of blood flow in small vessel with an effective viscosity depending on the vessels diameter // Abstract of Taiwan-Russia Cooperation “Methods of Mechanic for Pysiology and Cell Biology 2013” (8-12 November, 2013. Tunghai University, Taichung, Taiwan. National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan). – P. 60-61

3. Medvedev A.E. Equation of state of blood flows in small vessels // Abstract of International Conference “Mathematical Modeling and High Performance Computing in Bioinformatics, Biomedicine and Biotechnology” (MM-HPC-BBB-2014), Novosibirsk, Russia, June24-27, 2014. Novosibirsk: Publishing House SB RAS, 2014. – P. 53.

4. Medvedev A.E., Parhomenko K.A. Mathematical modeling of post-infarction aneurysms in the left ventricle of the heart // XVII International Conference on the Methods of Aerophysical Research. June 30 – July 6, 2014, Novosibirsk, Russia: Abstracts. Pt. I / Ed. V.M. Fomin. – Novosibirsk, 2014. – P. 152-153.

5. Denisova M.A., Kareva Y.E., Chernyavskii A.M., Parhomenko K.A., Medvedev A.E. Left ventricle modeling based on magnetic resonance tomography data // XVII International Conference on the Methods of Aerophysical Research. June 30 – July 6, 2014, Novosibirsk, Russia: Abstracts. Pt. II / Ed. V.M. Fomin. – Novosibirsk, 2014. – P. 52-53.

6. Медведев А.Е. Эмпирическая двухфазная модель течения крови в сосудах диаметром от 2 до 1000 микрон // Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине: Доклады VI Всероссийской конференции. Том I. (Новосибирск, Россия, 24 – 27 марта 2015 г.). Новосибирск: Параллель, 2015. – С. 160-164.

7. Медведев А.Е. Двухфазная модель течения крови в капиллярах // Труды XIV Всероссийского семинара «Динамика Многофазных Сред», приуроченного к 75-летию академика РАН Фомина В.М. / Под ред. В.М. Фомина, А.В. Федорова. Новосибирск: Автограф, 2015. С. 208-210. [ISBN 978-5-9906983-8-3]

8. Медведев А.Е. Эмпирическая двухфазная модель течения крови в сосудах диаметром меньше 1000 микрон // XI Всероссийский съезд по фундаментальным проблемам теоретической и прикладной механики: сборник докладов (Казань, 20–24 августа 2015 г.). / Сост. Д.Ю. Ахметов, А.Н. Герасимов, Ш.М. Хайдаров, под ред. Д.А. Губайдуллина, А.М. Елизарова, Е.К. Липачёва. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – С. 2515-2517. [ISBN 978-5-00019-492-8]
9. Medvedev A.E., Fomin V.M., Prikhodko Yu.M., Cherniavskiy A.M., Fomichev V.P., Fomichev A.V., Chekhov V.P., Ruzmatov T.M. Circular pump support of blood circulation in the human body // XVIII International Conference on the Methods of Aerophysical Research (ICMAR-16) (Russia, Perm, 27 Jun.-3 Jul., 2016): abstracts. pt. I. –Perm: 2016. –P. 151-152.
10. Medvedev A.E. Modeling of the flow structure in a  $\lambda$ -shaped pseudoshock [Электронный ресурс] // Workshop on Nonequilibrium Flow Phenomena in Honor of Mikhail Ivanov's 70th Birthday (Russia, Novosibirsk, 15-18 Jun., 2015): [Proceedings]. –S.l.: 2015. –P. 1-16.
11. Медведев А.Е. Двухфазная модель течения крови в капиллярах // Динамика Многофазных Сред: труды XIV Всероссийского семинара, приуроченного к 75-летию академика РАН Фомина В.М. (Новосибирск, 2 - 5 ноября 2015 г.) / под ред. В.М. Фомина, А.В. Федорова. –Новосибирск: 2015. –С. 208-210.
12. Медведев А.Е. Эмпирическая двухфазная модель течения крови в сосудах диаметром меньше 1000 микрон // XI Всероссийский съезд по фундаментальным проблемам теоретической и прикладной механики (Казань, 20 – 24 авг. 2015 г.). :[сборник трудов]. –Казань: 2015. –С. 2513-2515. - CD-ROM.
13. Медведев А.Е. Эмпирическая двухфазная модель течения крови в сосудах диаметром от 2 до 1000 микрон // Взаимодействие высококонцентрированных потоков энергии с материалами в перспективных технологиях и медицине: доклады VI Всероссийской конференции (Новосибирск, 24 - 27 марта 2015 г.). Т.1. –Новосибирск: Параллель, 2015. –С. 160-164.

## **Заключение (важнейшие результаты).**

### **Блок А.**

1) Развита математическая модель и создана программа для имитационного моделирования процедуры обследования кардиологических пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

2) Получены первые результаты, направленные на сравнение качества изображений, полученных нерегуляризированным стандартным алгоритмом OSEM и регуляризированным алгоритмом MAP-ENT.

3) Полученные результаты показали перспективность использования методологии компьютерной имитации для развития диагностической ядерной медицины, что открывает возможность для дальнейших исследований, включающих тестирование программы с использованием клинических данных, учет движений сердца и дыхания, исследование протоколов со сниженной дозой РФП в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей пациентов и с использованием усовершенствованных алгоритмов реконструкции, а также и другие исследования.

### **Блок Б.**

1) Решена нестационарная задача расчета течения воздуха в носовой полости человека от вестибуля носа до конца носовой перегородки для полного дыхательного цикла на основе пакета прикладных программ "ANSYS". Показано наличие фазового сдвига между давлением и скоростью. В процессе вычислительного эксперимента установлено, что в структуре дыхательного цикла необходимо выделять инспираторную и экспираторную паузы по перепаду давления. Учет несимметричности дыхательного цикла слабо влияет на картину течения в носовой полости, однако заметно влияет на картину осаждения частиц.

### **Блок В.**

1) Созданы методики анализа спектров аутофлуоресценции (собственной флуоресценции без применения каких-либо красителей) с использованием лазера с перестраиваемой длиной волны в диапазоне 220-350 нм для объективной диагностики состояния биологических тканей.

2) Проанализированы спектры лазерно-индуцированной флуоресценции различных биологических тканей, полученные с использованием множества различных длин волн возбуждения в диапазоне 210-350 нм. Используя статистические различия спектров, их можно представлять в виде линейных комбинаций спектров флуоресцирующих компонент, даже если непосредственные флуорофоры неизвестны. На модельных спектрах опробован алгоритм разложения матриц возбуждения-флуоресценции с помощью тензорного метода главных компонент с ограничением числа компонент.

3) Проанализированы спектры лазерно-индуцированной флуоресценции различных биологических тканей, полученные с использованием множества различных длин волн возбуждения в диапазоне 210-350 нм. Установлено, что

характер матриц возбуждения-излучения тканей определяется не только входящими в них флуорофорами, но и оптическими свойствами ткани – они не могут быть представлены как линейные комбинации матриц, входящих в их состав флуорофоров.

4) Для разработки методики анализа лазерно-индуцированной флуоресценции биологических тканей с помощью лазера с оптопараметрической перестройкой длины волны в диапазоне 210-350 нм были исследованы матрицы возбуждения-излучения известных флуорофоров, присутствующих в биологических тканях. Для определения основных условий применимости моделей для анализа были созданы различные оптические фантомы, с целью добиться соответствия со спектральными характеристиками биологических тканей, изучено влияние концентрации белка и толщины образца на спектры флуоресценции и возбуждения, показана чувствительность триптофана к своему состоянию и окружению, влияние поглощения лазерного излучения различных длин волн на спектры. Было установлено, что поглощение лазерного излучения нефлуоресцирующими компонентами приводит к изменениям кривых спектров возбуждения.

5) Полученные зависимости были использованы для анализа реальных матриц возбуждения-флуоресценции биологических веществ. Матрицы возбуждения-эмиссии лазерно-индуцированной флуоресценции эпителия капсулы хрусталика, ядра хрусталика, и капсулы хрусталика имеют характерные только для них особенности, и разительно отличаются друг от друга. Данный эффект может использоваться для оптического интраоперационного контроля наличия клеток эпителия капсулы хрусталика, оставшегося в капсульном мешке после хирургического лечения катаракты. Показана принципиальная возможность дифференциации между заселенным и незаселенным клетками тканеинженерного эквивалента кости с использованием клеток пациента.

### **Блок Г.**

1), Создана эмпирическая двухфазная модель течения крови в мелких сосудах (меньше 1000 микрон). Модель описывает такие особенности (эффектов) течения крови в капиллярах, как зависимость показателя гематокрита от диаметра сосуда, существование безэритроцитного слоя плазмы вблизи стенки сосуда, тупой (по сравнению с профилем течения Пуазейля) профиль скорости крови, зависимость вязкости крови от диаметра сосуда.

2). Создана и внедрена в клиническую практику методика проведения виртуальной операции иссечения аневризмы левого желудочка сердца на основе МРТ диагностики.

3). Найдены оптимальные параметры дискового насоса для поддержки кровообращения левого желудочка сердца (этап 2016 года).



**Приложение.****“Перечень статей, опубликованных по тематике проекта в 2016 г. в соответствии с государственным заданием”**

индикатор	Ед. измерения	Всего за 2013-2016 гг.	2013	2014	2015	2016
Количество публикаций в ведущих российских и международных журналах по результатам исследований, полученных в процессе реализации проекта	единиц	16	2	1	2	11
Количество публикаций в мировых научных журналах, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (WEB of Science)	единиц	12	2	1	2	7
Число тезисов в конференциях	единиц	35	9	7	14	5
Число охраняемых объектов интеллектуальной собственности:	единиц	1	0	0	0	1
зарегистрированных патентов в России	единиц	0	0	0	0	0
зарегистрированных патентов за рубежом						