

**АННОТИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ**  
**О РЕЗУЛЬТАТАХ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ**  
**НА ЭТАПЕ № 1**

«Развитие физических основ томографической микроскопии объемных сред»

**Соглашение** от «27» августа 2012 г. № 14.В37.21.0728.

**Тема:** «Развитие физических основ и приложений высокоразрешающей томографической и поляризационной микроскопии для субмикронного анализа объемной структуры объектов технического и биологического происхождения».

**Исполнитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского».

**Ключевые слова:** теория формирования изображения, оптическая микроскопия, оптическая когерентная микроскопия, оптическая когерентная томография, неоднородные анизотропные среды, характеристика, вращательные инварианты, поляризационное микроскопическое картографирование, микроскопия, анемометрия по изображению частиц, цифровая обработка изображения, капилляроскопия, наночастицы.

## **1. Цель проекта**

1.1. Формулировка задачи / проблемы, на решение которой направлен реализованный проект.

Проект направлен на развитие теоретических и экспериментальных основ оптической высокоразрешающей когерентной микроскопии с учетом влияния эффектов пространственной (поперечной и продольной) и временной когерентности, поляризационной микроскопии и микроспектротометрии неоднородных анизотропных сред применительно к анализу и изучению объемной структуры технических и биологических объектов с микронным и субмикронным разрешением, включая развитие физических основ методов визуализации динамики наночастиц в жидких и вязко упругих средах и фундаментальной динамики наноразмерных систем.

1.2. Формулировка цели реализованного проекта, места и роли результатов проекта в решении задачи / проблемы, сформулированной в п. 1.1.

Целями реализованного проекта являлись разработка теории формирования трехмерного пространственного распределения комплексной амплитуды оптического поля микроскопического изображения и установления закономерностей проявления пространственной поперечной и продольной когерентности света в системах высокоразрешающей интерференционной микроскопии, включая системы полнопольной оптической когерентной томографии и цифровой голографической микроскопии в когерентном и частично когерентном свете; разработка экспериментальных методов микроскопического картографирования неоднородных анизотропных локально одноосных сред с плавной пространственной ориентацией локальной оптической оси; разработка методов цифровой обработки микроскопического изображения сосудов, с целью детектирования контрастирующих агентов.

## **2. Основные результаты проекта**

2.1. Краткое описание основных полученных результатов (основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности, характеристикисозданной научной продукции)/ Указание основных характеристик созданной научной продукции (при наличии научной продукции).

В рамках проекта получены в аналитическом виде выражения, описывающие сигнал интерференционного микроскопа при зондировании слоистого объекта полем с широкими угловым и частотным спектрами, разработаны схемные решения для записи цифровых голограмм сфокусированного изображения, установлены условия практической реализации метода цифровой голографической микроскопии в частично когерентном свете протяженного источника света с широким частотным спектром. Предложен метод повышения разрешающей способности полнопольной микроскопической когерентной томографии в белом свете путем использования цветного датчика изображения и настройки баланса белого. Исследовано влияние хроматической дисперсии нескомпенсированного слоя на процесс формирования интерференционного сигнала при использовании источника с широким спектром излучения. Установлены закономерности изменения контраста интерференционного сигнала, смещения изменения формы интерференционного импульса при различных толщинах диспергирующего слоя и ширинах спектра излучения источника.

В системе микроскопического поляризационного картографирования реализована возможность определения параметров структуры неоднородных анизотропных сред в адиабатическом приближении. Усовершенствована измерительная схема и программа обработки с целью повышения точности определения выходных данных, выполнено тестирование системы картографирования с использованием жидкокристаллических ячеек со случайными планарными граничными условиями.

Разработаны методы цифровой обработки изображений и программное обеспечение, позволяющее отслеживать динамику микроциркуляции крови *in vivo* с компенсацией произвольных движений микрососудов в поле зрения микроскопа. Изготовлена экспериментальная оптическая система визуализации микроциркуляторных потоков в кровеносных сосудах. Методика визуализации и компенсации произвольных движений апробирована кросскорреляционным методом на примере сосудистых микроциркуляторных потоков крови.

Спектральными методами исследованы диффузионно-агрегационные процессы в жировой ткани после лазерного воздействия. Экспериментально измерена временная зависимость оптических характеристик мышечной ткани на воздействие водных растворов этиленгликоля (99%) и глюкозы (40%). Показано, что как эффективность, так и скорость оптического просветления (снижения светорассеяния) мышечной ткани больше при воздействии на ткань 99%-раствором этиленгликоля по сравнению с 40%-раствором глюкозы. Экспериментально показано, что уменьшение интегрального поглощения зондирующего излучения в процессе оптического просветления мышечной ткани связано со снижением светорассеяния, что объясняется уменьшением длины траекторий фотонов внутри биоткани.

Построена математическая модель, описывающая процесс диффузии гиперосмотических иммерсионных жидкостей и лекарственных препаратов в биотканях в случае многослойной цилиндрической среды.

Разработана методика исследования диффузии различных лекарственных препаратов и биосовместимых гиперосмотических иммерсионных жидкостей в биотканях *in vitro*.

## 2.2. Описание новизны научных результатов.

Впервые получены в аналитическом виде выражения для функций корреляции опорного поля и полей, отразившихся от передней и задней границ однослойного объекта, позволяющие в наглядной форме пронаблюдать совместное и конкурирующее влияние частотного и углового спектров на ширину интерференционных импульсов продольной корреляции интерферирующих полей и, соответственно, на продольное разрешение интерференционного микроскопа. Впервые установлена и показана формально идентичность эффекта «разбегания интерференционных импульсов», исследуемого в

теории когерентности оптических полей, и эффекта «дефокусировки», известного в теории интерференционной микроскопии.

Предложен и реализован способ повышения разрешения восстановленного изображения и картины интерференционных полос в методе цифровой голографической интерферометрии путем искусственного увеличения размеров числовой матрицы пространственного спектра голограммы нулевыми значениями при проведении пространственной фильтрации голограммы и выделении пространственного спектра объектного волнового поля.

Разработан новый метод микроскопического картографирования, обеспечивающий точную характеристику неоднородных анизотропных локально одноосных сред с плавной пространственной вариацией ориентации локальной оптической оси (полимеры, биоткани, жидкие кристаллы), включая реконструкцию их структуры в рамках адиабатического приближения.

Предложен и апробирован способ программной компенсации произвольных движений объекта при микроскопической визуализации потоков крови методом анемометрии по изображению частиц.

Предложен и реализован спектральный метод исследования диффузионно-агрегационных процессов в жировой ткани после лазерного воздействия.

Впервые экспериментально измерена временная зависимость оптических характеристик мышечной ткани на воздействие водных растворов этиленгликоля (99%) и глюкозы (40%).

Предложена и апробирована математическая модель, описывающая процесс диффузии гиперосмотических иммерсионных жидкостей и лекарственных препаратов в биотканях в случае многослойной цилиндрической среды.

Впервые разработана математическая модель и выполнено численное исследование временных характеристик сигнала оптической когерентной томографии от рассеивающей среды, оптические свойства которой изменяются во времени из-за диффузии гиперосмотических иммерсионных жидкостей и лекарственных препаратов.

### 2.3. Сопоставление с результатами аналогичных работ мирового уровня.

Результаты выполненных исследований находятся на мировом уровне аналогичных работ ведущих научных коллективов, а по ряду положений, касающихся, в частности, разработки теоретических основ влияния эффектов поперечной и продольной пространственной когерентности в интерференционной томографической микроскопии слоистых сред опережают аналогичные зарубежные исследования.

Разработанный метод микроскопического картографирования анизотропных одноосных сред по ряду метрологических параметров и функциональных свойств находится на уровне, или превосходит зарубежные системы исследовательского и коммерческого классов, в частности, реализованной возможностью характеристики локально одноосных сред с плавной пространственной вариацией ориентации оптической оси.

Функциональные возможности метода микроскопической визуализации кровеносных сосудов и процесса переноса наноразмерных клеточных маркеров в системе крово- и лимфотока, разработанного в рамках НИР, находятся на уровне мировых достижений, представленных в зарубежной печати.

## 3. Назначение и область применения результатов проекта

Описание областей применения полученных результатов (области науки и техники; отрасли промышленности и социальной сферы, в которых могут или уже используются полученные результаты или созданная на их основе инновационная продукция).

Результаты НИР могут использоваться в оптической микроскопии технических и биологических микрообъектов, включая конфокальную когерентную микроскопию,

полнопольную оптическую когерентную микроскопию и цифровую голографическую микроскопию, в капилляроскопии и петрографии.

Система микроскопического поляризационного картографирования может применяться для характеристики различных прозрачных материалов, биологических тканей, кристаллов и полимеров. Разработанная система может применяться как в научных исследованиях, так и в качестве измерительного инструмента производственного контроля.

Теория формирования сигнала интерференционного микроскопа с учетом дифракционных эффектов и пространственных когерентных свойств зондирующего излучения может использоваться в качестве математического аппарата для моделирования процесса визуализации слоистых сред в интерференционной микроскопии. Теоретический анализ процессов интерференции оптических полей с широкими частотным и угловым спектрами, выполненный с учетом особенностей распространения излучения в слоистых средах, обладающих хроматической дисперсией, имеет важное методическое значение, что позволяет использовать полученный результат в учебном процессе.

Разработанная система микроскопической визуализации потоков может использоваться в биомедицинских исследованиях процессов переноса наномаркеров кровотока и лимфотоками, в клинической диагностике нарушений микроциркуляторных функций.

Спектральный метод исследования диффузионно-агрегационных процессов в жировой ткани после лазерного воздействия, разработанный в рамках НИР, может использоваться при разработке новых методов и методик фототермической терапии липосакции и целлюлита.

Исследование временной зависимости оптических характеристик мышечной ткани на воздействие водных растворов этиленгликоля (99%) и глюкозы (40%) может использоваться при разработке новых методов управления оптическими характеристиками биотканей, направленных на повышение чувствительности и разрешающей способности конфокальной микроскопии, оптической когерентной томографии, отражательной спектроскопии, в клинической диагностике различных заболеваний и т.д.

Математическая модель и результаты численного исследования временных характеристик сигнала оптической когерентной томографии от рассеивающей среды, оптические свойства которой изменяются во времени из-за диффузии гиперосмотических иммерсионных жидкостей и лекарственных препаратов, могут использоваться при разработке новых методов фармакокинетики, направленных на измерение скорости диффузии различных лекарственных препаратов в биотканях, для повышения чувствительности и разрешающей способности конфокальной микроскопии, оптической когерентной томографии, в клинической диагностике различных заболеваний и т.д.

Результаты НИР вносят существенный теоретический и практический вклад в медицину, биофизику, точное приборостроение, физику жидких кристаллов и полимеров, могут использоваться в научных исследованиях в указанных направлениях, и могут быть интегрированы в учебный процесс.

#### **4. Перспективы развития исследований**

Краткая информация о перспективах развития выполненного в ходе выполнения проекта исследования.

1) Информация о том, насколько участие в ФЦП способствовало формированию новых исследовательских партнерств. Участвует ли научный коллектив в проектах по 7-й рамочной Программе Евросоюза (с указанием названия проектов и перечня партнеров по ним).

Исследования проходили в контакте с учеными США, Англии, Австралии, Кореи, Германии, Китая, Бельгии, Ирландии и других. Институт оптики и биофотоники СГУ – ассоциированный партнер-Center of Biophotonics Science and Technology (CBST) and Canadian Institute for Photonics Innovation (CIPI). Выполняется проект «Network of

excellence for biophotonics» по 7-й рамочной программе (Grant № 224014 PHOTONICS4LIFE of FP7-ICT-2007-2) совместно с IPHT (Jena, Германия), University of Muenster (Германия), University of Twente (Нидерланды), Istituto di Fisica Applicata "Nello Carrara" (Италия), CNRS – Institut d'Optique graduate school (Франция), Vrije Universiteit Brussel (Бельгия), University of St.Andrews (Великобритания), Imperial College London (Великобритания), ICFO-Barcelona (Испания), Technical Research Centre of Finland (Финляндия), Forschungszentrum Karlsruhe (Германия), Lund University (Швеция).

2) Краткая информация о проектах научного коллектива по аналогичной тематике.

- «The developing of research infrastructure and approaches to optical point-of-care medical diagnostics», программа: Institutional Partnership (SCOPE5) EC Project Adkhamjon Paiziev, Uzbek Academy of Science, Uzbekistan, Martin Wolf, University Hospital Zurich, Switzerland

- «Biophotonic technologies for novel diagnostic and therapeutic applications», программа: FiDiPro Professor (Finland Distinguished Professor Program, awarded by TEKES for the period **2011-2014**, decision Dnro 3081/31/2010, § 32.20.40.2.4/11). Партнер: Risto Myllylä, University of Oulu

- Лазерная трансфекция клеток и тканей, меченных золотыми наноболочками (Laser induced transfection of cells/tissue mediated by gold nanoshells) Грант РФФИ и Королевского общества Великобритании 12-02-92610-КО\_a, партнер: Prof. Kishen Dolakia, University of St. Andrews.

- Издание коллективной монографии – 31 глава в 2-х томах, написанная ведущими специалистами из США, Европы, России, Китая, Индии: Zimnyakov D.A., Angelsky O.V., Maksimyak P.P., Ushenko Yu., Luo Q., Kemper B., von Bally G., Popescu G., Giannini C., Molebny V., Perelman L.T., de Mul F.F.M., Wang R.K., Andersen P.E., Thrane L., Podoleanu A., de Boer J.F., Chen Z., Vitkin A., Sampson D.D., Jacques S.L. Coherent-domain optical methods: biomedical diagnostics, environmental monitoring, and material science Tuchin V.V. Ed.: Springer, 2012. Книга сдана в печать и выйдет в январе 2013 года.

- Издание коллективной монографии: Valery Tuchin and Ricky Wang (Editors), Advanced Biophotonics: slicing tissue with photons, CRC Press, Taylor & Francis Book Inc., 17 глав, авторы из США, Канады, Китая, Новой Зеландии, Австралии и Европы. Проект завершается, прошла читка корректуры).

- Издание монографии: В.В.Тучин, Оптика биологических тканей: Методы рассеяния света в медицинской диагностике, Физматлит, 2012 г., 50 а.л., Проект завершается, идет финальная читка корректуры.

3) Информация о том, сотрудничество с какими странами и исследовательскими центрами может способствовать наибольшей отдаче для развития в России технологий в области исследования, а также для выхода российской продукции на региональные и глобальные рынки.

США, университет Хьюстона; научный центр Бельгии; LG Electronics (Республика Корея); Институт прикладной физики (Istituto di Fisica Applicata "Nello Carrara"), Италия; University of St. Andrews, Великобритания; Университетская клиника Цюриха, Швейцария; Университетская клиника Шарите, Берлин, Германия; Университет Оулу, Финляндия; Olympus Inc., Япония; Palomar Medical Technologies Inc., США; Dental Photonics, США; BioRASi, США; Институт оптики, Франция.

## **5. Опыт закрепления молодых исследователей – участников проекта (этапа проекта) в области науки, образования и высоких технологий**

Закреплены следующие специалисты:

Рябухо Петр Владимирович, 04.04.1990 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Колесникова Екатерина Александровна, 31.05.1990 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Тучина Дарья Кирилловна, 22.01.1990 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Тимошина Полина Александровна, 29.06.1990 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Тараканчикова Яна Владимировна, 04.06.1990 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Смирнов Илья Владимирович, 21.07.1987 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Гребенюк Антон Александрович, 12.07.1987 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Трунина Наталья Андреевна, 17.04.1987 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя;

Янина Ирина Юрьевна, 04.08.1986 года рождения, проходит обучение в очной аспирантуре Исполнителя.

Ректор  
ФГБОУ ВПО «СГУ им. Н.Г. Чернышевского»

Коссович Л.Ю.

Ответственный исполнитель НИР  
профессор кафедры оптики и биофотоники

Рябухо В.П.