

СТАБИЛИЗАЦИЯ ПАТТЕРНА СКАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ЗАДАЧ ТРЕХМЕРНЫХ ФАЗОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МОДАЛЬНОСТЕЙ ОКТ: АНГИОГРАФИИ, РЕЛАКСОГРАФИИ И МОНИТОРИНГА МЕДЛЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

DOI: 10.17691/stm2019.11.2.04

УДК 616–073.756.8

Поступила 25.03.2019 г.



П.А. Шилягин, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории высокочувствительных оптических измерений¹;

Л.А. Матвеев, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории волновых методов исследования структурно-неоднородных сред¹;

Е.Б. Киселева, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий²;

А.А. Моисеев, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории высокочувствительных оптических измерений¹;

В.Ю. Зайцев, д.ф.-м.н., зав. лабораторией волновых методов исследования структурно-неоднородных сред¹;

А.А. Советский, младший научный сотрудник лаборатории волновых методов исследования структурно-неоднородных сред¹;

Д.В. Шабанов, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории высокочувствительных оптических измерений¹;

В.М. Геликонов, д.ф.-м.н., зав. отделом нанооптики и высокочувствительных оптических измерений¹;

К.С. Яшин, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий²;

врач-нейрохирург Университетской клиники²;

К.А. Ачкасова, студент²;

Н.Д. Гладкова, д.м.н., профессор, зав. лабораторией оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий²;

Г.В. Геликонов, д.ф.-м.н., зав. лабораторией высокочувствительных оптических измерений¹

¹Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук, ул. Ульянова, 46, Н. Новгород, 603950;

²Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина, 10/1, Н. Новгород, 603005

Новые модальности в оптической когерентной томографии (ОКТ) опираются не только на анализ усредненной амплитуды рассеяния различных слоев и участков биоткани, но и, в большей степени, на оценку изменчивости спекловой структуры (как амплитуды, так и фазы спеклов).

Цель исследования — для реализации таких модальностей ОКТ, как ангиография, релаксография и мониторинг медленных процессов, разработать метод исключения паразитных вибраций внутри сканирующей системы прибора.

Материалы и методы. Была решена задача стабилизации траектории сканирования на основе использования активной фильтрации управляющего напряжения.

Результаты. Эффективность предложенного подхода продемонстрирована как на фантомном образце, так и на примере реальных тканей при реализации сразу нескольких модальностей: визуализации экссудата *in vivo*; ОКТ-ангиографии для визуализации микроциркуляции головного мозга; ОКТ-релаксографии на примере картирования времени механической релаксации хрящевой ткани; увеличения поперечного разрешения ОКТ путем компенсации дефокусировки.

Заключение. Паразитные вибрации сканирующей системы маскируют собственные движения рассеивателей внутри биоткани, включая изменения и относительного положения, и смещения рассеивателей (обусловленные броуновским движением, потоками и деформацией), чем вызывают артефактные вариации спекловой структуры. Это затрудняет или делает невозможным анализ изменчивости спеклов, лежащий в основе ряда новых модальностей ОКТ. Применение стабилизации паттерна сканирования позволяет реализовать данные модальности с качеством, пригодным для практического использования.

Ключевые слова: паттерн сканирования; оптическая когерентная томография; ОКТ; ОКТ-ангиография; ОКТ-релаксография; мониторинг медленных процессов.

Для контактов: Киселева Елена Борисовна, e-mail: kiseleva84@gmail.com

Как цитировать: Shilyagin P.A., Matveev L.A., Kiseleva E.B., Moiseev A.A., Zaitsev V.Y., Sovietsky A.A., Shabanov D.V., Gelikonov V.M., Yashin K.S., Achkasova K.A., Gladkova N.D., Gelikonov G.V. Stabilization of the scanning pattern for three-dimensional phase-sensitive OCT modalities: angiography, relaxography, and monitoring of slow processes. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(2): 25–34, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.04>

English

Stabilization of the Scanning Pattern for Three-Dimensional Phase-Sensitive OCT Modalities: Angiography, Relaxography, and Monitoring of Slow Processes

P.A. Shilyagin, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements¹;
L.A. Matveev, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Wave Methods for Studying Structurally Inhomogeneous Media¹;
E.B. Kiseleva, PhD, Senior Researcher, Scientific Laboratory of Optical Coherence Tomography, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies²;
A.A. Moiseev, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements¹;
V.Y. Zaitsev, DSc, Head of the Laboratory of Wave Methods for Studying Structurally Inhomogeneous Media¹;
A.A. Sovietsky, Senior Research Assistant, Laboratory of Wave Methods for Studying Structurally Inhomogeneous Media¹;
D.V. Shabanov, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements¹;
V.M. Gelikonov, DSc, Head of the Department of Nano-Optics and Highly Sensitive Optical Measurements¹;
K.S. Yashin, PhD, Junior Researcher, Scientific Laboratory of Optical Coherence Tomography, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies²; Neurosurgeon, University Clinic²;
K.A. Achkasova, Student²;
N.D. Gladkova, MD, DSc, Professor, Head of the Scientific Laboratory of Optical Coherence Tomography, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies²;
G.V. Gelikonov, DSc, Head of the Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements¹

¹Federal Research Center Institute of Applied Physics, Russian Academy of Sciences, 46 Ulyanova St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

New modalities of optical coherence tomography (OCT) are based not only on the analysis of light beam scattering by biological tissues, but also, to a greater extent, on the assessment of spatio-temporal changes in the speckle structure (both the amplitude and the speckle phase).

The aim of the study was to develop a method for eliminating parasitic vibrations in the scanning system, which interfere with the new OCT modalities such as angiography, relaxography, and slow process monitoring.

Materials and Methods. The task of stabilizing the beam scan trajectory was successfully solved by actively filtering the controlling voltage.

Results. The effect of the proposed approach application is demonstrated both on a phantom sample and examples of implementation of several modalities applied to real tissues, including: exudate visualization *in vivo*; OCT-angiography for visualization of microcirculation of the brain; OCT-relaxography on the example of mapping the time of mechanical relaxation of cartilage tissue; increasing the lateral resolution of OCT by compensating for defocusing.

Conclusion. Vibrations of the scanning system cause artifact speckle variations that mask the informative variations of the speckles due to the relative change of the position of the scatterers inside the biological tissue caused by Brownian motion, flow, and deformation. Without proper stabilization of the scanning pattern, it is impossible to implement these modalities with quality suitable for practical use.

Key words: scan pattern; optical coherence tomography; OCT; OCT-angiography, OCT-relaxography; monitoring of slow processes.

Введение

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — быстроразвивающийся, малоинвазивный, не требующий использования контрастных веществ метод визуализации структуры биологических тканей, уже занявший

ведущее место среди оптических методов диагностики за счет скорости получения и оценки изображений и наличия большого числа функций, в числе которых можно отметить уже привычные для технологии ОКТ поляризационную чувствительность, ангиографию и эластографию, а также выделить новые направления,

такие как лимфоангиография, релаксография, возможность мониторинга медленных процессов [1, 2]. ОКТ-приборы позволяют получать изображения структуры тканей с разрешением до единиц микрометров на глубину до 1,5 мм. Ведущими областями, где широко применяется ОКТ, являются офтальмология [3] и интервенционная кардиология [4, 5]. Также этот метод активно используется в дерматологии, что отчасти объясняется удобством кожи как объекта исследования [6, 7].

Основное направление научных исследований в настоящий момент — внедрение ОКТ в онкологию [8, 9]; диагностика и определение границ новообразований [10]; оценка эффективности противоопухолевого лечения [11].

Одним из основных элементов ОКТ-приборов является сканирующая система, которая обеспечивает перемещение зондирующего луча вдоль поверхности исследуемого образца. Совокупность А-сканов, регистрируемая синхронно с этим движением (координата X), называется В-сканом. Трехмерные ОКТ-изображения формируются из набора В-сканов, регистрируемых с последовательным смещением вдоль координаты, ортогональной направлению сканирования в одном В-скане (координата Y). При фиксированном числе А-сканов в одном В-скане, равном A , скорость сканирования по координате X в A раз больше скорости сканирования по координате Y , что обуславливает возможность использования относительно них терминов «быстрой» и «медленной» координат сканирования.

Совокупность траекторий прохождения луча называется паттерном сканирования. Наиболее распространенным является растровое сканирование (рис. 1, а, б) [12], при котором X и Y — декартовы прямоугольные координаты, хотя при осуществлении отдельных исследований используют и другие базисы сканирования. Так, например, при некоторых типах

исследования области желтого пятна и диска зрительного нерва в сетчатке человека В-скан формируется в виде многоконечной звезды (рис. 1, в) [13], хотя чаще при исследованиях зрительного нерва используют сканирование в форме окружности (рис. 1, г) [12, 14]. При реализации резонансных эндоскопических торцевых сканеров [15–17] форма В-скана задается фигурами Лиссажу (рис. 1, д). В этом случае «медленная» координата сканирования закладывается в разности фаз между управляющими гармоническими воздействиями, прикладываемыми к оптическому волокну в ортогональных направлениях. При исследованиях внутренних стенок кровеносных сосудов, пищевода и дыхательных путей В-скан формируется во время вращения зонда относительно своей оси [18]. В этом случае в качестве «быстрой» выступает азимутальная координата, а «медленная» координата соответствует продольному смещению зонда вдоль его оси (рис. 1, е).

Для реализации мультимодальной ОКТ в системах, разрабатываемых в Институте прикладной физики РАН (Россия), используется растровый тип сканирования, при котором обеспечивается непрерывность получения информации, а направление перемещений по координате X в четных и нечетных В-сканах противоположно. Такой тип сканирования позволяет реализовать поляризационно-чувствительную (ПЧ) модальность, основанную на двукратном проходе зондирующим лучом в одной плоскости, при этом состояние поляризации опорной волны при каждом проходе изменяется на ортогональное [19]. В силу особенностей строения тканей диагностически важные масштабы биологических структур в поперечном направлении, регистрируемые в обычной или ПЧ-модальности ОКТ, существенно превышают величину неопределенности положения сканирующего луча, обусловленную наличием механических резонансов сканирующего элемента сканера. В связи с этим вопрос стабилизации паттерна сканирования до появления фазово-чув-

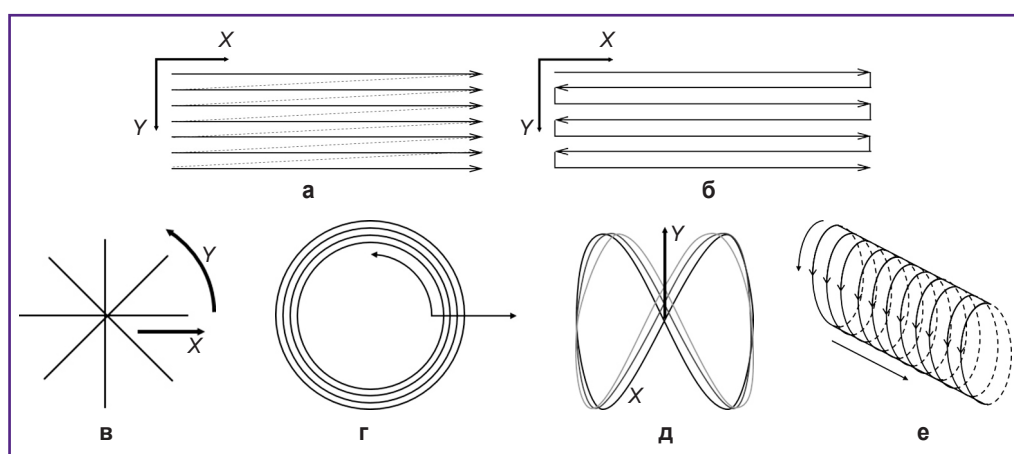


Рис. 1. Наиболее распространенные паттерны сканирования в ОКТ:

а — растровый с разрывами; б — растровый без разрывов; в — звездообразный; г — концентрический; д — фигуры Лиссажу; е — цилиндрический

ствительных модальностей подробно не рассматривался.

Однако для реализации чувствительных к вариациям сигнала модальностей в ОКТ (таких как ангиография, картирование деформаций биоткани и мониторинг броуновского движения) необходимо дополнительно обеспечивать стабилизацию системы сканирования, которая гарантирует повторное прохождение луча без отклонения от предыдущего прохода. Например, в случае реализации ангиографии и эластографии для каждой обрабатываемой пары В-сканов в каждой точке высчитывается разность фаз комплексного ОКТ-сигнала [20, 21], которая в дальнейшем используется для выполнения задач визуализации и оценки параметров смещения субразрешаемых рассеивателей. При этом, если система сканирования не обеспечивает повторяемости хода луча, это может приводить к ошибкам при оценке не только разности фаз, но даже менее чувствительных амплитудных вариаций.

Материалы и методы

В данной работе представлен оригинальный подход к стабилизации траектории безразрывного растрового трехмерного сканирования в ОКТ и рассмотрены примеры его реализации для решения ряда клинических задач:

1) визуализации экссудативной жидкости *in vivo* (на основе стабилизированной амплитудной обработки) при экссудативном среднем отите у пациента;

2) визуализации микроциркуляции (на основе стабилизированной фазочувствительной обработки последовательности В-сканов) на примере построения сеток кровеносных сосудов головного мозга экспериментальных животных (крыс) в норме и при наличии глиальной опухоли;

3) картирования механической упругой релаксации (фазовая обработка последовательности 3D-массивов) на примере релаксации свиного реберного хряща после его прокола иглой;

4) увеличения поперечного разрешения ОКТ путем компенсации дефокусировки (на основе обработки фазовых искажений) на примере тестовой среды.

Результаты

Стабилизация безразрывного растрового трехмерного сканирования в ОКТ. Критическим моментом при реализации безразрывного растрового трехмерного сканирования является возбуждение высших гармоник резонанса сканирующего элемента. На рис. 2, а продемонстрировано структурное *en-face* изображение фантомного образца равномерно рассеивающей среды — фантома (BioMimic, Канада) для ОКТ с периодическими искажениями. На полученном изображении визуально выделяются направленные формирования, отсутствующие в реальной структуре объекта. Подобные искажения структуры могут становиться причиной ошибочной интерпретации ОКТ-изображений, что потенциально снижает диагностическую ценность метода.

Еще более чувствительным к наличию паразитных микросмещений сканирующего луча компонентом комплексного ОКТ-сигнала является фаза. Рис. 2, б демонстрирует искажения разности фаз между обрабатываемыми сканами в условиях полного отсутствия реального смещения рассеивателей в фантоме. Причиной возникновения данных фазовых артефактов служит возбуждение высших гармоник резонанса сканирующего элемента при дискретном изменении управляющего напряжения по «медленной» оси.

Для устранения обнаруженных эффектов нами разработан подход, основанный на применении активной фильтрации управляющего напряжения. С этой целью была использована аппаратная фильтрация с одновременной тонкой настройкой управляющего сигнала, предназначенная для минимизации негативных эффектов, возникающих вследствие дискретного переноса луча по «медленной» оси. Это позволило полностью избавиться от влияния выс-

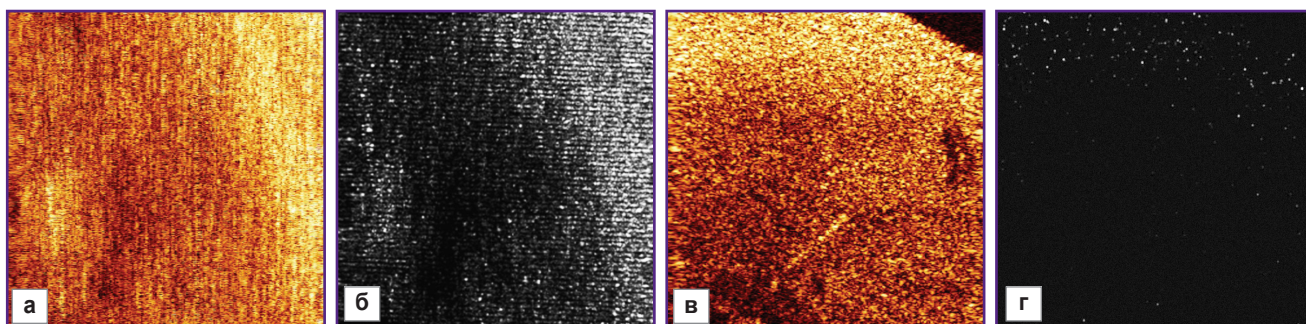


Рис. 2. Проявление возбуждения высших гармоник резонанса сканирующего элемента:

а — *en-face* изображение модельной среды при наличии возбуждения высших гармоник; б — фазовая нестабильность изображения а; в — *en-face* изображение модельной среды после коррекции возбуждения высших гармоник; г — фазовая нестабильность изображения в

ших гармоник резонанса сканирующего элемента как на традиционных структурных *en-face* изображениях (рис. 2, в), так и при анализе динамической структуры (рис. 2, е).

Визуализация экссудативной жидкости *in vivo*.

После устранения паразитных вибраций становится возможным визуализировать межклеточную жидкость, скапливающуюся в среднем ухе пациента при наличии экссудативного среднего отита. На рис. 3, а отчетливо виден фрагмент экссудативной жидкости, смачивающей височную кость и истонченную барабанную перепонку. Отличие показателя преломления экссудативной жидкости n от единицы обуславливает возникновение видимых «разрывов» подлежащих тканей (в случае на рис. 3, а — височной кости) на границе раздела жидкости и окружающего воздушного пространства. При этом спекловая структура зоны экссудата отличается от спекловой структуры над- и подлежащих областей, что хорошо видно на рис. 3, б, полученном в сечении, показанном на рис. 3, а штрихпунктирной линией. Рис. 3, б реконструирован из набора 100 отдельных ОКТ-изображений, полученных из одной плоскости в различные моменты времени (интервал между отдельными В-сканами составляет около 25 мкс).

Из-за того, что одиночные рассеиватели в жидкости подвижны, они совершают броуновское движение, в результате чего спеклы в «жидкой» части изображения (экссудате) имеют более короткую длину по горизонтали относительно спеклов, принадлежащих «жесткой» структуре. Оценка таких характеристик спеклов, как общая яркость и подвижность, может дать информацию о вязкости экссудата и, как следствие, использоваться в качестве основания при выборе тактики лечения (консервативное или оперативное) [22, 23]. Однако разница в длине спеклов (их подвижности) может быть заметна только в случае стабилизации паттерна сканирования, что создает возможность определения длины спеклов только подвижностью рассеивателей, а не вибрациями при сканировании.

Таким образом, стабилизация траектории сканирования и исключение влияния паразитных вибраций необходимы при выполнении визуализации области экссудата, а также важны при оценке параметров вязкости экссудата, основанных на анализе динамических характеристик спеклов ОКТ-изображения.

ОКТ-визуализация микроциркуляции головного мозга в норме и при наличии глиальной опухоли в эксперименте. Современные методы ОКТ-ангиографии основаны на анализе локальных изменений спеклов [24]. При этом используются как амплитуда, так и фаза ОКТ-сигнала [25]. В связи с этим качество ОКТ-ангиографии критически зависит от стабилизации паттерна сканирования.

В большинстве экспериментальных исследований ОКТ-ангиография применяется для изучения ишемических процессов головного мозга [26, 27]. Работы,

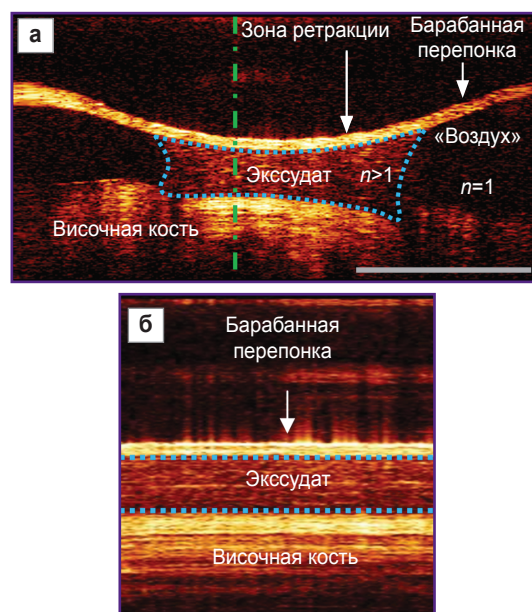


Рис. 3. Визуализация экссудативной жидкости *in vivo*: а — стандартное ОКТ-изображение; б — время-разрешенное изображение; экссудативная жидкость отличается от воздушной среды показателем преломления, что обуславливает возникновение видимых разрывов подлежащей структуры (височной кости — а), а от твердых структур — динамическими характеристиками рассеивателей, проявляющихся в различной эффективной длине спекла по горизонтальной координате изображения (б); бар — 1 мм

посвященные изменению сетки кровеносных сосудов при развитии глиомы, единичны [28]. Настоящее исследование демонстрирует потенциал применения ОКТ-ангиографии для изучения изменения микроциркуляторного русла при развитии опухолей головного мозга.

ОКТ-визуализация микроциркуляторного русла головного мозга крыс в норме и с привитой экспериментальной глиомой С6 проведена после трепанации черепа с использованием контактного объектива и УЗИ-геля [29].

Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), а также с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006). Исследование одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета.

Ангиографические изображения строились в процессе получения ОКТ-данных (что занимало 26 с) и представляли собой суммарную 2D-картину кровеносных сосудов, расположенных на разной глубине в ткани (до 1 мм) и спроецированных на плоскость, перпендикулярную поверхности ткани (рис. 4) [30].

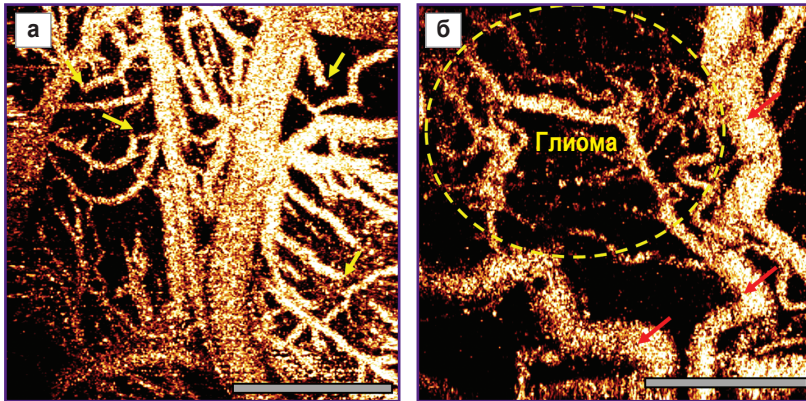


Рис. 4. ОКТ-визуализация микроциркуляции головного мозга крысы в норме и с привитой глиомой С6:

а — сетка кровеносных сосудов головного мозга крысы в норме, желтые стрелки указывают на уходящие («ныряющие») вглубь головного мозга сосуды; б — сетка кровеносных сосудов головного мозга крысы в области прорастания экспериментальной опухоли на кору головного мозга, красные стрелки указывают на патологически расширенные кровеносные сосуды перифокальной зоны глиомы; бар — 1 мм

Выделение областей, представляющих собой кровеносные сосуды, из общего потока ОКТ-данных возможно благодаря применению высокочастотной фильтрации. Она позволяет визуализировать места с наличием кровотока (движение эритроцитов). Участки, где кровь находится в стационарном состоянии, не визуализируются. В результате кровеносные сосуды строятся как *en-face* проекция максимальной интенсивности ОКТ-сигнала в каждой точке, вычисленная по всей глубине А-скана. Минимальный диаметр сосудов, который можно увидеть при данном разрешении, равен 15 мкм.

Выявлены значительные различия в характере сети кровеносных сосудов в центре и в перифокальной зоне опухоли по сравнению с нормальным мозгом здоровых крыс (см. рис. 4). Архитектоника сосудистого русла головного мозга крыс в норме визуализируется на ОКТ-ангиографических изображениях в виде сети с магистральным типом ветвления. Обычно наблюдается центральный сосуд, от которого ответвляются сосуды второго порядка и так далее (рис. 4, а). Желтыми стрелками показаны тонкие, как бы обрывающиеся сосуды, которые меняют направление, уходя в глубину коры, и перестают визуализироваться.

Сосудистая сеть опухолевой модели С6 при ангиографическом исследовании визуально отличается от нормы. Сосуды преимущественно тонкие, извилистые, примерно одного диаметра (рис. 4, б, область желтого пунктирного овала). Обращает на себя внимание состояние сосудов в перифокальной зоне: обедненная сосудистая сеть представлена сильно утолщенными (местами лакунообразно расширенными) кровеносными сосудами неправильной формы (показаны красными стрелками).

Перечисленные признаки даже при визуальной оценке по ОКТ-ангиографическим изображениям позволяют безошибочно определить зоны опухоли: ее центр и перифокальную зону, а также отличить эти области от нормальной ткани. К особенностям микроциркуляции головного мозга в норме можно отнести магистральный тип ветвления, наличие сосудов разного диаметра, в целом выделенную направленность сосудов. Признаками опухолевых сосудов являются

отсутствие выделенного направления, их хаотичное расположение, ветвистость, извилистость. Отличие сосудистой сети перифокальной зоны заключается в значительном увеличении диаметров отдельных сосудов при резком сокращении плотности сосудистой сети, их извилистости.

Таким образом, созданная система сканирования со стабилизацией паттерна сканирования позволяет реализовать ОКТ-ангиографию, которая является методом неинвазивного построения карты сосудистой сети как в норме, так и при развитии патологического (онкологического) процесса, не требующим применения дополнительных меток и красителей и предоставляющим информацию в режиме реального времени. Продемонстрированы потенциал метода ОКТ-ангиографии для исследования изменения микроциркуляции головного мозга *in vivo* при наличии опухолевого роста и дальнейшие перспективы интраоперационного применения метода для решения сложных клинических задач в нейрохирургии.

Картирование механической упругой релаксации хрящевой ткани. Достигнутая повторяемость траектории сканирования обеспечивает совпадение массивов данных ОКТ и в случае последовательно записываемых трехмерных объемов. В данном режиме последовательно получают объемы 512 и 32 А-скана по «быстрой» и «медленной» координате соответственно, площадью 2×1 мм², за 1,5 с. Совпадение траекторий сканирования позволяет реализовывать фазовые методы трехмерной ОКТ-эластографии и ОКТ-релаксографии [31] на основе современных фазочувствительных методов оценки локальной деформации [32–35]. Количество снимаемых объемов ограничивается только памятью управляющего компьютера. Для задач ОКТ-релаксографии с целью мониторинга процессов медленной деформации биотканей достаточным является количество, равное 90 объемам.

На рис. 5 приведен пример трехмерной ОКТ-релаксографии ткани свиного реберного хряща, в котором был сделан прокол иглой. Иглу извлекали непосредственно перед началом записи. На трехмерном структурном ОКТ-изображении (рис. 5, а) видна одно-

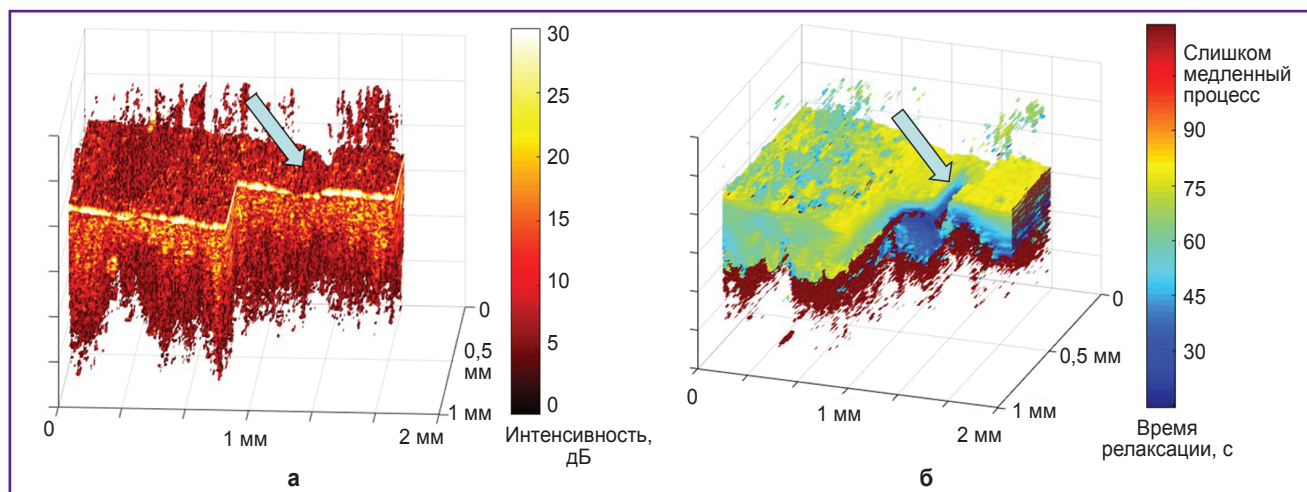


Рис. 5. Пример ОКТ-визуализации механической релаксации хряща после извлечения иглы:

а — трехмерное структурное ОКТ-изображение; б — трехмерная ОКТ-релаксограмма, отображающая пространственное распределение времени релаксации; синий цвет соответствует быстрому процессу, желтый и красный — относительно медленному; место извлечения иглы указано стрелкой

родная структура хряща. Место прокола обозначено стрелкой. На рис. 5, б представлена трехмерная ОКТ-релаксограмма, на которой цветом отображено время релаксации. Стрелкой также показано место извлечения иглы. Хорошо видно, что время релаксации в области прокола заметно ниже (30–45 с) по сравнению с окружающими неповрежденными участками (60–80 с) (см. рис. 5, б), что невозможно оценить по исходному структурному ОКТ-изображению. Отметим, что алгоритм оценки времени релаксации автоматически отбрасывает большую часть артефактов, находящихся над поверхностью образца.

Таким образом, на основе ОКТ-релаксографии возможен анализ медленных деформаций хрящевых тканей. В дальнейшем данный подход может применяться для анализа изменения их внутренней структуры в процессе высыхания, дегидратации, сатурации или других воздействий.

Увеличение поперечного разрешения ОКТ путем компенсации дефокусировки.

В традиционной ОКТ поперечное разрешение определяется дифракционными свойствами сканирующего пучка и ограничено необходимостью обеспечить одинаковое сканирование по всей глубине исследования. Этим обусловлен стандартный размер поперечного разрешения ОКТ — 15–20 мкм. Увеличение данного размера сокращает длину фокальной перетяжки сканирующего пучка, в результате чего поперечное разрешение на

краях исследуемой зоны значительно ухудшается в сравнении с разрешением в области оптимального фокуса. Данная проблема может быть решена путем так называемой численной перефокусировки, позволяющей достичь разрешения во внефокальных областях, равного разрешению в области оптимального фокуса [36–38].

Идеологически метод численной перефокусировки оказывается возможным, поскольку сигнал от каждого рассеивателя измеряется со множества положений сканирующего пучка, что позволяет когерентно комбинировать данные измерения, получая итоговый сигнал с улучшенным разрешением. Поскольку метод численной перефокусировки является когерентным и в явном виде использует полные (с амплитудой и фазой) значения рассеянного поля, измеренного при различных позициях сканера, необходимо обеспечивать фазовую стабильность между соседними измерениями. На рис. 6 представлены ОКТ-изображения

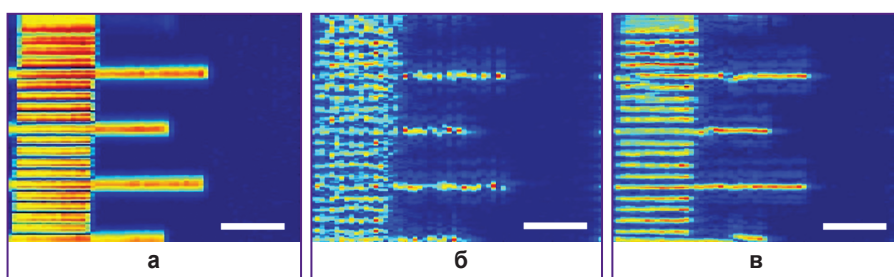


Рис. 6. Применение метода численной перефокусировки для ОКТ-изображений на примере тестовой среды (мерной линейки):

а — изображение, полученное вне фокальной плоскости объектива сканера ОКТ; б — численная перефокусировка согласно [38] при отсутствии стабилизации сканирования; в — перефокусировка данных, полученных при стабилизированном сканировании; бар — 100 мкм

тестового объекта (мерной линейки), полученные при сканировании зондирующим пучком с диаметром перетяжки 7 мкм на расстоянии трех рэлеевских длин волн от фокальной плоскости.

В первом случае (рис. 6, б) измерения проводились без обеспечения фазовой стабильности, во втором фазовая стабильность достигалась на этапе пост-обработки данных (рис. 6, в). В первом случае попытка численной компенсации дефокусировки была невозможна, поскольку потеря фазовой информации между соседними измерениями делает невозможными когерентные операции с ними (см. рис. 6, б). В случае перефокусировки данных с обеспеченной фазовой стабильностью между измерениями возможно восстановить разрешение, равное разрешению в фокальной плоскости (см. рис. 6, в).

Увеличение поперечного разрешения является важным путем для повышения диагностической ценности ОКТ. Особенно большое значение увеличение разрешения приобретает в задачах дерматологии, когда визуализация с разрешением ~3 мкм позволяет отказаться от биопсии и результаты такой визуализации можно использовать для постановки диагноза [39].

Заключение

Новые модальности ОКТ базируются не только на анализе амплитуды рассеяния различных слоев и областей биоткани, но и, в большей степени, на оценке изменчивости спекловой структуры (как амплитуды, так и фазы спеклов). Это требует исключения паразитных вибраций внутри сканирующей системы, так как такие вибрации вызывают артефактные вариации спекловой структуры, которые маскируют анализируемую изменчивость спеклов из-за относительного изменения положения рассеивателей внутри биоткани, вызванного броуновским движением, потоками и деформацией.

Для реализации таких модальностей была решена задача стабилизации траектории сканирования на основе использования активной фильтрации управляющего напряжения. Эффективность предложенного подхода продемонстрирована как на фантомном образце, так и на примере реализации сразу нескольких модальностей: визуализации экссудата *in vivo*; ОКТ-ангиографии для визуализации микроциркуляции головного мозга; увеличения поперечного разрешения ОКТ путем компенсации дефокусировки; ОКТ-релаксографии на примере картирования времени механической релаксации хрящевой ткани.

Без применения метода стабилизации паттерна сканирования реализовать данные модальности с качеством, пригодным для использования, практически невозможно.

Финансирование исследования. Разработка программно-аппаратного подхода к коррекции ре-

зонансных характеристик сканирующего элемента, проведение модельных экспериментов и визуализация экссудативной жидкости в барабанной полости проведены при поддержке гранта Российского научного фонда №17-15-01507. Разработка и программная реализация паттернов сканирования для получения ангиографических изображений головного мозга экспериментальных животных в норме и с привитой глиомой, а также проведение экспериментальных исследований выполнены в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-6634.2018.7. Реализация ОКТ-релаксографии и исследование механической релаксации хрящевой ткани поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований №16-02-00642_а. Разработка подходов к увеличению поперечного разрешения ОКТ поддержана грантом Российского научного фонда №17-72-20249.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Drexler W., Liu M., Kumar A., Kamali T., Unterhuber A., Leitgeb R.A. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality. *J Biomed Opt* 2014; 19(7): 071412, <https://doi.org/10.1117/1.jbo.19.7.071412>.
2. de Boer J., Leitgeb R., Wojtkowski M. Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT. *Biomed Opt Express* 2017; 8(7): 3248–3280, <https://doi.org/10.1364/boe.8.003248>.
3. Goldman D., Waheed N.K., Duker J.S. *Atlas of retinal OCT: optical coherence tomography*. Elsevier; 2017; 224 p.
4. Kini A., Narula J., Vengrenyuk Y., Sharma S. *Atlas of coronary intravascular optical coherence tomography*. Springer International Publishing; 2018, <https://doi.org/10.1007/978-3-319-62666-6>.
5. Dohad S., Zhu A., Krishnan S., Wang F., Wang S., Cox J., Henry T.D. Optical coherence tomography guided carotid artery stent procedure: technique and potential applications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 91(3): 521–530, <https://doi.org/10.1002/ccd.27344>.
6. Sattler E., Kästle R., Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt* 2013; 18(6): 061224, <https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.6.061224>.
7. Olsen J., Themstrup L., Jemec G.B. Optical coherence tomography in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150(5): 603–615.
8. Chin L., Latham B., Saunders C.M., Sampson D.D., Kennedy B.F. Simplifying the assessment of human breast cancer by mapping a micro-scale heterogeneity index in optical coherence elastography. *J Biophotonics* 2017; 10(5): 690–700, <https://doi.org/10.1002/jbio.201600092>.
9. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Vorontsov D.A., Sirotkina M.A., Matveev L.A., Plekhanov A.A., Pavlova N.P., Kuznetsov S.S., Vorontsov A.Yu., Zagaynova E.V., Gladkova N.D. OCT-elastography-based optical biopsy for breast cancer delineation and express assessment of morphological/molecular subtypes.

Biomed Opt Express 2019; 10(5): 2244–2263, <https://doi.org/10.1364/boe.10.002244>.

10. van Manen L., Dijkstra J., Boccara C., Benoit E., Vahrmeijer A.L., Gora M.J., Mieog J.S.D. The clinical usefulness of optical coherence tomography during cancer interventions. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(10): 1967–1990, <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2690-9>.

11. Sirotkina M.A., Matveev L.A., Shirmanova M.V., Zaitsev V.Y., Buyanova N.L., Elagin V.V., Gelikonov G.V., Kuznetsov S.S., Kiseleva E.B., Moiseev A.A., Gamayunov S.V., Zagaynova E.V., Feldchtein F.I., Vitkin A., Gladkova N.D. Photodynamic therapy monitoring with optical coherence angiography. *Sci Rep* 2017; 7(1): 41506, <https://doi.org/10.1038/srep41506>.

12. Chauhan B.C., Stevens K.T., Levesque J.M., Nuschke A.C., Sharpe G.P., O'Leary N., Archibald M.L., Wang X. Longitudinal in vivo imaging of retinal ganglion cells and retinal thickness changes following optic nerve injury in mice. *PLoS One* 2012; 7(6): e40352, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040352>.

13. Gupta A., Laxmi G., Nittala M.G., Raman R. Structural and functional correlates in color vision deficiency. *Eye* 2011; 25(7): 909–917, <https://doi.org/10.1038/eye.2011.87>.

14. Taibbi G., Peterson G.C., Syed M.F., Vizzeri G. Effect of motion artifacts and scan circle displacements on Cirrus HD-OCT retinal nerve fiber layer thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(4): 2251–2258, <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13276>.

15. Huo L., Xi J., Wu Y., Li X. Forward-viewing resonant fiber-optic scanning endoscope of appropriate scanning speed for 3D OCT imaging. *Opt Express* 2010; 18(14): 14375–14384, <https://doi.org/10.1364/oe.18.014375>.

16. Moon S., Lee S.W., Rubinstein M., Wong B.J., Chen Z. Semi-resonant operation of a fiber-cantilever piezotube scanner for stable optical coherence tomography endoscope imaging. *Opt Express* 2010; 18(20): 21183–21197, <https://doi.org/10.1364/oe.18.021183>.

17. Park H.-C., Seo Y.-H., Jeong K.-H. Lissajous fiber scanning for forward viewing optical endomicroscopy using asymmetric stiffness modulation. *Opt Express* 2014; 22(5): 5818–5825, <https://doi.org/10.1364/oe.22.005818>.

18. Bezerra H.G., Costa M.A., Guagliumi G., Rollins A.M., Simon D.I. Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(11): 1035–1046, <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.06.019>.

19. Gelikonov V.M., Romashov V.N., Shabanov D.V., Ksenofontov S.Y., Terpelov D.A., Shilyagin P.A., Gelikonov G.V., Vitkin I.A. Cross-polarization optical coherence tomography with active maintenance of the circular polarization of a sounding wave in a common path system. *Radiophys Quantum El* 2018; 60(11): 897–911, <https://doi.org/10.1007/s11141-018-9856-9>.

20. Matveyev A.L., Matveev L.A., Sovetsky A.A., Gelikonov G.V., Moiseev A.A., Zaitsev V.Y. Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography. *Laser Phys Lett* 2018; 15(6): 065603, <https://doi.org/10.1088/1612-202x/aab5e9>.

21. Moiseev A., Ksenofontov S., Sirotkina M., Kiseleva E., Gorozhantseva M., Shakhova N., Matveev L., Zaitsev V., Matveyev A., Zagaynova E., Gelikonov V., Gladkova N., Vitkin A., Gelikonov G. Optical coherence tomography-based angiography device with real-time angiography B-scans

visualization and hand-held probe for everyday clinical use. *J Biophotonics* 2018; 11(10): e201700292, <https://doi.org/10.1002/jbio.201700292>.

22. Shilyagin P.A., Novozhilov A.A., Abubakirov T.E., Gelikonova V.G., Terpelov D.A., Matkivsky V.A., Gelikonov G.V., Shakhov A.V., Gelikonov V.M. Time domain optical coherence tomography is a useful tool for diagnosing otitis media with effusion. *Laser Phys Lett* 2018; 15(9): 096201, <https://doi.org/10.1088/1612-202x/aacb4c>.

23. Monroy G.L., Pande P., Shelton R.L., Nolan R.M., Spillman D.R. Jr., Porter R.G., Novak M.A., Boppart S.A. Non-invasive optical assessment of viscosity of middle ear effusions in otitis media. *J Biophotonics* 2017; 10(3): 394–403, <https://doi.org/10.1002/jbio.201500313>.

24. Mariampillai A., Standish B.A., Moriyama E.H., Khurana M., Munce N.R., Leung M.K., Jiang J., Cable A., Wilson B.C., Vitkin I.A., Yang V.X. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett* 2008; 33(13): 1530–1532, <https://doi.org/10.1364/ol.33.001530>.

25. Mahmud M.S., Cadotte D.W., Vuong B., Sun C., Luk T.W., Mariampillai A., Yang V.X. Review of speckle and phase variance optical coherence tomography to visualize microvascular networks. *J Biomed Opt* 2013; 18(5): 050901, <https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.5.050901>.

26. Baran U., Wang R.K. Review of optical coherence tomography based angiography in neuroscience. *Neurophotonics* 2016; 3(1): 010902, <https://doi.org/10.1117/1.nph.3.1.010902>.

27. Choi W.J., Li Y., Qin W., Wang R.K. Cerebral capillary velocimetry based on temporal OCT speckle contrast. *Biomed Opt Express* 2016; 7(12): 4859–4873, <https://doi.org/10.1364/boe.7.004859>.

28. Vakoc B.J., Lanning R.M., Tyrrell J.A., Padera T.P., Bartlett L.A., Stylianopoulos T., Munn L.L., Tearney G.J., Fukumura D., Jain R.K., Bouma B.E. Three-dimensional microscopy of the tumor microenvironment in vivo using optical frequency domain imaging. *Nat Med* 2009; 15(10): 1219–1223, <https://doi.org/10.1038/nm.1971>.

29. Yashin K.S., Kiseleva E.B., Gubarkova E.V., Matveev L.A., Karabut M.M., Elagin V.V., Sirotkina M.A., Medyanik I.A., Kravets L.Ya., Gladkova N.D. Multimodal optical coherence tomography for in vivo imaging of brain tissue structure and microvascular network at glioblastoma. In: *Clinical and translational neurophotonics*. Edited by Madsen S.J., Yang V.X.D. SPIE; 2017, <https://doi.org/10.1117/12.2252286>.

30. Matveev L.A., Zaitsev V.Y., Gelikonov G.V., Matveyev A.L., Moiseev A.A., Ksenofontov S.Y., Gelikonov V.M., Sirotkina M.A., Gladkova N.D., Demidov V., Vitkin A. Hybrid M-mode-like OCT imaging of three-dimensional microvasculature in vivo using reference-free processing of complex valued B-scans. *Opt Lett* 2015; 40(7): 1472–1475, <https://doi.org/10.1364/ol.40.001472>.

31. Matveev L.A., Karashtin D.A., Sovetsky A.A., Gubarkova E.V., Sirotkina M.A., Matveyev A.L., Shabanov D.V., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M., Druzhkova I.N., Gladkova N.D., Vitkin A., Zagaynova E.V., Zaitsev V.Y. Quasistatic in-depth local strain relaxation/creep rate mapping using phase-sensitive optical coherence tomography. In: *Optical coherence imaging techniques and imaging in scattering media II*. Edited by Boppart S.A., Wojtkowski M., Oh W.-Y. SPIE; 2017, <https://doi.org/10.1117/12.2284467>.

32. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A., Gelikonov G.V., Gubarkova E.V., Gladkova N.D., Vitkin A. Hybrid method of strain estimation in optical coherence elastography using combined sub-wavelength phase measurements and supra-pixel displacement tracking. *J Biophotonics* 2016; 9(5): 499–509, <https://doi.org/10.1002/jbio.201500203>.
33. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A., Gelikonov G.V., Sovetsky A.A., Vitkin A. Optimized phase gradient measurements and phase-amplitude interplay in optical coherence elastography. *J Biomed Opt* 2016; 21(11): 116005, <https://doi.org/10.1117/1.jbo.21.11.116005>.
34. Matveyev A.L., Matveev L.A., Sovetsky A.A., Gelikonov G.V., Moiseev A.A., Zaitsev V.Y. Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography. *Laser Phys Lett* 2018; 15(6): 065603, <https://doi.org/10.1088/1612-202x/aab5e9>.
35. Sovetsky A.A., Matveyev A.L., Matveev L.A., Shabanov D.V., Zaitsev V.Y. Manually-operated compressional optical coherence elastography with effective aperiodic averaging: demonstrations for corneal and cartilaginous tissues. *Laser Phys Lett* 2018; 15(8): 085602, <https://doi.org/10.1088/1612-202x/aac879>.
36. Ralston T.S., Marks D.L., Carney P.S., Boppart S.A. Inverse scattering for optical coherence tomography. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2006; 23(5): 1027–1037, <https://doi.org/10.1364/jo.2006.fmi3>.
37. Moiseev A.A., Gelikonov G.V., Ksenofontov S.Y., Shilyagin P.A., Terpelov D.A., Kasatkina I.V., Karashtin D.A., Sovetsky A.A., Gelikonov V.M. Digital refocusing in optical coherence tomography using finite impulse response filters. *Laser Phys Lett* 2018; 15(9): 095601, <https://doi.org/10.1088/1612-202x/aaca60>.
38. Moiseev A.A., Gelikonov G.V., Terpelov D.A., Shilyagin P.A., Gelikonov V.M. Digital refocusing for transverse resolution improvement in optical coherence tomography. *Laser Phys Lett* 2012; 9(11): 826–832, <https://doi.org/10.7452/lapl.201210102>.
39. Rajadhyaksha M., Marghoob A., Rossi A., Halpern A.C., Nehal K.S. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: from bench to bedside. *Lasers Surg Med* 2017; 49(1): 7–19, <https://doi.org/10.1002/lsm.22600>.