

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

Оптическая когерентная томография
в эластографии и ангиографии¹

В.Ю. Зайцев

Дается обзор сформировавшихся в последние годы новых для биомедицинской диагностики модальностей на основе оптической когерентной томографии (ОКТ) — оптической когерентной ангиографии (ОКА) и оптической когерентной эластографии (ОКЭ), являющихся "расширениями" основанной на принципах низкокогерентной интерферометрии ОКТ-технологии визуализации, отметившей в 2021 г. тридцатилетие своего развития. Изложены основные принципы ОКА и ОКЭ, появление которых во многом было стимулировано ранее возникшими подобными функциональными расширениями в медицинском ультразвуке. Приведен ряд результатов, иллюстрирующих ранее недоступные возможности, открываемые этими новыми модальностями для биомедицинских применений. Статья является расширенной версией доклада, представленного на Научной сессии Общего собрания Отделения физических наук Российской академии наук (РАН), состоявшейся 13 декабря 2021 г.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, оптическая когерентная ангиография, оптическая когерентная эластография, компрессионная эластография, биофотоника, оптическая биопсия

PACS numbers: 42.30.Ms, 42.30.Va, 42.30.Wb, 42.62.Be, 62.20.D – , 62.20.F – DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2022.06.039207>

Содержание

1. Введение (845).
2. Основные принципы получения изображений оптической когерентной томографии (847).
3. Принципы оптической когерентной ангиографии и примеры её использования (851).
3.1. Доплеровский подход. 3.2. Корреляционный подход в оптической когерентной ангиографии. 3.3. Ангиография на основе временной изменчивости интенсивности спеклов оптической когерентной томографии. 3.4. Методы, использующие фильтрацию для выделения изменчивости сигнала в сосудах.
4. Принципы оптической когерентной эластографии и примеры её использования (855).
4.1. Оптическая когерентная эластография на основе измерения скоростей сдвиговых и поверхностных волн. 4.2. Компрессионная оптическая когерентная эластография и визуализация деформаций в оптической когерентной томографии. 4.3. Корреляционный подход в оптической когерентной томографии. 4.4. Фазовый подход к визуализации смещений и деформаций в оптической когерентной томографии. 4.5. Экспериментальные примеры визуализации деформаций в оптической когерентной томографии векторным методом. 4.6. Количественная характе-

ризация кривых напряжение – деформация и модуля Юнга биотканей. 4.7. Количественная эластоспектроскопия на основе компрессионной оптической когерентной эластографии для оптической биопсии и определения чистой границы резекции опухолей.

5. Заключение (870).
- Список литературы (870).

1. Введение

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является стремительно развивающейся технологией оптической визуализации, прежде всего для биомедицинских приложений. По сравнению с уже широко применяемыми в клинике методами медицинской визуализации, такими как медицинские ультразвуковые исследования (УЗИ) и магниторезонансная томография (МРТ) (возникшие соответственно в 1940-х и 1950-х годах), ОКТ является существенно более молодой технологией. Историю ОКТ принято связывать с появлением в 1991 г. работы [1], в которой было введено само название "оптическая когерентная томография" (optical coherence tomography, OCT) и были продемонстрированы полученные на её основе изображения сетчатки глаза. В выпущенном в 2021 г. обзоре [2] отмечается, что за три десятилетия развития по ОКТ-тематике опубликовано более 75000 работ, несколько десятков компаний вовлечено в коммерциализацию ОКТ с перспективой глобального рынка ~ 1,5 млрд

В.Ю. Зайцев

Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова РАН,
ул. Ульянова 46, 603950 Нижний Новгород, Российская Федерация
E-mail: vyuzai@ipfran.ru

Статья поступила 11 апреля 2022 г.,
после доработки 14 июня 2022 г.

¹ Настоящий обзор является расширенной версией доклада, представленного на Научной сессии Общего собрания Отделения физических наук Российской академии наук (РАН) 13 декабря 2021 г.

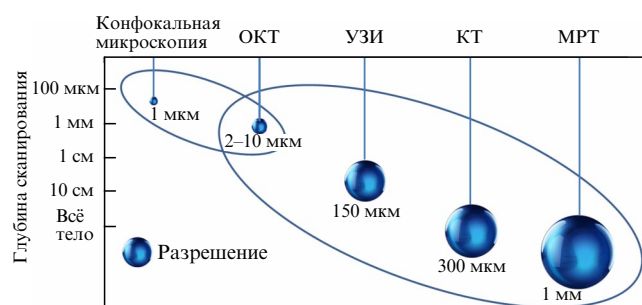


Рис. 1. Соотношение масштабов области визуализации и разрешения для различных технологий биомедицинской визуализации. КТ — компьютерная томография.

долларов к 2023 г. При этом можно констатировать, что ОКТ-технологии оказались среди самых быстро внедряемых методов визуализации и уже продемонстрировали существенные клинические и социально-экономически значимые результаты.

С точки зрения разрешения и глубины визуализации ОКТ заполняет нишу между оптической микроскопией и широко применяемым в клинике медицинским ультразвуком. Диаграмма, приведённая на рис. 1, показывает соотношение масштабов и разрешения для различных технологий визуализации. Как видно, для ОКТ типичное разрешение составляет несколько микрометров (хотя есть и более высокоразрешающие ОКТ-устройства). Глубина визуализации в ОКТ обычно ограничена величиной 1–2 мм, определяемой поглощением оптического пучка и его ослаблением в сильно рассеивающих биотканях. Поэтому при выборе рабочей длины волны стараются учитывать окна прозрачности биотканей, часто используя излучение ближнего инфракрасного (ИК) диапазона, например, с длиной волны 1,3 мкм.

Несмотря на относительно небольшую глубину визуализации, существует широкая область биомедицинских применений, где такая глубина визуализации вполне достаточна, а значительно более высокое разрешение ОКТ по сравнению с таковым в УЗИ и МРТ играет ключевую роль. Прежде всего это касается офтальмологических применений, где ОКТ позволяет не только детально визуализировать роговицу и хрусталик глаза, но и исследовать глазное дно на полную глубину сетчатки, обеспечивая достаточно большое поле зрения в латеральных направлениях. Поэтому не случайно именно в офтальмологии ОКТ буквально революционизировала офтальмологическую диагностику и процедуры мониторинга терапии. Как отмечено в [2], в мире каждую секунду выполняется ОКТ-сканирование сетчатки пациента. В истории офтальмологии ОКТ стала наиболее быстро вошедшей в клиническую практику технологией визуализации, значительно превзойдя предыдущий "золотой стандарт" в офтальмологической визуализации на основе ультразвука. В значительной степени последнее связано с тем, что ОКТ по информативности исследования сетчатки приблизилась и к другому "золотому стандарту" — гистологическому исследованию биотканей, которое принципиально требует взятия биопсийных образцов, что невозможно в случае сетчатки.

Можно также отметить, что сочетание с такими инструментами, как эндоскопы и катетеры, различные игольчатые или гибкие внутрисосудистые зонды, открывает для ОКТ возможности в значительной степени пре-

одолевать ограничения на глубину визуализации. Кроме того, типичные размеры области ОКТ-визуализации (порядка 4–8 мм латерально и 1–2 мм в глубину) вполне сопоставимы с размерами исследуемых биопсийных образцов. В связи с этим с самого начала возникновения ОКТ большое внимание уделялось изучению открываемых ОКТ возможностей для выполнения оптической биопсии на основе анализа ОКТ-данных, чтобы приблизить их по информативности к стандартным гистологическим исследованиям. Другим ожидавшимся достоинством ОКТ, наряду с сопоставимой с гистологией информативностью, была бы возможность обследования непосредственно свежевыведенных образцов или даже ткани *in vivo* (в доступных локализациях). Здесь важно напомнить, что стандартная подготовка гистологического образца занимает несколько дней и включает в себя химическую фиксацию образца ткани, обезвоживание, парафинирование, получение тонких срезов и их окрашивание специальными красителями. Помимо того, анализ гистологических слайдов требует участия квалифицированного гистопатолога и плохо поддаётся автоматизации. Одним из важнейших назначений гистологических исследований является их использование в диагностике онкологии для наиболее надёжного дифференцирования злокачественных новообразований от ещё доброкачественных новообразований и нормальных тканей. Высока потребность в такой диагностике непосредственно в ходе операций, проводимых, в частности, по поводу рака молочной железы, когда для исключения рецидива критически важно контролировать чистоту границы резекции опухолевой ткани. В идеале такой контроль необходимо проводить интраоперационно, почти в реальном времени (в течение нескольких минут), что требует новых решений, поскольку являющиеся "золотым стандартом" традиционные гистологические процедуры этого не обеспечивают.

В связи с вышесказанным появление ОКТ-визуализации породило большие надежды относительно того, что на основе анализа ОКТ-сканов окажется возможным достаточно надёжно дифференцировать доброкачественные и злокачественные ткани. Эта очень важная задача стимулировала появление большого числа исследований по поиску соответствующих различий — первоначально с использованием обычных структурных ОКТ-изображений, а затем и поляризационно-чувствительных (например, получаемых на основе сопоставления сканов, построенных для поляризации, совпадающей с исходной, и ортогональной поляризации [3]). Кроме того, по аналогии с ультразвуковыми изображениями, естественный интерес привлекло использование различий в "экзогенности" (т.е. в уровне сигнала) от различных рассеивающих областей или различий в ослаблении ОКТ-сигнала по глубине (визуализация затухания — *attenuation imaging*). Хотя первоначальные ожидания ещё не в полной мере реализованы, в указанных направлениях начиная с 1990-х годов получен ряд обнадеживающих результатов, подтверждавших, что, даже если ОКТ-сканы и не обладают разрешением клеточного уровня, на ОКТ-изображениях удаётся находить некоторые макроскопические информативные признаки, обусловленные субразрешаемыми микроструктурными особенностями, которые могут использоваться для дифференцирования различных типов тканей. Помимо того, поскольку ОКТ-изображения вследствие эффектов интерференции полей от суб-

разрешаемых рассеивателей обладают характерной спекловой структурой, большое внимание привлекает исследование характеристик ОКТ спеклов, отражающих особенности ещё не разрешаемой микроструктуры. Сюда относятся работы и по изучению физических механизмов формирования спеклов в ОКТ, например [4–6], и работы по эмпирическому поиску различий статистических характеристик ОКТ спеклов для разных тканей [7, 8]. Это направление, часто называемое текстурным анализом, активно развивается и сейчас, причём в последние годы начинают широко применяться многофакторные подходы с использованием нейронных сетей и машинного обучения; например, можно отметить работы [9–11], где описываются подобные подходы для различения опухолевой и неопухолевой тканей (см. также коллективные монографии [12, 13] и приведённые там ссылки).

Таким образом, одним из самых активных трендов в развитии ОКТ является развитие функциональных расширений ОКТ, называемых также новыми ОКТ-модальностями. В этом отношении важную стимулирующую роль играли и играют аналогии ОКТ с ультразвуковыми исследованиями, где подобные функциональные расширения начали развиваться значительно раньше. Последнее относится прежде всего к таким УЗИ-модальностям, как эластография (т.е. визуализация локальных деформаций и упругих свойств биотканей) и ангиография (визуализация кровотока) [14–16]. В контексте сопоставления с УЗИ выглядит символичным, что в том же 1991 г., когда появилась работа [1], положившая начало бурному развитию ОКТ, была опубликована и работа [17], стимулировавшая последующее взрывное развитие эластографии не только в УЗИ, но и в целом ряде методов медицинской визуализации.

Поскольку, несмотря на все различия в методах получения и характерных масштабах, имеется явное сходство между УЗИ-изображениями и ОКТ-сканами, выглядит совершенно естественным, что по мере продвижения ОКТ возникали идеи о развитии её новых модальностей по аналогии с УЗИ. Важной вехой в этом отношении стала опубликованная в 1998 г. работа Шмитта [18], в которой было предложено создание эластографической ОКТ-модальности по аналогии с УЗИ. Однако если УЗИ-эластография в результате десятилетия её предварительных исследований стала уже с начала 2000-х годов активно применяться в клинике и была реализована на нескольких платформах УЗИ-сканеров, то в ОКТ попытки прямого переноса эластографических принципов из УЗИ не показали достаточной эффективности, и существенное продвижение в ОКТ-эластографии было достигнуто лишь за последние 5–7 лет. Немногим ранее аналогичные продвижения произошли и в ОКТ-ангиографии. В то же время, несмотря на уже очевидные успехи в развитии этих модальностей, пока ОКТ-ангиография начинает предлагаться лишь в офтальмологических ОКТ-приборах (в настоящее время доминирующих среди применяемых в клинике ОКТ-устройств). Серийно выпускаемых ОКТ-сканеров с функцией эластографии пока нет на мировом рынке, хотя прорыв к их широкому практическому применению явно должен произойти в ближайшие годы.

В отмечавшемся всестороннем обзоре 30-летней истории развития ОКТ [2] на основе анализа почти 400 публикаций делается вывод о том, что именно развитие и

продвижение в клинику мультимодальной ОКТ (включая эластографическую и ангиографическую модальности) должны стать одним из главных трендов в развитии ОКТ на ближайшее десятилетие. Конечно, для широкого применения новых ОКТ-модальностей очень важно и дальнейшее совершенствование инженерно-физических решений по получению исходных ОКТ-сканов, обсуждение которых также можно найти в [2].

Основной целью настоящего обзора является обсуждение недавних продвижений в развитии ОКТ-ангиографии и, главным образом, в ОКТ-эластографии со значительным акцентом на полученные в последние годы в России очень перспективные результаты на основе оригинальных физических подходов, представляющие большой интерес для широкого спектра биомедицинских применений.

В разделе 2 кратко обсуждаются основные принципы получения исходных ОКТ-изображений. В разделе 3 рассмотрены принципы реализации ОКТ-ангиографии и приведены некоторые примеры её использования для биомедицинских задач, не относящихся к визуализации кровотока в глазном дне, что является наиболее часто обсуждаемым применением ОКТ-ангиографии (см., например, [19]). Основное внимание в разделе 4 уделено подходам, предлагавшимся для реализации ОКТ-эластографии, с акцентом на оригинальный развивавшийся в России вариант количественной эластографии так называемого компрессионного типа, обсуждение которого мало представлено в появлявшихся в последние годы зарубежных обзорах. Приводятся примеры использования ОКТ-эластографии для реализации на её основе своего рода "эластоспектроскопии" (по аналогии с понятием "масс-спектроскопии", применяемой и в биомедицинских работах [20, 21]) и высокоизбирательной многокомпонентной сегментации гистологических компонентов биотканей, результаты которой оказались очень близки к результатам стандартных гистологических исследований.

2. Основные принципы получения изображений оптической когерентной томографии

Построение ОКТ-изображений основано на принципах низкокогерентной интерферометрии, реализация которых за годы существования ОКТ несколько эволюционировала. Хотя ОКТ-томографы не используют непосредственно короткие световые импульсы, в широком смысле здесь можно отметить некоторую аналогию с эхо-импульсным принципом построения изображений в ультразвуковых сканерах. Особенно эта аналогия понятна для ОКТ-томографии, первоначально использовавшей так называемый временной принцип для обеспечения разрешения по дальности (в англоязычной терминологии — "time-domain OCT"), где, однако, вместо реальных фемтосекундных оптических импульсов использовались эффективные "корреляционные импульсы" аналогичной малой длительности. Такие эффективные импульсы можно сформировать корреляционной обработкой шумовых оптических сигналов с достаточно малой длиной когерентности от диодных источников. С этой целью для регистрации сигнала, обратно рассеянного с определённой глубины исследуемой области, используется интерферометр Майкельсона. Исходящий от источника световой пучок разделяется на два плеча,

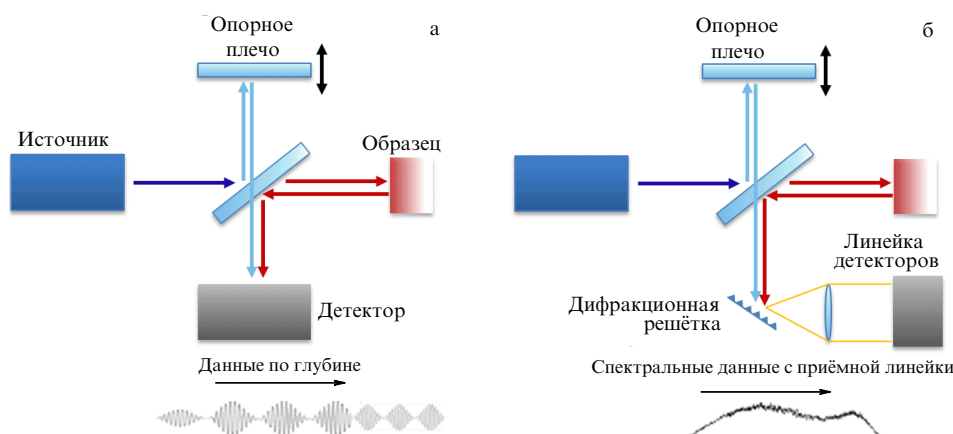


Рис. 2. Пояснение принципа формирования изображения в ОКТ на основе обработки сигналов во временной (а) и в спектральной (б) областях.

опорное и сигнальное (рис. 2а). В сигнальном плече оптическое излучение обычно достаточно слабо фокусируется, чтобы получить пучок примерно одинакового диаметра по всей глубине визуализации 1–2 мм. В поперечном направлении пучок может сканироваться, при этом поперечное разрешение определяется радиусом пучка. Принимаемый из среды обратно рассеянный сигнал вновь смешивается с сигналом опорного плеча и поступает на фотодетектор. На нелинейности фотодетектора оба сигнала перемножаются и интегрируются по времени, т.е. выполняется операция их взаимной корреляции. Причём до сведения с сигнальным пучком оптический сигнал в опорном плече отражается от движущегося зеркала, так что взаимная когерентность (и ненулевая амплитуда эффективного корреляционного импульса) имеет место только при совпадении оптических длин двух пучков, смешиваемых на фотодетекторе. В результате регистрируемый при фиксированном положении опорного зеркала корреляционный импульс оказывается пропорциональным амплитуде рассеянного сигнала именно с той глубины, для которой выполняется равенство оптических длин опорного и сигнального плеч. Пространственная длина такого корреляционного импульса задаётся длиной когерентности поля источника, определяющей разрешение по глубине. Модуляция длины опорного плеча позволяет выполнять сканирование по глубине. Вместе с тем для обеспечения достаточной глубины визуализации амплитуда модуляции длины опорного плеча должна быть достаточно большой, порядка нескольких миллиметров.

Изложенный выше принцип получения ОКТ-изображений доминировал в течение 10–15 лет. Его главным недостатком являлось ограничение на скорость сканирования (порядка нескольких килогерц), определяющее частоту получения одномерных сканов по глубине (А-сканов). Поскольку для формирования двумерных и трёхмерных изображений требуется несколько сотен или тысяч А-сканов, это ограничивает частоту получения даже двумерных сканов несколькими герцами, что многократно меньше скоростей получения ультразвуковых сканов.

Альтернатива высокоамплитудной модуляции опорного плеча, обеспечивающей сканирование по глубине, была найдена на основе существенно иного подхода к формированию ОКТ-изображений, называемого спектральным ("spectral-domain" — SD OCT). В настоящее время большинство ОКТ-приборов использует именно

спектральный принцип, который поясняется на рис. 2б. Как видно из рис. 2б, интерференционный сигнал регистрируется, сначала попадая на дисперсионный элемент. Затем спектральные компоненты с различными волновыми числами распространяются под разными углами, что позволяет одновременно регистрировать каждую из компонент отдельно линейкой из нескольких сотен или тысяч фотоприёмников.

На каждом n -м приёмнике в результате нелинейного смещения опорной и сигнальной волн, происходящего в фотоприёмнике, и усреднения быстропеременных компонент на оптических частотах можно удалить постоянные составляющие, определяемые интенсивностями опорной и сигнальной волн, оставляя вклад перекрёстных членов вида $A_r A_s \exp(ik_n \Delta z)$, где A_s и A_r — амплитуды сигнальной и опорной волн. Не ограничивая общности, амплитуду опорной волны A_r можно принять за единицу, а величина $k_n \Delta z$ соответствует разности фазовых набегов из-за различия оптических путей опорной и сигнальной волн (т.е. фазовый набег в опорном плече принят за начало отсчёта фазы сигнальной волны).

Таким образом, амплитуды сигналов вида $A_s \exp(ik_n z)$, регистрируемые отдельными фотоприёмниками, фактически представляют собой комплексные амплитуды пространственных фурье-компонент сигнального поля с соответствующими волновыми числами. Вследствие своей узкополосности каждая отдельная компонента сигнального поля имеет большую длину когерентности, перекрывающую всю визуализируемую глубину. Поэтому поле каждой спектральной компоненты определяется вкладами всех попавших в зондирующий пучок рассеивателей с различных глубин, так что принимаемый сигнал на каждой пространственной частоте k_n ещё не обеспечивает разрешения по глубине. Однако если известны амплитуды всех спектральных компонент на приёмной линейке, то, выполнив обратное фурье-преобразование, можно получить уже пространственно разрешённое изображение, соответствующее распределению амплитуд обратно рассеянных сигналов в пределах визуализируемой глубины. Таким образом, в целом, соотношение между регистрируемыми спектральными амплитудами и построенным пространственным распределением по глубине аналогично, с некоторыми оговорками, соотношению между спектральными и пространственными данными для обычных прямого и обратного фурье-преобразований.

В частности, по аналогии с дискретным преобразованием Фурье, конечный шаг $\delta k = |k_{n+1} - k_n|$ между волновыми числами соседних фурье-компонент $\exp(\pm i k_n z)$ (где z — пространственная координата, вдоль которой распространяется зондирующее поле) приводит к конечному размеру $z = H$ области однозначной визуализации. Вне этой области изображение будет периодически повторяться. В случае обычного математического формального фурье-преобразования периодичность определяется известным условием $H = 2\pi/\delta k$. Однако в обсуждаемом случае изображения, получаемого в спектральной ОКТ, из-за двукратного накопления фазы зондирующей волной при прохождении сначала в глубь среды, а затем обратно к приёмнику область периодичности уменьшается вдвое, $H = \pi/\delta k$ [22–24]. Важно подчеркнуть, что такое значение может быть получено, если приёмниками измерены обе квадратуры (синусная и косинусная) комплексной спектральной гармоники $\exp(\pm i k_n z)$. Однако из рис. 2б, иллюстрирующего спектральный принцип построения ОКТ-изображений, понятно, что при фиксированной длине опорного плеча может быть получена лишь одна квадратурная компонента. Для получения обеих квадратур, как и в радиотехнических устройствах, требуется использовать два опорных сигнала, фазы которых находятся в квадратуре. На практике получение обеих квадратур может быть достигнуто четвертьволновой модуляцией опорного плеча либо в качестве альтернативы можно использовать сразу два опорных плеча. Однако, поскольку двухплечевая схема значительно усложняет и удорожает конструкцию прибора, часто используют лишь одноплечевую схему, подобную приведённой на рис. 2б, и при необходимости применяют преобразование Гильберта, чтобы представить одноквадратурный сигнал в форме $\cos(i k_n z)$ в виде двухквадратурного — $\exp(i k_n z)$. При этом, правда, появляется дополнительная неоднозначность изменений фазы (с точностью до знака), приводящая к тому, что максимальная глубина визуализации $H = \pi/\delta k$, обеспечиваемая двухквадратурным сигналом, уменьшается ещё вдвое — до $H = \pi/(2\delta k)$ [22, 23]. Что касается пространственного разрешения восстанавливаемого изображения, то в соответствии со свойствами преобразования Фурье оно определяется полной шириной спектра Δk зондирующего сигнала, физически определяющей длину его когерентности $L_c \sim \pi/\Delta k \sim \lambda^2/(2\Delta\lambda)$, (где λ — длина оптической волны). Для "типичных" ОКТ-систем это разрешение на структурных изображениях составляет 5–10 мкм, причём, как пояснено в разделе 4, неправомерно непосредственно переносить такие значения разрешения на эластографические изображения, для которых оно обычно в несколько раз ниже.

Отметим также, что одновременный приём множества спектральных компонент не является единственным вариантом реализации спектрального принципа построения ОКТ-изображений. Альтернативно амплитуды отдельных компонент принимаемого сигнала могут регистрироваться последовательно во времени с использованием перестраиваемого по частоте лазерного источника, у которого ширина диапазона перестройки будет играть ту же роль, что и полная ширина спектра низкокогерентного источника. Хотя перестраиваемые источники в настоящее время являются более дорогими, для приёма может использоваться лишь один фотоприёмник

вместо большой линейки. Поэтому указанный вариант реализации спектральной ОКТ стал также достаточно широко применяться [2].

В заключение этого вводного раздела остановимся на принципиальной для дальнейшего обсуждения возможности измерять с помощью широкополосных ОКТ-приборов вариации фазы для обнаружения малых (нанометрового уровня) изменений положений рассеивателей. Обычно фазовые измерения обсуждаются на основе использования высококогерентных сигналов, тогда как для ОКТ типична ширина полосы излучения порядка 5–10 %. Вместе с тем для фурье-преобразований имеется соотношение (подобное квантово-механическому соотношению неопределённости для импульса и координаты) между характерными масштабами локализации данных в спектральном и пространственном представлениях: $\Delta k \Delta z_{\text{char}} \sim \pi$, что и определяет аксиальное разрешение ОКТ-изображений. В связи с этим при полном числе N регистрируемых спектральных компонент в пределах полной глубины однозначной визуализации H , обсуждавшейся выше, тоже получаются N пространственных отсчётов на восстановленном изображении, т.е. оно является пикселизованным. Тем не менее дискретность отображения положения рассеивателей не отменяет возможности обнаруживать изменения их положения по глубине на масштабах, не только меньших пиксельного, но и много меньших средней длины оптической волны, используя вариации фазы приходящего сигнала. При этом изменения фазы отдельных пикселей изображения можно описывать практически так же, как и для монохроматического сигнала, соответствующего центральной длине волны ОКТ-источника.

Для пояснения можно привести очень простую модель, описывающую комплексную амплитуду q -го пикселя в одномерном А-скане, сформированном из N спектральных компонент с волновыми числами k_n . Рассеивающую среду при моделировании ОКТ часто представляют в виде ансамбля дискретных субпиксельных рассеивателей [25]. При этом даже для таких дискретных (формально — точечных) рассеивателей легко ввести различные амплитуды рассеянного сигнала, имитируя различные размеры реальных малых рассеивателей, ввести частотную зависимость рассеянного сигнала, приписать поляризационно-чувствительное рассеяние и т.п. Далее в соответствии с самим принципом построения "идеального" изображения в ОКТ предполагается баллистический характер рассеяния, т.е. однократное рассеяние в обратном направлении, как схематически показано на рис. 3 (тогда как рассеяние под другими углами наряду с поглощением рассматриваются как причины ослабления волны). При таком описании основной части принятого фотодетекторами ОКТ-сигнала можно пренебрегать существенно меньшим по амплитуде вкладом процессов многократного рассеяния в обратно рассеянный сигнал. Такие компоненты имеют дополнительную поддержку относительно основной части однократно рассеянного сигнала и могут приводить к размытию (по направлению в глубину) изображений локализованных рассеивателей. Учитывая сделанные замечания и предполагая, что находящиеся в пределах пучка локализованные рассеиватели имеют координаты z_j , а также опуская факторы, отвечающие за ослабление сигналов в зависимости от глубины z , комплексную амплитуду $A(q)$ для q -го пикселя, соответствующего глубине z_q , можно пред-

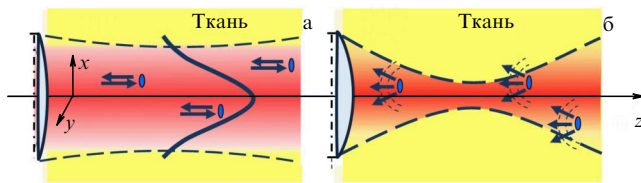


Рис. 3. Пояснение моделирования формирования ОКТ-сигнала в рамках приближения дискретных рассеивателей. (а) Приближение слабо фокусированного зондирующего пучка, обеспечивающего приблизительно одинаковое разрешение по глубине; при этом можно пренебречь кривизной фазового фронта и расходимостью рассеянного сигнала от дискретных рассеивателей, но учитывать амплитудный профиль пучка согласно упрощённому описанию [24]. (б) Строгое описание амплитудно-фазовой структуры пучка с учётом его фокусировки, расходимости сигналов от рассеивателей и аккуратным учётом сбора рассеянного сигнала на освещающе-приёмной апертуре согласно [26]. (Сравнение результатов для такого упрощённого и строгого описаний в случае слабо фокусированного пучка приведено на рис. 4.) (Адаптированный рисунок из работы [26].)

ставить в виде [24]:

$$\begin{aligned} A(q) &= \sum_j \sum_n S(k_n) A_j \exp(i2k_n z_j) \exp\left(-i \frac{2\pi n}{H} z_q\right) = \\ &= \sum_j \sum_n S(k_n) A_j \exp(i2k_0 z_j) \times \\ &\times \exp\left(i \frac{2\pi n}{H} z_j\right) \exp\left(-i \frac{2\pi n}{H} z_q\right). \end{aligned} \quad (1)$$

В выражении (1) по индексу n суммируются вклады от принимаемых спектральных компонент, а по индексу j — вклады от всех рассеивателей, находящихся в пучке. Для текущего обсуждения достаточно считать форму спектра $S(k_n)$ прямоугольной, как и амплитудное распределение в сечении пучка. Обычно эти распределения по форме близки к гауссовым, и их учёт не представляет трудностей. Фактор A_j соответствует амплитуде сигнала от j -го рассеивателя. В выражении (1) после второго знака равенства из набора волновых чисел k_n во множителе $\exp(i2k_0 z_j)$ выделено центральное волновое число, а также учтена отмечавшаяся выше связь максимальной глубины однозначной визуализации и шага по волновым числам, $\delta k = k_{n+1} - k_n = \pi/H$. Несмотря на значительные упрощения, в частности опускание геометрических факторов, описывающих фокусировку самого пучка и сферическую расходимость сигналов от локализованных рассеивателей, для наиболее часто применяемых слабо фокусированных пучков (обеспечивающих приблизительно одинаковое поперечное разрешение на разных глубинах) эта простая модель уже даёт очень неплохое соответствие с существенно более сложным описанием (см., например, [26–28]), строго учитывающим и форму пучка, и сферическую расходимость полей от локализованных рассеивателей.

На рисунке 4 приведён пример сравнения смоделированных сечений по глубине на основе упрощённого выражения (1), дополненного лишь учётом гауссова амплитудного профиля пучка [29], а также для строгого описания амплитудно-фазовой структуры пучка, расходимости рассеянного поля и его сбора на приёмной апертуре [26, 28]. Как видно, строгий учёт отмеченных факторов приводит к весьма слабой зависимости от глубины для амплитуд изображений локализованных источников, давая результаты, близкие к показанным на рис. 4б и г

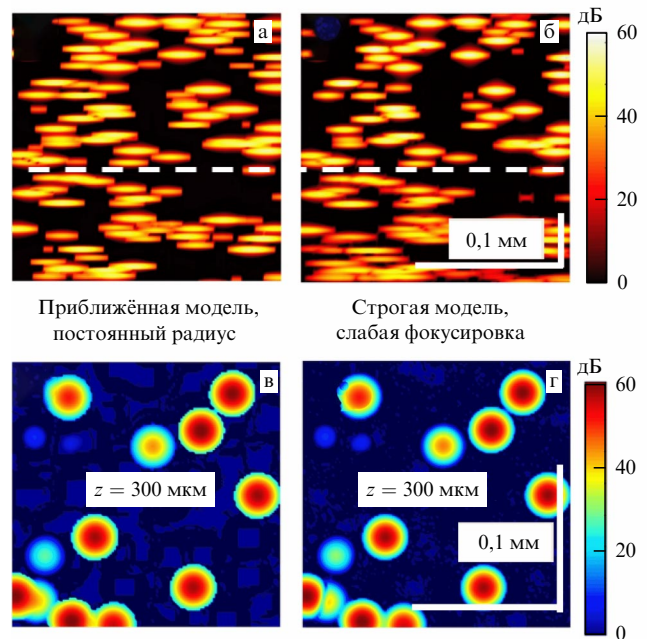


Рис. 4. Сравнение результатов моделирования ОКТ-сканов для слабо фокусированного пучка с использованием (а, в) упрощённого описания [24, 29], учитывающего только амплитудный гауссов профиль, и (б, г) строгого описания [26] гауссова зондирующего пучка с учётом расходимости рассеянных полей от локализованных рассеивателей и аккуратным учётом сбора рассеянного сигнала на приёмной апертуре. Для наглядности намеренно выбрана низкая концентрация рассеивателей. На рисунках а и б показаны В-сканы в глубину (в плоскости xz), на рис. в и г — сканы, соответствующие виду сверху со стороны ОКТ-зонда (т.е. горизонтальные анфас-сканы в плоскости xy) для глубины $z = 300$ мкм, показанной штриховой прямой на вертикальных В-сканах на рис. а и б. (Адаптированный рисунок из работы [26], где использовались цветové палитры разного типа.)

результатам чрезвычайно вычислительно эффективного упрощённого описания [24, 29]. Именно такие слабо фокусированные пучки, обеспечивающие приблизительно одинаковое поперечное разрешение по всей глубине В-скана, используются в большинстве ОКТ-систем. Вертикальное (вдоль оси z) расплывание изображений точечных рассеивателей, как отмечено выше, определяется длиной когерентности зондирующего поля, а по горизонтали изображение рассеивателя прописывает поперечный профиль пучка, выполняющего сканирование с одинаковым шагом 4 мкм по обоим горизонтальным координатам, x и y (в данном примере радиус гауссова пучка около 15 мкм).

При развитии новых ОКТ-модальностей, обсуждаемых ниже, численные эксперименты с использованием моделей [24, 26–28] играли очень большую роль, позволяя в идеальном контролируемых численных экспериментах гибко варьировать условия и эффективно тестировать различные новые методы анализа ОКТ-сигналов, что было бы намного труднее (а иногда и невозможно) воспроизвести в реальных физических экспериментах.

Обсудим подробнее фазу комплексной амплитуды пикселя $A(q)$ в выражении (1), предполагая для простоты, что пространственное положение пикселя z_q близко к положению z_j локализованного в его пределах рассеивателя, $z_q \approx z_j$. Очевидно, что при изменении положения этого рассеивателя на величину Δz_j изменение фазы $\Delta\varphi(q)$ данного пикселя определяется дополнительными факторами $\exp(i2k_n \Delta z_j)$ в сумме по индексу спектраль-

ных компонент. Для фиксированного индекса j рассеивателя из суммы по спектру выносятся фазовый фактор $\exp(i2k_0\Delta z_j)$, а оставшиеся суммируемые факторы $\exp[i2(k_n - k_0)\Delta z_j]$ при симметричной вокруг центра, $k_n = k_0$, форме спектра являются комплексно сопряжёнными слагаемыми, суммирование которых даёт действительные числа, не влияющие на фазу. Поэтому при смещении рассеивателя на величину Δz_j изменение фазы $\Delta\varphi(q)$ в q -м пикселе определяется центральным фактором $\exp(i2k_0\Delta z_j)$, как и для монохроматической волны с волновым числом k_0 :

$$\Delta\varphi(q) = 2k_0\Delta z_j = \frac{4\pi}{\lambda_0} \Delta z_j, \quad (2)$$

где $\lambda_0 = 2\pi/k_0$ — центральная длина волны. Отметим, что в формулах (1) и (2) волновое число соответствует распространению поля в биоткани, для которой типичны значения показателя преломления $n_t \sim 1,3 - 1,4$, поэтому если волновое число в вакууме равно k_0^{vac} , то в ткани $k_0 = n_t k_0^{\text{vac}}$. При неидеально симметричной форме спектра возникают некоторые фазовые поправки, сдвигающие среднее значение волнового числа k_0 в выражении (2), так что в результате лишь несколько меняется коэффициент пропорциональности между $\Delta\varphi(q)$ и Δz_j в выражении (2), не препятствуя обнаружению $\Delta z_j \ll \lambda_0$. На практике более существенные ошибки вносит не указанный систематический сдвиг, а тот факт, что внутри рассматриваемого пикселя затекают поля от соседних рассеивателей из пикселей, ещё попадающих в пределы длины когерентности (как минимум из соседних и даже более удалённых пикселей). Для таких рассеивателей может иметь место другая величина смещения, поэтому она вносит случайные вклады в фазовый сдвиг для данного пикселя $\Delta\varphi(q)$. Тем не менее и эксперимент, и реалистичное моделирование [27, 28] подтверждают, что на основе ОКТ возможны измерения фазовых вариаций на уровне нескольких тысячных долей периода (т.е. смещений менее 1 нм), а простая интерпретация вариаций фазы пикселей в соответствии с формулой (2) может быть эффективно использована для получения информации о происходящих в ткани движениях рассеивателей.

С помощью подобного рода анализа вариаций ОКТ-сигнала, в первую очередь фазовых, вызываемых микродвижениями субразрешаемых рассеивателей, удаётся построить такие ОКТ-расширения (или модальности), как микроангиография и эластография. В разделах 3 и 4 данные ОКТ-модальности обсуждаются более подробно, с акцентом на результаты, полученные в последние годы российскими исследователями в ходе совместных работ Института прикладной физики (ИПФ) РАН и биологов и медиков Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ). Обсуждение некоторых других расширений ОКТ, не связанных с выделением микродвижений, но также выходящих за рамки чисто структурной ОКТ-визуализации (например, использование поляризационных эффектов), можно найти в обзорах [30, 31], где значительное внимание уделено состоянию этих исследований в России.

3. Принципы оптической когерентной ангиографии и примеры её использования

Интерес к визуализации микрокровотока связан с тем, что кровоток является неотъемлемым компонентом

здоровых биологических тканей, обеспечивая клетки организма всем необходимым. Отклонения в развитии сосудистой системы связаны с различными патологиями, включая рак. Ряд развиваемых в последние годы методик лечения рака основан на разрушении именно этих сосудистых новообразований ("антиангиогенные методы терапии"), что отличает их от более традиционных методов, для которых мишенью являются сами раковые клетки. В связи с возникновением этих подходов и рядом других биомедицинских задач исследование возможностей ОКТ для осуществления трёхмерной (3D) визуализации микрокровотока *in vivo* стало интересной с научной точки зрения и очень важной для биомедицинских приложений задачей, решение которой оказалось довольно непростым.

Задача визуализации кровотока решается и на основе большинства известных методов медицинской визуализации. Здесь можно назвать компьютерную томографию (КТ) с использованием контрастных агентов, магниторезонансную (МР) ангиографию и доплеровские ультразвуковые методы. Развивается также целый ряд оптических подходов, в том числе доплеровские методы для измерения потоков, лазерная спекл-контрастная визуализация, методы диффузной корреляционной спектроскопии, прижизненной флуоресцентной микроскопии [32 – 35]. В последние годы большой прогресс наблюдается в развитии ангиографии на основе оптоакустики [36], в том числе в России [37, 38]. Каждый из отмеченных подходов имеет свои достоинства и недостатки с точки зрения степени инвазивности, сложности, разрешающей способности, контраста, чувствительности и глубины зондирования, необходимости применения контрастных агентов, а также возможности оценивания поля скорости потоков и каких-то параметров предполагаемой модели кровотока или визуализации только геометрии сосудистой сети и т.д. Методы визуализации кровотока используют тот или иной механизм контраста, позволяющий отличить кровоток от окружающей сосуда биоткани. При этом особый интерес представляют не требующие контрастных агентов методы, основанные на использовании собственных движений рассеивателей в кровотоке. Такого типа контрасты используются в подходах к реализации оптической когерентной ангиографии, базирующихся на эффекте Доплера и различных методах, основанных на оценивании изменчивости спекловой структуры (и амплитуды, и фазы) ОКТ-изображений.

3.1. Доплеровский подход

Как известно, компонента скорости кровотока, параллельная оси оптического пучка, приводит к появлению у обратно рассеянного сигнала доплеровского частотного сдвига:

$$f_D = k_0 \frac{V_z}{\pi}. \quad (3)$$

Здесь k_0 — как и выше, центральное волновое число поля (с учётом показателя преломления ткани), V_z — осевая компонента скорости кровотока. Обычно интерес представляет полная величина скорости V_t , связанная с V_z через доплеровский угол θ_D , $V_z = V_t \cos \theta_D$. Однако, чтобы найти V_t , требуется экспериментально определить доплеровский сдвиг f_D и полную пространственную геометрию кровотока, что весьма проблематично. Для типичных величин скорости кровотока в микроско-

судах, порядка доли 1 мм с^{-1} , доплеровский сдвиг частоты, согласно (3), составляет несколько килогерц. Непосредственно в частотной области столь малые сдвиги частоты для широкополосного ОКТ-излучения измерять проблематично [39]. В связи с этим в практических реализациях доплеровского подхода используется описываемое выражением (2) изменение фазы ОКТ-сигнала $\Delta\varphi$ между сканами. По известному временному интервалу Δt между ними оценивается искомая компонента скорости, $\Delta\varphi/\Delta t \propto \Delta z/\Delta t = V_z$. Для получения достаточной точности обычно приходится усреднять фазовые вариации по некоторому ансамблю пикселей. Более подробное обсуждение и примеры построения изображений микрососудов таким методом можно найти в обзоре [40] и оригинальных работах [41–43]. Важно отметить, что для правильной оценки скорости межскановое изменение фазы не должно превышать полного периода 2π .

Однако известны и доплеровские в своей основе ОКТ-методы, которые не дают количественных характеристик скорости потоков, но используют эффект Доплера, чтобы различить сигналы от сосудов с кровотоком и от окружающей статической ткани. Здесь можно отметить "мощностной" доплеровский подход ("power Doppler") [39, 44, 45] и оптическую ангиографию [42, 46–49] — их общим принципом является разделение спектральных полос, соответствующих вкладу движущейся крови и ткани, предполагаемой неподвижной, но в действительности совершающей различные физиологически обусловленные движения. Определение оптимальных параметров такого разделения является сложной проблемой ввиду перекрытия диапазонов разделяемых сигналов, в связи с чем эффективный фильтр удаляет и часть искомого сигнала кровотока. В целом, "мощностные" варианты доплеровских методов, в отличие от количественных фазоразрешающих, обеспечивают за счёт усреднения более высокую чувствительность обнаружения малых "медленных" сосудов ценой потери количественной информации о величине скорости. Иногда при этом удаётся сохранить информацию о знаке скорости, так что результатом является изображение сосудистой сети с цветовым кодированием направления кровотока [50].

3.2. Корреляционный подход в оптической когерентной ангиографии

Корреляционный подход в оптической когерентной ангиографии также не требует контрастных агентов и также основан на выделении движений рассеивателей в кровотоке (областей сечений сосудов) на двумерных ОКТ-сканах в глубину, последовательно получаемых при неизменном положении. Отметим, что повторяющиеся ОКТ-сканы требовались и для реализации доплеровского подхода, причём попарного сравнения для получения удовлетворительного соотношения сигнал — шум обычно недостаточно, поэтому при каждом положении требуется регистрировать серии из трёх-шести и более сканов. Трёхмерное изображение требует получения ещё на два-три порядка большего числа двумерных сканов. По указанным причинам обработка такого объёма данных и сам процесс их получения требуют достаточно большого времени, которое ещё допустимо в экспериментах с иммобилизованными животными, но обычно совершенно неприемлемо для обследования людей. Поэтому большое внимание привлекали методы, в которых анализ требует по возможности меньшего

числа сканов для сравнения, приближаясь к попарной обработке. Одним из таких вариантов стала ангиографическая визуализация корреляционного типа, основанная на нахождении коэффициента корреляции между попарно сравниваемыми пикселизованными сканами с использованием достаточно малого окна, размером 2×2 или 3×3 пикселей. При достаточно большом межкадровом интервале изображения рассеивателей в сечениях сосудов заметно изменяются, снижая межкадровую корреляцию, тогда как для областей "твёрдой" ткани подобие изображений выше и, соответственно, выше коэффициент корреляции. Для максимального контраста по уровню корреляции требуется не слишком малый межкадровый интервал (чтобы рассеиватели в потоке уже успели достаточно переместиться), но и не слишком большой, чтобы не успевало значительно измениться изображение фоновой ткани. Тестирования такого подхода показали его работоспособность [51], однако в последние годы более широко стали применяться другие варианты выделения собственных движений частиц крови, при реализации которых стремятся к упрощению самой обработки, ослаблению требований к иммобилизации ткани и повышению эффективности численной стабилизации изображений при их анализе, в частности, наметилась тенденция к использованию чисто интенсивностного сигнала [52].

3.3. Ангиография на основе временной изменчивости интенсивности спеклов оптической когерентной томографии

В качестве показательного примера ОКА-метода можно назвать ангиографический подход, основанный на использовании изменчивости спекловой структуры ОКТ-изображений (в литературе часто называемой speckle-variance-подходом — SV-OCA). Данный подход также требует сравнения нескольких $n = 1, \dots, N$ последовательно получаемых при одном положении двумерных изображений ткани в глубину (В-сканов), на которых для каждого пикселя оценивается дисперсия интенсивностей I отдельных пикселей:

$$SV_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (I_{ijn} - I_{ij}^{\text{mean}})^2, \quad (4)$$

здесь i и j — координаты пикселей в поперечном направлении и по глубине, N — число сравниваемых сканов, обычно $N = 2-10$, I_{ij}^{mean} — интенсивность пикселя, усреднённая по N сканам [53]. Обычно межкадровый интервал составляет несколько десятков миллисекунд, т.е. соответствует интервалу, за который частицы крови в сечении сосуда заметно меняют положение внутри пикселя или даже заменяются другими, поэтому направление сосуда относительно оси пучка, в отличие от такового в доплеровских методах [53], практически не играет роли, что является достоинством рассматриваемого метода. Однако усложняющим обстоятельством для достижения хорошего контрастирования сосудов является необходимость обеспечения достаточно высокой стабилизации окружающей сосуда живой ткани, как правило, далеко не статичной по физиологическим причинам (дыхание, сердцебиение и т.д.). Для такой стабилизации в экспериментах с животными используются, например, специальные контейнеры с окнами, фиксируемыми на каждой складке на спине мыши или

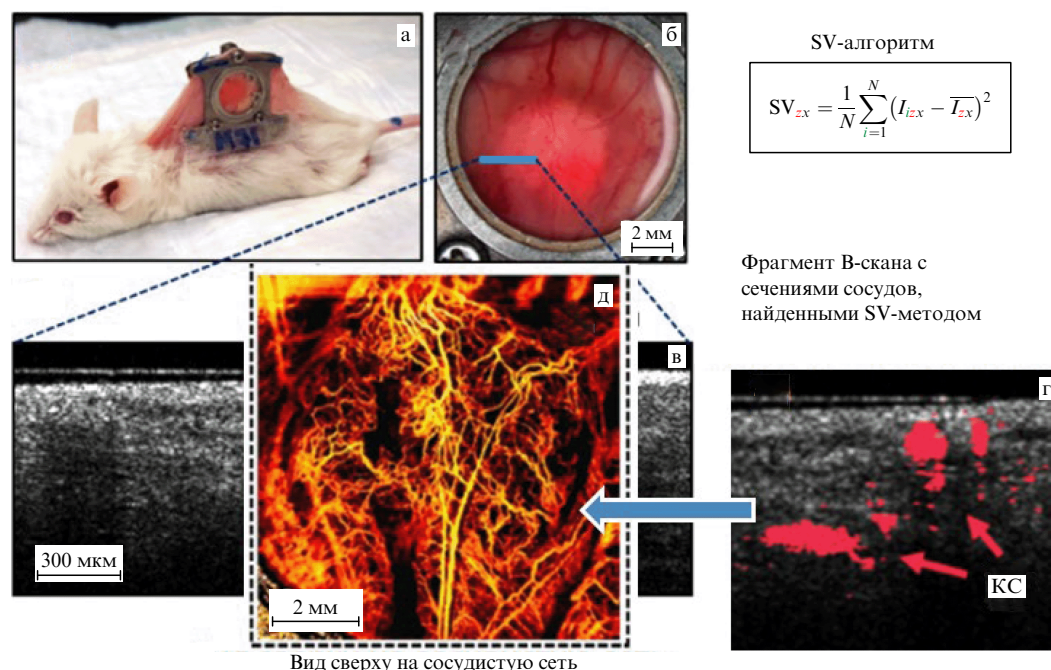


Рис. 5. Иллюстрация использования SV-метода для визуализации сосудистой сети. (а) Лабораторное животное с иммобилизирующим тканью окном. (б) Увеличенное изображение окна с показанным синим отрезком, вдоль которого записываются повторяющиеся В-сканы в глубину. (в) Пример исходного структурного В-скана в глубину ткани. (г) Фрагмент В-скана с сечениями кровеносных сосудов (КС), выделенных по повышенному уровню дисперсии интенсивности в наборе из N В-сканов, записанных при неизменном положении. (д) Результирующая анфас-проекция сосудистой сети. (Адаптированный рисунок из работы [55].)

крысы (рис. 5а). В иммобилизованной таким окном области снимаются серии В-сканов, на которых SV-методом выделяются сечения сосудов при выбранном положении В-скана. Меняя положение В-сканов, можно сформировать трёхмерный объём данных с изображением сети микрососудов. Далее для удобства восприятия можно проецировать трёхмерные данные из набора В-сканов на горизонтальную плоскость, получая вид сверху (называемый С-сканом). Сшивая несколько таких сканов, можно получать изображения достаточно большой площади (на рис. 5 размер С-скана 8×8 мм). Такой вариант ОКА достаточно широко применяется в исследовательских целях, прежде всего для работы с животными, находящимися под наркозом в условиях надёжной иммобилизации исследуемой области с помощью окон, когда ангиографическую визуализацию можно получать постобработкой и отсутствуют жёсткие требования к скорости обследования. Различные модификации SV-метода, в том числе использующие вариации не только интенсивности, но и фазы [54], являются одним из наиболее популярных средств исследования микроциркуляции.

3.4. Методы, использующие фильтрацию для выделения изменчивости сигнала в сосудах

Метод, использующий фильтрацию для выделения изменчивости сигнала в сосудах, был предложен для реализации в производимых в ИПФ РАН ОКТ-приборах и стал активно использоваться в ПИМУ и ряде сотрудничающих клинических центров. При создании метода ставилась задача обеспечить его работоспособность без применения иммобилизирующих окон, даже в исследованиях на животных, с перспективой применимости на человеке. Важной задачей являлось и сокращение времени

обследования. С этой целью требовалось найти возможность не применять в буквальном смысле ступенчатое смещение пачек сравниваемых В-сканов (приводящее из-за переходных процессов в управляющих сканировании микромеханических элементах к значительным потерям времени), а использовать частичное перекрытие А-сканов при плавном сканировании положением оптического пучка с достаточным самоперекрытием. Также требовалось обеспечить достаточно эффективную компенсацию маскирующих собственных движений живой ткани при отказе от применения иммобилизирующих окон.

Один из вариантов такого подхода был основан на записывании достаточно плотных В-сканов, в которых А-сканы в латеральном направлении перекрывались несколько десятков раз [56]. При таком сканировании неподвижные рассеиватели, попадающие в области самоперекрытия А-сканов, формируют сильно латерально вытянутое пятно-спекл, тогда как в сечении сосудов из-за движения рассеивателей в такой же области самоперекрытия формируется цепочка латерально коротких спеклов. Это различие в латеральной изменчивости спеклов иллюстрирует фрагмент реальной записи на рис. 6а. Важным моментом является также компенсация маскирующих движений, которые при малом интервале между А-сканами проявляют себя прежде всего в изменении фазы пикселей. В отличие от локальных движений в сосудах, маскирующие движения ткани являются более крупномасштабными, сдвигая А-сканы практически как целое трансляционно (при этом на фазы пикселей влияет в основном вертикальная компонента смещений). Следовательно, можно находить усреднённое по глубине изменение фазы соседних А-сканов и корректировать его в каждом пикселе последующего скана (как схематически показано на рис. 6б). В то же время в сечениях сосудов

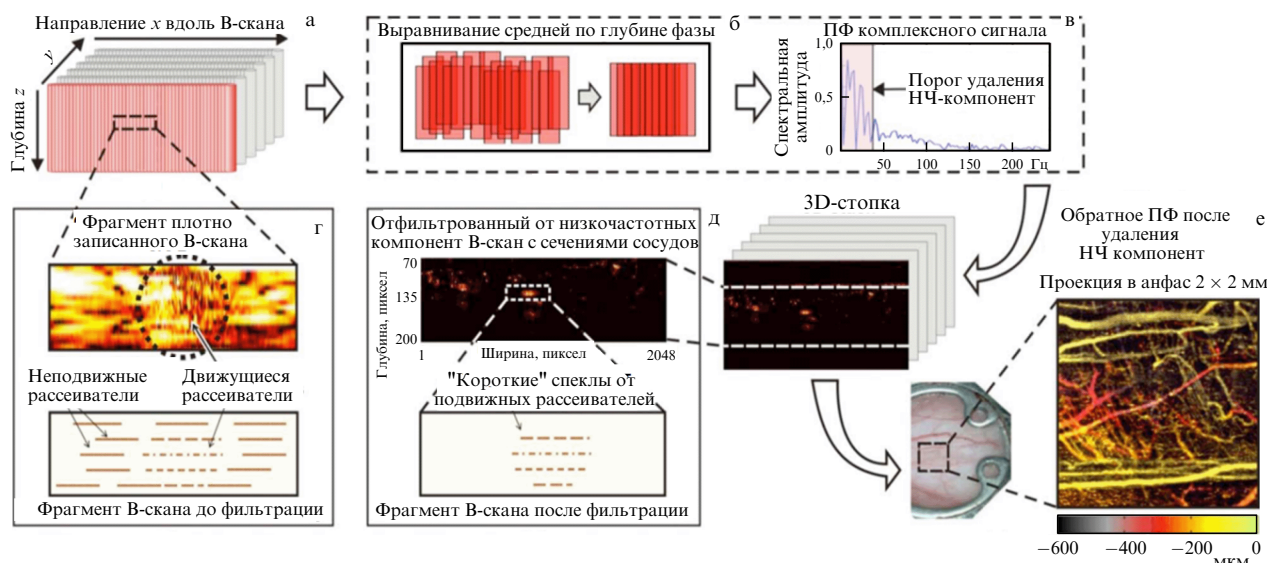


Рис. 6. Пояснение принципа высокочастотной фильтрации плотно записываемых ОКТ-изображений и фазовой компенсации маскирующих вертикальных смещений А-сканов. ПФ — преобразование Фурье. (Адаптированный рисунок из работы [56].)

локальные изменения фазы, независимые от крупномасштабных движений, не будут скомпенсированы. Такая компенсация движений окружающей сосуды ткани показала себя весьма эффективной при работе с экспериментальными животными, исключив необходимость использования стабилизирующих окон. Получаемое изображение, состоящее из спеклов существенно разной длины в латеральном направлении, можно подвергнуть фурье-фильтрации, удалив в спектральной области низкочастотные компоненты, соответствующие вытянутым спеклам изображения "твёрдой" ткани (рис. 6в). После обратного фурье-преобразования на вновь полученном изображении должны остаться только сечения сосудов с мелкомасштабными спеклами (рис. 6д). Наконец, имея набор таких сканов, соответствующих трёхмерному объёму, можно выполнить анфасную проекцию (вид сверху), где дополнительно можно разными цветами показать сосуды с различных глубин (рис. 6е).

Отметим, что выполнение прямого и обратного преобразований Фурье с промежуточным отфильтровыванием низкочастотной части спектра, согласно свойствам преобразования Фурье, эквивалентно свёртке исходного изображения с функцией, спектр которой и определяет форму пропускания частотного фильтра. Такая функция фактически должна охватывать только область перекрытия сравниваемых А-сканов, что делает возможным построение отфильтрованного изображения сосудов достаточно локальным образом фактически сразу же по мере получения очередной серии перекрывающихся сканов.

Следующим шагом в развитии рассматриваемого подхода стало создание варианта ОКТ-ангиографии, способного обеспечить такую визуализацию в реальном времени, в том числе даже сделать возможным обследование пациентов [57]. Очень важным моментом стал переход от бесконтактного режима к контактному, хотя и "бесконтактные" режимы обычно требовали использования специальных окон (наподобие показанного на рис. 5а) или иных методов иммобилизации для подавления маскирующих движений живой биоткани. В реализации [57] для исключения крупномасштабных маскирую-

щих движений было предложено использовать контакт ОКТ-зонда с обследуемой тканью. Однако из-за давления выходного окна зонда в ткани возникают деформации и соответственно неоднородные по глубине смещения, маскирующие кровоток, потребовавшие модификации метода компенсации. С этой целью вместо "поддёргивания" сравниваемых А-сканов целиком, как при трансляционных смещениях, в случае деформационных помех такая коррекция должна делаться в различной степени в зависимости от глубины [57]. Более стабилизированное положение ткани относительно зонда в контактном режиме позволило также перейти от сравнения соседних А-сканов внутри одного В-скана к сравнению соответствующих друг другу А-сканов в последовательно записываемых В-сканах. Интервал между В-сканами составляет несколько десятков миллисекунд (что в несколько сотен раз больше интервала между соседними А-сканами), поэтому частицы крови успевают существенно сместиться между каждой парой В-сканов. Их плоскость в ходе сканирования медленно смещается, обеспечивая частичное перекрытие пяти-шести В-сканов при получении объёмных данных. Выполнение операций скользящей свёртки, эквивалентных высокочастотной фильтрации, делает возможным непосредственно по мере получения данных для одного объёма сразу же в реальном времени визуализировать сосудистую сеть.

Описанный подход к ангиографической визуализации в последние годы активно используется в биомедицинских исследованиях, проводимых в ПИМУ и ряде других медицинских центров Нижнего Новгорода, в первую очередь для решения задач, относящихся к онкологии. Разработанный метод с возможностью контроля визуализации микрокровотока в реальном времени по сравнению с постобработкой исключил значительный процент некачественных записей, резко ускорил и упростил проведение обследований, устранив необходимость применения иммобилизирующих окон. Все перечисленные факторы крайне важны, поскольку для получения статистически достоверных результатов в одном биомедицинском исследовании требуется несколько десятков ОКА-обследований пациентов.

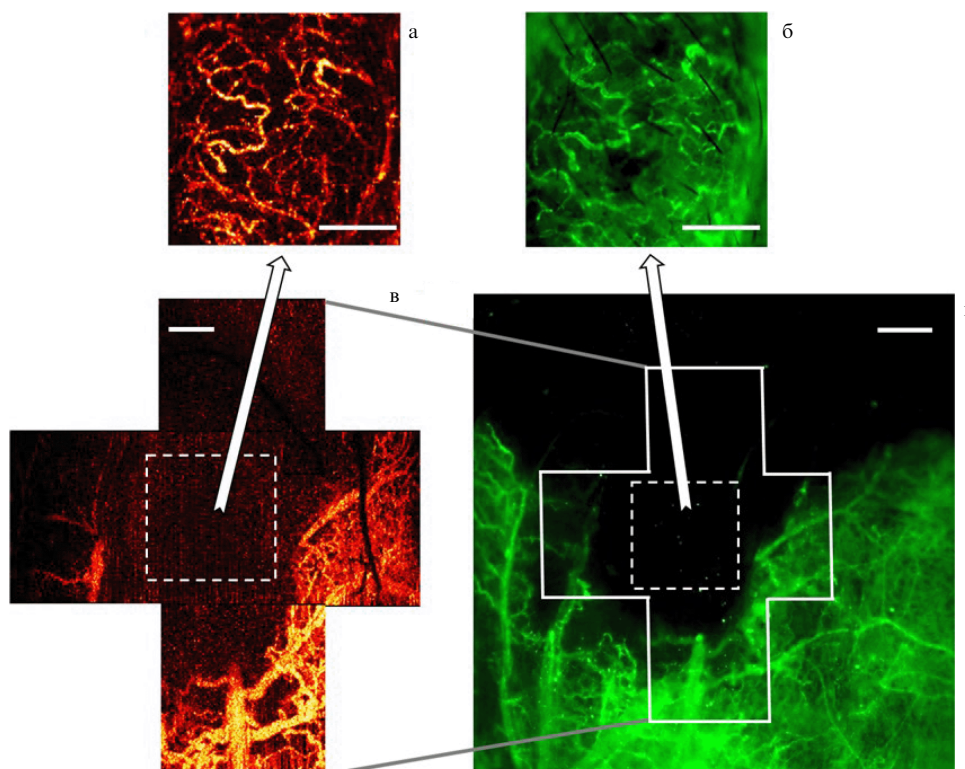


Рис. 7. Подтверждение, что ОКА правильно визуализирует остановку кровотока в сосудах, сравнением с визуализацией, использующей флуоресцентный контрастный агент (FITC, совмещённый с декстраном (2 МДа) (Sigma, США)). (а, б) ОКА-изображение и флуоресцентное изображение кровотока в центре опухоли до ФДТ-процедуры. (в, г) ОКА-изображение и полученное для контроля флуоресцентное изображение центра опухоли и её периферии спустя 24 ч после ФДТ, демонстрирующие исчезновение кровотока. Размер масштабных отрезков 1 мм. (Адаптированный рисунок из работы [59].)

Так, в работах с модельными опухолями [58–60] удалось установить критерий долгосрочного прогноза реакции опухоли на процедуру фотодинамической терапии (ФДТ) на основе наблюдения исчезновения микроциркуляции в опухоли в первые 24 ч после процедуры. Важно подчеркнуть, что, в отличие от ряда других методов, в которых движение частиц крови не используется (а используется, например, избирательное поглощение света гемоглобином крови, как в оптоакустической ангиографии), ОКТ-ангиография визуализирует сосудистую сеть именно по наличию кровотока (рис. 7). Конечно, кроме качественной визуализации по ОКА-изображениям можно проводить и количественный анализ параметров сети микрососудов и формулировать количественные критерии (выполняя скелетизацию и оценивая их полную длину на единицу площади, в том числе селективно исследуя вклады самых тонких, пиксельной толщины, капилляров, отличающихся по реакции от более толстых сосудов).

Ещё более важно то, что обеспечение ангиографической визуализации в реальном времени открыло возможность её использования не только в лабораторных экспериментах, но и на пациентах [61, 62]. Так, в [61] у пациентов, подвергаемых лучевой терапии по поводу рака ротовой полости, по изменениям характеристик кровотока на внутренней поверхности щёк на основе ОКА-визуализации удалось выявить признаки развития мукозита (осложнения, вызываемого лучевой терапией) ещё до появления его явных болезненных симптомов у пациентов и начать превентивную терапию. Примеры ОКА-изображений, полученных на пациентах в работе [61], приведены

на рис. 8. Применение этого ОКА-метода, по робастности не уступающего методам, развиваемым лидирующими в мире группами, уже привело к получению результатов мирового уровня в биомедицинских исследованиях, проводимых при поддержке физиков в ПИМУ и сотрудничающих с ним медицинских центрах.

В заключение данного раздела можно отметить, что совершенствование процедур и методов ангиографической обработки ОКТ-изображений продолжается прежде всего в направлении дальнейшего снижения требований к физической иммобилизации обследуемой области и повышения эффективности методов компенсации маскирующих движений. В ближайшее время это позволит ещё более расширить круг применений ОКА, в том числе, как в работе [60], в сочетании с эластографической ОКТ-модальностью, обсуждаемой в разделе 4.

4. Принципы оптической когерентной эластографии и примеры её использования

Оптическая когерентная эластография является ещё одной новой модальностью, развитие которой рассматривается как одно из наиболее важных и перспективных направлений в развитии ОКТ [2]. Как отмечалось во введении, историю ОКЭ можно отсчитывать с работы [18] (1998 г.), в которой предлагалось перенести в ОКТ эластографический подход [17], предложенный почти десятилетием ранее и успешно развивавшийся в УЗИ. Главной мотивацией для развития эластографии является очень высокий контраст между мягкими тканями по

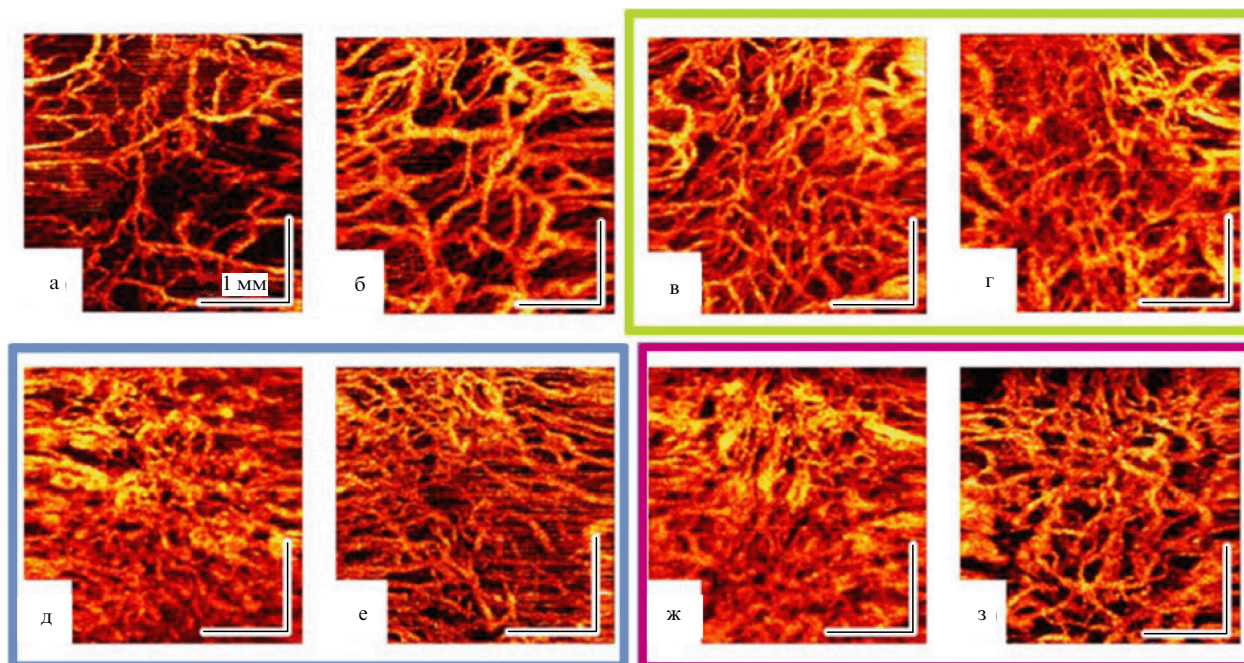


Рис. 8. Примеры ОКА-изображений кровотока на внутренней поверхности щеки пациентов, полученные ОКА-методом на основе высокочастотной фильтрации с обеспечением ангиографической визуализации в реальном времени. Ангиограммы демонстрируют, что микрокровоток существенно меняется как после радиотерапии, провоцирующей мукозит, так и в ответ на антимукозитную терапию. (а) Типичная ангиограмма перед радиотерапией. (б) Ангиограмма после облучения (доза 8 Гр), на которой уже видно повышение плотности сосудов, хотя признаки мукозита у пациентов визуально ещё не проявляются. (в) Мукозит 1-й степени (доза 10–12 Гр). (г) Аналогичная ангиограмма после начала антимукозитной терапии. (д) Мукозит 2-й степени (доза 14 Гр). (е) После начала антимукозитной терапии. (ж) Мукозит 3-й степени (доза > 20 Гр). (з) После начала антимукозитной терапии. (Адаптированный рисунок из работы [61], где также проводится количественный анализ ангиограмм в терминах общей плотности сосудов на ангиограмме и избирательной оценки длины капилляров диаметром < 15 мкм.)

величине модуля сдвига (изменяющегося в несколько раз и даже на несколько порядков для различных тканей или состояний ткани одного типа). Именно эти различия выявляет известная в течение многих столетий пальпация, позволяя обнаруживать различные опухоли в мягких тканях по субъективному ощущению их повышенной жёсткости. Хотя ультразвуковые волны практически во всех мягких тканях имеют слабо меняющуюся скорость $\sim 1500 \text{ м с}^{-1}$ (фактически нечувствительную к модулю сдвига тканей и определяемую в основном модулем объёмного сжатия насыщающей воды), УЗИ-визуализация открыла возможность объективно оценивать различия модуля сдвига, используя дополнительные механические воздействия на ткань. Это радикально повысило информативность и диагностическую ценность УЗИ, особенно для применений в онкологии. Интересно, что ещё до появления перспектив эластографической визуализации сам термин "эластография" как метод характеристики жёсткостных свойств биотканей, по-видимому, был введён советскими авторами, использовавшими в 1970-е годы механические нагружающие устройства для исследования упругих свойств биотканей [63].

После возрождения термина "эластография" в УЗИ ввиду очевидного подобия изображений в УЗИ и ОКТ в работе [18], по аналогии с [17], было предложено визуализировать механически вызываемые квазистатические деформации на основе анализа серий ОКТ-сканов и далее делать выводы относительно упругих свойств биотканей. Получение прорывных результатов по реализации этой идеи, однако, потребовало почти 15-летних усилий. В разделах 4.2–4.6 основное внимание уделено именно

квазистатическому подходу, прежде всего оригинальным и во многом пока не имеющим аналогов вариантам его реализации, предложенным в ИПФ РАН, тем не менее для полноты картины развития ОКЭ кратко остановимся в разделе 4.1 и на альтернативных подходах, используемых в ОКТ-эластографии.

4.1. Оптическая когерентная эластография на основе измерения скоростей сдвиговых и поверхностных волн

Отметим, что идеи по использованию УЗИ для измерения скоростей сдвиговых волн и реализации на этой основе эластографии были предложены в конце 1990-х годов, в том числе с участием российских физиков [64]. Далее особенно активно данное направление развивалось французскими исследователями [65], и уже в 2010-е годы волновой подход стал доступным на нескольких коммерциализированных платформах и вошёл в практику клинической диагностики. В этом подходе для генерации сдвиговых волн используется трансформация продольных УЗ-волн при воздействии на ткань интенсивным фокусированным ультразвуковым пучком. Распространение вторичных сдвиговых волн (которые в мягких биотканях имеют на два-три порядка меньшую скорость, чем скорость распространения продольных УЗ-волн $\sim 1500 \text{ м с}^{-1}$) визуализируется также с помощью УЗ-зондирования. Затем по измеренной скорости их распространения оценивается модуль сдвига.

В 2010-е годы аналогичные принципы были опробованы для реализации ОКТ-эластографии (см. обзор [66] и приведённые там ссылки). При этом возмущения, производимые сдвиговыми волнами, визуализировать в

ОКТ достаточно просто, используя связь вариаций фазы и аксиальных смещений в поле волны (см. уравнение (2)). На практике из-за гораздо меньшей, чем в УЗИ, глубины визуализации в волновой ОКЭ чаще используются не объёмные сдвиговые волны [67], а поверхностные, в частности волны Рэлея, скорость которых лишь немного меньше скорости объёмных сдвиговых волн [68]. Также для сдвиговых волн при наклонном распространении волны к оси оптического пучка имеется осевая компонента смещений, приводящая к изменениям фазы оптического сигнала. Причём можно так подобрать направления, амплитуды и фазировку пары скрещённых пучков сдвиговых волн, что в области перекрытия их полей будет наблюдаться только продольная компонента поляризации. Подобная конструкция, предложенная также для реализации волновой ОКЭ, называется "продольной сдвиговой волной" [69], хотя, конечно, она не представляет собой собственную волновую моду зондируемой среды.

Важным достоинством волнового подхода является достаточная простота его бесконтактной реализации. Это особенно интересно для исследований таких "деликатных" тканей, как роговица или хрусталик глаза [70, 71], хотя до сих пор подобные работы проводятся почти исключительно на выделенных глазах или образцах тканей глаза с использованием воздушных импульсов или импульсов фокусированного ультразвука для возбуждения зондирующих волн [66].

Ещё одной привлекательной особенностью волновых подходов была ожидаемая простота получения количественных оценок модуля сдвига по измеренной скорости сдвиговой волны. В случае поверхностных волн такие ожидания оправдывались для фантомов, имеющих достаточно большую толщину для того, чтобы среду можно было считать полупространством, а поверхностную волну — недиспергирующей волной Рэлея [72]. Однако в действительности толщина роговицы составляет всего несколько сотен микрометров, под ней находится почти жидкое стекловидное тело, а на глубине порядка 1 мм — хрусталик. В таких условиях волновые моды существенно сложнее недиспергирующих рэлеевских волн и при неадекватном выборе модели интерпретация данных измерения может приводить к большим ошибкам. Обеспечение пространственного разрешения вдоль поверхности при использовании поверхностных волн не вызывает принципиальных трудностей, но для достижения достаточно высокой точности требуется соответствующая длина пробега, ограничивающая разрешение обычно до нескольких сотен микрометров, что многократно ниже исходного разрешения структурных ОКТ-изображений. Обеспечение разрешения в глубину здесь более проблематично. Исследования в этом направлении, а также и в целом по улучшению корректности интерпретации данных волновых измерений в волновой ОКЭ активно продолжают (см., например, [66, 73]).

Можно также отметить, что в последние годы появились демонстрации и других вариантов волновой ОКЭ. Например, в работе [74] в исследуемых образцах (био-подобный фантом и выделенная роговица глаза) колеблющимся контактирующим индентором возбуждалось реверберационное поле из сдвиговых волн известной частоты, но суперпозирующихся под случайными направлениями. С помощью ОКТ структура реверберационного поля визуализировалась, и по масштабу простран-

ственной корреляции оценивалось волновое число. По известному волновому числу можно было оценить скорость и модуль сдвига, причём с пространственным разрешением, позволяющим обнаружить неоднородность модуля сдвига по толщине роговицы. Отметим, что такой подход напоминает развивающиеся в сейсмике томографические методы на основе регистрации и корреляционного анализа собственных шумовых сейсмоакустических полей в толще Земли [75], хотя в [74] случайными являлись только направления волн, но не частота.

Другой вариант, ещё более близкий по смыслу к "шумовой томографии", продемонстрирован в недавней работе [76], где в слое специально приготовленного неоднородного по горизонтали фантомного образца возбуждалось шумовое поле поверхностных волн, визуализировалось с помощью ОКТ, а затем тоже корреляционным образом оценивалось волновое число в различных областях, что делало возможным визуализировать неоднородности модуля сдвига в горизонтальном направлении. Некоторые другие варианты возбуждения вспомогательных механических возмущений, иногда довольно экзотические (наподобие использования силы Лоренца при помещении в магнитное поле образца ткани и возбуждении в нём тока подведёнными электродами) рассмотрены в обзоре [77].

В разделах 4.2–4.6 внимание главным образом уделено другому основному направлению развития ОКЭ — так называемому компрессионному подходу, возможность реализации которого в ОКТ изначально обсуждалась [18] ещё в 1998 г. Однако практически работоспособные реализации данного подхода и соответствующие демонстрации важных биомедицинских применений появились лишь в последние 5–6 лет.

4.2. Компрессионная оптическая когерентная эластография и визуализация деформаций в оптической когерентной томографии

Вначале напомним, что связь тензоров упругого напряжения σ_{ij} и деформации ε_{ij} в традиционном приближении линейной изотропной среды может быть представлена как

$$\sigma_{ij} = \frac{E}{1+\nu} \left(\varepsilon_{ij} + \frac{\nu}{1-2\nu} \varepsilon_{kk} \delta_{ij} \right). \quad (5)$$

Здесь E и ν — модуль упругости и коэффициент Пуассона среды соответственно, δ_{ij} — символ Кронекера, по индексу k проводится суммирование. Кроме того, для достаточно малых деформаций их тензор связан с производными смещений известным соотношением [78]:

$$\varepsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right), \quad (6)$$

где u_i — компоненты смещений.

Входящий в уравнение (5) модуль Юнга E и модуль сдвига G , определяющий скорость сдвиговых волн (оцениваемую в волновой эластографии), связаны через коэффициент Пуассона:

$$E = 2(1+\nu)G. \quad (7)$$

Отметим, что, за исключением жёсткой костной ткани, для подавляющего большинства биотканей — от желе-

образных субстанций (с модулем E порядка нескольких кПа) до хрящей (с $E \sim$ нескольких МПа) — коэффициент Пуассона с высокой точностью очень близок к значению $1/2$, характерному для жидкостей. Поэтому практически для всех биологических тканей (7) сводится к выражению

$$E = 3G. \quad (8)$$

Ввиду такой пропорциональности модули E и G эквивалентны с точки зрения диагностической ценности, так что вместо оценивания непосредственно модуля сдвига G в эластографии может оцениваться модуль Юнга E , который определяет реакцию среды на приложение продольного одноосного напряжения. Действительно, если напряжение имеет единственную компоненту σ_{11} , то с учётом известной связи $\varepsilon_{22} = \varepsilon_{33} = -\nu\varepsilon_{11}$, соответствующей определению коэффициента Пуассона [78], уравнение (5) для мягких биотканей принимает вид

$$\sigma_{11} = 3G\varepsilon_{11} = E\varepsilon_{11}. \quad (9)$$

Поэтому вместо непосредственного исследования реакции ткани на сдвиговые деформации для получения эквивалентной эластографической информации можно использовать продольное одноосное нагружение ткани. Тогда уравнение (6) для деформации сводится к

$$\varepsilon_{11} = \frac{\partial u_1}{\partial x_1}, \quad (10)$$

так что для оценивания ε_{11} требуется найти лишь продольное смещение u_1 и его аксиальную производную. Поэтому ниже мы будем опускать индексы, обозначая аксиальные смещения и деформации как u и ε , а ось x_1 , направленную в глубь ткани, — как z .

Именно такая идея использования одноосного нагружения (компрессии) биоткани была предложена для реализации УЗИ-эластографии в работе [17], где также было отмечено, что при надавливании на ткань плоским поршнем в его окрестности создаётся приблизительно одноосное напряжение, если среда не является стеснённой в боковых направлениях. В качестве поршня предлагалось использовать сам УЗИ-зонд. Схема такого варианта эластографии, названного компрессионным, представлена на рис. 9.

Дж. Шмитт в работе [18] предложил, по аналогии с ультразвуком, перенести эту идею для реализации эластографии в ОКТ. Как видно из уравнения (9), для количественной оценки модуля E должны быть известны значения не только локальной аксиальной деформации ε (которые можно найти, анализируя ОКТ-сканы деформируемой ткани), но и значение аксиального напряжения σ_{11} . Это напряжение можно попытаться оценить, измерив силу, приложенную к ткани ОКТ-зондом с известной площадью контакта. Однако в работах [17, 18] отмечено, что если на некоторой глубине модуль Юнга известен, то для нахождения его на другой глубине, как ясно из рис. 9, можно использовать равенство упругих напряжений на разных глубинах:

$$\sigma = E_1\varepsilon_1 = E_2\varepsilon_2, \quad (11)$$

откуда следует

$$\frac{E_1}{E_2} = \frac{\varepsilon_2}{\varepsilon_1}, \quad (12)$$

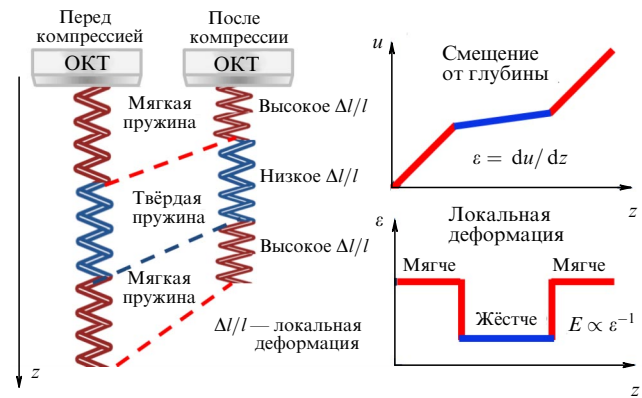


Рис. 9. Принципиальная схема измерения деформации в компрессионной эластографии, первоначально предложенной в работе [17] для реализации УЗИ-эластографии.

т.е. визуализируемое распределение деформаций уже фактически даёт относительное распределение величины, обратной модулю Юнга (ниже для краткости модуль Юнга будем также называть жёсткостью). Следовательно, для реализации компрессионной ОКЭ (далее К-ОКЭ) ключевым шагом является восстановление локальных аксиальных деформаций в биоткани.

4.3. Корреляционный подход в оптической когерентной томографии

В УЗИ для реализации корреляционного подхода было предложено использовать сначала нахождение аксиальных смещений на основе кросскорреляции сканов среды до и после её деформации. При этом операция корреляции пикселизованных изображений для достижения пространственного разрешения должна выполняться в пределах некоторого окна, имеющего относительно небольшой размер по сравнению с полным размером скана, хотя такое корреляционное окно должно содержать достаточно много (несколько десятков и более) независимых элементов изображения для обеспечения точности нахождения корреляционного максимума. Применительно к УЗИ-сканам и анализу фотографий деформируемых образцов в инженерных приложениях [79] корреляционный подход оказался вполне работоспособным, так что начиная с работы [18] делались попытки его реализации в ОКТ, например, [80–82]. Однако в целом эти работы показали недостаточную эффективность корреляционного подхода, связанную с неудовлетворительной точностью восстановления поля смещений и тем более результатов его последующего численного дифференцирования для оценивания локальных деформаций. В отличие, в частности, от фотографий с искусственным паттерном, на ОКТ-сканах спеклы возникают вследствие интерференции полей субразрешаемых рассеивателей, находящихся в пределах сегмента оптического пучка с аксиальной длиной, определяемой длиной когерентности, обычно на порядок превышающей длину волны, если ОКТ-система не является сверхширокополосной, как, например, в [83]. Поэтому спеклы в ОКТ обычно демонстрируют очень высокую чувствительность к различным движениям субразрешаемых рассеивателей (что и используется в обсуждавшейся в разделе 3 ОКТ-ангиографии). Однако такая изменчивость, проявляющаяся как "кипение" и мигание спеклов при

деформировании среды, сильно ухудшает точность корреляционного поиска локальных смещений. Детальный количественный анализ соответствующих ограничений выполнен в работе [84].

В качестве достоинства корреляционного поиска можно отметить принципиальную возможность нахождения как латеральных, так и аксиальных компонент смещений, хотя, как отмечалось выше, именно аксиальные смещения представляют основной интерес для реализации компрессионной эластографии. В связи с этим, хотя в некоторых работах продолжают рассматриваться возможности корреляционного поиска смещений в ОКТ (см., например, [85–88]), основным трендом в развитии К-ОКЭ стало использование фазового подхода, обеспечивающего эффективный поиск аксиальных смещений. Именно такой подход положен в основу методов ОКТ-эластографии компрессионного типа, продемонстрировавших в последние годы очень интересные результаты.

4.4. Фазовый подход к визуализации смещений и деформаций в оптической когерентной томографии

Как отмечено в разделе 4.2 при обсуждении выражений (5)–(12), очень привлекательной особенностью компрессионного подхода является использование только продольной компоненты деформации для решения задачи оценивания модуля Юнга (и тем самым модуля сдвига). В связи с этим естественно попытаться использовать межскановые фазовые вариации, которые наиболее чувствительны именно к продольным смещениям рассеивателей (аналогично тому, как продольный эффект Доплера доминирует над поперечным).

Важный шаг к оценке локальных деформаций в ОКТ был сделан в работе [89]. Поскольку, согласно (10), осевая деформация определяется градиентом смещений, $\varepsilon = \partial u / \partial z \propto \partial(\Delta\varphi) / \partial z$, задача оценки деформации сводится к нахождению осевого градиента межкадровых фазовых вариаций. В работе [89] локальные градиенты фазовых вариаций (и, следовательно, деформации) оценивались с использованием среднеквадратичной регрессии наблюдаемой зависимости межкадровых фазовых вариаций от глубины на некотором её интервале. Для снижения вклада малоамплитудных и потому особенно зашумлённых пикселей на ОКТ-сканах в [89] дополнительно было предложено ввести амплитудные весовые коэффициенты.

Можно также отметить, что явления "мигания" и "кипения" спеклов при деформировании среды приводят к случайным изменениям их амплитуд (т.е. может иметь место как возрастание, так и убывание уровня сигнала в зависимости от случайных начальных положений рассеивателей в каждом пикселе). Эти амплитудные случайные изменения снижают межкадровую корреляцию и существенно ухудшают качество корреляционного отслеживания смещений. Однако изменения фазы спеклов при деформировании имеют более регулярный характер, так как даже при случайном изменении уровня рассеянного сигнала от группы субразрешаемых рассеивателей фаза сигнала меняется более регулярным образом в соответствии со смещением группы в целом (хотя из-за "затекания" изображений рассеивателей в соседние пиксели, конечно, имеет место и некоторая случайность). Тем не менее фазовые вариации, описываемые выражением (2), оказываются существенно более устойчивыми

по отношению к деформационно-обусловленным декорреляционным эффектам, что подтверждается и аналитическими аргументами, и численным моделированием [40, 90].

При фазовом методе оценки смещений, однако, возникает другая проблема. Очевидно, что в уравнении (2) для смещений, больших, чем $\lambda_0/2$, изменение фазы определено лишь с точностью до целого числа периодов 2π . Для ОКТ-сканов с типичными глубинами $\sim 10^3$ мкм и $\lambda_0 \sim 1$ мкм уже при умеренных деформациях в диапазоне $10^{-3} - 10^{-2}$ на значительной части скана смещения являются сверхволновыми и имеется сильная неоднозначность вариаций фазы. Одним из общепринятых в ОКТ подходов к оценке таких сверхволновых смещений является суммирование достаточно малых инкрементальных межкадровых смещений, не превышающих $\pm \lambda_0/4$ [91, 92], что часто затруднительно обеспечить ввиду необходимости повышать частоту получения сканов. Другим вариантом, когда в деформируемой ткани, прилегающей к ОКТ-зонду, смещения возрастают от нулевых значений, может быть использование устранения фазовой неоднозначности (т.е. добавление целого периода, если измеренная вариация фазы испытывает скачки между $\pm \pi$ [93]), как показано на рис. 10. Качество таких зависимостей со снятой неоднозначностью может сильно ухудшаться из-за шума и приводить к заметным ошибкам при численном дифференцировании.

Однако для основной задачи компрессионной ОКЭ — нахождения локальных деформаций — снятие неоднозначности может и не понадобиться. А именно, производная $\varepsilon = \partial u / \partial z \propto \partial\varphi / \partial z$ может быть оценена по наблюдаемым вариациям фазы, даже если вариация фазы имеет неоднозначность с точностью до целого числа периодов (как на рис. 10а, где каждая радужная полоса соответствует одному периоду изменения фазы). При этом важно обеспечить, чтобы в пределах интервала глубин, на котором оценивается градиент вариаций фазы, смещения частиц отличались менее чем на $\lambda_0/2$ (соответственно фаза меняется на величину $< 2\pi$). Такой метод поиска локального наклона вариаций фазы подробнее обсуждается в [89] и в [94], где также показано, что сверхволновые смещения могут быть восстановлены посредством суммирования по глубине смещений, соответствующих локальным деформациям, найденным без необходимости устранения неоднозначности в визуализируемом диапазоне глубин. Развитие подходов такого рода активно продолжается [92].

Следующим существенным шагом в развитии фазового метода оценивания деформаций в ОКТ стала его форма, названная "векторным методом" [95, 96]. Такое название связано с тем, что в этом методе все промежуточные преобразования ОКТ-сигналов выполняются в векторной форме на комплексной плоскости, а сами сигналы с амплитудой A и фазой φ представляются в комплексном виде: $A \exp(i\varphi) = A \cos \varphi + i A \sin \varphi$. Этапы операций с комплексными амплитудами пикселей в векторном методе показаны на рис. 11. В векторном методе, как и в методе наименьших квадратов [89], оценивается наклон вариации фазы в зависимости от глубины в выбранном малом диапазоне глубин. Для улучшения отношения сигнал/шум (ОСШ) очень эффективно дополнительное усреднение (также в комплексной форме) по горизонтальной координате в не-

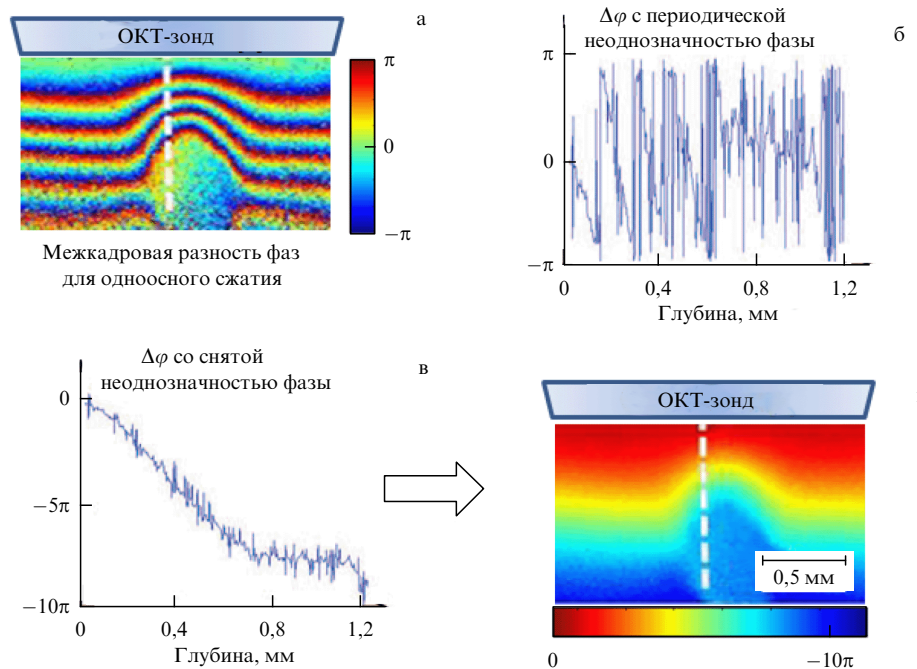


Рис. 10. Примеры кодированных цветом фазовых вариаций при деформировании ткани (а, г) и зависимости межкадрового изменения фазы от глубины для исходных фазовых изменений в исходной форме без устранения (б) и с устранением (в) неоднозначности изменения фазы.

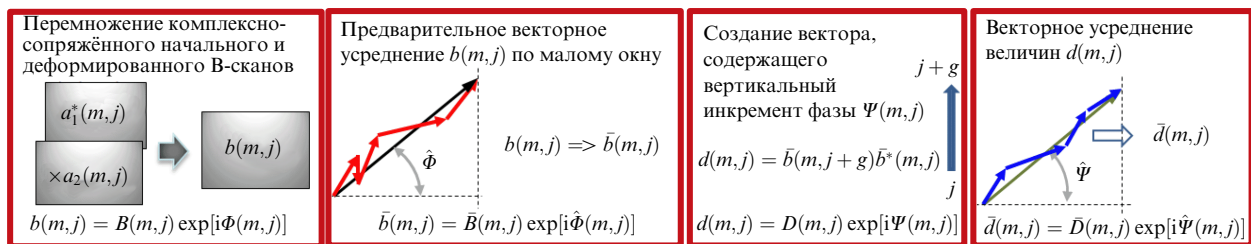


Рис. 11. Схема последовательных этапов оценки осевого градиента фазы в векторном подходе. Все промежуточные преобразования выполняются с комплексными сигналами, рассматриваемыми как векторы в комплексной плоскости, а искомый аксиальный градиент фазы $\hat{\Psi}$ выделяется лишь на самом последнем этапе. (Адаптированный рисунок из работы [96].)

большой области, размером в несколько десятков микрометров.

Векторный метод сохраняет преимущества амплитудного взвешивания и позволяет "автоматически" подавлять самые сильные фазовые ошибки $\sim \pi$ радиан в измеряемых приращениях фазы. Действительно, как видно из рис. 11, векторы с особенно сильными ($\sim \pi$ рад) фазовыми ошибками не влияют на направление результирующего вектора, оцениваемого с усреднением по окну обработки. Векторный метод не требует снятия фазовой неоднозначности и демонстрирует повышенную робастность по отношению к шумам (как аддитивным измерительным, так и к "декорреляционному шуму"). Ещё одним преимуществом векторного метода является его высокая вычислительная эффективность, что важно для визуализации деформаций в реальном времени [97]. Не случайно векторный метод после его описания в работе [96] стал активно использоваться различными группами, развивающими ОКТ-эластографию [93, 98–100]. Отметим, что очень важным инструментом при развитии векторного метода и в других исследованиях, где требова-

лось детальное выяснение амплитудно-фазовых изменений ОКТ-сигналов, вызванных движениями рассеивателей, стали удобные и вычислительно эффективные модели формирования ОКТ-сканов [24–29], упоминавшиеся в разделе 3.

Рисунок 12 иллюстрирует робастность векторного метода на основе численного моделирования, проведённого в работе [96]. Как видно, у модельных сканов на большой глубине, т.е. в области наибольших смещений, хорошо проявляется более сильное размытие радужных изофазных линий из-за "декорреляционного шума", кроме того, аддитивно был добавлен гауссов шум (имитирующий шумы приёмных элементов) со средней интенсивностью, соответствующей довольно низкому (6 дБ) на рис. 12г и даже нулевому отношению сигнал/шум (т.е. когда средние интенсивности изображения и шума равны) на рис. 12е. Тем не менее даже при такой зашумлённости восстановленные векторным методом деформации (рис. 12д, ж) неплохо совпадают с заданным при моделировании полем деформаций, показанным на рис. 12б [96].

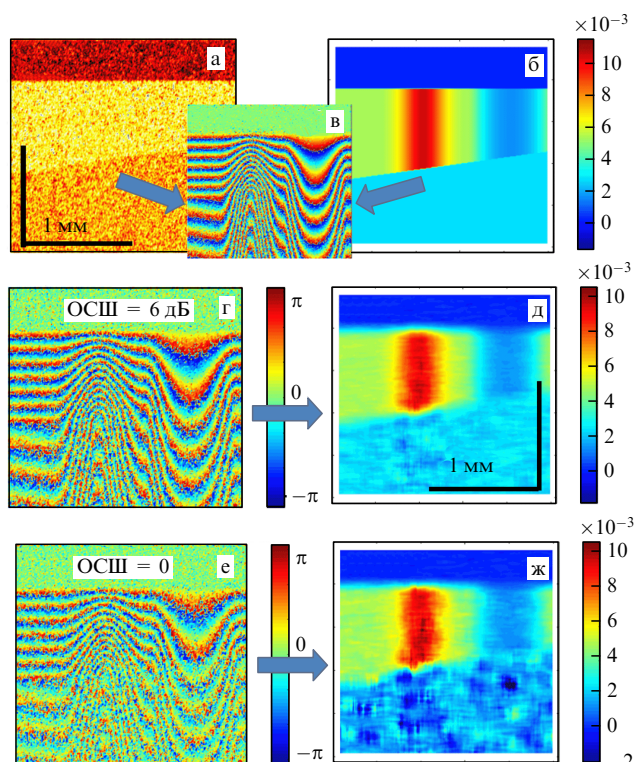


Рис. 12. Моделирование ОКТ-сканов в случае неоднородных деформаций на основе модели [24, 29] и их восстановление векторным методом [96]. (а) Структурное изображение с по-разному деформируемыми слоями, выделенными разным цветом. (б) Заданное в модели распределение деформаций. (в) Межкадровые фазовые вариации, соответствующие полю деформаций, показанному на рис. б, при отсутствии измерительных шумов, но с учётом "декорреляционного шума", особенно заметного в области наибольших смещений на больших глубинах. (г–ж) Аналогичные вариации фазы при имитировании сильных измерительных шумов с отношением сигнал/шум 6 дБ и даже 0 дБ и результаты восстановления поля деформаций, хорошо согласующихся с заданными, показанными на рис. б. (Адаптированный рисунок из работы [96].)

4.5. Экспериментальные примеры визуализации деформаций в оптической когерентной томографии векторным методом

В литературе по ОКЭ начиная с работы [18] довольно часто термин *эластография* понимается, помимо собственно визуализации упругих свойств, как визуализация смещений и особенно поля локальных деформаций. Такая визуализация является не только вспомогательной операцией при изучении упругих свойств биотканей, но и представляет более широкий интерес, позволяя исследовать динамику деформаций самого различного происхождения: термомеханические процессы, осмотически-индуцированные деформации, деформации, вызываемые внутренними напряжениями, процессами высыхания и т.п. Например, могут изучаться быстротекущие деформации термомеханической природы, возникающие в таких коллагеновых тканях, как роговица глаза или хрящевая ткань, при их нагреве облучением ИК-лазера. Интерес к указанным явлениям обусловлен тем, что при надлежащем выборе режима импульсного облучения умеренный нагрев может быть биологически неdestructивным. В то же время он может быть уже достаточным для того, чтобы вызывать временные разрывы и пересоединение межмолекулярных связей и, таким образом, использоваться для изменения формы

облучаемой ткани в контексте развития новых нехирургических технологий коррекции формы (и рефракции) роговицы глаза [101, 102] и хрящевых тканей (в том числе *in vivo*, например, для исправления формы носовой перегородки) или для придания требуемой формы хрящевым имплантам, применяемым в отоларингологии и челюстно-лицевой хирургии [103, 104].

До недавнего времени просто не существовало технологий, позволяющих детально визуализировать подобные термомеханические деформации тканей на масштабах от нескольких десятков микрометров до нескольких миллиметров и исследовать влияние пространственно-временного режима облучения. В недавних совместных исследованиях Института прикладной физики РАН и Института фотонных технологий РАН впервые были продемонстрированы возможности развитого метода К-ОКЭ для изучения подобных процессов [105–108]. На рисунке 13а–в показаны примеры восстановленных векторным методом термомеханических деформаций, развивающихся в облучаемой пучком ИК-лазера выделенной роговице глаза кролика, в течение первой секунды от начала облучения. Облучаемый образец имел сэндвич-структуру, в которой роговица помещалась между буферными слоями мягкого биоподобного силикона с известным модулем Юнга (структурное ОКТ-изображение такой трёхслойной сборки показано на рис. 13г). Буферные слои силикона, как пояснено ниже, использовались для исследования изменений модуля Юнга биоткани, вызванных её облучением.

На рисунке 13д в форме "водопада" показано, как на глубине около 100 мкм от поверхности в зависимости от горизонтальной координаты эволюционирует во времени распределение межкадровых деформаций. Сложное пространственное распределение деформаций на рис. 13д в дополнение к рис. 13а–в демонстрирует, что развитие деформаций определяется не просто локальной температурой, а совместным влиянием пространственно различающихся полей температуры и термомеханических напряжений, максимумы которых лежат на склонах распределения температуры. Это приводит по мере развития процесса к появлению максимальных межкадровых деформаций на склонах температурного распределения, а не в области максимальной температуры непосредственно. Аналогичные эффекты выявлены при исследовании результатов термомеханических воздействий не только в роговице глаза, но и в хрящевых тканях, также состоящих преимущественно из коллагена [107, 108]. Рисунки 13е, ж для хрящевого образца, облучаемого нагревающим пучком с гауссовым профилем, показывают, подобно рис. 13д, что максимальные межкадровые ("мгновенные") деформации, а также просуммированные межкадровые, т.е. накопленные (кумулятивные), деформации постепенно смещаются от оси нагревающего пучка на периферию, где максимальную величину имеет не температура, а термомеханические напряжения, способствующие разрыву межмолекулярных связей. Понимание таких особенностей открывает возможности благодаря оптимизации геометрии нагревающего пучка добиваться требуемых изменений формы образца при меньшей температуре, минимизирующей биологические повреждения ткани [108, 109].

Например, в случае предназначенных для имплантации в трахею аутоимплантов кольцевой формы, изготавливаемых в ходе операции из пластины рёберного

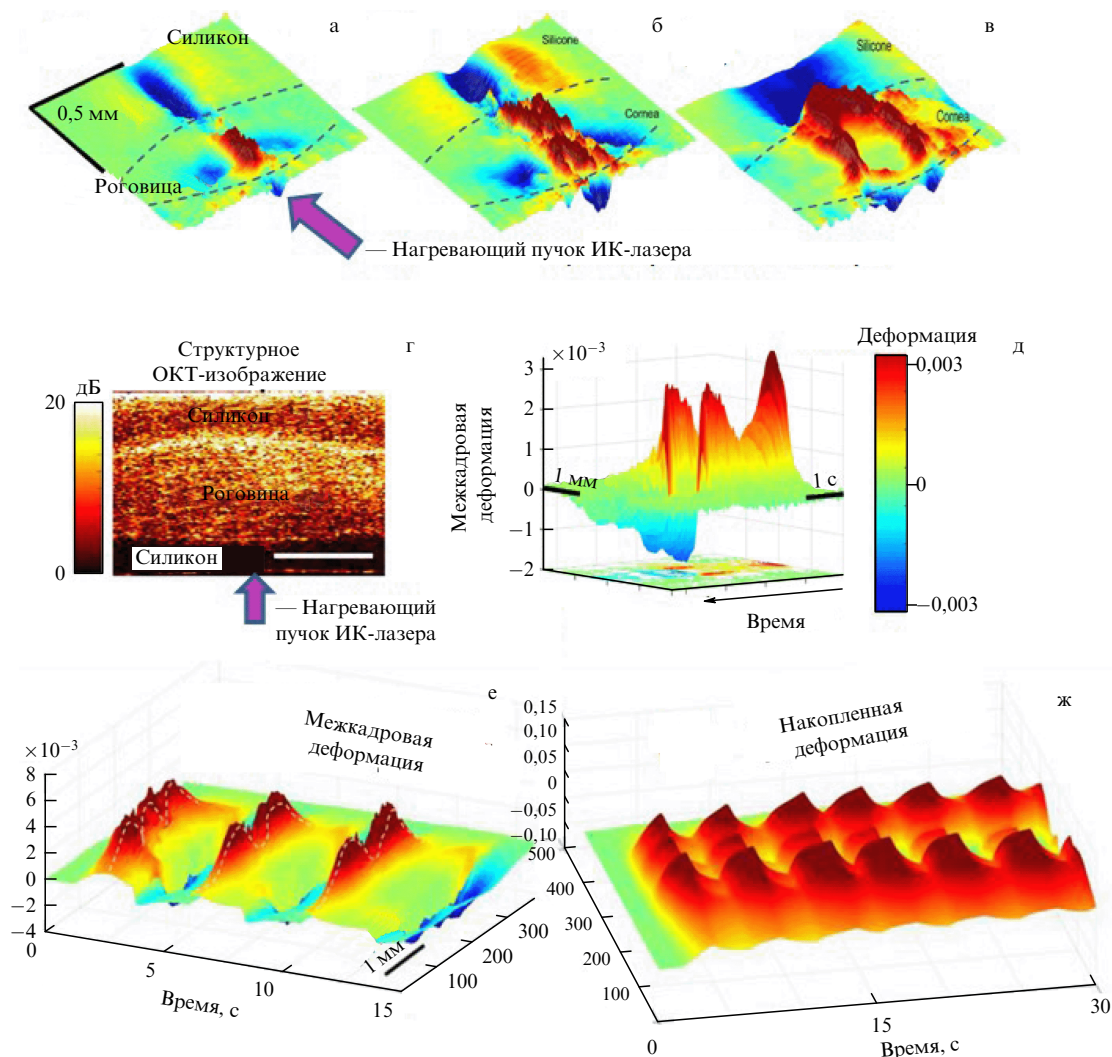


Рис. 13. (а–в) Примеры "мгновенных" межкадровых карт пространственно неоднородных полей деформаций, возникающих на разных стадиях лазерного нагрева помещённой между двумя силиконовыми слоями выделенной роговицы глаза кролика, подвергнутой облучению ИК-лазером (такие деформации изучаются в контексте новых нехирургических технологий изменения формы роговицы). (г) Структурное изображение структуры силикон – роговица – силикон. (д) Временная эволюция межкадровой деформации роговицы в центральной области нагрева. Изображения для (е) межкадровой и (ж) накопленной (суммированием межкадровых значений), или кумулятивной, деформации показывают для хрящевого образца очень похожие особенности эволюции лазерно-индуцированных деформаций. На примере трёх нагревающих импульсов на рис. е видно, что только в самом начале нагрева наибольшие деформации локализуются в области максимальной температуры на оси пучка, а затем максимумы деформаций сдвигаются на склоны распределения температуры, где максимальные термомеханические напряжения. (Более подробное обсуждение и другие примеры можно найти в [106 – 108].)

хряща самого пациента [110], подобное лазерное прогревание механически согнутого образца приводит к частичному разрушению и переформированию молекулярных связей между волокнами коллагена, вызывая релаксацию механических внутренних напряжений, что стабилизирует приданную образцу форму. При недостаточной релаксации имплант может медленно (на временах порядка доли часа) разгибаться с опасными для пациента последствиями, причём в зависимости от состояния хряща (влияние возраста пациента, толщины пластины и т.д.) требуемая для достаточной релаксации длительность облучения может значительно варьироваться. Поэтому очень важно было бы иметь объективный и быстрый (с получением результата на интервалах порядка 1 мин) метод интраоперационного контроля достаточной стабильности импланта. Описанный метод количественной ОКТ-визуализации деформаций открывает такую возможность, позволяя за несколько десятков секунд обнаружить медленное, ещё незаметное глазу

деформирование образца, превышающее допустимые пределы, что указывает на необходимость дополнительного облучения изготавливаемого импланта [111]. Кроме того, совместное использование визуализации накопленных деформаций и изменений модуля Юнга в облучаемой области также открыли возможность характеризовать происходящие в ткани микроструктурные изменения на масштабах, непосредственно не разрешаемых на ОКТ-изображениях [107, 112, 113].

Таким образом, развитый метод ОКТ-визуализации деформаций представляет интерес как для исследования достаточно быстрых (с масштабами в доли секунды), так и медленных (с масштабами в несколько сотен и тысяч секунд) деформационных процессов. В последнем случае может потребоваться оптимизация режимов получения и обработки как для обеспечения повышения отношения сигнал/шум, так и для исключения регистрации многогигабайтных данных, совершенно излишних для таких задач [114]. Для подобных достаточно медленных про-

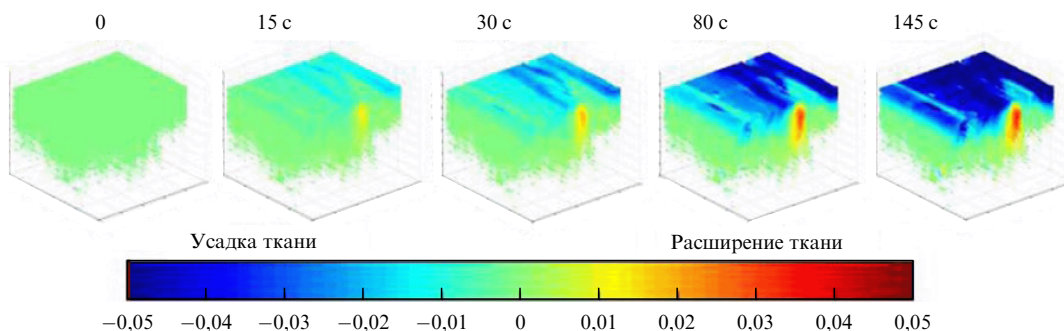


Рис. 14. Пример трёхмерной визуализации деформаций, развивающихся в приповерхностных слоях хрящевого образца при его высыхании (отрицательные деформации, показанные синим цветом); одновременно в области, подвергнутой предварительному локальному нажатию, имеет место релаксационное расширение (красный цвет).

цессов допустимо снижать временное разрешение до нескольких секунд и более, чтобы без использования высокоскоростных ОКТ-установок можно было выполнять анализ целых трёхмерных блоков данных, получая детальную пространственно-временную картину развития процесса. Пример трёхмерной визуализации такого рода представлен на рис. 14.

Ещё одним направлением, в котором развитие методов визуализации деформаций открыло ранее недоступные возможности, является исследование деформационных процессов осмотической природы. Деформации осмотической природы имеют место, например, при использовании различных неизотонических растворов; например, в работе [115] с помощью ОКТ исследовались деформационные процессы в используемых для имплантации образцах роговицы, подвергаемых временной консервации и последующей расконсервации, в ходе которых следует контролировать деформации ткани ввиду осмотических эффектов. В последние годы среди веществ, демонстрирующих осмотическую активность, значительное внимание уделяется так называемым оптическим просветляющим агентам [116]. Воздействие такими агентами на биоткани (как *in vitro*, так и *in vivo*) используется, чтобы снизить оптическое рассеяние в биотканях и увеличить глубину проникновения оптического поля, что важно для различных методов оптической диагностики и фототерапии [117]. Используемые для указанных целей вещества могут существенно различаться по осмотическим свойствам, в том числе в зависимости от концентрации (например, растворы глицерина). В связи с этим в недавних работах [118, 119] впервые были продемонстрированы возможности ОКТ-визуализации деформаций для характеризования нетривиальной пространственно-временной динамики осмотически-индуцированных деформаций. Можно ожидать, что в скором времени развитые методы ОКТ-визуализации деформаций смогут найти новые применения в связи с бурно развивающимися методами тканевой инженерии.

4.6. Количественная характеристика кривых напряжение – деформация и модуля Юнга биотканей

Развитые методы картирования деформаций на основе фазочувствительной ОКТ в сочетании с компрессионным принципом позволили эффективно реализовать идею визуализации упругих свойств биотканей, обеспечивая и их количественную оценку на основе использования пропорций вида (11) и (12) применительно к инкрементальным деформациям. Знание степени начального

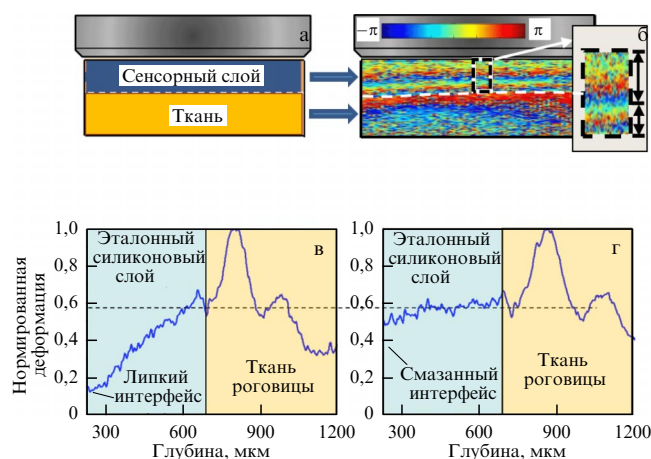


Рис. 15. Использование слабо рассеивающего слоя в качестве датчика напряжений. (а) Схема эксперимента, в котором под силиконовым слоем находился образец роговицы глаза кролика. (б) Реальный пример межкадрового изменения фазы, демонстрирующий неоднородный градиент фазы, вызванный прилипанием силикона на границе стекло – силикон. (в) Пример профиля нормированной (на максимум) деформации от глубины, показывающий снижение уровня деформации внутри однородного силикона из-за влияния прилипания силикона к выходному окну зонда. (г) Аналогичный более однородный профиль деформации в силиконе, когда прилипание уменьшено добавлением капли смазывающей жидкости на границе раздела. (Адаптированный рисунок из работы [121].)

нагружения ткани, при котором определяются инкрементальные деформации, чрезвычайно важно для корректной интерпретации оцениваемых значений модуля Юнга. Это связано с тем, что многие биоткани, особенно ткани новообразований, демонстрируют ярко выраженную упругую нелинейность, приводящую к изменению их модуля в несколько раз при небольших для биотканей деформациях порядка нескольких процентов.

Для практической реализации количественной К-ОКЭ было предложено помещать на поверхность исследуемой биоткани тонкий слой (толщиной порядка нескольких сотен микрон) прозрачного [120] или слабо рассеивающего [121] мягкого (биоподобного) пластика типа силикона с известным модулем Юнга (рис. 15а). Для прозрачного калибровочного слоя его деформацию в среднем по толщине можно оценивать по изменению полной толщины, используя алгоритм отслеживания границ [120]. В случае слабо рассеивающего слоя его деформация оценивается единообразно с оценкой деформаций биоткани [121] (обычно с помощью вычислительного эффективного векторного метода (см. рис. 11)). Важ-

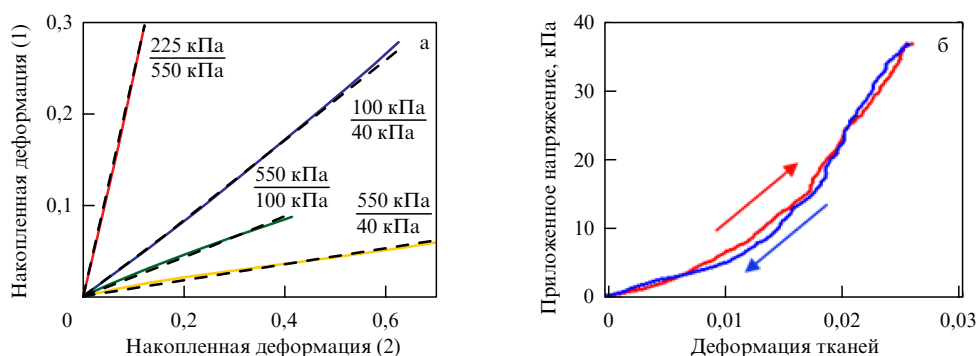


Рис. 16. (а) Демонстрация высокой линейности силиконов, доказываемая сохраняющейся (при сжатии вплоть до 50–60 %) линейной пропорциональностью деформаций в двух слоях сэндвич-структуры, состоящих из силикона со значительно различающейся жёсткостью. (б) Нелинейные кривые напряжение–деформация для нагружения и разгрузки образца ткани рака груди, полученные построением приложенного напряжения (измеряемого через деформации линейно упругого калибровочного силикона) в зависимости от деформаций в исследуемой биоткани. (Адаптированный рисунок из работы [121].)

ным преимуществом рассматриваемого варианта является обеспечение пространственного разрешения деформации, которая в объёме калибровочного слоя может быть сильно неоднородной, несмотря на однородность механических свойств слоя. В частности, неоднородность может быть связана с искажающим влиянием прилипания калибровочного слоя к поверхности нагружающего зонда. Действительно, чтобы именно модуль Юнга определял упругую реакцию сжимаемого калибровочного слоя, его материал должен иметь возможность свободно сдвигаться в боковых направлениях, тогда упругое напряжение в слое вблизи зонда будет близко к ожидаемому аксиальному одноосному. При этом препятствующее боковому расширению прилипание/трение в месте контакта нагружающей жёсткой поверхности и силикона может приводить к появлению существенного вклада латеральных компонент упругого напряжения. Иными словами, возникает тренд ко всестороннему сжатию, реакция на которое определяется модулем объёмного сжатия K , на несколько порядков превышающим модуль Юнга, $K \gg E$, т.е. влияние прилипания выглядит как значительное повышение жёсткости слоя и соответственно снижение его деформируемости.

На рисунке 15б приведён экспериментальный пример, демонстрирующий, что в однородном слое эффект прилипания приводит к увеличенному расстоянию между изофазными линиями (соответствующему пониженной величине деформации вблизи контакта с зондом). Профиль восстановленной деформации на рис. 15в иллюстрирует тот же эффект: вблизи контакта с нагружающим зондом при недостаточном проскальзывании деформация в однородном силиконе оказывается сильно (примерно в четыре раза) сниженной. После добавления капли физиологического раствора для смазки на границе силикон–стекло деформация в слое оказывается уже близкой к однородной (рис. 15г). Для количественных оценок упругого напряжения в слое и соответственно корректности определения модуля биоткани такой контроль эффектов прилипания очень важен.

Кроме того, мягкий калибровочный слой, помещаемый между тканью и сжимающей жёсткой поверхностью, играет и другую важную роль, сглаживая возможные неоднородности напряжений и деформаций на границе раздела ткань–стекло для неидеально плоской поверхности ткани. Даже для незначительной, казалось бы, высоты неровностей (несколько десятков микромет-

ров) их проявления могут оказаться неожиданно сильными. Ткань на начальных этапах нагружения начинает деформироваться сначала в областях выпуклостей, а в областях даже незначительных впадин аксиальная деформация может не только демонстрировать пониженный уровень, но и даже менять знак из-за тенденции мягких биотканей (с близким к значению 0,5 коэффициентом Пуассона) сохранять свой объём при изменении формы, что может приводить к грубым ошибкам в оценках упругого модуля ткани (см. реальные примеры в [122]). Использование мягких калибровочных слоёв исключает подобные артефактные проявления.

Далее, для использования в качестве оптических датчиков упругого напряжения критически важным свойством калибровочных силиконовых слоёв является их высокая линейность, которая была проверена экспериментально в серии исследований [121, 123, 124]. Факт линейности слоёв подтверждён в прямых измерениях с датчиком силы, показавших, что отношение инкрементов напряжения и деформации (т.е. модуль Юнга $E = \Delta\sigma/\Delta\epsilon$) остаётся постоянным в широком диапазоне деформаций (несколько десятков процентов). Кроме того, продемонстрировать сам факт высокой линейности можно и в своего рода самокалибровочном тесте, наблюдая в сжимаемой сэндвич-структуре из двух силиконовых слоёв с сильно различающимися модулями постепенное возрастание накопленных деформаций, получаемых суммированием малых межкадровых деформаций для записываемой в ходе деформирования ткани последовательности ОКТ-сканов. Рисунок 16а демонстрирует, что между такими накопленными деформациями двух контрастных по жёсткости образцов силикона до уровня порядка нескольких десятков процентов сохраняется линейная пропорциональность. Поэтому накопленную деформацию в силиконе можно с хорошей точностью считать пропорциональной упругому напряжению.

Для сравнения на рис. 16б показана аналогичная зависимость между деформацией силикона (пересчитанной в напряжение) и деформацией используемой в качестве второго материала биоткани (удалённая опухоль молочной железы) [121]. Как видно, для опухоли уже при деформации $\sim 2\%$ зависимость напряжение–деформация является сильно нелинейной, так что её текущий модуль Юнга меняется более чем в три раза. Получаемые развитым методом К-ОКЭ нелинейные зависимости хорошо согласуются с известными результатами, ранее

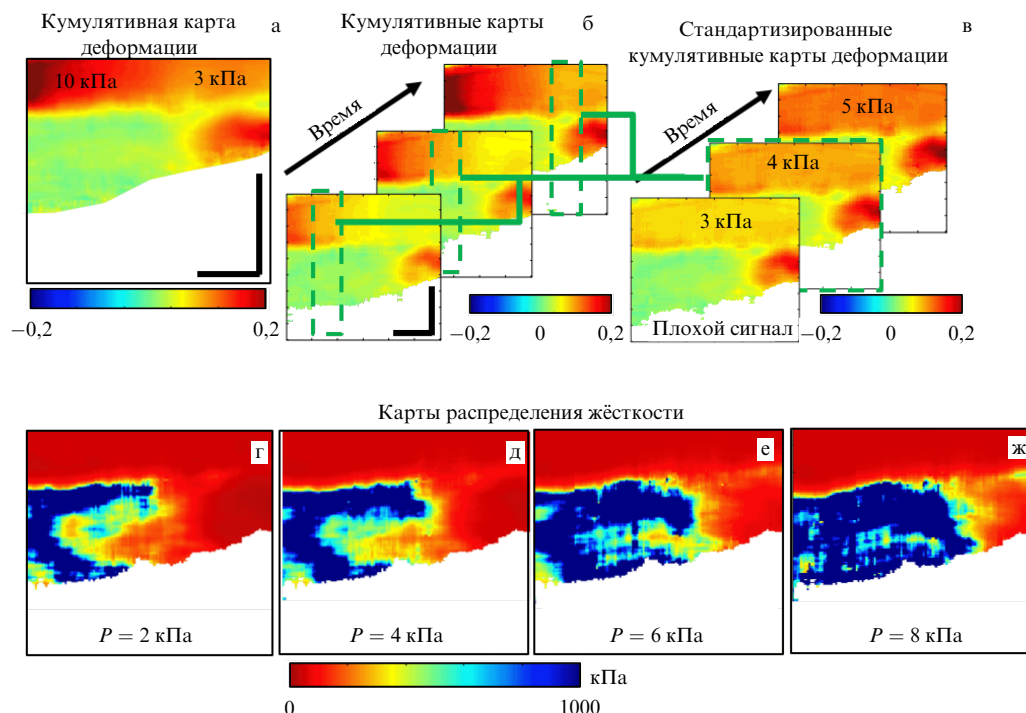


Рис. 17. (а) Пример формирования пространственно неоднородного распределения кумулятивной деформации и соответственно неоднородного распределения давления в калибровочном слое силикона, через который производится нагружение исследуемого образца ткани рака молочной железы, характеризуемого как неровностью поверхности, так и неоднородностью упругих свойств в его объеме. (б) Схематическое изображение последовательности записанных исходных двумерных В-сканов накопленной деформации, из которых выбираются вертикальные А-сканы, соответствующие выбранному одинаковому уровню давления. (в) Примеры синтезированных "стандартизированных" сканов накопленной деформации, для которых по всей площади обеспечены выбранные заранее одинаковые величины давления. На основе таких синтезированных сканов с использованием формулы (11) может быть оценено текущее значение модуля Юнга для конкретной величины давления. (г–ж) Примеры получаемых таким способом карт распределения модуля Юнга для различных значений давления на ткань (указанных на рисунке). Как видно, результирующие распределения модуля оказываются существенно различающимися при изменении давления на несколько кПа. Размер масштабных отрезков по вертикали и горизонтали 0,5 мм. (Адаптированный рисунок из [124].)

найденными в ходе механических измерений свойств биотканей на нагружающих устройствах [125].

В связи с такой ярко выраженной нелинейностью для корректной интерпретации получаемых упругих характеристик ткани чрезвычайно важно контролировать, при каком уровне напряжения (давления) на ткань оценивается её модуль упругости, и принимать во внимание, что при вполне умеренных деформациях и давлениях текущий модуль Юнга $E = d\sigma/d\varepsilon$ может менять величину в несколько раз. Причём даже относительное утверждение о том, что у одной ткани модуль меньше/больше, чем у другой, может смениться противоположным. Дальнейшие исследования с использованием калибровочных слоёв также показали: даже в пределах одного ОКТ-скана шириной всего в несколько миллиметров оказываемое давление на исследуемую ткань может изменяться в несколько раз из-за целого ряда практически неконтролируемых факторов (неровностей поверхностей образцов и калибровочных силиконов, кривизны поверхности реальных образцов, а также их внутренней механической неоднородности). В связи с этим визуализируемое неоднородное поле деформаций может очень нетривиальным образом соотноситься с упругими свойствами нелинейной биоткани. Следовательно, для корректной интерпретации требуется выяснение условий, при которых проводится оценка модуля упругости в разных частях визуализируемой области, не говоря уже о сложности сравнения результатов различных экспериментов. Информация о прикладываемом к образцу ткани среднем давлении,

которую можно получить с помощью датчиков силы (обычно обсуждаемых в литературе в связи с такими измерениями), при этом совершенно недостаточно.

Таким образом, в развитом методе К-ОКЭ ключевую роль играет использование калибровочных силиконовых слоёв в качестве оптических датчиков именно локального давления на ткань в разных частях скана. Другой важнейшей особенностью разработанного метода К-ОКЭ является возможность получения пространственно разрешённых нелинейных зависимостей напряжение–деформация $\sigma(\varepsilon)$ (подобных зависимости, приведённой на рис. 16б для образца рака молочной железы).

Для получения таких нелинейных зависимостей требуется записывать серию ОКТ-сканов в процессе компрессии ткани и при каждой латеральной координате определять текущее давление на ткань по деформации калибровочного слоя и соответствующие пространственно разрешённые величины кумулятивной деформации самой ткани. Далее по найденным зависимостям $\sigma(\varepsilon)$ можно установить значение модуля Юнга для выбираемой (и таким образом "стандартизированной") величины давления. Модуль Юнга может определяться либо с использованием подходящей аналитической аппроксимации $\sigma(\varepsilon)$ и нахождением её производной $E = d\sigma/d\varepsilon$, либо аппроксимацией наклона касательной наклоном хорды экспериментальной кривой, $E \approx \Delta\sigma/\Delta\varepsilon$, вокруг выбранной "стандартизированной" величины давления. Описанные процедуры иллюстрируются на рис. 17а–в, а на рис. 17г–ж представлены примеры, как

в зависимости от выбранной величины стандартизированного давления меняется визуализируемое распределение модуля упругости для удалённого во время хирургической операции образца опухоли груди, содержащего переход от злокачественной опухоли к доброкачественной окружающей ткани с меньшими значениями модуля. Приведённые примеры показывают, насколько сильно может меняться кажущееся положение границы опухоли в зависимости от давления, и указывают на необходимость выработки точных количественных критериев для корректной интерпретации данных ОКЭ.

4.7. Количественная эластоспектроскопия на основе компрессионной оптической когерентной эластографии для оптической биопсии и определения чистой границы резекции опухолей

Ввиду ограниченных размеров области ОКТ-визуализации, аналогично уже обсуждавшимся в разделе 3 примерам применения ОКТ-ангиографии [58, 59], небольшие по размерам модельные опухоли, обычно прививаемые на уши лабораторных мышей, являются идеальными объектами и для исследования методом К-ОКЭ. Модельные исследования такого рода активно проводятся в мире, в том числе в ПИМУ (в Научно-исследовательском институте экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий), где стали активно изучаться новые возможности, открываемые К-ОКЭ (в том числе совместно с обсуждавшимися в разделе 3 возможностями ОКТ-ангиографии). Одно из таких применений новых ОКТ-модальностей связано со сравнением эффективности разных методов терапии, например, с помощью химиопрепаратов с различными механизмами воздействия на раковые опухоли. Начиная с первых тестов на модельных опухолях [126] К-ОКЭ продемонстрировала обнадеживающие прежде всего качественные результаты, показав, что в ткани опухолей, имевших пространственно однородное распределение весьма высокого значения модуля Юнга (несколько сотен кПа), постепенно по мере действия терапии и гибели опухолевых клеток развиваются зоны пониженной жёсткости, вплоть до некроза всей опухоли. Такая качественная визуализация, выполнявшаяся *in vivo*, уже оказалась очень полезной.

В развитие этих результатов в работе [127] было проведено прицельное сопоставление предварительно полученных *in vivo* ОКЭ-изображений и совпадающих по положению гистологических срезов опухолей. В результате такого сопоставления для четырёх основных выделяемых на гистологических изображениях компонентов в ткани опухолей (жизнеспособных раковых клеток, дистрофичных раковых клеток, зон отёка и некроза, см. ряд изображений на рис. 18а) были определены характерные диапазоны жёсткости, соответствующие каждому из компонентов. Установлено, что эти диапазоны довольно хорошо разделяются, формируя слабо перекрывающиеся пики, которые естественно называть спектром жёсткости ввиду их сходства со спектрами излучения молекул (см. рис. 18е, где площади пиков на гистограмме нормированы на единицу). После определения характерных диапазонов модуля Юнга исходные распределения модуля на К-ОКЭ-изображениях опухолей при выборе точек пересечения найденных распределений в качестве пороговых величин легко автоматизированно сегментируются на зоны, в которых жёсткость

ткани соответствует какому-либо из четырёх подтипов ткани опухоли.

Таким образом, для полученных *in vivo* ОКЭ-изображений опухолей стало возможным автоматически проводить их морфологическое сегментирование, ранее возможное лишь на основе гистологических препаратов (получаемых или инвазивно для биопсийных образцов в случае больших организмов, или после усыпления мелких животных в экспериментах). При этом трудоёмкое приготовление самих традиционных гистологических препаратов требует нескольких дней, а их интерпретация и сегментация выполняются вручную опытным гистопатологом.

Относительно приведённых на рис. 18 примеров сопоставления следует специально отметить, что совпадение не только топологии, но и собственно формы сегментированных зон при сопоставлении с гистологическими изображениями невозможно, так как в ходе ОКЭ-обследования ткань испытывает компрессию, значительно меняя свою форму (причём в разной степени для зон разной жёсткости), кроме того, в ходе многоэтапного приготовления гистологического препарата (при фиксации формалином, обезвоживании, парафинировании, окрашивании) её форма ещё сильнее изменяется. По этой причине для количественного сопоставления результатов морфологической сегментации двумя методами было выбрано сравнение относительных площадей каждого из выделяемых четырёх компонентов на ОКЭ-сканах и гистологических изображениях. Результаты, представляющие эволюцию таких площадей для группы мышей, подвергаемых химиотерапии (препарат — цисплатин), а также графики, демонстрирующие корреляцию площадей морфологических компонентов на основе гистологии и эластографических сканов, показаны на рис. 19 (см. подробности в [127]). Наблюдаемое совпадение площадей сегментируемых компонентов оказалось удивительно высоким, с коэффициентом корреляции около 0,95 и выше.

Таким образом, хотя ОКТ и не обеспечивает разрешения клеточной структуры (по которой гистолог судит о подтипе ткани), сами результаты автоматизированной ОКЭ-сегментации подтипов ткани демонстрируют очень хорошее согласие с традиционной гистологией, считающейся "золотым стандартом". При этом способность ОКЭ не просто выполнять бинарное различение ткани опухоли и нормальной ткани, но и осуществлять количественную дифференциацию сразу четырёх морфологических компонентов с точностью, сопоставимой с таковой в традиционной гистологии, причём проводимую *in vivo* и почти в реальном времени, является уникальной особенностью развитого ОКЭ-метода, недоступной ранее известным методам.

Ещё одной уникальной особенностью такой сегментации является возможность сочетания ОКЭ-обследования *in vivo* с ОКТ-ангиографией, что одновременно обеспечивает прижизненный мониторинг и морфологических, и функциональных изменений, происходящих в опухолях при их развитии и в ответе на терапию. Такая возможность была продемонстрирована в работе [128], где, в отличие от сравнения разных типов химиотерапии [127], сравнивалась реакция опухолей на химиотерапию и фотодинамическую терапию, для которых характерны совершенно разные временные масштабы реакции опухолей (соответственно, дни или же минуты и часы). Типы модельных опухолей в этих работах были совершенно

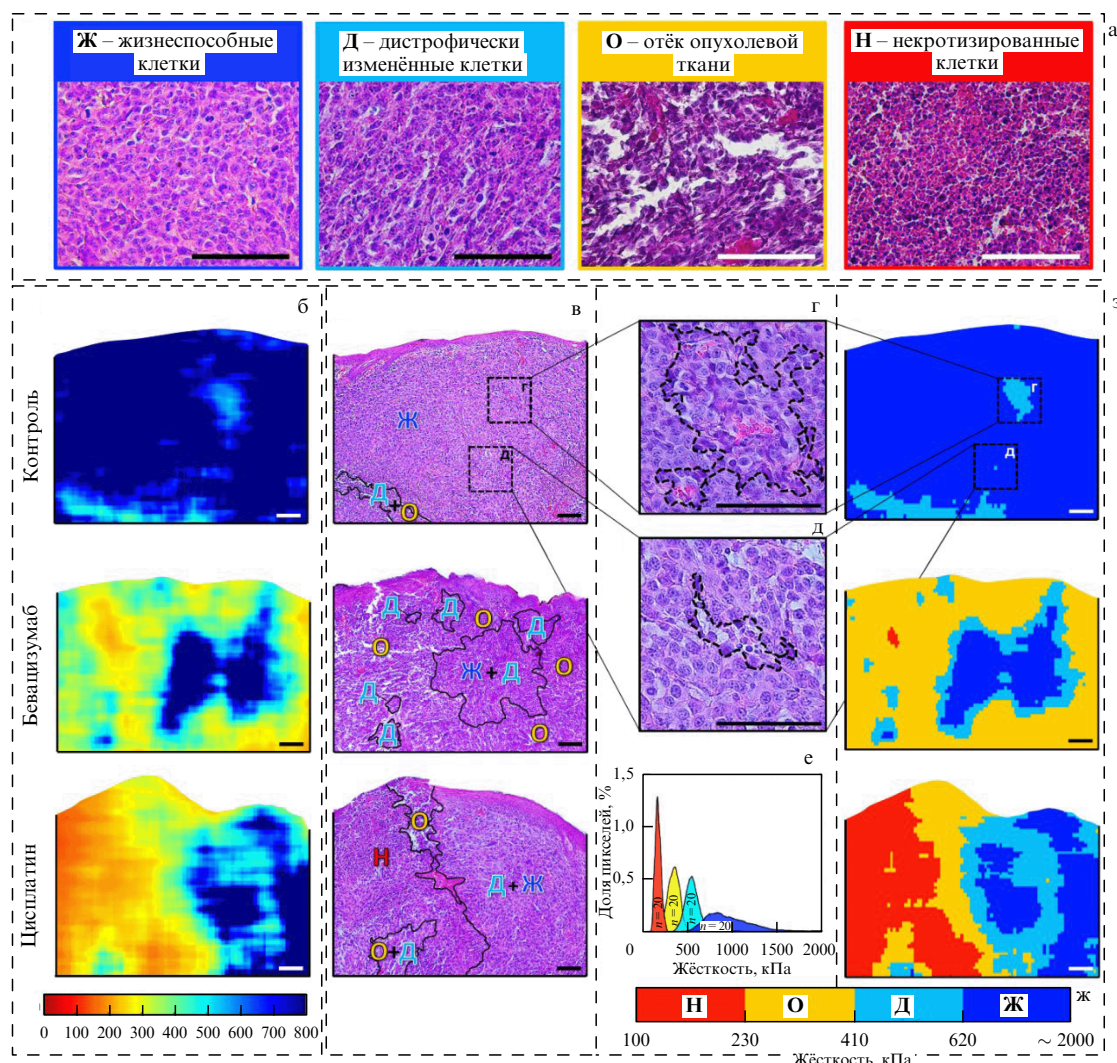


Рис. 18. Определение диапазонов абсолютных значений жёсткости морфологических структур опухоли. (а) Увеличенные гистологические изображения четырёх основных морфологических компонентов опухоли. Сопоставление карт жёсткости (б), полученных *in vivo* на 7-й день после начала терапии (для контрольной группы и групп, подвергавшихся лечению препаратами цисплатин и бевацизумаб), и соответствующих гистологических изображений (в); чёрные кривые отражают границы областей морфологических структур опухоли. (г, д) Увеличенные гистологические участки опухоли, демонстрирующие высокую чувствительность метода ОКЭ в обнаружении небольших скоплений клеток, выявление которых при гистологическом исследовании затруднительно. (е) Найденный "спектр жёсткости" для четырёх компонентов опухоли, в котором колоколообразные функции соответствуют усреднённым гистограммам значений жёсткости, с использованием 20 образцов для каждой морфологической структуры. (ж) Цветовая шкала и границы диапазонов жёсткости, используемые для автоматической сегментации карт жёсткости. (з) Сегментированные ОКЭ-изображения, полученные из карт жёсткости, показанных на рис. 1б. Размер масштабных отрезков на всех изображениях 0,1 мм. (Адаптированный рисунок из [127].)

разными (модель рака груди в [127] и колоректальный рак в [128]), но для обоих типов опухолей и сам К-ОКЭ метод, и даже характерные диапазоны жёсткости для сегментируемых морфологических подтипов ткани подтвердили свою универсальность.

Конечно, если говорить про перенос получаемых результатов на обследование пациентов, то следует отметить, что, например, ткани рака груди по сравнению с модельными опухолями являются значительно более гетерогенными, соответственно с существенно иными морфологическими компонентами и иными характерными диапазонами модуля Юнга. Кроме того, конечно, значимым ограничением является небольшая глубина визуализации в ОКТ, особенно в сравнении с таковой в УЗИ-эластографии. Тем не менее, как отмечалось, размеры ОКТ-изображений вполне сопоставимы с типичными размерами гистологических изображений. В этом отношении,

даже если не говорить про применения *in vivo* на пациентах, очень важным для клинической практики является вопрос о том, в какой степени ОКЭ-обследование по информативности и точности способно заменить традиционную гистологию, имея очень важное преимущество по скорости и способности обследовать свежесрезанные образцы тканей пациентов. Было бы очень важно такие результаты, сравнимые с данными постоперационной биопсии, получать непосредственно в ходе операции, что невозможно обеспечить методами традиционной гистологии. В связи с этим в последние годы начинают использоваться методы ускоренной гистологии на замороженных образцах. Однако даже такой ускоренный метод не всегда приемлем по скорости для интраоперационного применения, кроме того, его контрастность существенно хуже, чем в традиционной гистологии. Поэтому очень большой интерес представляет развитие альтерна-

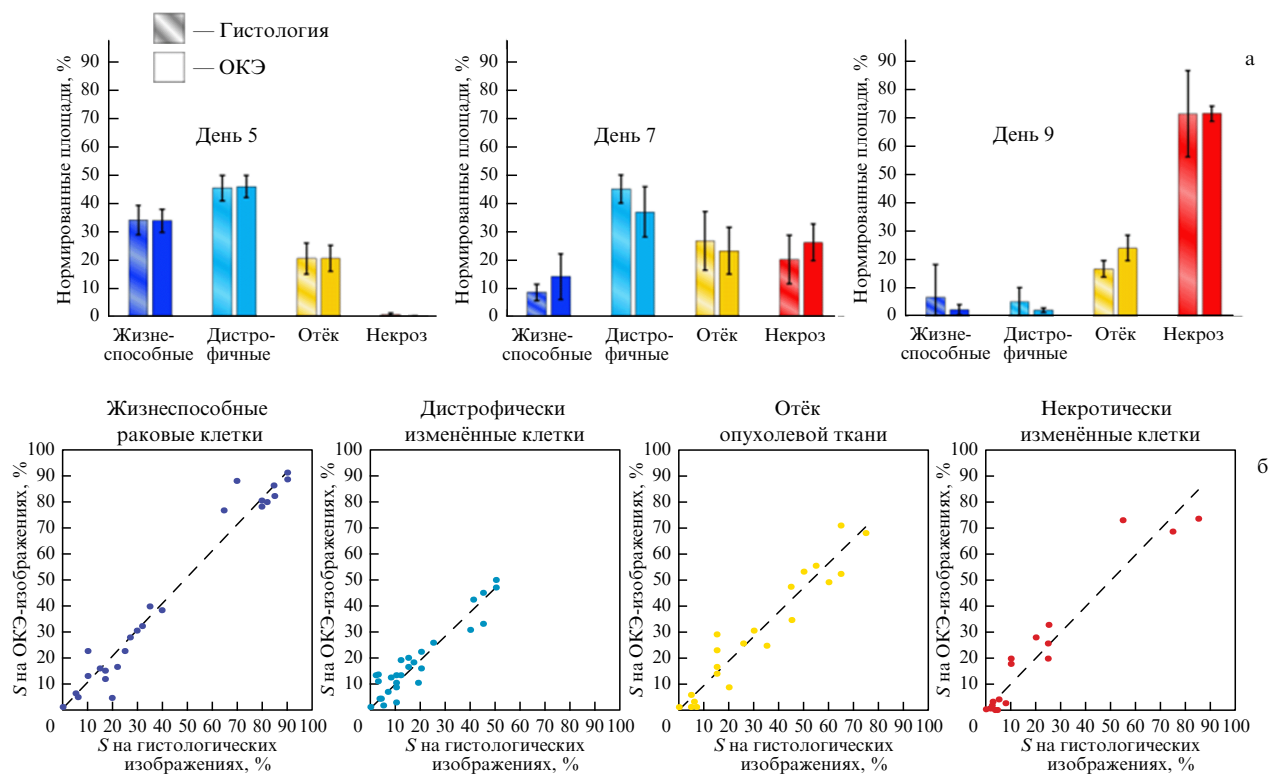


Рис. 19. (а) Столбчатые диаграммы для площадей (S) гистологических структур, нормированных на полные площади изображений, определённые квалифицированным гистопатологом по гистологическим изображениям, и автоматически сегментированных на ОКЭ-изображениях по найденному "спектру жёсткости". (б) Корреляционные зависимости между относительными площадями, найденными этими двумя методами, показавшие, что коэффициент корреляции для площадей всех четырёх морфологических компонентов лежит в диапазоне 0,94–0,98. (Адаптированный рисунок из [127].)

тивных методов, прежде всего на основе биофотоники, которые могли бы с точностью, сравнимой с таковой в гистологии, интраоперационно контролировать чистоту границы резекции опухоли, а также оценивать степень её злокачественности, как минимум надёжно различая злокачественные и ещё доброкачественные формы опухолей.

Именно в указанном направлении с помощью К-ОКЭ, помимо использования для лабораторных экспериментов, последние годы были получены очень перспективные результаты как в России, так и за рубежом, прежде всего в Университете Западной Австралии (UWA) в г. Перте, где также активно исследуются возможности К-ОКЭ для задач определения границы опухолей с целью перехода к интраоперационному применению этой новой технологии [122, 129–132]. Хотя исследования UWA тоже основываются на компрессионном принципе с дифференцированием опухоли и неопухолевой ткани по жёсткости, отличительной особенностью описанного выше ОКЭ-подхода является использование метода количественной эластоспектроскопии на основе К-ОКЭ со стандартизацией давления по полю обследуемой области, что особенно важно для достижения автоматизированной морфологической ОКЭ-сегментации при исследовании сильно нелинейных тканей рака груди.

По сравнению с обсуждавшимися выше искусственно прививаемыми опухолями с довольно простой морфологической структурой, ткани реальных опухолей молочной железы существенно более гетерогенны и по морфологической структуре, и по жёсткостным свойствам соответствующих компонентов. Под общим названием "рак молочной железы" в зависимости от используемой

классификации может подразумеваться пять-шесть подтипов злокачественных новообразований, сильно различающихся по степени агрессивности, методам лечения (часто требующим комбинировать терапевтические процедуры с хирургическим вмешательством) и по прогнозам результатов лечения. При хирургических вмешательствах во всём мире всё большее внимание уделяется органосохраняющим операциям, при которых должна удаляться только злокачественная ткань с минимально возможным отступом от границы опухоли. Тем не менее для исключения рецидивов после такой операции очень важной задачей является возможность обеспечения надёжного и выполнимого интраоперационного контроля чистоты границы резекции опухолей.

Для решения задачи контроля чистоты границы опухоли, а также выяснения возможностей использования различий жёсткостных свойств для выделения разных подтипов опухолей молочной железы пациентов, как и при исследовании модельных опухолей, было проведено детальное сопоставление упругих свойств, определяемых развитым К-ОКЭ-методом при обеспечении стандартизации давления на ткань, с результатами гистологических обследований тех же областей [133]. В ходе этих исследований были определены характерные диапазоны модуля Юнга для основных морфологических компонентов тканей молочной железы в области как опухолей, так и окружающих опухоль тканей в состоянии, близком к нормальному. В результате в окрестности ± 1 кПа вокруг стандартизированного давления 4 кПа были установлены характерные диапазоны жёсткости для следующих основных компонентов тканей: 1) норма

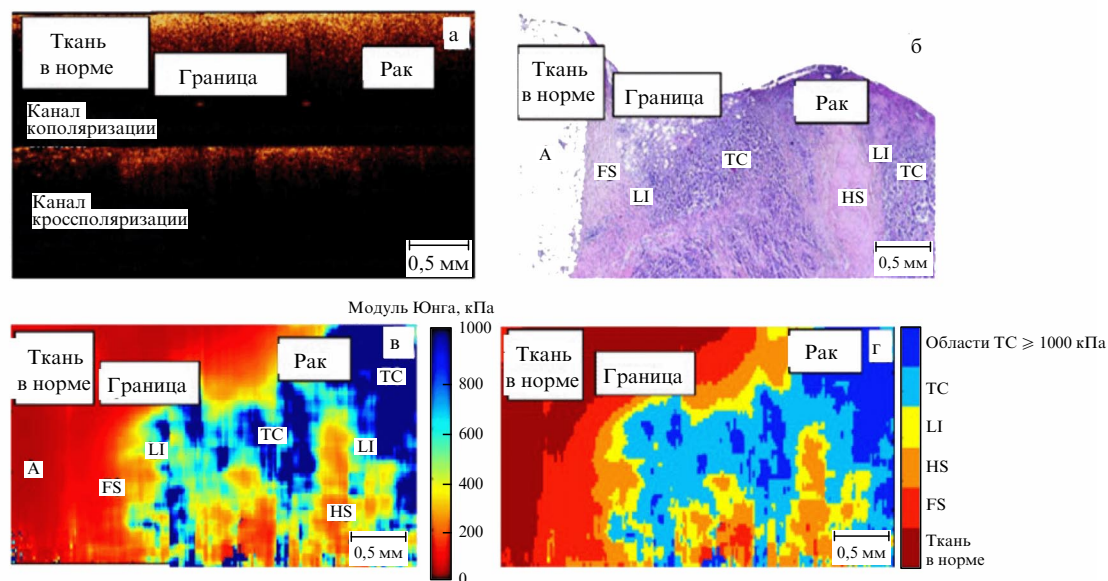


Рис. 20. Детальная визуализация границы опухоли для удалённого во время операции образца ткани рака с использованием автоматической сегментации ОКЭ-изображения по различиям модуля Юнга. (а) Исходные структурные изображения в двух поляризационных каналах (ко- и кроссполаризация), где компоненты ткани не имеют существенных различий по оптическим свойствам. (б) Гистологическое изображение, на котором выделены пять морфологических зон клеток: А (adipose and normal connective tissues) — жировая и нормальная соединительная ткани, FS (fibrous stroma) — фиброзная строма, LI (lymphocytic infiltrate) — лимфоцитарный инфильтрат, TC (tumor cells) — опухолевые клетки, HS (hyalinized stroma) — гиалинизированная строма. (в) Распределение модуля Юнга на ОКЭ-изображении. (г) Автоматически сегментированное ОКЭ-изображение на основе определённого "спектра упругости". Поскольку форма образца несколько изменялась из-за процедур приготовления гистологического препарата и механического нагружения при ОКЭ-обследовании, сравнение гистологических изображений и ОКЭ-изображений с буквальным совмещением видимых на них деталей размером менее 100 мкм в принципе невозможно. В то же время изображения на рис. б и г по топологии прекрасно совпадают, а высококонтрастная ОКЭ-визуализация границы опухоли выполняется за несколько минут без специальной подготовки ткани, в отличие от визуализации при трудоёмкой и времязатратной гистологии. (Адаптированный рисунок из работы [133].)

(адипоз + строма), 2) фиброз, 3) области лимфоцитарного инфильтрата, 4) области гиалиноза (развивающегося в раковых опухолях), 5) агломераты раковых клеток, для которых характерны обычно самые высокие значения и наиболее широкое распределение модуля Юнга. Как и в случае модельных опухолей (для которых спектр упругих свойств показан на рис. 18), распределения характерных значений модуля Юнга оказались слабо перекрывающимися. Последнее позволило и для образцов тканей рака молочной железы пациентов выполнять автоматическую сегментацию К-ОКЭ-изображений, обеспечивая очень чёткую дифференциацию областей, содержащих раковые клетки, и окружающих неопухолевых тканей.

Рисунок 20 представляет первый пример такого автоматического сегментирования К-ОКЭ-изображения из работы [133]. Кроме того, в [133] на основе прицельного сравнения с гистологией были исследованы и распределения жёсткостных свойств для неопухолевых тканей, доброкачественных новообразований типа фиброаденомы и очень гетерогенных злокачественных опухолей различных типов (в частности, внутрипротоковых неинвазивных и инвазивных злокачественных опухолей, долькового рака — в целом пяти молекулярных подтипов рака с различной степенью агрессивности). В работе [133] исследовано около 60 образцов различных типов, а к настоящему времени такие исследования проведены уже для нескольких сотен пациентов и образцов (ряд других примеров ОКЭ-исследования опухолей рака груди можно найти в [134–137]). Указанные исследования продемонстрировали, что, хотя по средним в пределах К-ОКЭ-изображения значениям упругого модуля различные

типы опухолей уверенно не различаются, они демонстрируют явные различия по спектрам упругости (фактически гистограммам распределения модуля Юнга на пикселизованных К-ОКЭ-изображениях). Кроме того, значительно более высокое разрешение К-ОКЭ, чем в традиционной УЗИ-эластографии, позволяет использовать и характерные различия пространственного распределения жёсткости для различных типов опухолей (такую возможность отмечают и другие авторы [131]).

В результате проведённого анализа были сформулированы критерии (включающие как оцениваемые величины модуля, так и особенности его пространственного распределения), позволяющие с весьма высокой точностью (95–98 %) не только различать нормальную ткань и опухоль, но и дифференцировать несколько молекулярных подтипов опухолей [138]. Показано, что результаты на основе К-ОКЭ существенно превосходят результаты традиционных подходов к анализу ОКЭ-изображений, даже с совместным использованием анализа текстуры обычных структурных и поляризационно-чувствительных изображений. Такого рода традиционные подходы продолжают активно исследоваться ведущими зарубежными группами в рамках решения более традиционных задач дифференцирования опухолевых и неопухолевых тканей [11]. Относительно возможности обнаруживать различия даже молекулярных подтипов опухолей на основе оценивания их механических свойств с помощью К-ОКЭ, не обладающей прямой чувствительностью к молекулярному составу тканей, в качестве аналогии можно отметить возможность количественного исследования липидного состава сыворотки крови методами механической (точнее — акустической) спектроско-

пии [139, 140]. Конечно, такая акустическая спектроскопия тоже требует предварительной калибровки с использованием стандартных (значительно более трудоёмких и времязатратных) методов биохимического анализа.

Помимо отмеченных выше применений, относящихся к визуализации тканей опухолей молочной железы [133–138], аналогичные возможности и определения границ, и оценивания степени агрессивности были также продемонстрированы для злокачественных новообразований (аденокарциномы) кишечника [141].

Активно продолжают дальнейшие исследования по диагностическому использованию возможностей К-ОКЭ-метода получать нелинейные кривые напряжение–деформация биотканей [136]. Последнее представляет большой интерес не только в связи с возможностью воспроизводимо оценивать текущий модуль Юнга нелинейных тканей при задаваемом уровне давления, но и с точки зрения использования самих нелинейных параметров для повышения чувствительности и специфичности методов диагностики на основе К-ОКЭ. В широком смысле здесь просматривается физическая аналогия с использованием нелинейных акустических параметров в задачах сейсмоакустической диагностики [142–144], причём в ряде случаев удаётся непосредственно привлечь аналогию между описанием нелинейно-упругих свойств трещиносодержащих горных пород и некоторых биотканей, характеризующихся наличием узких пор/расслоений в материале-матрице, в основном состоящем из тяжёлой и слоёв коллагена. Используя отмеченную аналогию с традиционно применяемыми моделями трещиноватых сред (см., например, [145]) по экспериментально наблюдаемым нелинейным зависимостям для коллагеновых тканей упруго-нелинейной роговицы глаза или хрящевых тканей, удаётся делать выводы о свойствах находящихся в ткани узких пор. Последние ещё не разрешаются на ОКТ-сканах, но их наличие подтверждается гистологическими изображениями [107, 112]. Однако и без опоры на модельные соображения, чисто эмпирическим образом прицельно сравнивая гистологические изображения опухолевых тканей и соответствующие им нелинейные кривые напряжение–деформация, полученные на основе К-ОКЭ-технологии, при совместном использовании линейных и нелинейных упругих параметров оказывается возможным с высокой избирательностью дифференцировать опухолевые ткани, причём не только сравнительно крупные агломераты раковых клеток, но и зоны их малых кластеров, вплоть до рассеянных одиночных клеток рака [146], а также оценивать статус лимфоузлов, в том числе их метастазирование [147].

5. Заключение

Способность К-ОКЭ выполнять экспресс-оценивание степени агрессивности опухолей и визуализировать их границы с точностью, сравнимой с точностью результатов "золотого стандарта" гистологии, за времена порядка нескольких минут пока не имеет аналогов. С точки зрения развития физических основ и чрезвычайно положительных результатов тестирования для решения клинических задач новая К-ОКЭ-модальность уже достигла уровня развития, когда становится возможным переход к её широкому интраоперационному использованию в клинике. Несомненно, новые возможности ОКЭ-модальности по количественной высокоразре-

шающей визуализации как деформаций, так и упругих свойств представляют большой интерес для биоподобных материалов, создаваемых методами тканевой инженерии или получаемых модифицированием исходных биотканей. В ряде задач ОКЭ может быть совмещена с другими ОКТ-модальностями, такими как обсуждавшаяся выше ОКТ-ангиография, поляризационно-чувствительная ОКТ и др. [12, 60, 138], развитие которых рассматривается как одно из важнейших направлений развития ОКТ на ближайшее десятилетие [2, 15].

Работа подготовлена при поддержке Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках программы "Научные центры мирового уровня" (Центр "Фотоника", соглашение № 075-15-2022-316). Автор благодарит А.А. Советского за помощь при подготовке иллюстраций.

Список литературы

- Huang D et al. *Science* **254** 1178 (1991)
- Leitgeb R et al. *J. Biomed. Opt.* **26** 100601 (2021)
- Геликонов В М и др. *Изв. вузов. Радиофизика* **60** 1002 (2017); Gelikonov V M et al. *Radiophys. Quantum Electron.* **60** 897 (2018)
- Schmitt J M, Xiang S H, Yung K M J. *Biomed. Opt.* **4** 95 (1999)
- Weatherbee A et al. *Opt. Lett.* **41** 2727 (2016)
- Ge G R, Rolland J P, Parker K J. *Biomed. Opt. Express* **12** 4179 (2021)
- Demidov V et al. *Biomed. Opt. Express* **12** 2952 (2021)
- Niemczyk M, Iskander D R. *Biomed. Opt. Express* **12** 6407 (2021)
- Moiseev A et al. *J. Biophoton.* **11** e201700072 (2018)
- Liu Y et al. *Biomed. Opt. Express* **12** 2647 (2021)
- Zhu D et al. *Biomed. Opt. Express* **12** 3021 (2021)
- Tuchin V V, Popp J, Zakharov V (Eds) *Multimodal Optical Diagnostics of Cancer* (Cham: Springer, 2020)
- Гладкова Н Д, Геликонов Г В, Киселева Е Б (Ред.) *Мультимодальная оптическая когерентная томография в клинической медицине* (М.: Физматлит, 2022)
- Parker K J, Doyley M M, Rubens D J. *Phys. Med. Biol.* **56** R1 (2011)
- Ormachea J, Parker K J. *Phys. Med. Biol.* **65** 24TR06 (2020)
- Routh H F. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **15** (6) 31 (1996)
- Ophir J et al. *Ultrasonic Imaging* **13** (2) 111 (1991)
- Schmitt J M. *Opt. Express* **3** (6) 199 (1998)
- de Carlo T E et al. *Int. J. Retina Vit.* **1** 5 (2015)
- Ikeda T et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **495** 332 (2018)
- Woolman M et al. *Sci. Rep.* **7** 468 (2017)
- Bachmann A H, Lietgeb R A, Lasser T. *Opt. Express* **14** 1487 (2006)
- Bachmann A H et al. *Opt. Express* **15** 9254 (2007)
- Zaitsev V Yu et al. *Laser Phys. Lett.* **11** 105601 (2014)
- Almasian M, van Leeuwen T G, Faber D J. *Sci. Rep.* **7** 14873 (2017)
- Matveyev A L et al. *Laser Phys. Lett.* **16** 085601 (2019)
- Matveyev A L et al. *Laser Phys. Lett.* **17** 115604 (2020)
- Matveyev A L et al. *Biomed. Opt. Express* **12** 7599 (2021)
- Zykov A A et al. *J. Biomed. Photon. Eng.* **7** (1) 010304 (2021)
- Зайцев В Ю и др. *Изв. вузов. Радиофизика* **57** (1) 59 (2014); Zaitsev V Yu et al. *Radiophys. Quantum Electron.* **57** 52 (2014)
- Турчин И В. *УФН* **186** 550 (2016); Turchin I V. *Phys. Usp.* **59** 487 (2016)
- Yu G et al. *Clinical Cancer Res.* **11** 3543 (2005)
- Zhang H F et al. *Opt. Express* **14** 9317 (2006)
- Leahy M J. *Microcirculation Imaging* (New York: Wiley-Blackwell, 2012)
- Dunn A K et al. *Biomed. Opt. Express* **7** 1861 (2011)
- Karlas A et al. *Photoacoustics* **14** 19 (2019)
- Subochev P et al. *Biomed. Opt. Express* **11** 1477 (2020)
- Куриков А А и др. *Квантовая электроника* **51** 383 (2021); Kurikov A A et al. *Quantum Electron.* **51** 383 (2021)
- Yang V X D et al. *Opt. Express* **11** 794 (2003)
- Зайцев В Ю и др. *Изв. вузов. Радиофизика* **57** 231 (2014); Zaitsev V Yu et al. *Radiophys. Quantum Electron.* **57** (2014)
- Leitgeb R A et al. *Opt. Express* **11** 3116 (2003)
- Wang R K, An L. *Opt. Express* **17** 8926 (2009)
- Srinivasan V J I et al. *Opt. Express* **18** 2477 (2010)
- Ren H et al. *SPIE Proc.* **4956** 225 (2003)
- Kurokawa K et al. *Opt. Express* **20** 22796 (2012)
- Wang R K et al. *Opt. Express* **15** 4083 (2007)
- An L, Wang R K. *Opt. Express* **16** 11438 (2008)
- van Soest G et al. *J. Biomed. Opt.* **15** 011105 (2010)
- Yousefi S, Qin J, Wang R K. *Biomed. Opt. Express* **4** 1214 (2013)
- Wang R K. *Opt. Lett.* **33** 1878 (2008)

51. Jonathan E, Enfield J, Leahy M J *J. Biophoton.* **4** 583 (2011)
52. Barton J K, Stromski S *Opt. Express* **13** 5234 (2005)
53. Mariampillai A et al. *Opt. Lett.* **33** 1530 (2008)
54. Mahmud M S et al. *J. Biomed. Opt.* **18** 050901 (2013)
55. Demidov V et al. *Biomed. Opt. Express* **10** 4207 (2019)
56. Matveev L A et al. *Opt. Lett.* **40** 1472 (2015)
57. Moiseev A et al. *J. Biophoton.* **11** e201700292 (2018)
58. Sirotkina M A et al. *Sci. Rep.* **7** 41506 (2017)
59. Sirotkina M A et al. *Sci. Rep.* **9** 6492 (2019)
60. Sirotkina M A et al. *Biomed. Opt. Express* **11** 1365 (2020)
61. Maslennikova A V et al. *Sci. Rep.* **7** 16505 (2017)
62. Gubarkova E V et al. *Sci. Rep.* **9** 18670 (2019)
63. Сапунцов Л Е, Митрофанова С И, Савченко Т В *Бюлл. экспериментальной биологии и медицины* **88** 740 (1979); Sapuntsov L E, Mitrofanova S I, Savchenko T V *Bull. Exp. Biol. Med.* **88** 1501 (1979)
64. Sarvazyan A P et al. *Ultrasound Med. Biol.* **24** 1419 (1998)
65. Bercoff J, Tanter M, Fink M *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Frequency Control* **51** 396 (2004)
66. Zvietcovich F, Larin K V *Prog. Biomed. Eng.* **4** 012007 (2022)
67. Zhu J et al. *Sci. Rep.* **6** 35499 (2016)
68. Викторов И А *Физические основы применения ультразвуковых волн Рэлея и Лэмба в технике* (М.: Наука, 1966); Пер. на англ. яз.: Viktorov I A *Rayleigh and Lamb Waves: Physical Theory and Applications* (New York: Plenum Press, 1967)
69. Zvietcovich F et al. *Biomed. Opt. Express* **10** 3699 (2019)
70. Kirby M A et al. *J. Biomed. Opt.* **22** 121720 (2017)
71. Zhang H et al. *Photonics* **8** 207 (2021)
72. Rippey J R et al. *IEEE Open J. Eng. Med. Biol.* **2** 179 (2021)
73. Han Z et al. *J. Biomed. Opt.* **20** 020501 (2015)
74. Zvietcovich F et al. *Nature Commun.* **10** 4895 (2019)
75. Snieder R, Wapenaar K *Phys. Today* **63** (9) 44 (2010)
76. Marmin A et al. *J. Biomed. Opt.* **26** 086006 (2021)
77. Larin K V, Sampson D D *Biomed. Opt. Express* **8** 1172 (2017)
78. Ландау Л Д, Лифшиц Е М *Теория упругости* (М.: Наука, 1987); Пер. на англ. яз.: Landau L D, Lifshitz E M *Theory of Elasticity* (Oxford: Pergamon Press, 1986)
79. Pan B et al. *Meas. Sci. Technol.* **20** 062001 (2009)
80. Rogowska J et al. *Heart* **90** 556 (2004)
81. Rogowska J et al. *British J. Radiology* **79** 707 (2006)
82. Fu J, Pierron F, Ruiz P J *Biomed. Opt.* **18** 121512 (2013)
83. Nahas A et al. *Biomed. Opt. Express* **4** 2138 (2013)
84. Zaitsev V Y et al. *J. Biomed. Opt.* **20** 075006 (2015)
85. Fu J et al. *Exp. Mech.* **56** 1203 (2016)
86. Kurokawa K et al. *Opt. Lett.* **40** 2153 (2015)
87. Li E et al. *Opt. Lett.* **44** 787 (2019)
88. Meng F et al. *Appl. Sci.* **9** 1349 (2019)
89. Kennedy B F et al. *Biomed. Opt. Express* **3** 1865 (2012)
90. Zaitsev V Y et al. *Proc. SPIE* **9887** 98871G (2016)
91. Müller H H et al. *Biomed. Opt. Express* **3** 1025 (2012)
92. Bai Y et al. *Opt. Express* **29** 25327 (2021)
93. Li J et al. *Biomed. Opt. Express* **13** 2224 (2022)
94. Zaitsev V Y et al. *J. Biophoton.* **9** 499 (2016)
95. Zaitsev V Y et al. *J. Biomed. Opt.* **21** 116005 (2016)
96. Matveyev A L et al. *Laser Phys. Lett.* **15** 065603 (2018)
97. Zaitsev V Y et al. *Photonics* **8** 527 (2021)
98. Kling S, Khodadadi H, Goksel O *Front. Bioeng. Biotechnol.* **7** 453 (2020)
99. Kling S J. *R. Soc. Interface* **17** 20190786 (2020)
100. Singh M et al. *Photonics* **8** 111 (2021)
101. Sobol' E N et al. *Laser Phys.* **16** 735 (2006)
102. Bolshunov A et al. *Acta Ophthalmologica* **89** s248 (2011)
103. Sobol' E N et al. *Laser Phys. Lett.* **4** 488 (2007)
104. Свистушкин В М и др. *Фарматека* **27** (5) 72 (2020)
105. Zaitsev V Y et al. *Laser Phys. Lett.* **13** 115603 (2016)
106. Zaitsev V Y et al. *J. Biophoton.* **10** 1450 (2017)
107. Zaitsev V Y et al. *J. Biophoton.* **12** e201800250 (2019)
108. Baum O I et al. *J. Biophoton.* **13** e201900199 (2020)
109. Баум О И и др. *Квантовая электроника* **50** 87 (2020); Baum O I et al. *Quantum Electron.* **50** 87 (2020)
110. Baum O I et al. *Laser Phys. Lett.* **16** 035603 (2019)
111. Alexandrovskaya Yu M et al. *Laser Phys. Lett.* **17** 085603 (2020)
112. Matveev L A et al. *SPIE Proc.* **11359** 113590G (2020)
113. Zaitsev V Y et al. *SPIE Proc.* **11242** 1124202 (2020)
114. Zaitsev V Y et al. *Laser Phys. Lett.* **16** 065601 (2019)
115. Lawman S et al. *Biomed. Opt. Express* **8** 5579 (2017)
116. Tuchin V V, Zhu D, Genina E A (Eds) *Handbook of Tissue Optical Clearing. New Prospects in Optical Imaging* (Boca Raton, FL: CRC Press, 2022) <https://doi.org/10.1201/9781003025252>
117. Genina E A et al. *J. Biomed. Photon. Eng.* **1** (1) 22 (2015)
118. Alexandrovskaya Y M et al., in *Handbook of Tissue Optical Clearing. New Prospects in Optical Imaging* (Eds V V Tuchin, D Zhu, E A Genina) (Boca Raton, FL: CRC Press, 2022) p. 185
119. Alexandrovskaya Y et al. *Materials* **15** 904 (2022)
120. Kennedy K M et al. *Sci. Rep.* **5** 15538 (2015)
121. Zaitsev V Y et al. *J. Innovative Opt. Health Sci.* **10** 1742006 (2017)
122. Zaitsev V Y et al. *J. Biophoton.* **14** e202000257 (2021)
123. Sovetsky A A et al. *Laser Phys. Lett.* **15** 085602 (2018)
124. Sovetsky A A et al. *Laser Phys. Lett.* **17** 065601 (2020)
125. Krouskop T A et al. *Ultrasonic Imaging* **20** (4) 260 (1998)
126. Плеханов А А и др. *Современные технологии в медицине* **10** (3) 43 (2018)
127. Plekhanov A A et al. *Sci. Rep.* **10** 11781 (2020)
128. Sirotkina M A et al. *Biomed. Opt. Express* **11** 1365 (2020)
129. Kennedy B F et al. *Cancer Res.* **75** 3236 (2015)
130. Allen W M et al. *Biomed. Opt. Express* **7** 4139 (2016)
131. Chin L et al. *J. Biophotonics* **10** 690 (2017)
132. Kennedy K M et al. *Cancer Res.* **80** 1773 (2020)
133. Gubarkova E V et al. *Biomed. Opt. Express* **10** 2244 (2019)
134. Gubarkova E V et al. *Proc. SPIE* **11228** 112282F (2020)
135. Gubarkova E V et al. *Proc. SPIE* **11457** 1145709 (2020)
136. Sovetsky A A et al. *Proc. SPIE* **11359** 113590H (2020)
137. Gubarkova E V et al. *Proc. SPIE* **11952** 119520C (2022)
138. Gubarkova E V et al. *Diagnostics* **10** 994 (2020)
139. Гурбатов С Н и др. *Акустический журнал*. **55** 496 (2009); Gurbatov S N et al. *Acoust. Phys.* **55** 510 (2009)
140. Клемин В А и др. *Изв. РАН. Сер. физ.* **82** 607 (2018); Klemin V A et al. *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.* **82** 536 (2018)
141. Plekhanov A A et al. *SPIE Proc.* **11645** 11645X (2021)
142. Руденко О В *УФН* **176** 77 (2006); Rudenko O V *Phys. Usp.* **49** 69 (2006)
143. Зайцев В Ю, Назаров В Е, Таланов В И *УФН* **176** 97 (2006); Zaitsev V Yu, Nazarov V E, Talanov V I *Phys. Usp.* **49** 89 (2006)
144. Zaitsev V Y *MRS Bull.* **44** 350 (2019)
145. Morlier P *Rock Mech.* **3** 125 (1971)
146. Gubarkova E V et al. *Materials* **15** 3308 (2022)
147. Gubarkova E V et al. *Laser Phys. Lett.* **20** 065601 (2023)

Optical coherence tomography in elastography and angiography

V.Yu. Zaitsev

A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics, Russian Academy of Sciences,
ul. Ulyanova 46, 603950 Nizhny Novgorod, Russian Federation
E-mail: vyuzai@ipfran.ru

An overview of modalities that are new for biomedical diagnostics and that have emerged in recent years in optical coherence tomography (OCT) — optical coherence tomography angiography (OCTA) and optical coherence elastography (OCE) — is given. These modalities are extensions of OCT imaging technology, which is based on the principles of low-coherence interferometry and celebrated its 30th anniversary in 2021. The basic principles of OCTA and OCE are outlined, the appearance of which was largely stimulated by earlier similar functional extensions in medical ultrasound. A number of results are presented that illustrate previously inaccessible possibilities opened up by the new modalities for biomedical applications. The article is an extended version of the report presented at the Scientific Session of the Division of Physical Sciences of the Russian Academy of Sciences, held on December 13, 2021.

Keywords: optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, optical coherence elastography, compression elastography, biophotonics, optical biopsy

PACS numbers: 42.30.Ms, 42.30.Va, 42.30.Wb, 42.62.Be, 62.20.D–, 62.20.F–

Bibliography — 147 references

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **193** (8) 845–871 (2023)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2022.06.039207>

Received 11 April 2022, revised 14 June 2022

Physics – Uspekhi **66** (8) (2023)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2022.06.039207>