



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103289** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**G06Q 90/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2012 13981</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>07.12.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.09.2013</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: <b>13.05.2013, Бюл.№ 9</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2013, Бюл.№ 18</b></p> <p>(72) Винахідник(и): <b>Антонюк Ольга Петрівна (UA), Дуболазов Олександр Володимирович (UA), Бойчук Тарас Миколайович (UA), Ушенко Олександр Григорович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,</b> пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</p>	<p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Основи поляриметрії. Вектор-параметрична діагностика патологічного стану біологічних тканин людини / Ушенко О.Г., Бойчук Т.М., Пересулько О.П., Унгуран В.П. - Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2010. - 576 с. (реферат) J.F. de Boer, T.E. Milner, J.S. Nelson Determination of the depth-resolved Stokes parameters of light backscattered from turbid media by use of polarization-sensitive optical coherence tomography. Opt. Lett. - 1999. - Vol. 24. - P. 300-302. Optical coherence tomography / A.F. Fercher//J. Biomed. Opt. 1996. - Vol. 1. P. 157-173. Alex Vitkin, Nirmalya Ghosh, and Michael F. G. Wood Diagnostic photomedicine: probing biological tissues with polarized light. Biomedical Optics &amp; Medical Imaging. [он-лайн], серпень 2008 [знайдено 2013-07-25]. Знайдено в Інтернет: &lt;URL: <a href="https://spie.org/documents/Newsroom/Imported/1238/1238_4442_0_2008-08-23.pdf">https://spie.org/documents/Newsroom/Imported/1238/1238_4442_0_2008-08-23.pdf</a> Ушенко Ю.А., Томка Ю.Я., Дуболазов А.В., Теленьга О.Ю. Диагностика изменений оптической анизотропии биологических тканей с использованием матрицы Мюллера. Квант. электрон. (Россия). 2011. 41, N 3, с. 273-277. Oleg V. Angelsky et al. The Interconnection between the Coordinate Distribution of Mueller-Matrixes Images Characteristic Values of Biological Liquid Crystals Net and the Pathological Changes of Human Tissues. Advances in Optical Technologies, 2010, Volume 2010 (2010), Article ID 130659, p.10. [он-лайн], 2010 [знайдено 2013-07-25]. Знайдено в Інтернет: &lt;URL:<a href="http://www.hindawi.com/journals/aot/2010/130659/">http://www.hindawi.com/journals/aot/2010/130659/</a> G. Ushenko et al. Evolution of Statistic Moments of 2D-Distributions of Biological Liquid Crystal Net Mueller Matrix Elements in the Process of Their Birefringent Structure Changes. Advances in Optical Technologies, Volume 2010 (2010), Article ID 423145, P.1-8. [он-лайн], 2010 [знайдено 2013-07-25]. Знайдено в Інтернет: &lt;URL:<a href="http://www.hindawi.com/journals/aot/2010/423145/">http://www.hindawi.com/journals/aot/2010/423145/</a> Пересулько А.П. Лазерная дифференциальная диагностика гладкомышечных опухолей матки. Клиническая та экспериментальная патология. - 2012. - Т.1. - № 1 (39). - С.125-128. Антонюк О.П. та співав. Використання лазерної поляриметрії для аналізу структури біологічних тканин. Клиническая та экспериментальная патология. - 2013. - Т.12. - № 1 (43) - С.21-26. Ушенко О.Г. Лазерная поляриметрия светлорассеяющих объектов в среде: Автореф. дис... д-ра физ.-мат. наук: 01.04.05 / О.Г. Ушенко ; Чернів. нац. ун-т ім. Ю.Федьковича. - Чернівці. - 2001. - 36 с.</p>
---	--

## (54) СПОСІБ МЮЛЛЕР-МАТРИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН

### (57) Реферат:

Винахід належить до способу Мюллер-матричної діагностики біологічних тканин шляхом проведення лазерної поляриметрії, причому як біологічну тканину вивчають преатретичний сегмент та ділянку атрезії стравоходу новонароджених та диференціюють лазерні поляриметричні зображення і, коли елементи Мюллера 3-го і 4-го порядків в преатретичному сегменті та в ділянці атрезії збільшуються у 3,34 і 6,44 та в 1,75 і 3,23 рази відповідно, діагностують патологічні зміни в біологічній тканині.

UA 103289 C2

Винахід належить до медицини, а саме анатомії та ембріології людини й може бути використаний при оцінці параметрів лазерних поляриметричних зображень макроструктури шлунково-кишкового тракту в нормі та патології.

Відомо, що застосування лазерів, які мають малу кутову розбіжність, високу спектральну густину, керовану поляризацією випромінювання, дозволило суттєво спростити вимірювання і підвищити їх надійність, розширивши тим самим сферу застосування методу в морфології, імунології, вірусології та гематології. Знання макроструктури біологічних об'єктів дає можливість ранньої діагностики деяких захворювань, пов'язаних з патологією. Серед різнопланових напрямків оптичної діагностики структури фазово-неоднорідних шарів значний розвиток отримала Мюллер-матрична поляриметрия оптичної анізотропії біологічних тканин людини. Запропонований спосіб спрямований на розробку методу Мюллер-матричної діагностики оптико-анізотропної структури біологічних тканин людини з метою визначення статистичних і фрактальних критеріїв трансформації, обумовленої патологічними змінами організму людини. (Основи поляриметрії. Вектор-параметрична діагностика патологічного стану біологічних тканин людини / Ушенко О.Г., Бойчук Т.М., Пересушко О.П., Унгурян В.П. - Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2010. - 576 с).

Аналогом способу є дослідження A.F. Fercher (Optical coherence tomography / A.F. Fercher//J. Biomed. Opt. 1996. - Vol. 1. P. 157-173), який використовує низькокогерентну інтерферометрію для отримання внутрішніх зображень (координатних розподілів інтенсивності) біологічних тканин на глибині до 2 мм з мікронною роздільною здатністю.

Недоліком способу-аналога є те, що метод не забезпечує високу статистичну однорідність про стан поляризації зображень розподілу азимутів і еліптичностей поляризації.

Прототипом способу є дослідження J.F. de Boer (Determination of the depth-resolved Stokes parameters of light backscattered from turbid media by use of polarization-sensitive optical coherence tomography / J.F. de Boer, T.E. Milner, J.S. Nelson // Opt. Lett. - 1999. - Vol. 24. - P. 300-302), в якому використовується поляризаційно-чутлива оптична когерентна томографія, яка на відміну від звичайної оптичної когерентної томографії досліджується інформація, закладена в станах поляризації лазерного випромінювання для отримання додаткового контрастування зображень досліджуваного зразка. Методами поляризаційної оптики визначались параметри Стокса.

Недоліком прототипу є те, що не визначені статистичні моменти, елементи матриці Мюллера і фрактальні параметри архітектонічної структури поляризаційних лазерних зображень біологічних тканин.

Суть винаходу: диференціація лазерних поляриметричних зображень, визначення статистичних моментів і елементів матриці Мюллера 1-го - 4-го порядків та фрактальних логарифмічних залежностей Мюллер-матричних зображень

Ознаки винаходу: лазерні поляриметричні зображення, статистичні моменти, елементи матриці Мюллера, фрактальні розмірності.

Спільними ознаками прототипу та способу, що заявляється, є лазерні поляриметричні зображення.

Відмінність винаходу від прототипу наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняння корисної моделі та прототипу за ознаками

Ознаки	Винахід	Прототип
лазерні поляриметричні зображення	використовується	використовується
статистичні моменти	визначаються	не визначаються
елементи матриці Мюллера	визначаються	не визначаються
фрактальні розмірності	визначаються	не визначаються

Визначення термінів, які використовуються при описі винаходу: статистичні моменти, елементи розподілу матриці Мюллера, фрактальні розмірності.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється. Поляризаційні властивості таких біологічних об'єктів характеризуються матрицею Мюллера:

$$\{Z\}_u = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & Z_{22} & Z_{23} & Z_{24} \\ 0 & Z_{32} & Z_{33} & Z_{34} \\ 0 & Z_{42} & Z_{43} & Z_{44} \end{pmatrix} \quad Z_{ik}(\rho, \delta) = \begin{cases} Z_{22} = \cos^2 2\rho + \sin^2 2\rho \cos \delta, \\ Z_{23,32} = \cos 2\rho \sin 2\rho (1 - \cos \delta), \\ Z_{33} = \sin^2 2\rho + \cos^2 2\rho \cos \delta, \\ Z_{34,43} = \pm \cos 2\rho \sin \delta, \\ Z_{24,42} = \pm \sin 2\rho \sin \delta, \\ Z_{44} = \cos \delta. \end{cases},$$

де  $\rho$  - напрямок орієнтації оптичної осі,  $\delta = 2\pi/\lambda \Delta n d$  - величина лінійної фазової анізотропії - фазовий зсув, що вноситься між двома власними лінійно поляризованими хвилями, орієнтованими вздовж і перпендикулярно оптичній осі,  $\lambda$  - довжина хвилі,  $d$  - геометричний шлях,  $\Delta n$  - показник двопроменизаломлення речовини.

Класифікація координатних розподілів проводилася у відповідності з наступними критеріями:

$Z_{ik}(x, y)$  - фрактальні або самоподібні, за умови  $\eta = \text{const}$  (кути нахилу) в межах двох-трьох декад зміни геометричних розмірів  $d$ ;

$Z_{ik}(x, y)$  - мультифрактальні, за умови наявності декількох постійних кутів нахил  $\eta = \text{const}$ ;

$Z_{ik}(x, y)$  - статистичні або випадкові, за умови  $\eta \neq \text{const}$  у всьому інтервалі зміни  $d$ .

Фрактальний аналіз розподілів здійснюється шляхом знаходження логарифмічних залежностей  $\log J(Z_{ik}) - \log d^{-1}$  - спектрів потужності  $J(Z_{ik})$ :

$$J(Z_{ik}) = \int_{-\infty}^{+\infty} Z_{ik} \cos 2\pi v \cdot dv$$

Залежності  $\log J(Z_{ik}) - \log d^{-1}$  апроксимувались методом найменших квадратів в криві  $\Phi(\eta)$  для прямих ділянок, яких визначалися кути нахилу і відповідна їм фрактальна розмірність  $D = 3 - \tan \eta$ .

Статистичні моменти 1-го - 4-го порядків, які характеризують розподіли, розраховується з співвідношень:

$$M_1 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m |Z_{ik}|, \quad M_2 = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Z_{ik}^2}, \quad M_3 = \frac{1}{M_2^3} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Z_{ik}^3, \quad M_4 = \frac{1}{M_2^4} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m Z_{ik}^4.$$

Спосіб здійснювався наступним чином. На фіг. 1 показана оптична схема поляриметра для вимірювання координатних розподілів елементів матриці Мюллера або Мюллер-матричних зображень.

Позначення: 1 - He-Ne - лазер, 2 - коліматор; 3 - стаціонарна четверть хвильова пластинка 4 - поляризатор, 5 і 8 - механічно рухомі чвертьхвильові пластинки, 6 - об'єкт дослідження, 7 - мікрооб'єкти; 9 - аналізатор, 10 - CCD-камера; 11 - персональний комп'ютер.

Розрахунок елементів матриці Мюллера досліджуваних зразків проводився у відповідності з наступним алгоритмом:

$$\begin{cases} S_1 = I_0 + I_{90} & S_2 = I_0 - I_{90} & S_3 = I_{45} - I_{135} & S_4 = I_{\otimes} - I_{\oplus} \\ Z_{i1} = 0,5[S_i^{(1)} + S_i^{(2)}], & Z_{i2} = 0,5[S_i^{(1)} - S_i^{(2)}], & Z_{i3} = S_i^{(3)} - M_{i1}, & Z_{i4} = S_i^{(4)} - M_{i1}, \end{cases} \quad i = 1, 2, 3, 4.$$

Позначення:

$I_0$  - інтенсивність лазерного випромінювання, яке пройшло крізь співвісні аналізатор та поляризатор ( $0^\circ$ );

$I_{90}$  - інтенсивність лазерного випромінювання, яке пройшло крізь схрещені аналізатор та поляризатор ( $90^\circ$ );

$I_{45}$  - інтенсивність лазерного випромінювання, яке пройшло крізь аналізатор та поляризатор, які повернуті на кут  $45^\circ$  один відносно одного;

$I_{135}$  - інтенсивність лазерного випромінювання, яке пройшло крізь аналізатор та поляризатор, які повернуті на кут  $135^\circ$  один відносно одного;

$I_{\otimes}$  - інтенсивність лазерного випромінювання з "правою" циркуляцією;

$I_{\oplus}$  - інтенсивність лазерного випромінювання з "лівою" циркуляцією;

$S_1 : S_2 : S_3 : S_4$  - 1-й, 2-й, 3-й та 4-й параметри вектора Стокса;

$Z_{ik}$  - елементи матриці Мюллера.

Предметом статистичного та фрактального аналізу були три типи Мюллер-матричних зображень  $Z_{ik}(m \times n)$  тканин стравоходу людини різного фізіологічного стану.

Перший тип - координатні розподіли діагональних елементів матриці Мюллера  $Z_{22,33}(m \times n)$ , що характеризують ступінь перетворення азимута поляризації лазерної хвилі колагеновими волокнами тканин, оптичні осі яких орієнтовані в двох взаємно перпендикулярних відповідно. У цьому сенсі такі матричні елементи називаємо "орієнтаційними".

Другий тип - координатні розподіли діагонального матричного елемента  $Z_{44}(m \times n)$ , величина якого визначається фазовими зрушеннями між ортогональними компонентами амплітуди лазерної хвилі, що виникають за рахунок двопроменезаломлення колагенових волокон тканин. У цьому сенсі даний елемент матриці Мюллера будемо називати "фазовим".

Третій тип - координатні розподіли недіагональних елементів матриці Мюллера  $Z_{23,34}(m \times n)$ , що характеризують механізми взаємних перетворень лінійної поляризації в еліптичну, і навпаки. Такі матричні елементи називаємо "орієнтаційно-фазовими".

Даний спосіб апробований на кафедрі оптики та спектроскопії Чернівецького національного університету ім. Юрія Федьковича, на кафедрі анатомії людини Буковинського державного медичного університету ім. М.Г. Турукевича впродовж 2012 р.

Приклад використання способу. За допомогою заморожуючого мікротома МЗ-2, за класичною методикою, виготовлялися гістологічні препарати товщиною  $20 \pm 2$  мкм для подальшої верифікації діагнозу. Для аналізу лазерних поляриметричних зображень вибрані зразки стравоходу в нормі та при атрезії у трупів новонароджених. Кількість препаратів 37.

На фіг. 2 наведені лазерні поляриметричні зображення стінки стравоходу в нормі та при атрезії (а - нормальна ділянка стравоходу, б - преатретичний сегмент, в та г - атрезія). З аналізу лазерних поляриметричних впливає, що зміни анатомічної будови стравоходу при атрезії локалізуються не тільки в ділянці атрезії, але й охоплюють суміжні сегменти стравоходу преатретичний (проксимальний). Ступінь змін будови стравоходу залежить також від ділянки, де локалізована атрезія. Дистрофічні зміни будови найбільше виражені в ділянці атрезії та преатретичному сегменті стравоходу. При атрезії стравоходу властивий краніокаудальний градієнт ступеня анатомічних змін, тобто чим вищий рівень ураження стравоходу, тим істотніше зміна анатомічної будови стравоходу. В ділянці атрезії спостерігаються такі дистрофічні зміни: множинні вогнища фіброзу та некрозу, розшарування оболонок кишки, десквамація епітелію слизової оболонки, розширення судин підслизової основи з множинними екстравазатами, вторинні явища запального характеру.

Результати досліджень. На фіг. 3 наведені координатний розподіл  $Z_{ik}(m \times n)$  - ліва колонка, статистичні гістограми  $h(Z_{ik}(m \times n))$  - центральна колонка і фрактальні логарифмічні залежності  $\log J(Z_{ik}) - \log d^{-1}$  - права колонка структури Мюллер-матричних зображень нормальної ділянки стінки стравоходу. На фіг. 4 наведені координатний розподіл  $Z_{ik}(m \times n)$  - ліва колонка, статистичні гістограми  $h(Z_{ik}(m \times n))$  - центральна колонка і фрактальні логарифмічні залежності  $\log J(Z_{ik}) - \log d^{-1}$  - права колонка структури Мюллер-матричних зображень з атрезією стінки стравоходу.

На табл. 2 та табл. 3 наведені статистичні моменти та елементи матриці Мюллера для стінок стравоходу в нормі та патології.

Таблиця 2

Статистичні моменти для нормальної та ділянок стінки стравоходу з атрезією новонароджених

Статистичні моменти	Норма	Атрезія
$M_1$	$0,49 \pm 0,06$	$0,31 \pm 0,04$
$M_2$	$0,04 \pm 0,007$	$0,11 \pm 0,014$
$M_3$	$-0,91 \pm 0,012$	$0,04 \pm 0,006$
$M_4$	$3,06 \pm 0,44$	$2,15 \pm 0,31$

Таблиця 3

Елементи матриці Мюллера  $Z_{ik}$  для нормальної та патологічної ділянок стравоходу новонароджених

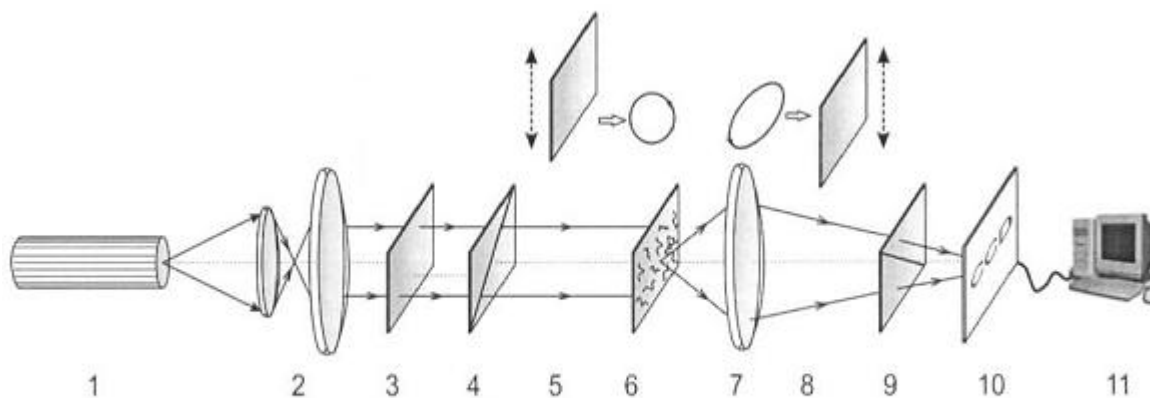
$Z_i$	Нормальна ділянка стравоходу	Преатретичний сегмент стравоходу	Ділянка атрезії стравоходу
$Z_1$	$0,63 \pm 0,077$	$0,56 \pm 0,065$	$0,54 \pm 0,055$
$Z_2$	$0,13 \pm 0,017$	$0,16 \pm 0,021$	$0,22 \pm 0,031$
$Z_3$	$0,34 \pm 0,042$	$1,15 \pm 0,23$	$2,19 \pm 0,37$
$Z_4$	$0,53 \pm 0,11$	$0,93 \pm 0,12$	$1,71 \pm 0,33$

Діагностично чутливими є елементи матриці Мюллера 3-го і 4-го порядків, які збільшуються в преатретичному сегменті та в ділянці атрезії стравоходу новонароджених у 3,34 і 6,44 та в 1,75 і 3,23 рази відповідно.

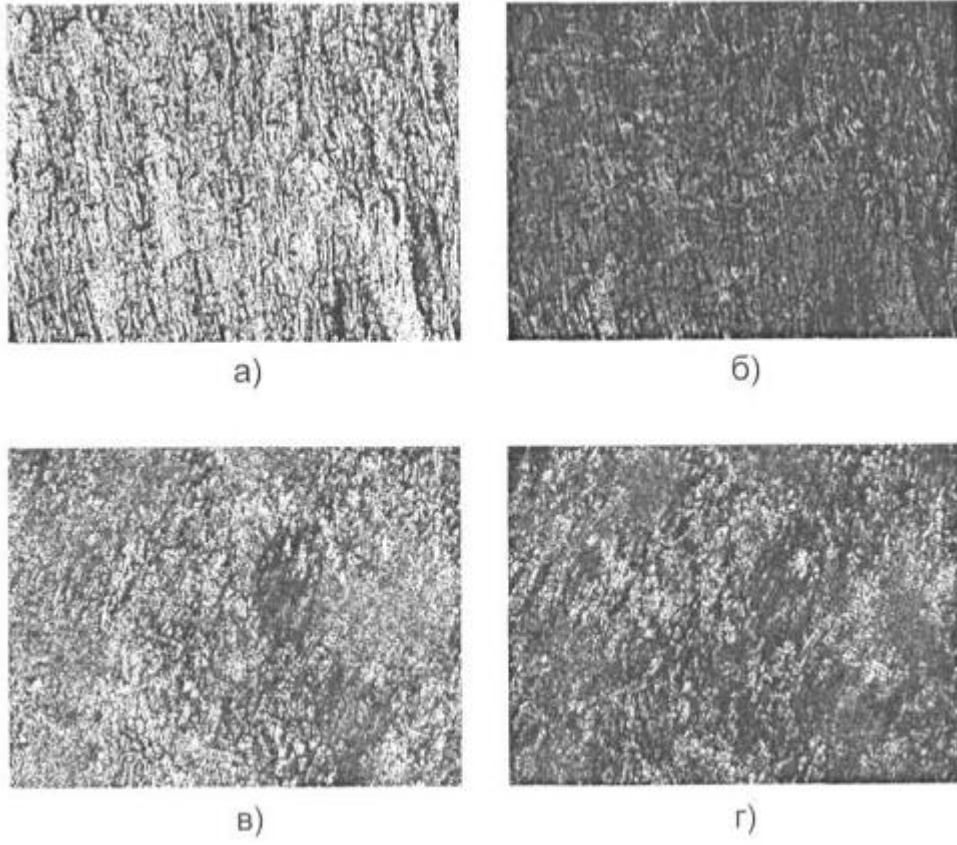
Технічний результат: запропонований спосіб дозволяє диференціювати лазерні поляриметричні зображення, встановлювати взаємозв'язки між статистичними моментами 1-го - 4-го порядків і фрактальними розмірностями, які характеризують координатні розподіли елементів матриці Мюллера.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб Мюллер-матричної діагностики біологічних тканин шляхом проведення лазерної поляриметрії, який **відрізняється** тим, що як біологічну тканину вивчають преатретичний сегмент та ділянку атрезії стравоходу новонароджених та диференціюють лазерні поляриметричні зображення і, коли елементи Мюллера 3-го і 4-го порядків в преатретичному сегменті та в ділянці атрезії збільшуються у 3,34 і 6,44 та в 1,75 і 3,23 рази відповідно, діагностують патологічні зміни в біологічній тканині.



Фиг. 1



Фиг. 2

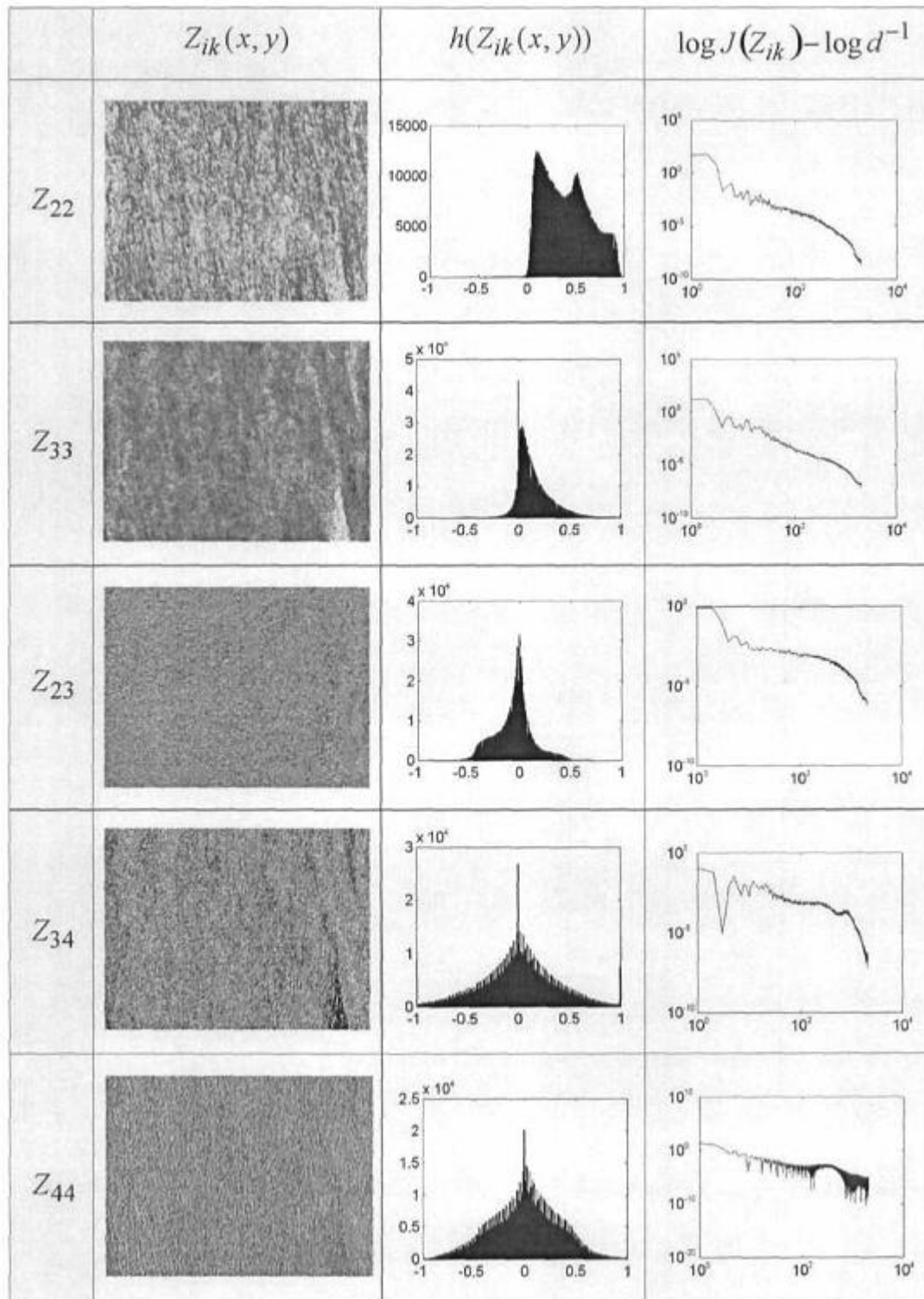


Fig. 3

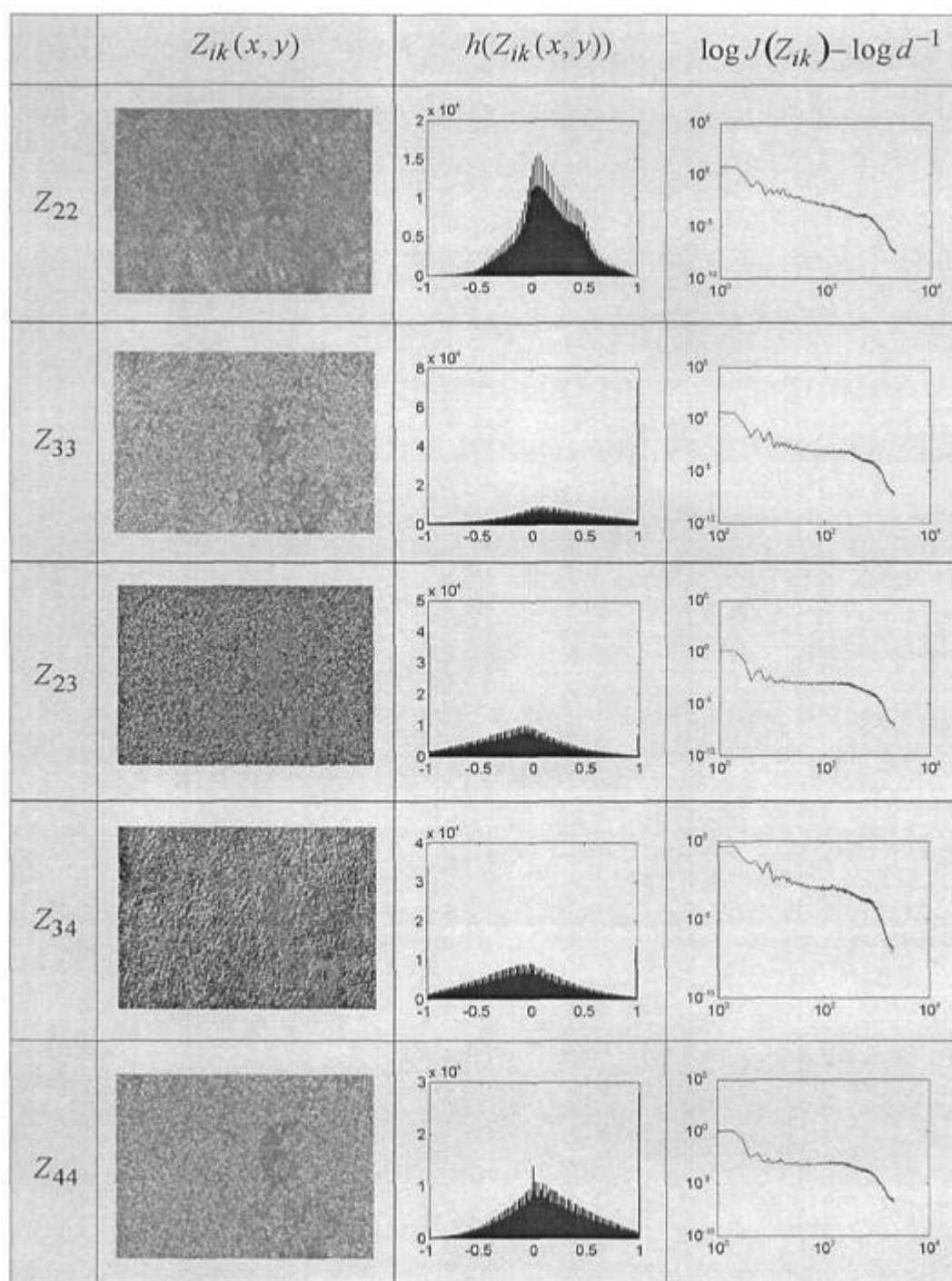


Fig. 4

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601