

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

---

Институт неразрушающего контроля  
Направление подготовки 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»  
Кафедра промышленной и медицинской электроники

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

Тема работы
Анализ биологических жидкостей методом корреляции цифровых спекл-изображений УДК 616.151.5-071

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1Д31	Блошкина Алена Игоревна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Губарев Ф.А.	к.ф-м.н.		

**КОНСУЛЬТАНТЫ:**

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Шулинина Ю.И.			

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Мезенцева И.Л.			

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Заведующий кафедрой	Губарев Ф.А.	к.ф-м.н.		

Томск – 2017 г.

## Запланированные результаты обучения по программе

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
P1	Применять глубокие специальные естественнонаучные, математические, социально-экономические и профессиональные знания в инновационной инженерной деятельности при разработке, производстве, исследовании, эксплуатации, обслуживании и ремонте современной биомедицинской и экологической техники	Требования ФГОС (ОК-2, ОПК-2), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P2	Ставить и решать инновационные задачи инженерного анализа и синтеза с использованием специальных знаний, современных аналитических методов и моделей	Требования ФГОС (ОПК-1, 3; ПК- 1 – 4), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P3	Выбирать и использовать необходимое оборудование, инструменты и технологии для ведения инновационной практической инженерной деятельности с учетом экономических, экологических, социальных и иных ограничений	Требования ФГОС (ОК-9, ПК-10, 14, 18), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.3, 5.2.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P4	Выполнять комплексные инженерные проекты по разработке высокоэффективной биомедицинской и экологической техники конкурентоспособной на мировом рынке	Требования ФГОС (ОК-2, 3; ПК-5 – 11, 14), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.3, 5.2.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P5	Проводить комплексные инженерные исследования, включая поиск необходимой информации, эксперимент, анализ и интерпретацию данных с применением глубоких специальных знаний и современных методов для достижения требуемых результатов в сложных и неопределенных условиях	Требования ФГОС (ОК-2, 3; ОПК-5, ПК-1 – 4), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.2, 5.2.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование в предметной сфере биотехнических систем и технологий, обеспечивать его высокую эффективность, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда, выполнять требования по защите окружающей среды	Требования ФГОС (ОПК-1, 2), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.5, 5.2.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
<i>Универсальные компетенции</i>		
P7	Использовать глубокие знания в области проектного менеджмента для ведения инновационной инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности	Требования ФГОС (ОПК-2; ПК-14, 15). Критерий 5 АИОР (п. 5.3.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P8	Владеть иностранным языком на уровне, позволяющем активно осуществлять коммуникации в профессиональной среде и в обществе, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности	Требования ФГОС (ОК-1), Критерий 5 АИОР (п. 5.3.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P9	Эффективно работать индивидуально и в качестве члена и руководителя команды, состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, с делением ответственности и полномочий при решении инновационных инженерных задач	Требования ФГОС (ОК-3, ОПК-3; ПК-3, 12, 13), Критерий 5 АИОР (п. 15.3.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P10	Демонстрировать личную ответственность, приверженность и готовность следовать профессиональной этике и нормам ведения инновационной инженерной деятельности	Критерий 5 АИОР (п. 5.3.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P11	Демонстрировать глубокие знание правовых социальных, экологических и культурных аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности	Критерий 5 АИОР (п. 5.3.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P12	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности	Требования ФГОС (ОК-2, 4; ОПК-4), Критерий 5 АИОР (п.5.3.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>

**Министерство образования и науки Российской Федерации**  
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
 высшего образования  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт неразрушающего контроля  
 Направление подготовки (специальность): Биотехнические системы и технологии  
 Кафедра промышленной и медицинской электроники

УТВЕРЖДАЮ  
 Зав. кафедрой Ф.А.Губарев

\_\_\_\_\_  
 (Подпись) (Дата)

**ЗАДАНИЕ**  
**на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

**Бакалаврской работы**

Студенту:

Группа	ФИО
1Д31	Блошкиной Алене Игоревне

Тема работы:

Анализ биологических жидкостей методом корреляции цифровых спекл-изображений	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№799/с от 09.02.2017

Срок сдачи студентом выполненной работы:

19.06.17

**ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:**

<p><b>Исходные данные к работе:</b>  <i>наименование объекта исследования или проектирования; режим работы</i></p>	<p>Объектом исследования является метод цифровой корреляции спекл-изображений. Данный метод можно использовать для анализа различных свойств биологических жидкостей, а также их изменений</p>
<p><b>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</b>  <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью достижений мировой науки техники в рассмотрении области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Аналитический обзор литературы с целью изучения известных методов оптической диагностики, а также изучение существующих методов определения свертывания крови.</li> <li>- Изучение метода корреляции цифровых спекл-изображений.</li> <li>- Выявление параметров для применения метода.</li> <li>- Применение метода для изучения процесса свертывания крови.</li> </ul>
<p><b>Перечень графического материала</b>  <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	

**Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы**

Раздел	Консультант

Раздел «Финансовый менеджмент»	Шулинина Юлия Игоревна
Раздел «Социальная ответственность»	Мезенцева Ирина Леонидовна
<b>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</b>	

<b>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</b>	09.01.2016
-------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

**Задание выдал руководитель:**

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Губарев Федор Александрович	к.ф-м.н.		

**Задание принял к исполнению студент:**

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1Д31	Блошкина Алена Игоревна		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>
1Д31	Блошкиной Алене Игоревне

<b>Институт</b>	<b>ИНК</b>	<b>Кафедра</b>	<b>ПМЭ</b>
<b>Уровень образования</b>	Бакалавриат	<b>Направление/специальность</b>	Биотехнические системы и технологии

<b>Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:</b>	
<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p>Объектом исследования является метод цифровой корреляции спекл-изображений. Данный метод можно использовать для анализа различных свойств биологических жидкостей, а также их изменений.</p>
<b>Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:</b>	
<b>1. Производственная безопасность</b>	<p>1.1. Анализ выявленных вредных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Повышенная загазованность воздуха;</li> <li>- Отклонение показателей микроклимата;</li> <li>- Лазерное излучение;</li> <li>- Химически активное вещество (РНП-плазма)</li> </ul> <p>1.2. Анализ выявленных опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Электробезопасность;</li> <li>- Пожароопасность .</li> </ul>
<b>2. Экологическая безопасность:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы);</li> <li>- Анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы);</li> <li>- Анализ воздействия объекта на литосферу (отходы).</li> </ul>
<b>3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Электрический ток</li> <li>- Пожароопасность</li> </ul>

<b>4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</b>	<p>- Специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</p> <p>- Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</p>
------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	
-------------------------------------------------------------	--

**Задание выдал консультант:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
Ассистент кафедры Экологии и безопасности жизнедеятельности	Мезенцева Ирина Леонидовна			

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
1Д31	Блошкина Алёна Игоревна		

## ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ»

Студенту:

Группа	ФИО
1Д31	Блошкиной Алене Игоревне

Институт	ИНК	Кафедра	ЭБЖ
<b>Уровень образования</b>	Бакалавриат	<b>Направление/специальность</b>	12.03.04 Биотехнические системы и технологии

### Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Оклад руководителя - 33800 руб. Оклад инженера - 17000 руб.  Оклад ассистента - 17000 руб.
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	Премииальный коэффициент руководителя 30%; Премииальный коэффициент инженера 20%; Доплаты и надбавки руководителя 30%; Доплаты и надбавки инженера 30%; Дополнительной заработной платы 12%; Накладные расходы 16%; Районный коэффициент 30%.
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды 27.1 %

### Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения</i>	-Анализ конкурентных технических решений -SWOT-анализ
2. <i>Планирование и формирование бюджета научных исследований</i>	Формирование плана и графика разработки:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- определение структуры работ;</li> <li>- определение трудоемкости работ;</li> <li>- разработка графика Гантта.</li> </ul> <p>Формирование бюджета затрат на научное исследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- материальные затраты;</li> <li>- затраты на специальное оборудование</li> <li>- заработная плата (основная и дополнительная);</li> <li>- отчисления на социальные цели;</li> <li>- накладные расходы.</li> </ul>
3. <i>Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i>	- Определение эффективности исследования
<b>Перечень графического:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оценочная карта конкурентных технических решений</li> <li>2. График Гантта</li> <li>3. Расчет бюджета затрат НИ</li> </ol>	

<b>Дата выдачи задания для раздела по линейному графику</b>	
-------------------------------------------------------------	--

**Задание выдал консультант:**

<b>Должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>Ученая степень, звание</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
Ассистент	Шулинина Ю.И.			

**Задание принял к исполнению студент:**

<b>Группа</b>	<b>ФИО</b>	<b>Подпись</b>	<b>Дата</b>
1Д31	Блошкина А.И.		



## **Реферат**

Выпускная квалификационная работа 76 с., 13 рис., 23 табл., 66 источников.

Ключевые слова: когерентное излучение, спекл, спекл - интерферометрия, оптические методы, свертывание крови, He-Ne лазер.

Объектом исследования является метод цифровой корреляции спекл-изображений.

Цель работы: применение метода цифровой корреляции спекл-изображений для анализа динамики прозрачности жидкой среды на примере процесса свертывания крови.

В процессе работы проводился литературный обзор существующих оптических методов, в частности методов, основанных на использовании когерентного излучения. Также проводился анализ методов определения времени свертывания крови. Метод был протестирован, затем были проделаны опытные исследования.

В результате исследования было доказано, что применение метода цифровой корреляции спекл-изображений для анализа динамики жидких сред, является возможным и успешным. Приведены зависимости, доказывающие это.

Область применения: медицина, хирургия, медицинская диагностика.

Экономическая эффективность/значимость работы: внедрение экономически выгодного метода для новых целей. Цифровая спекл-корреляция является развивающимся оптическим методом, который пока не широко используется в медицине, а значит, будет конкурентоспособен на рынке медицинской диагностики.

В будущем планируется разработка прибора для непрерывного мониторинга свертываемости крови во время операции.

## Оглавление

Введение.....	12
1 Использование лазерного излучения в диагностической медицине	
1.1 Флуоресцентная спектроскопия.....	13-14
1.2 Колебательная спектроскопия.....	15-16
1.3 Спектроскопия рассеяния и оптическая когерентная томография.....	17
1.4 Оптотермическая спектроскопия и томография.....	18-19
1.4.1 ОА метод.....	19
1.4.2 Метод ОТР.....	19
2 Свертывание крови	
2.1 Факторы свертывания.....	19
2.1.1 Фибриноген.....	19-20
2.1.2 Протромбин.....	20
2.1.3 Тканевый фактор.....	20
2.2 Биохимия свертывания крови.....	20-22
2.3 Свертывание крови: методы исследования и механизмы регуляции.....	22
2.4 Экспериментальные модели свертывания <i>in vivo</i> .....	22-23
2.5 Экспериментальные модели свертывания <i>in vitro</i> .....	24
2.6 Тесты времени свертывания.....	25-28
3 Спекл-интерферометрия.....	28-29
3.1 Динамика спеклов.....	29-30
3.2 Применение спекл-технологий.....	30-31
4 Финансовый менеджмент.....	32-48
5 Экспериментальная часть	
5.1 Описание обработки спекл изображений.....	32-34
5.2 Тестирование метода спекл-корреляции.....	34-38
5.3 Анализ протромбинового времени для РНП- плазмы.....	38-41
6 Социальная ответственность .....	41-52

Вывод.....	69
Список литературы.....	70-76

## Введение

Достаточно перспективным методом дистанционного управления и в тоже время неразрушающего контроля являются оптические методы и в частности методы, основанные на использовании когерентного излучения [1-6].

Одним из перспективных методов для измерения деформаций и микро перемещений является цифровая спекл корреляция [6-8]. Данный метод имеет большой потенциал в медицинской диагностике [7, 12-15, 20], а в настоящее время он широко применяется в неразрушающем контроле материалов [9-11].

Суть метода цифровой спекл- корреляции состоит в наблюдении за объектом, который освещается когерентным излучением ,одновременно записывая спекл картины, образовавшиеся светом, рассеянного от объекта и последующего их обработки методом корреляции цифровых изображений. В [15] показано, что когда оптическая система правильно настроена, перемещение объекта, по результатам наблюдений, в пропорциональной мере имеет поперечный сдвиг спекл структуры, в сравнение с образованной. Этот факт позволяет обнаружить перемещение, а также вибрации объекта. Перемещения объектов могут быть вызваны различными факторами, которые могут быть как желательным, так и нежелательным. Установив взаимосвязь между изменением в структуре сформированных спеклов и изменениями в управляемом процессе, можно реализовать полный контроль процесса путем осуществления надлежащего контроля действий (обратной связи). Ранее в работе [19] было проведено исследование, где объектом являлся звуковой динамик, на которые подавалась частота при различном напряжении. Также в работе [18] данный метод был протестирован, выявленные параметры используются в исследованиях, которые представлены в настоящей работе.

Спекл-изображение в процессе наблюдения за объектом меняет свою структуру, отображая изменения объекта. Данная особенность делает возможным исследование биологических жидкостей с помощью корреляционного анализа спекл-изображений. Хорошим примером может

служить кровь человека, поскольку процессы, происходящие в ней, чрезвычайно важны. С помощью методики, представленной в данной работе, возможно оценить временные характеристики свертывания крови. Если свертывание крови происходит слишком быстро или слишком медленно, это может свидетельствовать о наличии каких-либо заболеваний. Разработка быстрого и простого метода для данных измерений является актуальной задачей.

В работах [20,21] авторы предлагают экспериментальную установку для получения спекл-картин, в обоих экспериментах используют реальную человеческую кровь с неизвестным временем свертывания.

В настоящей работе мы используем контрольную плазму с известным протромбиновым временем. Сравниваем статические параметры спекл-изображений, полученные методом лазерной спекл корреляции, с известными характеристиками реагента. Далее проводим исследования, используя разные образцы крови.

## **1 Использование лазерного излучения в диагностической медицине**

В работах [48-50] и [51] проанализированы многочисленные методы спектрофотометрических исследований тканей с использованием временного, частотного и непрерывного методов.

Получить спектр отражения и флуоресценции кожи человека довольно просто, этот эксперимент был проведен много лет назад, но только в последние десятилетия были разработаны множество методик для *in vivo* диагностики и мониторинга каких-либо системных или кожных заболеваний [52, 49].

В работах [53, 49, 54] для неинвазивного исследования клеток и тканей человека были использованы флуоресцентные методики, основанные на микроскопии с использованием флуоресцентных маркеров. Данные методики применимы для медицинской диагностики патологий различных тканей, включая ткани глаза.

Спектроскопия комбинационного рассеяния является мощным инструментом в изучении динамики и структуры молекул. В последнее время этот метод стал широко использоваться для мониторинга и диагностики таких заболеваний как, катаракта, атеросклеротические нарушения сердечных артерий, предраковые и раковые нарушения мягких тканей, патология костей и зубов [49, 55].

На корреляционном и спектральном анализе временных флуктуациях интенсивности рассеянного света базируется спектроскопия квазиупругого рассеяния света (СКРС), также известная как спектроскопия оптических биений (light-beating spectroscopy) или корреляционная спектроскопия (correlation spectroscopy), метод используется в различных областях биомедицины, особенно для измерений потоков крови, лимфы, а также диагностики [49,56].

ОТС - оптотермическая спектроскопия, метод, базирующийся на отслеживании зависящего от времени тепла, генерируемого в ткани импульсным или модулированным по интенсивности оптическим излучением, широко используется в биомедицине [49, 57]. Также существуют оптоакустические (ОА) и фотоакустические (ФА) методы, позволяющие оценивать тепловые, акустические и оптические свойства тканей.

## **1.1 Флуоресцентная спектроскопия**

### **1.1.1 Основы и методы**

Флуоресценция обусловлена электронным переходом молекулы из возбужденного состояния в основное. Данное явление возникает при поглощении света.

Флуоресценция нуклеиновых кислот и белковых молекул возникает при возбуждении объекта ультрафиолетовым светом (300 нм). Между 300 нм и 400 нм происходит флуоресценция коллагена или эластина. В частности, флуоресценция коллагена и эластина может быть использована для распознавания разных типов тканей и их патологий [53, 49,50].

Спектры флуоресценции могут дать информацию о флуоресцирующих молекулах, их детальной конформации, связях внутри клеток и тканей, их взаимодействиях.

Интенсивность флуоресценции в основном измеряется как функция длины эмиссионной волны. Обычно в таких спектрометрах используется волоконно-оптические системы и оптически многоканальный анализатор (ОМА) для отслеживания процесса флуоресценции [58, 59].

Эти методы позволяют обеспечить [59]:

- трехмерная топография объекта в режиме отражения для составления морфологии образцов;
- микроскопия высокого разрешения для измерений на просвет;
- исследование движения клеток;
- визуализация с временной селекцией для отслеживания специфически флуоресцирующих молекул или их взаимодействий;
- визуализация на основе регистрации времени распространения флуоресценции;
- визуализация спектрального разрешения.

## **1.2 Колебательная спектроскопия**

СИК и КР – спектроскопия среднего инфракрасного диапазона и спектроскопия комбинационного рассеяния, методы, основанные на получении информации о структуре, составе, взаимодействиях молекул при возбуждении светом колебательных состояний молекул [60]. СИК спектроскопия основана на том, что инфракрасный свет поглощается молекулами с возбуждением в более высокие состояния. Схема экспериментальной установки для КР спектроскопии представлена на рисунке 1.

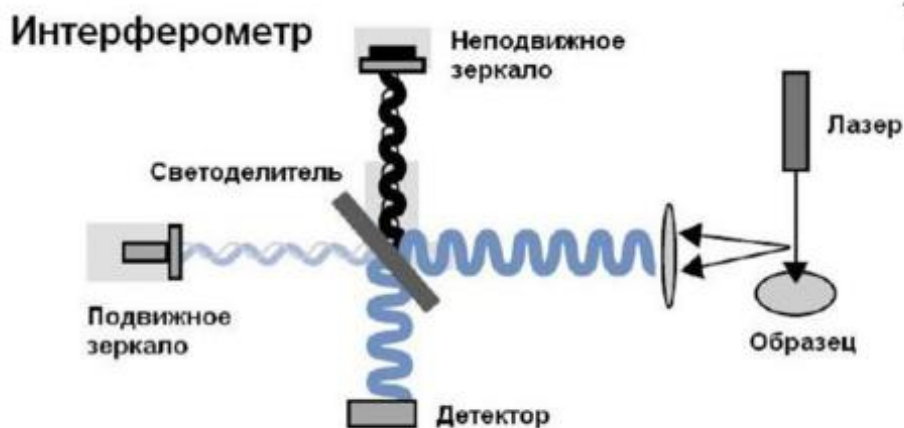


Рисунок 1 – Схема Фурье-Раман спектрометра

Методы СИК и КР спектроскопии широко применяют в различных областях клинических обследований, таких как наблюдение раковых опухолей, неинвазивная диагностика кожных нарушений путем определения наличия доброкачественных и злокачественных клеток, наблюдение процесса минерализации тканей, определение глюкозы в крови и т.д. [60].

Глубина проникновения в ткань всего несколько микрометров, поэтому метод хорошо подходит для изучения внешних слоев ткани [60].

### 1.3 Спектроскопия рассеяния и оптическая когерентная томография

Спектроскопия применяется для определения рака эпителия на ранних стадиях [61, 62]. Гиперхроматичность клеточных ядер, увеличение их размеров, являются общими чертами рака на ранних стадиях в любом его проявлении [63].

Зачастую клеточные структуры малы по сравнению с длиной волны излучения. Такое рассеяние описывается в рамках приближения ван дер Хюлста (van de Hulst), с помощью чего получаем амплитуду рассеяния вблизи направления «вперед» [62]. Направление «вперед» показывает интенсивность колебаний длины волны.

Различие в рассеянии света может быть использовано для дифференциации каких-либо патологией, вызванных особенностями клеточных структур. Более мелкие и мягкие структуры рассеивают свет равномерно, в



отличие от структур с большими размерами и большим показателем преломления.

Однократно-рассеянный компонент формируют фотоны, вернувшиеся в обратном направлении, после однократного рассеяния. Эти фотоны в последующем формируются в диффузное отражение. Оба эти канала содержат важную информацию о свойствах ткани.

Тем не менее, характер информации в каналах разный. Первый обладает чувствительностью к морфологии верхних слоев ткани, поэтому диагностика заболеваний ограничивается эпителиальным расположением [61-63].  
диагностики тканей [63].

## **1.4 Оптотермическая спектроскопия и томография**

### **1.4.1 Оптотермические взаимодействия**

ОТ – оптотермический метод, который регистрирует зависящее от времени тепло, генерируемое в ткани благодаря взаимодействию с импульсным или модулированным по интенсивности оптическим излучением [57]. Волны генерируются с помощью освобождения тепла, что приводит к ряду некоторых эффектов, которые служат основой различных методик: оптоакустика (ОА) или фотоакустика (ФА); оптотермическая радиометрия (ОТР), или фоторефрактивный метод [57,58].

Для оптоакустики используются импульсные лазеры, измеряется давление в тканях, и относится к методу с временным разрешением. Фотоакустика представляет собой спектроскопические исследования с применением непрерывного света и фотоакустической ячейки. Оптоакустика позволяет определить оптические, акустические и тепловые параметры тканей разных структур. В качестве детекторов для регистрации амплитуды и фазы акустической волны, в данных методиках используется пьезоэлектрический преобразователь, который находится в акустическом контакте с исследуемым образцом ткани. В методе оптотермической радиометрии для оценки

поверхностного распределения тепла и его визуализации используются дистанционные детекторы.

#### 1.4.2 ОА метод

Определение коэффициента поглощения и рассеяния материала образца возможно при условии, что амплитуда упругой волны сочетается с измерениями диффузного отражения, это характерно для сильно рассеивающих сред. Из измерения акустики временного профиля может быть оценен коэффициент поглощения, только в том случае, если подповерхностная облученность образца является известной величиной.

При облучении широким лазерным пучком (0.1 мм) мутной среды, обратное рассеяние способствует более высокому подповерхностному облучению в сравнении с интегральной плотностью потока излучения лазера[64]. Давление имеет ограничение во времени в течении всего теплового действия лазера, если длительность импульса лазера намного короче времени распространения напряжения поперек места проникновения излучения в ткань[65].

#### 1.4.3 Метод ОТР

Основой импульсной оптометрической радиометрии (ОТР) служит явление, при котором импульсный нагрев ткани с помощью лазера вызывает модуляцию собственного излучения [64, 57, 65].

Чтобы проанализировать ОТР сигнал, необходимо знать распределение внутренней температуры ткани, коэффициент поглощения на разных стадиях, скорость протекания тепловой диффузии.

Применение импульсного ОТР имеет потенциал изучения оптических и тепловых свойств различных тканей *in vitro* и *in vivo* [64, 52-54]. Например, зарегистрированные вслед за облучением лазерным импульсом последовательность инфракрасных эмиссионных изображений, используются

для высокопрецизионного анализа скорости тепловой диффузии в биоматериалах [66].

## **2 Свертывание крови**

### **2.1 Основные факторы свертывания**

#### **2.1.1 Фибриноген (фактор I)**

Фибриноген это сложный гексамер, представляющий собой три парные полипептидные цепи. Этот компонент реализует свертывание, следовательно является ключевым звеном гемостаза. Фибрин, в который превращается фибриноген в результате реакции, полимеризуется, в следствии чего плазма желирует. Также фибриноген связывает тромбоциты через поверхностные белки, выполняя функцию «мостика».

Термины а-, гипо, дис-, или гиподисфибриногемия, а также фибриногенопения, обозначают недостаточность функции фибриногена. Недостаточность может иметь наследственный или приобретенный характер. Чрезмерная нехватка фибриногена приводит к сильным кровотечениям. Высокий уровень фибриногена также является неблагоприятным фактором, способствует развитию тромбозов и различных патологий работы сердечно-сосудистой системы [36].

#### **2.1.2 Протромбин**

##### **(фактор II)**

Расщепляет фибриноген основной регулятор свертывания – тромбин. При связи с ингибиторами, такими как антитромбин, тромбин теряет свою активность. В среднем концентрация протромбина в плазме приближается к 1400 нМ.

Дефицит фактора II – недостаточность функции протромбина, называется гипо- или диспротромбинемией, или просто дефицит протромбина. Гипопротромбинемия в качестве редкого аутосомнорецессивного заболевания,

может быть наследственной или приобретенной, в связи с дефицитом витамина К, поражением печени, коагулопатии и т.д. Ещё не встречались случаи полного дефицита протромбина у человека, частичный же дефицит способствует сильным кровотечениям.

### 2.1.3 Тканевый фактор

(тромбопластин, фактор III)

Тканевый фактор в норме присутствует во всех тканях, за исключением кровяных клеток и эндотелия.

Экспрессирование тканевого фактора ключевой механизм запуска процесса свертывания, а сам фактор изолируется от крови. Катализатором фактора может стать воспалительный процесс, химическое воздействие или физическое повреждение. В настоящее время значимость данного фактора в крови и плазме до сих пор является спорным вопросом. Также тканевый фактор имеет немалое значение в процессах ангиогенеза [36].

Дефицит данного фактора для человека не опасен.

## 2.2 Биохимия свертывания крови

На Рисунке 2 представлена общая структура плазменного свертывания.

В самом низу каскада стрелки на рисунке изображают реакцию превращения белка фибриногена в фибрин и последующую полимеризацию фибрина. В низу каскада представлены реакции превращения белка фибриногена в фибрин, являющиеся главными в механизме свертывания и представляющие собой итог работы этой системы.

Остальной каскад несет только регуляторную функцию. Целью остальной цепочки является обеспечение своевременного превращения фибриногена в фибрин. Этот процесс важен, и должен происходить строго в положенном месте, в положенное время. В системе свертывания конечный продукт производит только реакция полимеризации фибрина, она необходима для достижения результата — желирование плазмы. Остальные же реакции лишь сигнализируют



Ярко выраженного физиологического значения вся контактная система не имеет. Люди, которым присущ дефицит контактной активации не страдают кровоточивостью. Контактный путь свертывания участвует во многих процессах, таких как фибринолиз и воспалительные процессы [38].

### **2.3 Свертывание крови: методы исследования и механизмы регуляции**

Функцией системы свертывания крови является остановка кровотечения, в случае повреждения кровеносного сосуда.

Основные элементы, которые выделяют в гемостазе: 1) сосудистый гемостаз — при повреждении сосуда гладкие мышцы сокращаются, что приводит к уменьшению кровопотери; 2) тромбоцитарный гемостаз — специальные клетки крови – тромбоциты, скапливаются в месте повреждения, прилипают к поверхности и друг к другу, при этом формируются агрегаты, которые препятствуют потере крови; 3) плазменный гемостаз — белок фибрина полимеризуется в месте повреждения, это приводит к появлению геля и местному превращению плазмы в сгусток, при этом потеря крови полностью блокируется; 4) фибринолиз — в дальнейшем при восстановлении поврежденных тканей, фибринолиз разрушает фибриновый сгусток [40].

### **2.4 Качества исследований для корректного отражения свертывание in vivo**

1. Биохимия: биохимические реакции экспериментальной модели должны соответствовать реакциям в организме, их скорость, температура, всё должно быть идентичным. Большая часть существующих экспериментальных моделей противоречит этому требованию. Создать такие условия крайне проблематично. Поэтому общий принцип, применяющийся к этому требованию таков: выполнение исследования не должно происходить абсолютно точно, но степень точности должна быть достаточной для получения результатов, которые будут иметь физиологический смысл. Этот принцип применим и к последующим требованиям.

2. Компоненты системы: в экспериментальной модели должны присутствовать все участники процесса свертывания, а не только белки свертывания — клетки эндотелия, крови, а также субэндотелия.

3. Пространство: свертывание *in vivo* крайне неоднородно, система экспериментальной модели должна учитывать эту особенность. Таким образом, если активировать факторы свертывания в одном месте, они будут переходить в другое место, необходимое для осуществления своей функции.

4. Поток: присутствие кровотока неизбежно для физиологического свертывания. Новые факторы свертывания непрерывно приносятся к месту повреждения кровотоком. Этот поток является пульсирующим, этот факт также необходимо учесть при моделировании.

5. Удобство использования. Этот показатель прямого отношения к правильности модели отношения не имеет. Однако его появление в списке требований вполне уместно. Проще говоря, эта система должна не только соответствовать реальной системе, но и быть оптимальной с точки зрения эргономики, стоимости и воспроизводимости [41].

## **2.4 Экспериментальные модели свертывания *in vivo***

Рассмотрим несколько конкретных типичных методов.

Время кровотока [42]. Время кровотока регистрируется после того, как человеку или лабораторному животному наносится контролируемый надрез. Обычно надрез делают поверхностным, и тест служит для характеристики сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, то есть первичного. Этот тест самый простой и дешевый из всех подходов *in vivo*. Также это единственный тест, который возможно проводить на человеке.

FeCl<sub>3</sub>-индуцированный тромбоз [43]. Хирургическим путем обнажается крупный сосуд животного, затем фиксируется. К сосуду прикладывают бумагу пропитанную раствором FeCl<sub>3</sub>, он в свою очередь вызывает химический ожог, повреждает стенку сосуда и формирует тромб. Немного выше размещен электромагнитный датчик, регистрирующий изменение потока по мере

перекрытия исследуемого сосуда. Данный метод применяется исключительно для наблюдения тромбоза.

Лазер-индуцированный тромбоз [41]. Данный подход реализует использование лазерного луча для повреждения эндотелия сосуда, который расположен под кожей. С помощью конфокального микроскопа оптически регистрируется формирование тромба. Антитела к факторам свертывания вводятся в кровь, затем по флюоресценции в реальном времени регистрируется их накопление в тромбе. Типовой эксперимент изображен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Формирование тромба *in vivo* в модели тромбоза, индуцированного лазером [41].

## 2.5 Экспериментальные модели свертывания *in vitro*

Эксперимент по свертыванию *in vitro* заключается в том, что плазма крови (или кровь) смешивается в какой-либо емкости с активатором, после чего проводится наблюдение за процессом свертывания.

Эти постановки по типу активации делятся на активируемые по:

- 1) внутреннему пути;
- 2) внешнему пути

Выделяют группы методов по типу исследуемого объекта: 1) в плазме обеднённой тромбоцитами; 2) в плазме обогащенной тромбоцитами; 3) в цельной крови.

Все методы можно разделить на две группы по методу: 1) наблюдение за самим процессом свертывания по светопропусканию или вязкости; 2) наблюдение за генерацией тромбина.

Большинство подходов могут быть адаптированы к другим условиям, поэтому классификация не является жесткой.



## 2.6 Тесты времени свертывания

Наиболее распространенными методами исследования свертывания являются АЧТВ и ПВ. Тесты обычно выполняются на бедной тромбоцитами плазме, в некоторых случаях они могут проводиться и на цельной крови. Обычно эти варианты используются в тех случаях, когда доступно очень мало крови, или когда лабораторное оборудование недоступно, или когда некогда центрифугировать (анализы у новорожденных, домашний контроль за приемом оральных антикоагулянтов, исследование свертывания у аквариумных рыбок).

В норме плазма в АЧТВ сворачивается за 30–40 с. Как и ПВ, АЧТВ увеличивается не только при простых дефицитах, но и при использовании разнообразных антикоагулянтов, волчаночном антикоагулянте, коагулопатии потребления и других сложных нарушениях свертывания. Для выяснения конкретных причин нарушения обычно необходимы дополнительные исследования. Стандартной стратегией в таких случаях является определение времени свертывания при смешивании исследуемой плазмы с плазмами, дефицитными по разным факторам свертывания, в соотношении 1:1. Дело в том, что АЧТВ и ПВ обладают низкой чувствительностью и начинают увеличиваться только при падении активности факторов до 30 % нормы.

При обычном измерении АЧТВ приборы обычно регистрируют только время свертывания плазмы. В новом же подходе коагулометр непрерывно измеряет и записывает величину светопропускания как функцию времени, а сама форма этой кривой является важным диагностическим показателем. Обнаружено, что изменение светопропускания в тесте АЧТВ при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания имеет характерный двухфазный вид (рис. 4, А): в норме светопропускание начинает падать только после некоторой задержки, а при патологии падение начинается немедленно после рекальцификации, а затем ускоряется [44]. Было показано, что это изменение светопропускания вызвано не свертыванием, а преципитацией одного из плазменных белков в присутствии кальция [44]. Чувствительность и

специфичность раннего обнаружения диссеминированного внутрисосудистого свертывания таким методом составили 97,6 и 98 % соответственно [45].

Тромбоэластография. Метод основан на исследовании физической прочности сгустка. Кровь в малом количестве помещается в кювету, совершающую медленные вращения на 4-5 градусов. В камеру добавляют активаторы свертывания, процесс фиксируется специальным датчиком. По мере формирования сгустка в кювете, стержень вращается вместе с ним. Регистрируется амплитуда отклонения стержня как функция времени. Типовая кривая тромбоэластографии показана на рисунке 4, Б.

Генерация тромбина. Тромбин — главный фермент системы свертывания крови. Исследование кинетики тромбина может принести массу дополнительной информации, которая недоступна из простого наблюдения за процессом полимеризации фибрина. Оно обычно проводится с помощью хромогенных или флюорогенных субстратов [46]. Такой синтетический субстрат представляет собой молекулу, которая распознается и разрезается сериновой протеиназой. Этот разрез ведет к отщеплению от субстрата сигнальной молекулы, метки. Метка либо изменяет оптическую плотность раствора (хромогенный, т. е. окрашивающий субстрат), либо способна флюоресцировать при освещении (флюорогенный субстрат). Скорость увеличения сигнала пропорциональна концентрации тромбина, так что зависимость тромбина от времени получается из экспериментальной кривой путем простого дифференцирования. Типовая кривая генерации тромбина приведена на рисунке 4, В.

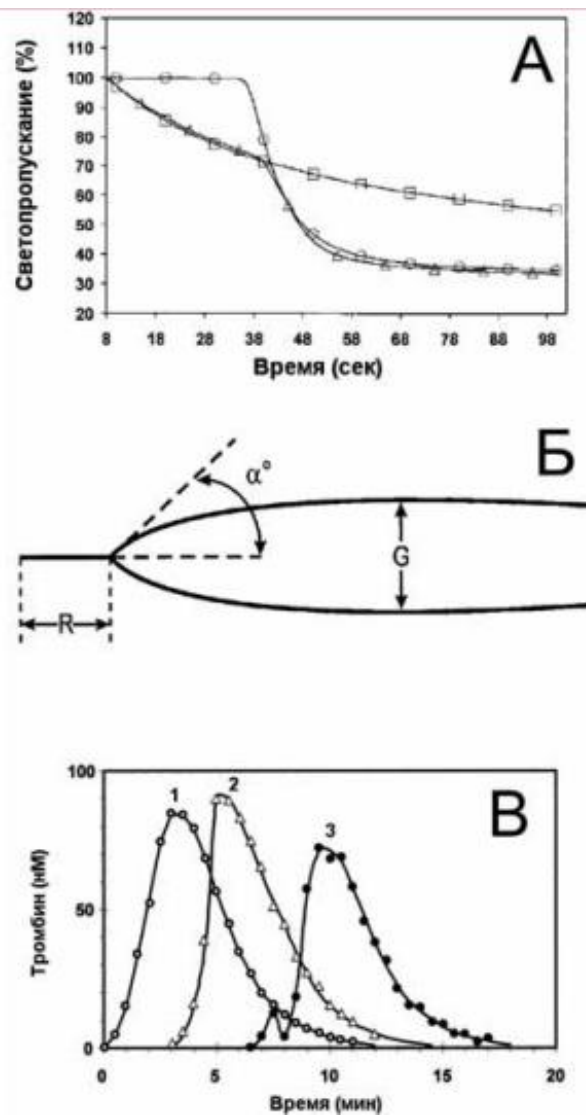


Рисунок 4 – Тесты свертывания крови: А — анализ формы сигнала в АЧТЧ [44];  
 Б — тромбоэластограмма; В — генерация тромбина[46]

In vitro: учет пространственной неоднородности и потока легко заметить колоссальный разрыв, существующий между описанными выше экспериментальными моделями in vivo и гомогенными диагностическими тестами in vitro. Свертывание в организме протекает неоднородно. Иначе говоря, формирование сгустка происходит в пространстве. Оно запускается внешней тензией на поврежденной стенке, распространяется с участием протромбиназы на активированных тромбоцитах в объеме плазмы и тормозится реакциями с участием тромбомодулина на здоровом эндотелии. Адекватно изучить эти процессы с помощью гомогенных методов невозможно. Вторым важным фактором является наличие потока крови.

Основные принципы устройства пространственно неоднородных экспериментальных постановок можно пояснить на примере установки (рис. 5). В этом приборе свертывание происходит в кювете, содержащей неперемешиваемую рекальцифицированную плазму. В качестве активатора используется поверхность с иммобилизованными фибробластами, клетками с большим количеством поверхностного тканевого фактора. При контакте плазмы с этой поверхностью на ней начинается свертывание, которое затем распространяется от активатора в глубь плазмы и которое можно наблюдать по светорассеянию от растущего сгустка. Такая экспериментальная модель хорошо себя зарекомендовала в исследовательской работе и продемонстрировала хорошую чувствительность к различным нарушениям системы свертывания [47, 39].

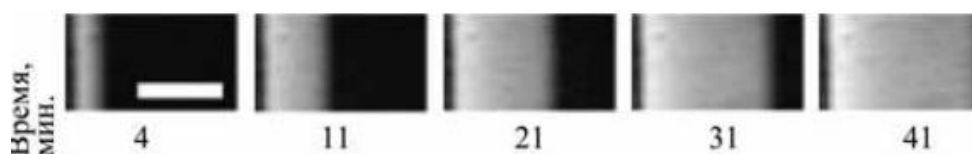


Рисунок 5 – Рост фибринового сгустка в экспериментальной модели свертывания в реакционно-диффузной системе.

### 3 Спекл-интерферометрия

Лазерная физика начала формироваться в середине XX века, в следствии чего был создан лазер. Ученые ещё в те времена отметили, что если излучение лазера падает на шероховатую поверхность, то дифракционная картина имеет пятнистый характер. Эти световые поля стали называть спекл-структурами.

Образуются эти пятна в результате того, что излучение, попадая на шероховатую поверхность, испытывает случайную модуляцию. Далее модуляция наблюдается в структуре рассеянного излучения, что делает его пространственно неоднородным.

Вскоре после создания лазеров появилась новая отрасль оптики, а именно оптика спеклов [1]. Предметом изучения оптики спеклов являются

закономерности формирования спекл-полей и исследование их статистических характеристик. Но задолго до появления оптики спеклов большие успехи были достигнуты в статистической радиофизике [2]. Статистическая радиофизика изучает рассеяние электромагнитных волн в случайных средах. Очевидно, что между оптикой спеклов и статистической радиофизикой нет Великой Китайской стены. Более того, результаты, полученные радиофизиками, широко используются при изучении лазерных спеклов. Интересно отметить, что первые работы по исследованию случайных полей, рассеянных шероховатыми поверхностями, относятся еще ко временам Рэля. Однако при чтении статей по оптике спеклов может сложиться неверное впечатление, что сами спеклы, обнаруженные только после появления лазеров, являются совершенно новым физическим объектом. На самом деле это не соответствует действительности. Случайные пятна могут образовываться при рассеянии радиоизлучения и при дифракции акустических полей. Однако в отличие от световых волн эти пятна не видны глазом.

### **3.1 Динамика спеклов**

Если рассеяние лазерного пучка происходит на неподвижных поверхностях, то спеклы также неподвижны в плоскости наблюдения. Что произойдет с реализацией спекл-поля, если рассеивающую поверхность сместить относительно лазерного пучка в поперечном направлении? В этом случае образуется новая реализация. Если смещение невелико по сравнению с диаметром пучка, то две рассматриваемые реализации спекл-поля будут похожи друг на друга (поскольку они сформировались в схожих условиях). Но даже при небольшом смещении пучка часть рассеивателей ушла из области освещения с одного края, а в зону освещения вошли новые рассеиватели с другого края. Рассеиватели в центральной части освещенного участка поверхности остались неизменными, но они немного сдвинулись относительно пучка. Таким образом, в результате смещения шероховатой поверхности расположение рассеивателей под пучком и сами рассеиватели несколько изменились. Это приведет к

некоторым отличиям второй реализации спекл-поля от предыдущей (говорят, что происходит частичная декорреляция спеклов).

Очевидно, что одна реализация спеклов полностью сменит другую, когда все прежние рассеиватели уйдут из области освещения, а на их смену придут новые. Это произойдет при смещении пучка на расстояние, превышающее его диаметр. При непрерывном движении пучка относительно шероховатой поверхности очертания световых пятен видоизменяются, а реализации спекл-поля постоянно меняют одна другую. Это называется динамикой спеклов. Наблюдателю кажется, что спеклы как бы следуют за шероховатой поверхностью в ближней зоне, а в дальней зоне происходит кипение (boiling) спеклов.

Действительно, в дальней зоне спеклы не могут двигаться вслед за рассеивающим объектом. Дело в том, что в этой области размеры спеклов значительно больше, чем размеры освещенного элемента поверхности. Не успеют спеклы немного сместиться вслед за поверхностью, как под пучком уже оказывается совершенно новый участок рассеивающей поверхности. При этом все прежние спеклы исчезают, а формируются новые. В дальней зоне одни спеклы как бы переливаются в другие. Поэтому наблюдатель не может заметить какого-либо направленного движения спеклов, а видит только непрерывное мерцание пятнистых структур [13].

Однако как в ближней, так и в дальней зонах быстрота смены реализаций спекл-поля определяется скоростью движения рассеивающего объекта. Динамика спеклов широко используется в лазерной метрологии при измерениях скорости движения шероховатых поверхностей и случайных потоков.

### **3.2 Применение спекл-технологий**

В настоящее время спекл-технологии используются во многих областях, в том числе в диагностических целях. Технология применяется в промышленности и медицине.

Рассмотрим несколько примеров применения технологии. В работе [22] изучают контрастность спекл-изображений, с помощью чего можно наблюдать скорость потока какого-либо вещества.

В работе [23] авторы показывают, что спекл-изображение линейно реагирует на изменение скорости красных кровяных клеток, наблюдение проводилось в лоно ногтей здоровых добровольцев во время постепенной окклюзии. Сделан вывод о том, что метод является допустимым механизмом для измерения перфузии микроциркуляции как в состоянии покоя, так и в ходе различных провокационных тестов.

Авторы [24] применяют спекл-технологии для измерения скорости потока в артерии.

В работе [25] авторы используют такое свойство спеклов, как способность фиксировать микроперемещения. С помощью этого они попытались измерить пульс. Результаты данной работы показывают, что этот метод представляет собой мощный диагностический инструмент, и может быть применен в основе прибора для дистанционного измерения пульса.

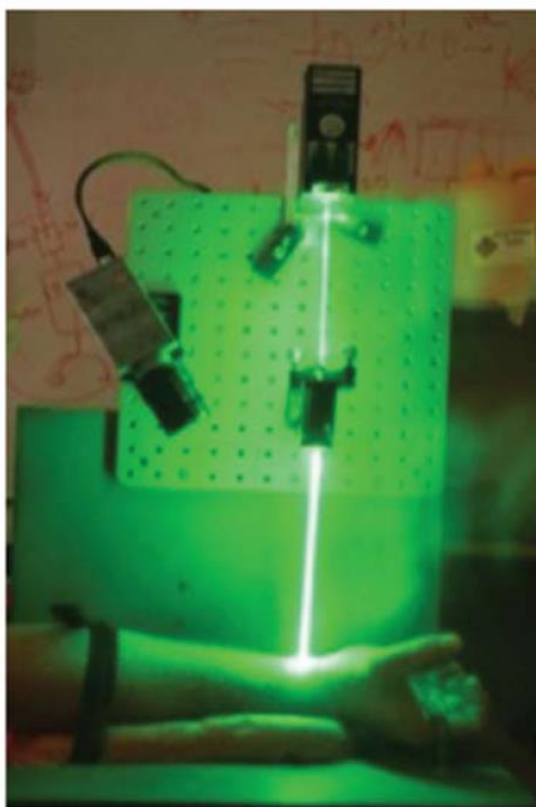


Рисунок 6 – Экспериментальная установка для регистрации пульса[26].

## **4 Финансовый менеджмент**

### **4.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения**

#### **4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования**

В данной работе было необходимо провести обзор существующих методов оптического анализа в медицине, также обзор способов анализа биологических жидкостей. Детально изучить метод корреляции цифровых спекл-изображений. Разработать алгоритм в среде Mat Lab, удовлетворяющий данному методу. Также провести ряд экспериментов, подтверждающих возможность методики для анализа биологических жидкостей.

Выше перечисленные действия необходимы для предоставления результатов, которые будут использованы для изучения экспресс-анализа свертываемости крови.

Разработка быстрого и эффективного анализа свертываемости крови является актуальной задачей. Данный параметр весьма важен: слишком медленное или слишком быстрое протромбиновое время может свидетельствовать о каких-либо нарушениях работы судистой системы. Это в особенности для людей старше 40 лет, для женщин в период менопаузы и после, для женщин в период беременности, для людей, принимающих препараты, которые разжижают кровь (аспирин), для страдающих варикозным заболеванием, и т.д. Обязательно назначаются анализы на показатели свёртываемости крови при подозрении на гемофилию (болезнь чаще всего обнаруживается в раннем возрасте), либо при лечении уже имеющегося тромбоза. Таким образом, потенциальным потребителем являются люди, страдающие соответствующими болезнями, нуждающиеся в постоянном контроле над данным фактором.

Также потенциальным потребителем являются медицинские учреждения, а именно учреждения, практикующие хирургические



вмешательства. Непрерывный мониторинг свертываемости крови в момент операции является важной разработкой.

Целью данного раздела является создание современного метода для анализа свертываемости крови, отвечающего требованиям в области медицины.

Для достижения поставленной цели необходимо: определить потенциальных потребителей результатов исследования, выполнить анализ конкурентных технических решений, провести планирование научно-исследовательских работ, а также оценить эффективность исследования.

#### 4.1.2. Анализ конкурентных технических решений

Для сравнения конкурентоспособности используем несколько методов для анализа протромбинового времени. В качестве конкурентов будем рассматривать два метода: метод по Сухареву (К2), биохимический метод – гемотест (К3). Преимуществом использования первых двух методов, являются простота применения, минимальные затраты финансовых ресурсов. Преимуществом последнего из перечисленных методов является максимальная точность показаний. Метод, предлагаемый в данной работе (К1).

Оценивание баллов будет по пяти бальной шкале, где 1 – очень плохо, 2 – плохо, 3 – удовлетворительно, 4 – хорошо, 5- отлично.

Таблица 6– Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б <sub>к1</sub>	Б <sub>к2</sub>	Б <sub>к3</sub>	К <sub>к1</sub>	К <sub>к2</sub>	К <sub>к3</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Повышение производительности труда пользователя	0.01	5	2	4	0.05	0.02	0.04
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0.1	5	3	4	0.5	0.3	0.4
3. Помехоустойчивость	0.1	4	2	5	0.4	0.2	0.5
4. Энергоэкономичность	0.08	4	5	2	0.32	0.4	0.16
5. Надежность	0.1	5	2	5	0.5	0.2	0.5

6. Безопасность	0.075	5	4	4	0.375	0.3	0.3
7. Функциональная мощность (предоставляемые возможности)	0.01	5	3	4	0.05	0.03	0.04
8. Возможность получения моментального результата	0.09	5	3	1	0.45	0.27	0.09
9. Качество интеллектуального интерфейса	0.025	5	2	5	0.125	0.05	0.125
10. Возможность подключения в сеть ЭВМ	0.07	5	1	5	0.35	0.07	0.35
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0.1	5	2	4	0.5	0.2	0.4
2. Уровень проникновения на рынок	0.035	3	5	5	0.105	0.175	0.175
3. Цена	0.06	4	5	3	0.24	0.3	0.18
4. Предполагаемый срок эксплуатации	0.05	5	1	3	0.25	0.05	0.15
5. Послепродажное обслуживание	0.04	5	1	4	0.2	0.04	0.16
6. Финансирование научной разработки	0.005	5	2	5	0.025	0.01	0.025
7. Срок выхода на рынок	0.02	4	5	5	0.08	0.1	0.1
8. Наличие сертификации разработки	0.03	1	5	5	0.03	0.15	0.15
Итого	1	80	53	73	4.55	2.595	3.845

Для анализа конкурентных технических решений используем формулу:

$$K = \sum V_i \cdot B_i \quad (1)$$

где  $K$  – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

$V_i$  – вес показателя (в долях единицы);

$B_i$  – балл  $i$ -го показателя.

Рассчитав конкурентоспособность трех методов, можно сказать, что конкурентоспособность метода  $K_1$  составляет 4.55,  $K_2$ - 2.595, а  $K_3$ - 3.845. Таким образом метод  $K_1$ , который предлагается в настоящей работе, более конкурентоспособен, чем методы  $K_2$  и  $K_3$ .

#### 4.1.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ способствует выявлению слабых и сильных сторон проекта, также возможностей и угроз, то есть поможет рассмотреть данный проект (работу) со стороны внешних и внутренних факторов.

Таблица 7 – Матрица SWOT

	Сильные стороны научно-	Слабые стороны научно-
--	-------------------------	------------------------

	исследовательского проекта: С1 Актуальность. С2. Востребованность С3. Точность полученных данных С4. Простота использования С5. Минимальный вред С6. Возможность экспресс-диагностирования С7. Мобильность системы.	исследовательского проекта: Сл1. Отсутствие аналогичного использования метода Сл2. Помехоустойчивость низкая Сл3. Ограниченный диапазон возможных операций с прибором Сл4. Отсутствие производства прибора. Сл5. Необходимость исследовательской работы
Возможности: В1. Непрерывный мониторинг В2. Усовершенствование метода путем модернизации алгоритма В3. Появление спроса. В4. Снижение спроса на продукцию конкурентов.		
Угрозы: У1. Недостаточный спрос. У2. Конкурентные методы являются «традиционными». У3. Отсутствие финансирования У4. Дополнения к государственным требованиям о сертификации продукции		

Следующим шагом SWOT-анализа является выявление соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды. Это соответствие или несоответствие должны помочь выявить степень необходимости проведения стратегических изменений.

Таблица 8 – Интерактивная матрица проекта

Сильные стороны проекта								
		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
Возможности проекта	B1	+	+	+	+	+	+	+
	B2	+	+	+	-	-	+	-
	B3	-	+	+	+	+	+	+
	B4	+	-	+	0	-	0	+

Анализ интерактивных таблиц представляется в форме записи сильно коррелирующих сильных сторон и возможностей:

- B1B2C2C3
- B1B3C1C2C3

- В1В2В3С6

Таблица 9 – Интерактивная матрица проекта

Слабые стороны проекта						
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	В1	-	-	-	+	+
	В2	+	+	0	-	-
	В3	+	+	-	-	-
	В4	+	+	+	-	-

Анализ интерактивных таблиц представляется в форме записи сильно коррелирующих слабых сторон и возможностей:

- В2В3В4Сл1Сл2
- В4Сл1Сл2Сл3
- В1Сл4Сл5

Таблица 10 – Интерактивная матрица проекта

Сильные стороны проекта								
Угроза проекта		С1	С2	С3	С4	С5	С6	С7
	У1	-	-	-	-	-	+	+
	У2	-	-	+	-	+	+	+
	У3	+	+	-	-	-	-	-
	У4	+	+	-	-	+	+	+

Анализ интерактивных таблиц представляется в форме записи сильно коррелирующих сильных сторон и угроз:

- У3У4С1С2
- У1У2С6С7
- У2С5С6С7

Таблица 11 – Интерактивная матрица проекта

Слабые стороны проекта						
Угроза проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	У1	-	+	+	+	+
	У2	-	+	+	+	+
	У3	-	-	-	-	+
	У4	+	+	+	-	+

Анализ интерактивных таблиц представляется в форме записи сильно коррелирующих слабых сторон и угроз:

- У1У2Сл2Сл3Сл4Сл5
- У2У3Сл5

Составив и проанализировав интерактивную матрицу проекта, составим итоговую матрицу SWOT-анализа.

Таблица 12 – SWOT-анализ

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта: С1 Актуальность. С2. Востребованность С3. Точность полученных данных С4. Возможность экспресс-диагностирования.	Слабые стороны научно-исследовательского проекта: Сл.1. Помехоустойчивость низкая Сл.2. Необходимость исследовательской работы
Возможности: В1. Непрерывный мониторинг В2. Усовершенствование метода путем модернизации алгоритма В3. Появление спроса. В4. Снижение спроса на продукцию конкурентов.	Непрерывный мониторинг путем усовершенствованного метода обеспечит точность результата, а также появится возможность экспресс-диагностики.	Для того, чтобы возможности метода были реально выполнимы необходимо осуществить исследовательскую работу, что в то же время поможет избавиться от недостатков метода.
Угрозы: У1. Недостаточный спрос. У2. Конкурентные методы являются «традиционными». У3. Отсутствие финансирования	Востребованность может оказаться недостаточной в связи с тем, что потребитель отдает предпочтение «традиционным» методам, это может повлиять на финансирование исследований.	Недостаточный спрос может способствовать отсутствию финансирования, в то время как оно необходимо на исследовательские работы, которые необходимы для создания прибора и дальнейшего устранения недостатков, таких как низкая помехоустойчивость.

В результате анализа интерактивных матриц проекта, получаем таблицу, которая отображает самые важные параметры, которые в полной мере показывают сильные и слабые стороны проекта.

## 4.2. Планирование научно-исследовательских работ

### 4.2.1. Структура работ в рамках научного исследования

Таблица 13 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность Исполнителя
Разработка задания на выполнение ВКР	1	Выбор направления исследований	Губарев Ф.А.
	2	Разработка задания	Блошкина А.И.
	3	Календарное планирование работ по теме	Блошкина А.И.
	4	Подбор и изучение материалов по теме исследования	Губарев Ф.А.
Предварительные экспериментальные исследования	5	Разработка алгоритма обработки спекл-изображений в среде Math Lab Испытание метода путем наблюдения за вибрацией объекта	Ли Л. Блошкина А.И. Губарев Ф.А.
Обобщение и оценка результатов	6	Оценка эффективности исследуемого метода путем анализа полученных экспериментальных данных	Губарев Ф.А.
Основные экспериментальные исследования	7	Создание экспериментальной установки для анализа свертывания крови представленным методом и настройка параметров алгоритма для анализа биологической жидкости. Исследование анализа свертываемости крови методом корреляции спекл-изображений	Ли Л. Блошкина А.И. Губарев Ф.А.
Подведение итогов	8	Составление пояснительной записки	Блошкина А.И.
	9	Проверка отчета	Губарев Ф.А.

Где, Губарев Ф.А. – руководитель; Ли Линь – ассистент; Блошкина А.И. – студент

## 2.2. Определение трудоемкости выполнения работ

Для определения ожидаемого значения трудоемкости используем формулу:

$$t_{\text{ож}i} = \frac{3t_{\text{min}i} + 2t_{\text{max}i}}{5} \quad (2)$$

где  $t_{\text{ож}i}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения  $i$ -ой работы чел.-дн.;

$t_{\text{min}i}$  – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы, человек-день.;

$t_{\max i}$  – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной  $i$ -ой работы (пессимистическая оценка), человек-день.

$$t_{\text{ож}i} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5} = 1,8.$$

После того, как рассчитали  $t_{\text{ож}i}$  рассчитываем продолжительность каждой работы в рабочих днях:  $T_{pi} = \frac{t_{\text{ож}i}}{Ч_i}$ , (3)

где  $T_{pi}$  – продолжительность одной работы, раб. Дн.;

$t_{\text{ож}i}$  – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$Ч_i$  – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

$$T_{pi} = \frac{t_{\text{ож}i}}{Ч_i} = 0,6$$

### 4.3. Разработка графика проведения научного исследования

Диаграмма Ганта – горизонтальный ленточный график, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (4)$$

где  $T_{ki}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в календарных днях;

$T_{pi}$  – продолжительность выполнения  $i$ -й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$  – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (5)$$

где  $T_{\text{кал}}$  – количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$  – количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$  – количество праздничных дней в году.

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = 1,5$$

$$T_{\text{ки}} = T_{\text{ри}} \cdot k_{\text{кал}} = 0,9$$

Рассчитанные значения свели в таблицу (табл. 14).

Таблица 14 – Временные показатели проведения научного исследования

Название Работы	Трудоёмкость работ									Длительность работ в рабочих днях $T_{\text{ри}}$			Длительность работ в календарных днях $T_{\text{ки}}$		
	$t_{\text{min}}$ , чел-дни			$t_{\text{max}}$ , чел-дни			$t_{\text{ож}} i$ , чел-дни								
	Губарев Ф.А.	Блошкина	Ли	Губарев	Блошкина	Ли	Губарев	Блошкина	Ли	Губарев	Блошкина	Ли	Губарев	Блошкина	Ли
Выбор направления Исследований	1	10	1	2	12	2	4.5	10	4.5	1	10	1	2	11	2
Разработка задания на ВКР	1	-	-	2	-	-	1.4	-	-	2	-	-	2	-	-
Календарное планирование работ по теме исследования	1	-	-	2	-	-	1.4	-	-	2	-	-	2	-	-
Изучение литературы	-	10	-	-	15	-	-	12	-	-	12	-	-	18	-
Предварительные экспериментальные исследования	-	20	7	-	30	9	-	24	7	-	12	3	-	18	5
Обобщение и оценка результатов	1	-	-	2	-	-	1.4	-	-	2	-	-	2	-	-
Основные экспериментальные исследования	1	10	-	2	15	-	2.8	12	-	1	6	-	2	9	-
Оформление отчета	-	20	-	-	30	-	-	24	-	-	24	-	-	36	-



Поведение итогов	1	-	-	2	-	-	1.4	-	-	1	-	-	2	-	-
------------------	---	---	---	---	---	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---

На основе табл. 14 строится календарный план-график.

Таблица 15 – Календарный план-график проведения НИОКР

№ работ	Вид работ	Исполнители	T <sub>кi</sub> , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ												
				февр		Март			апрель			Май			Июнь	
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1	Выбор направления исследования	Губарев Ф.А.	1	■												
2	Разработка задания	Губарев Ф.А.	1	■												
3	Календарное планирование работ	Губарев Ф.А. Блошкина А.И.	9	■	▨											
4	Изучение литературы	Блошкина А.И.	18			▨										
5	Экспериментальные исследования	Блошкина А.И., Ли Линь	23				▨		□							
6	Обобщение и оценка результатов	Губарев	9						▨							
7	Основные экспериментальные исследования	Блошкина, Ли	11						▨		□					
8	Оформление отчета	Блошкина	36										▨	▨	▨	▨
9	Подведение итогов	Губарев	2													■

Губарев Ф.А. – ■■■■■■ Блошкина А.И. – ▨ Ли Линь – □

#### 4.3.1 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;

- затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы.

#### 4.3.2 Расчет материальных затрат НТИ

Данная статья включает стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта.

Таблица 16 – Материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество			Цена за ед., руб.			Затраты на материалы, (З <sub>м</sub> ), руб.		
		Блошки на	Ли	Губа ре	Блошки на	Ли	Губа ре	Блошки на	Ли	Губа ре
Ручка шариковая	Шт	10	5	1	10	10	10	100	50	10
Упаковка бумаги А4	Упаковка	1	-	-	300	-	-	300	-	-
Итого								400	50	10

Таблица 17 – Расчет бюджета затрат на приобретение спецоборудования для научных работ

Наименование оборудования	Единица измерения	Кол-во единиц оборудования.	Цена единицы оборудования, тыс. руб	Общая стоимость оборудования, тыс. руб.
Лазер He-Ne	Шт	1	20000	20000
Набор реагентов	Упаковка	5	2000	10000
Набор для проведения исследований	Упаковка	1	3000	3000
Камера	Шт	1	30000	30000
Итого				<b>63000</b>

Итого по статье «материальные затраты»: 63460 руб.

### 4.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы в размере 20 –30 % от тарифа или оклада. Расчет основной заработной платы сводится в табл. 12.

Таблица 18 – Расчет основной заработной платы

№ п / п	Наименование этапов			Исполнители по категориям			Трудо-емкость, чел.-дн.			Заработная плата, приходящаяся на один чел.-дн., тыс. руб.			Всего заработная плата по тарифу (окладам), тыс. руб.		
	Блошки на	Губарев	Ли	Блошки на	Губарев	Ли	Блошки	Губарев	Ли	Блошки	Губарев	Ли	Блошки на	Губарев	Ли
1	-	Разработка задания	-	Студент	Доцент	Аспирант	-	2	-	2053	4284	2007	39780	79092	39780
2	Изучение литературы	-	-				18	-	-						
3	Выбор направления исследования	Выбор направления исследования	Выбор направления исследования				5	2	2						
4	Эксперимент	-	Эксперимент				18	-	5						
5	-	Оценка результатов	-				-	2	-						
6	Проектирование	-	Проектирование				9	2	3						
7	Оформление отчета	-	-				36	-	-						
8	-	Итоги	-				-	2	-						
	Итого:						86	10	10						

Таблица 19 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Губарев	Блошкина	Ли Линь
Календарное число дней	365	365	365
Количество нерабочих дней	118	118	118
- выходные дни			
- праздничные дни			
Потери рабочего времени	55	30	25
- отпуск			
- невыходы по болезни			
Действительный годовой фонд рабочего времени	192	217	222

Таблица 20– Расчёт основной заработной платы

Исполнители	Разряд	$k_t$	$Z_{тс}$ , руб.	$k_{пр}$	$k_d$	$k_p$	$Z_m$ , руб.	$Z_{дн}$ , руб.	$T_p$ , раб. дн.	$Z_{осн}$ , руб.
Губарев	Доцент	0.2	33800	0.3	0.5	1.3	79092	4284	10	42840
Ли	-	0.2	17000	0.3	0.5	1.3	39780	2007	10	20070
Блошкина	-	0.2	17000	0.3	0.5	1.3	39780	2053	86	176558
Итого $Z_{осн}$										239468

#### 4.3.4 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Расчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в табл. 16.

Таблица 21 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб	Доля от общей суммы, проценты
Материальные затраты НТИ	460	0.15
Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	63000	20.8
Затраты по основной заработной плате	239468	79

исполнителей темы		
Итого:		302928

#### 4.3.5 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы учитывают величину предусмотренных Трудовым кодексом РФ доплат за отклонение от нормальных условий труда, а также выплат, связанных с обеспечением гарантий и компенсаций (при исполнении государственных и общественных обязанностей, при совмещении работы с обучением, при предоставлении ежегодного оплачиваемого отпуска и т.д.).

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле:

$$З_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot З_{\text{осн}} \quad (6)$$

где  $k_{\text{доп}}$  – коэффициент дополнительной заработной платы (0,12).

$$З_{\text{доп}} (\text{Губарев}) = 5140$$

$$З_{\text{доп}} (\text{Блошкина}) = 21186$$

$$З_{\text{доп}} (\text{Ли}) = 2408$$

$$З_{\text{доп}} = 28734$$

#### 4.3.6 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления по установленным законодательством Российской Федерации нормам органам государственного социального страхования (ФСС), пенсионного фонда (ПФ) и медицинского страхования (ФФОМС) от затрат на оплату труда работников.

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы:

$$З_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (З_{\text{осн}} + З_{\text{доп}}), \quad (7)$$

где  $k_{\text{внеб}}$  – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Таблица 22 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Губарев	42840	5140
Блошкина	176558	21186
Ли	20070	2408
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	27.1 %	
Итого $Z_{внеб} = 72681$ руб.		

#### 4.3.7 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{накл} = (\text{сумма статей}) \cdot k_{нр}, \quad (8)$$

где  $k_{нр}$  – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов берем в размере 16%.

$$Z_{накл} = 16226 \text{ руб.}$$

#### 4.3.8 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в табл. 23.

Таблица 23 – Расчет бюджета затрат НТИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Доля от общей суммы, проценты
4. Материальные затраты НТИ	460	0.1
5. Затраты на специальное оборудование	63000	15

для научных (экспериментальных) работ		
6. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	239468	57
7. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	28734	6.8
8. Отчисления во внебюджетные фонды	72681	17.3
9. Накладные расходы	16226	3.9
10. Бюджет затрат НТИ	420569	100

#### 4.4 Оценка эффективности исследования

Эффективность работы заключается в том, что в сравнении с известными конкурентами, метод определения свертываемости крови, представленный в данной работе, отличается рядом преимуществ. В эксплуатации прибор, который возможно разработать на основе метода, представленного в работе, удобен и практичен, позволяет осуществить действия недоступные конкурентам, а именно: осуществлять экспресс-анализ и непрерывный мониторинг. Первая особенность будет важна для людей, нуждающихся в постоянном контроле над фактором свертывания крови. Слишком быстрое или слишком медленное время свертывания крови может свидетельствовать о наличии нарушений работы сердечно сосудистой системы. Вторая особенность принесет большой вклад в хирургию. Непрерывный мониторинг за данным фактором во время операции существенно упростит работу хирурга.

Таким образом, цель работы достигнута, поставленные задачи решены. В данном разделе было доказано, что метод, представленный в работе, обладает высокой конкурентоспособностью.

Также по результатам SWOT-анализа были выявлены слабые и сильные стороны проекта, его возможности и угрозы. Все рассмотренные факторы коррелируют таким образом, что сильные стороны и возможности проекта преобладают.

Проведено планирование научно-технических работ. Подробно рассмотрена структура работ в рамках научного исследования.

Сформирован полный бюджет научно-исследовательского проекта. Результаты исследования являются приемлемыми и не препятствуют дальнейшему проведению работ.

### **Список публикаций студента**

1. Alyona I. Bloshkina, Lin Li, Fedor A. Gubarev, Miron S. Klenovskii, Investigation of Extracting Information from Vibrating Objects by Digital Speckle Correlation, EDM2016
2. Alyona I. Bloshkina, Lin Li, Fedor A. Gubarev, Miron S. Klenovskii, Vibration measurement by means of digital speckle correlation, 2016 International Siberian Conference on Control and Communications, SIBCON 2016 – Proceedings
3. Lin Li, Alyona I. Bloshkina, Fedor Alexandrovich Gubarev, Liquid Transparency Changing Dynamics Estimation by Means of Digital Speckle Correlation, PIERS 2017 St Petersburg, Progress In Electromagnetics Research Symposium

### **Список использованных источников**

1. I.P. Sukharev, I.P. Sukharev, Experimental Methods for the Study of Deformation and Strength (Mechanical Engineering, Moscow, 1987)
2. G.S. Evtushenko, D.V. Shiyanov, F.A. Gubarev, Metal Vapor Lasers with High Pulse Repetition Rates (Tomsk Polytechnic University Publishing House, Tomsk, 2010)
3. F.A. Gubarev, M.S. Klenovskii, Lin Li, IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering, 81, 012116 (2015)
4. F.A. Gubarev, M.V. Trigub, M.S. Klenovskii, Lin Li, G.S. Evtushenko, Applied Physics B. 122, 1 (2016)
5. M. Locatelli, E. Pugliese, M. Paturzo, V. Bianco, A. Finizio, A. Pelagotti, P. Poggi, L. Miccio, R. Meucci, P. Ferraro, Optics Express, 21, 5 (2013)



6. J.W. Goodman, *Speckle Phenomena in Optics: Theory and Applications* (Roberts and Company Publishers, Englewood, 2007)
7. V.V. Tuchin, *Lasers and Fiber Optics in Biomedical Research*. 2 edition. (Fizmatlit, Moscow, 2010)
8. G. Jin, L. Meng, J. Chen, S. Ma, J. Zhang, *Experimental Mechanics*, 21, 689 (2006) (in Chinese)
9. D. Zhang, X. Zhang, G. Cheng, *Experimental Mechanics*, 39, 62 (1999)
10. H. Lu, P.D. Cary, *Experimental Mechanics*, 40, 393 (2000)
11. J. Gonzalez, W.G. Knauss, *J. Mech. Phys. Solids*, 46, 1981 (1998)
12. V.V. Tuchin, *J. Biomed. Opt.*, 4, 106 (1999)
13. M.A. Vilensky, D.N. Agafonov, D.A. Zimnyakov, V.V. Tuchin, R.A. Zdravchevskii, *Quantum Electron.*, 41, 324 (2011)
14. Y. Beiderman, N. Burshtein, M. Teicher, V. Mico, Z. Zalevsky, *J. Biomed. Opt.*, 15, 061707 (2010)
15. Z. Zalevsky, Y. Beiderman, I. Margalit, S. Gingold, M. Teicher, V. Mico, J. Garcia, *Optics Express*, 17, 21566 (2009)
16. B.R. Durig, W.H. Peters, M.A. Hammer, *Proc. SPIE*, 0954, 438 (1989)
17. N.A. Russo, J.A. Pomarico, E.E. Sicre, D. Patrignani, L. Pasquale, *Optics Communications*, 169, 23 (1999)
18. F.A. Gubarev, Lin Li, M.S. Klenovskii and A.Ph. Glotov, *Speckle pattern processing by digital image correlation*, MATEC Web of Conferences (2016)
19. Alyona I. Bloshkina, Lin Li, Fedor A. Gubarev, Miron S. Klenovskii, *Investigation of Extracting Information from Vibrating Objects by Digital Speckle Correlation*, EDM2016
20. Y. Piederrière, J. Cariou, Y. Guern, G.L. Brun, B.L. Jeune, J. Lotrian, "Evaluation of blood plasma coagulation dynamics by speckle analysis," *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 9, No. 2,, 408–412, 2004.
21. M.M. Patiño-Velasco, C. Andrade-Eraso, J. Vásquez-López, M. Trivi, H.J. Rabal, "Blood Coagulation Measurements Using Dynamic Speckle Technique," *VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB.*, Vol. 49, 91-94. 2014,

22. Kosar Khaksari and Sean J. Kirkpatrick, Laser speckle contrast imaging is sensitive to advective flux// Journal of Biomedical Optics., 2016, Vol. 21(7) pp. 076001.1 – 8
23. Bezemer R., Klijn E., et al.. Validation of near-infrared laser speckle imaging for assessing microvascular (re)perfusion// Microvascular Research 2010, Vol. 79, pp. 139 – 143.
24. Dmitry D. Postnov, Valery V. Tuchin, Olga Sosnovtseva, Estimation of vessel diameter and blood flow dynamics from laser speckle images // Biomedical optics express, 2016, Vol. 7, No. 7, pp. 1-10.
25. Yevgeny B., et al.. Remote estimation of blood pulse pressure via temporal tracking of reflected secondary speckles pattern // Journal of Biomedical Optics, 2010, Vol. 15, N 6, pp. 061707.1 – 8.
26. [ГОСТ 12.1.005-88](#). ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны
27. ГОСТ 12.4.011–89 ССБТ. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация.
28. НПБ 105–03 Определение категории помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности.
29. ГОСТ 12.2.049–80 ССБТ. Оборудование производственное. Общие эргономические требования.
30. [ГОСТ 12.2.032-78](#) ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования.
31. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197–ФЗ.
32. ГОСТ Р 50723-94 Лазерная безопасность. Общие требования. безопасности при разработке и эксплуатации лазерных изделий.
33. ГОСТ Р 51609-2000 Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования.
34. МУ-287-113 Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения.

35. СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.
36. Sahu SK, Gummadi SN, Manoj N, Aradhyam GK. Phospholipid scramblases: an overview. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 462(1):103–14.
37. Blomback B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res*. 1996; 83(1):1–75.
38. Colman RW, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood* 1997; 90:3819–43.
39. Pokhilko AV, Ataullakhanov FI. Contact activation of blood coagulation: trigger properties and hysteresis. Kinetic recognition of foreign surfaces upon contact activation of blood coagulation: a hypothesis. *J Theor Biol*. 1998; 191(2):213–9.
40. Blomback B. Fibrinogen and fibrin — proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb. Res*. 1996; 83(1): 1–75.
41. Falati S., Gross P., Merrill-Skoloff G. et al. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nat. Med*. 2002; 8(10): 1175–81.
42. Ovanesov M. V., Lopatina E. G., Saenko E. L. et al. Effect of factor VIII on tissue factor-initiated spatial clot growth. *Thromb. Haemost*. 2003; 89(2): 235–42.
43. Kurz K. D., Main B. W., Sandusky G. E. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride. *Thromb. Res*. 1990; 60(4): 269–80.
44. Toh C. H., Samis J., Downey C. et al. Biphasic transmittance waveform in the APTT coagulation assay is due to the formation of a Ca(++)- dependent complex of C-reactive protein with very-low-density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2002; 100(7): 2522–9.
45. Downey C., Kazmi R., Toh C. H. Early identification and prognostic implications in disseminated intravascular coagulation through transmittance waveform analysis. *Thromb. Haemost*. 1998; 80(1): 65–9.

46. Hemker H. C., Al Dieri R., De Smedt E., Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb. Haemost.* 2006; 96(5): 553–61.
47. Ovanesov M. V., Krasotkina J. V., Ul'yanova L. I. et al. Hemophilia A and B are associated with abnormal spatial dynamics of clot growth. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1572(1): 45–57.
48. Chance B. Optical method // *Arm. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* 1991. V. 20. P. 1-28.
49. Rodriguez J., Yaroslavsky I., Yaroslavsky A. et al. Timeresolved imaging in diffusive media // *Handbook of Opt. Biomed. Diagnostics* / Ed. V.V. Tuchin. Bellingham: SPIE Press, 2002. V. PM107. Chap. 6.
50. Special Issue on Optical Radiation Technique in Medicine and Biology / Ed. II. Moseley // *Phys. Med. Biol.* 1997. V. 24. P. 759-996.
51. Chance B., Cope M., Gratton E. et al. Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue // *Rev. Sci. Instrum.* 1998. V. 698. P. 3457-3481.
52. Anderson R.R., Parrish J.A., Optical properties of human skin // *The Science of Photomedicine* / Eds. J.D. Regan, J.A. Parrish. N. Y., 1982. P. 147-194.
53. Das B.B., Liu F., Alfano R.R. Time-resolved fluorescence and photon migration studies in biotnedical and random media // *Rep. Prog. Phys.* 1997. V. 60. P. 22-292.
54. Denk W. Two-photon excitation in functional biological imaging//*J. Biomed. Opt.* 1996. V. 1. P. 296-304.
55. Ozaki Y., Medical application of Raman spectroscopy // *Appl. Spectroscopy Reviews.* 1988. V. 24. P. 259-312.
56. Tuchin V. V. Coherence-domain methods in tissue and cell optics // *Laser Physics.* 1998. V. 8. P. 807-849.
57. Braslavsky S.E., HeihoffK. Photothermal methods // *Handbook of Organic Photochemistry* / Ed. J.C. Scaiano. Boca Raton: CRC Press, 1989.
58. Bigio I.J., Mourant J.R. Ultraviolet and visible spectroscopies for tissue diagnostics: fluorescence spectroscopy and elastic-scattering spectroscopy // *Phys. Mcd. Biol.* 1997. V. 42. P. 803-814.

59. Schneckenburger H., Steiner R., Strauss W., Stock K., Sailer R. Fluorescence technologies in biomedical diagnostics // Handbook of Opt. Biomed. Diagnostics / Ed. V.V. Tuchin. Bellingham: SPIE Press, 2002. Chap. 15.
60. Lucassen G.W., Caspers P.J., Puppels G.J. Infrared and Raman spectroscopy of human skin in vivo II Handbook of Opt. Biomed. Diagnostics / Ed. V.V. Tuchin. Bellingham: SPIE Press, 2002. V. PM107. Chap. 14.
61. Perelman L. T., Backman V., Wallace M. et al. Observation of periodic fine structure in reflectance from biological tissue: a new technique for measuring nuclear size distribution // Phys. Rev. Lett 1998. V. 80. P. 627-630.
62. Perelman L.T., Backman V, Light scattering spectroscopy of epithelial tissues: principles and applications // Handbook of Opt. Biomed. Diagnostics / Ed. V.V. Tuchin. Bellingham: SPIE Press, 2002. V. PM107. Chap. 12.
63. Backman V., Wallace M, Perelman L.I', et al. Diagnosing Cancers Using Spectroscopy // Nature. 2000. V. 406. № 6791. P. 35-36.
64. Tuchin V.V. Tissue optics: Light scattering methods and instruments for medical diagnosis // SPIE Tutorial Texts in Optical Engineering. Bellingham: SPIE Press, 2000. V. TT38.
65. Oraevsky A.A., Jacques S.J., Tittel F.K. Measurement of tissue optical properties by time-resolved detection of laserinduced transient stress // Appl. Opt. 1997. V. 36. P. 402-415.
66. Milner T.E., Goodman D.M., Tanenbaum B.S. et al. Noncontact determination of thermal diffusivity in biomaterials using infrared imaging radiometry // J. Biomed. Opt. 1996. V. 1. P. 92-97.

