

Сопоставление возможностей оптической спектроскопии с частотным подходом и импедансной реографии для решения диагностических задач в хирургии

© М.Н. Бельшева, Л.П. Сафонова, А.В. Кобелев, В.И. Федоренко, И.В. Чернов, А.Н. Шкарубо

МГТУ им. Н.Э. Баумана,

Москва, Россия

e-mail: belsheva@bmstu.ru

Поступила в редакцию 05.12.2025 г.

В окончательной редакции 23.01.2026 г.

Принята к публикации 27.03.2026 г.

Среди методов диагностики в хирургии можно выделить метод оптической спектроскопии с временным разрешением в красном и ближнем инфракрасном диапазонах длин волн и метод электроимпедансной реографии. Оба метода эффективны для локального зондирования ткани на заданную глубину. Оптическая спектроскопия предоставляет абсолютные оценки кровенаполнения и позволяет обнаруживать нейроваскулярные включения. В реографии измеряемое значение базового импеданса используется для оценки динамики кровотока и контактного сопротивления. Целью исследования является сопоставление возможностей обоих методов для анализа физиологической динамики кровотока, для обнаружения нейроваскулярных включений и оценка целесообразности комбинированного применения методов в хирургической диагностике: в пластической хирургии для оценки адекватности кровоснабжения тканевых лоскутов интра- и постоперационно, в кардиохирургии — для оценки эффективности реперфузии миокарда интраоперационно, в нейрохирургии — для интраоперационного обнаружения и идентификации нейроваскулярных включений в объёме удаляемой опухоли. Для экспериментальных исследований разработан макет комбинированного малогабаритного оптоволоконного зонда со встроенной тетраполярной электродной сборкой и использовались коммерческие спектрометр и электроимпедансный реограф. Проводились одномоментные измерения *in vivo* на руках добровольцев, измерения на однородных и неоднородных желатиновых тест-объектах и численное моделирование обнаружения нейроваскулярных включений оптическим и электроимпедансным методами. Результаты предварительных исследований позволили выявить возможности электроимпедансного метода для распознавания нейроваскулярных включений, ограничения и перспективы комбинированного применения методов для диагностики в хирургии.

Ключевые слова: интраоперационная диагностика, спектроскопия с частотным подходом, нейроваскулярные структуры, электроимпедансная реография, мультимодальные измерения, численное моделирование

DOI: 10.61011/OS.2026.05.63339.74-25

1. Введение

В нейрохирургии существует проблема обнаружения нейроваскулярных включений (NVI, neurovascular inclusions) в объёме опухолевой ткани в процессе её удаления. В кардиохирургии при аортокоронарном шунтировании (CABG, coronary artery bypass grafting) и в пластической хирургии при пересадке тканевых лоскутов не менее актуальна задача объективного контроля кровотока реперфузированных тканей на интраоперационном и/или постоперационном этапах [1–5]. В настоящее время универсальных решений, позволяющих одновременно выявлять в толще ткани и сосуды, и нервы, пока не существует. Существующие методы (ультразвук, триггерная электромиография [6,7]) обладают ограниченной селективностью и плохо применимы в условиях малого операционного поля. Стандартные методы контроля при CABG опираются на ультразвук, дающий информацию о скоростных и объёмных характеристиках кровотока в крупных сосудах, но не в объёме ткани на микроциркуляторном уровне. Для контроля тканевых

лоскутов в процессе и после трансплантации не существует стандартных методов и технических решений [1]. Размеры опухолей нижней трети черепа могут достигать 6 см в диаметре [7], толщина стенок миокарда варьирует от 1.5 до 17 mm [8], толщина пересаживаемых лоскутов также вариабельна и составляет от нескольких миллиметров до десятков миллиметров [9], что обуславливает необходимость подповерхностного зондирования.

Для подповерхностного зондирования биологических тканей на глубину от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров перспективен метод спектроскопии в красном и ближнем инфракрасном спектральном диапазонах от 650 до 900 nm (СБИК или NIRS, near infrared spectroscopy) с временным разрешением [10–14]. Метод NIRS с частотным (frequency domain, FD) или временным подходом (time domain, TD) позволяет определять молярные концентрации окси-, дезокси- и общего гемоглобина, локальную тканевую сатурацию, коррелирующие с объёмом крови, скоростью кровотока и уровнем потребления кислорода в зондируемом объёме ткани. На характеристики обратно рассеянного

в ткани излучения влияют как молекулярный состав, так и структурные особенности тканей, включая наличие NVI, отличающихся по оптическим свойствам от окружающей ткани. В предшествующих исследованиях теоретически и экспериментально подтверждена возможность выявления таких NVI методом FD NIRS [15], учёт фоновых оптических свойств ткани критичен для выявления NVI. Важными достоинствами FD NIRS являются возможность конструировать миниатюрные гибкие оптоволоконные зонды для конкретных применений [16], совместимость с различными физическими методами исследования.

Для подповерхностного исследования состава тканей и тканевого кровотока известны методы электроимпедансной спектроскопии (ЭИС, electrical impedance spectroscopy, EIS) и электроимпедансной реографии (ЭИР, electrical impedance rheography, EIR) [17]. Метод EIR основан на измерении электрического импеданса ткани, чувствительного к её структуре и кровенаполнению [18], что делает оправданным сопоставление EIR с FD NIRS и изучение возможностей их комбинированного применения для обнаружения NVI и контроля локального тканевого кровотока. Известны примеры успешного применения электроимпедансного и оптического подходов для оценки постоперационной степени отёка мозга [19], мышечной массы при саркопении [20], количественных различий в свойствах нормальных и злокачественных клеток [21], для анализа композиционного состава биологических тканей [22].

Несмотря на продемонстрированные возможности FD NIRS по выявлению NVI, ранее не исследовалась чувствительность базового импеданса EIR к NVI. Сопоставимость оценок динамики кровотока, получаемых методами FD NIRS и EIR, до настоящего времени отсутствует. Не изучена целесообразность дополнения FD NIRS электроимпедансными измерениями при интраоперационном и постоперационном контроле тканей.

Цель исследования — сопоставление возможностей методов FD NIRS и EIR для анализа физиологической динамики кровотока на основе предварительных экспериментальных исследований, для обнаружения нейроваскулярных включений на основе теоретического моделирования и измерений на тест-объектах (ТО, phantoms), оценка целесообразности их комбинированного применения.

Задачи исследования включают разработку комбинированного оптоволоконного зонда с тетраполярной электродной сборкой, предварительные измерения на биологических тканях *in vivo* для проверки согласованности сигналов FD NIRS и EIR при функциональных изменениях кровенаполнения тканей, сравнение чувствительности FD NIRS и EIR к включениям на изготовленных ТО, оценку чувствительности методов к NVI на основе численного моделирования, оценку целесообразности использования EIR в дополнение к FD NIRS.

2. Материалы и методы

2.1. Экспериментальное исследование

2.1.1. Используемое оборудование. На этапе предварительных исследований выбраны минимальные комплектации технических реализаций методов. Для EIR использовался один измерительный канал с одной частотой зондирующего тока и тетраполярной электродной сборкой с малой площадью контактной поверхности электродов. Для FD NIRS выбраны измерительный преобразователь с двумя длинами волн и оптоволоконный зонд с двумя расстояниями „источник—приёмник“ (SDD). Для регистрации импеданса использовалась система „РеоКардиоМонитор“, применяемая в клинической практике РФ. На внешние токовые электроды подаётся переменный ток с частотой 100 kHz (с погрешностью 0.5%) и амплитудой 2.8 mA (с погрешностью 20%). При этом между внутренними потенциальными электродами одновременно измеряются базовый импеданс (Z_b) и переменная составляющая импеданса (ΔZ) при частоте дискретизации 200 Hz. Диапазон измеряемых значений Z_b лежит в пределах от 1 до 240 Ω при погрешности $\pm 0.2 \Omega$. Диапазон измерений ΔZ составляет от 0.01 до 0.5 Ω , а чувствительность — не хуже 0.5 m Ω . Оптические измерения выполнялись с помощью спектрометра „OxiplexTS“ (ISS, Inc., США). Прибор использует многоступенчатый частотный подход, позволяющий измерять абсолютные значения оптических и физиологических параметров исследуемого объёма биологической ткани. Спектрометр имеет нижеперечисленные характеристики. Частота модуляции интенсивности зондирующего излучения составляет 110 MHz. В качестве источников излучения используются лазерные диоды с длинами волн 684 и 828 nm, сгруппированные по два (по одному разной длины волны) на каждом расстоянии от приёмника. Приёмником является фотозлектронный умножитель (ФЭУ, photomultiplier tube, PMT). Относительная погрешность измерения амплитуды модуляции интенсивности излучения (AC) и среднего уровня интенсивности (DC) составляет $\pm 1\%$, погрешность измерения фазы (Ph) составляет $\pm 0.1^\circ$. Настройка прибора производилась на стандартном ТО (calibration block) компании ISS, имитирующем оптические свойства мышечной ткани на длинах волн 684 и 828 nm: $\mu_a(684 \text{ nm}) = 0.162 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s(684 \text{ nm}) = 6.29 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_a(828 \text{ nm}) = 0.163 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s(828 \text{ nm}) = 5.70 \text{ cm}^{-1}$, где μ'_s — редуцированный натуральный показатель рассеяния (reduced scattering coefficient).

Для совмещения оптических и электроимпедансных измерений авторами разработан макет малогабаритного оптического зонда. Конфигурация и размеры зонда представлены на рис. 1, а и 1, б. Комбинированный зонд (рис. 1, в) для оптических и электрических измерений содержит следующие части: корпус, изготовленный на

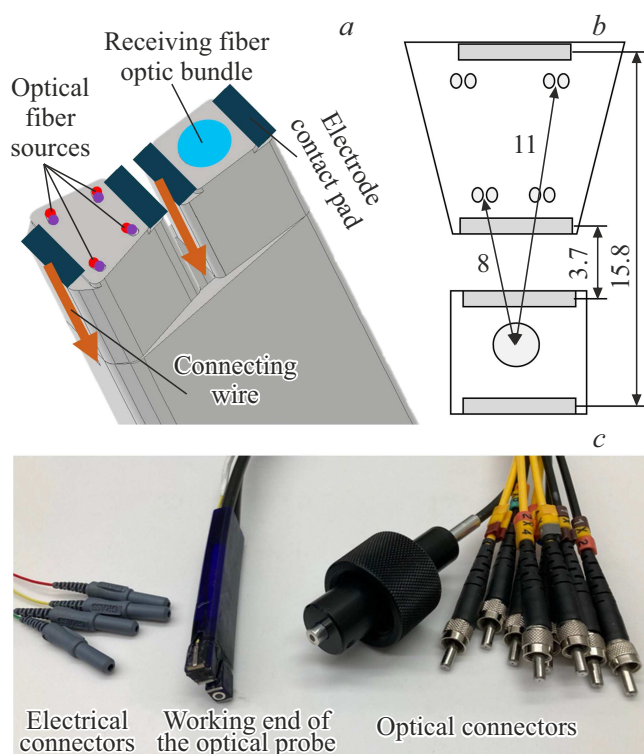


Рис. 1. Комбинированный зонд для совместных FD NIRS и EIR измерений: (а) сборка комбинированного зонда и расположение оптических волокон и электродов, (б) размеры макета зонда, (с) внешний вид макета комбинированного зонда.

3D-принтере из фотополимерной смолы; электроды из нержавеющей стали с контактной площадкой 3 mm^2 , вырезанные из стального листа толщиной 0.3 mm на лазерном станке; оптические многомодовые волокна (400/426/560A, $\text{NA} = 0.22$) с оптическими коннекторами SMA905 для подключения к спектрометру и подвода излучения от источников; стекловолоконный приёмный жгут диаметром 2 mm ($\text{NA} = 0.5 \pm 0.005$) в алюминиевой втулке диаметром 4.8 mm и длиной 75 mm в специальном коннекторе для подключения к спектрометру.

2.1.2. Исследуемые объекты. В рамках предварительного экспериментального исследования *in vivo* были проведены чрезкожные измерения на правых руках двух здоровых добровольцев в области проекции лучевой артерии (рис. 2, а).

Были изготовлены ТО на основе желатина, предназначенные для имитации одновременно оптических и электрических свойств биологических тканей, однородных для подбора свойств (рис. 2, б) и с включениями (рис. 2, д, е). Формирование оптических характеристик осуществлялось за счёт введения сухого молока и туши [14], тогда как моделирование электрических свойств обеспечивалось добавлением хлорида натрия (NaCl) [23]. Для базовой смеси массовые концентрации компонентов относительно воды составляли: 15% же-

латина и 6.4% сухого молока с массовой долей жира 26%. Далее приведены массовые концентрации NaCl и туши относительно массы смеси. В рамках разработки и оценки возможности формирования комбинированных ТО концентрации туши и NaCl варьировались в широком диапазоне. Это позволило реализовать как фоновые свойства биоткани, так и локальные сосудистые включения, характеризующиеся повышенным показателем μ_a [15] и пониженным удельным сопротивлением ρ [24] по сравнению с окружающей средой. На рис. 2, с представлены зависимости ρ от концентрации NaCl, рассчитываемые [24] в соответствии с выражением

$$\rho = \frac{\pi}{2} \frac{Z_b}{\frac{1}{|L-s|} - \frac{1}{|L+s|}}, \quad (1)$$

где L — расстояние между токовыми электродами (mm), s — расстояние между потенциальными электродами (mm), а также зависимости показателя μ'_s от концентрации туши. Измерения величин Z_b , μ_a и μ'_s проводились с помощью выбранного оборудования.

Экспериментальные данные подтверждают возможность целенаправленного и независимого управления оптическими и электрическими параметрами ТО за счёт изменения состава. Для имитации неоднородных цилиндрических включений разных диаметров (d) и глубин залегания (h) в формах для изготовления ТО были предусмотрены отверстия под стержни определенного диаметра, формирующие полости, заполняемые материалом включения, сосудистого или нервного. Для исключения влияния диффузии соли включения заполнялись материалом непосредственно перед проведением EIR-измерений. Основная смесь, имитирующая фоновые свойства биологической ткани, образована добавлением 0.35% NaCl и 0.015% туши к базовой смеси. Смеси, имитирующие два разных типа включений, формировались следующим образом: добавлением к базовой смеси 0.005% туши и увеличением в 2 раза концентрации сухого молока для имитации нерва или добавлением 1% NaCl и 0.4% туши для имитации сосуда [15,24]. Всего было изготовлено 19 ТО, включая три однородных образца с оптическими и электрическими свойствами, соответствующими фону, включению типа 1 (I_1) и включению типа 2 (I_2), а также по четыре ТО с варьируемым диаметром d и по четыре ТО с варьируемой глубиной h для каждого из двух типов включений. Экспериментально глубина h определялась как расстояние от поверхности образца до верхней границы включения.

2.1.3. Методика экспериментального исследования. *In vivo* для проверки чувствительности методов FD NIRS и EIR к динамике кровотока проведены измерения на правой руке вблизи запястья в области проекции лучевой артерии у двух испытуемых (рис. 2, а). Измерения проводились в покое, при артериальной (40 s, 200 mmHg в манжете) и венозной окклюзии

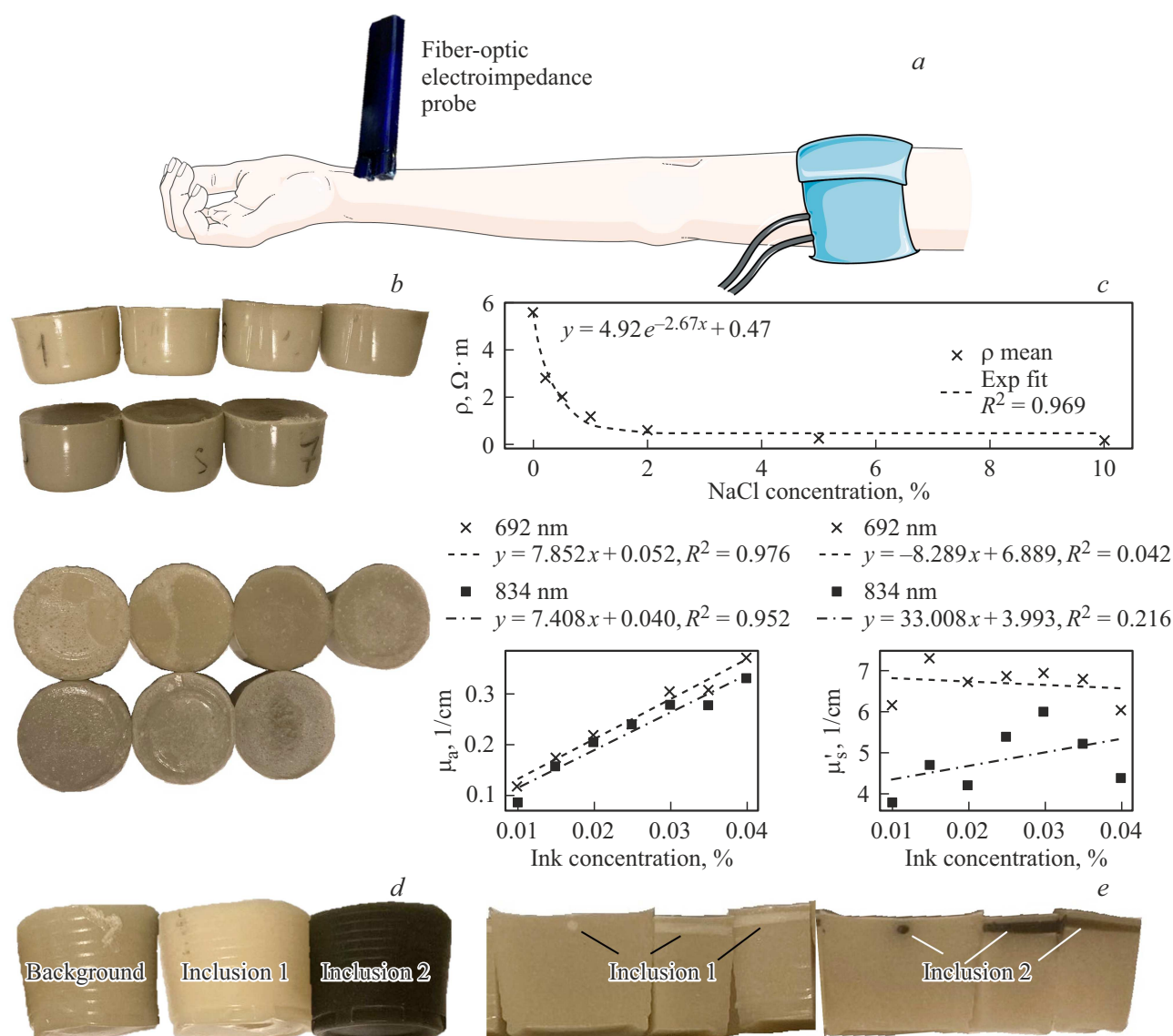


Рис. 2. Экспериментально исследуемые объекты: (a) *in vivo* измерения на руке (графические изображения на (a) предоставлены Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), лицензия CC BY 4.0), (b) однородные ТО для анализа и выбора свойств, (c) измеренные электрические и оптические свойства однородных ТО, (d) однородные ТО с выбранными свойствами, (e) ТО с включениями.

(40 s, 100 mmHg в манжете) с последующим восстановлением кровотока. Зонд удерживался другой рукой самим испытуемым. Измерения были синхронизированы через внешнее АЦП (auxiliary block спектрометра „OxiplexTS“) и второй канал реографа.

Для оценки чувствительности методов FD NIRS и EIR к NVI для каждого из 16 ТО с неоднородным включением выполнялись два измерения при ориентации зонда вдоль ($\parallel$) и перпендикулярно ($\perp$) оси включения. Для однородных ТО, характеризующихся свойствами фона, I_1 и I_2 , проводились по три повторных измерения. Учитывая наличие двух оптических линий SDD в комбинированном зонде и необходимость проведения измерений отдельной линией строго параллельно или перпендикулярно включению для дальнейшей оценки ка-

чества обнаружения включения, а также учитывая необходимость верификации математической модели EIR по результатам измерений, было принято решение сначала провести электроимпедансные измерения, потом оптические на изготовленных ТО. Во всех экспериментах на ТО положение зонда фиксировалось с помощью штатива для обеспечения воспроизводимости измерений.

2.1.4. Обработка экспериментальных данных.

На основе импедансных измерений приращение объема крови ΔV_r (ml) в зондируемом объеме определяется [25] по основному реографическому уравнению выражением

$$\Delta V_r = -k \frac{\Delta Z \rho s^2}{Z_b^2}. \quad (2)$$

Здесь k — безразмерный поправочный коэффициент, учитывающий, что в области зондирования есть костные ткани с постоянным объёмом, и/или учитывающий особенности формы зондируемого объёма тканей, $k = 0.80 \dots 0.95$ [25]; Z_b — базовое значение импеданса исследуемого объёма ткани (Ω); ΔZ — изменение импеданса по отношению к Z_b за счёт различия притока и оттока крови из исследуемого сегмента (Ω); ρ — удельное сопротивление крови ($\Omega \cdot \text{cm}$). Параметр ΔZ рассчитывают по формуле $\Delta Z(t) = Z_b(t) - Z_b(t_0)$, где t — время, отсчитываемое от начального момента t_0 . В дальнейших расчётах параметр k варьировался в указанном диапазоне для исключения систематической ошибки, $\rho = 135 \Omega \cdot \text{cm}$ [26].

По данным FD NIRS приращение объёма крови ΔV_s (ml) определяется [27] выражением

$$\Delta V_s = \frac{\Delta[HbT] \times MWHb}{HGB \times F} V_{pr}. \quad (3)$$

Здесь $\Delta[HbT] = [HbT](t) - [HbT](t_0)$ — изменение во времени концентрации общего гемоглобина в единице зондируемого объёма ткани по отношению к концентрации в начальный момент t_0 ($\mu\text{M} = \mu\text{mol/l}$), $MWHb$ — молекулярная масса гемоглобина ($\text{g}/\mu\text{mol}$), HGB — концентрация гемоглобина в крови больших сосудов (g/l), F — фактор Фареуса — отношение гематокрита в мелких сосудах к гематокриту в больших сосудах, V_{pr} — зондируемый FD NIRS объём ткани (ml). В дальнейших оценочных расчётах были приняты следующие значения величин: $MWHb = 0.0645 \text{ g}/\mu\text{mol}$, концентрация HGB принимала значения из физиологического диапазона от 120 до 160 g/l для исключения систематической ошибки, F был принят равным 1, так как в ходе эксперимента измерения проводились в области проекции крупной артерии. Зондируемый объём ткани V_{pr} оценивался с помощью численного моделирования распределения фотонов в среде с оптическими свойствами, зарегистрированными на запястье в ходе предварительных измерений: $\mu_a(684 \text{ nm}) = 0.183 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s(684 \text{ nm}) = 11.81 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_a(828 \text{ nm}) = 0.228 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s(828 \text{ nm}) = 9.25 \text{ cm}^{-1}$. Оценка производилась в программном пакете на базе MATLAB NIRFASTer [28,29]. Геометрические параметры зонда приведены на рис. 1, b, SDD=8 mm, что соответствует минимальному SDD комбинированного зонда. Порог для якобиана ($\ln(AC)/\mu_a$) был выбран равным 1%, что определяется относительной погрешностью измерения „OxiplexTS“. Рассчитанное значение зондируемого объёма для тканей руки на запястье составило $V_{pr} = 1.38 \text{ ml}$.

Для оценки $\Delta[HbT]$ и вычисления ΔV_s по (3) применялся модифицированный закон Бугера-Ламберта-Бера (BLB) [14]. Расчёты проводились только для меньшего SDD=8 mm для большей сопоставимости с EIR-измерениями при $s = 3.7 \text{ mm}$. Средние значения безразмерного дифференциального фактора длины пути (DPF,

differential pathlength factor [14]) фотонов в сильно рассеивающей среде для каждой из двух длин волн зондирующего излучения оценивались [30] за начальный период регистрации оптических сигналов в покое по формуле $\frac{1}{2} \sqrt{\frac{3\mu'_s}{\mu_a}}$, используя измеренные абсолютные значения μ_a и μ'_s . Для первого испытуемого рассчитанные значения составили $DPF(684 \text{ nm}) = 8.0$, $DPF(828 \text{ nm}) = 7.0$; для второго — $DPF(684 \text{ nm}) = 8.8$, $DPF(828 \text{ nm}) = 8.0$. При расчётах $\Delta[HbT]$ по $\Delta\mu_a$ были приняты следующие молярные коэффициенты экстинкции на длинах волн 684 и 828 nm соответственно: для оксигемоглобина 0.9560 и $2.33 \mu\text{M}/\text{cm}$, для дезоксигемоглобина 4.9 и $1.79 \mu\text{M}/\text{cm}$.

2.2. Математическое моделирование

В работе посредством численного моделирования сравнивалась способность каждого из двух методов, EIR и FD NIRS, независимо обнаруживать NVI. Применение моделирования позволило исследовать широкий диапазон сочетаний оптических и электрических параметров тканей и NVI, их размеров и глубины залегания, что существенно затруднено при реализации на физических ТО и биологических тканях. Геометрия моделей выбрана для интраоперационного обнаружения нейроваскулярных структур при эндоназальной эндоскопической хирургии опухолей основания черепа, таких как аденомы гипофиза и другие опухоли хиазмально-селлярной области [7]. Опухолевая ткань в данном контексте, как правило, имеет железистую или аденоматозную структуру из повторяющихся функциональных единиц и может рассматриваться как квазиоднородная. Допущение о полубесконечной среде в модели является обоснованным, так как размеры опухоли в несколько сантиметров [7] существенно превышают эффективную глубину зондирования. NVI подлежат обнаружению в тот момент, когда они входят в исследуемый объём ткани под зондом при послойном удалении опухоли.

Для реографического подхода использовалась математическая модель полубесконечной проводящей среды, имитирующей мягкие ткани конечности, с NVI в виде цилиндра (рис. 3, a, b), соответствующего нерву, артерии или вене [26]. Такая модель позволяла определить влияние NVI на значение измеряемого импеданса.

Оценка измеряемого импеданса объёма среды с NVI [26] производилась по следующей формуле:

$$Z = Z_b \left(1 + 8 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\beta^n \gamma^{2n}}{(1 + \gamma^{2n})^2} \frac{1 - \left(\frac{r}{h}\right)^2}{1 - \left(\frac{r}{h}\right)^2 + \left(\frac{1 - \gamma^{2n}}{1 + \gamma^{2n}}\right) \left(\frac{l}{h}\right)^2} \right). \quad (4)$$

Здесь Z_b — измеренное значение базового импеданса при расстояниях между потенциальными электродами s и между токовыми электродами L ; r — радиус NVI; h — глубина его залегания (рис. 3); γ — функция радиуса

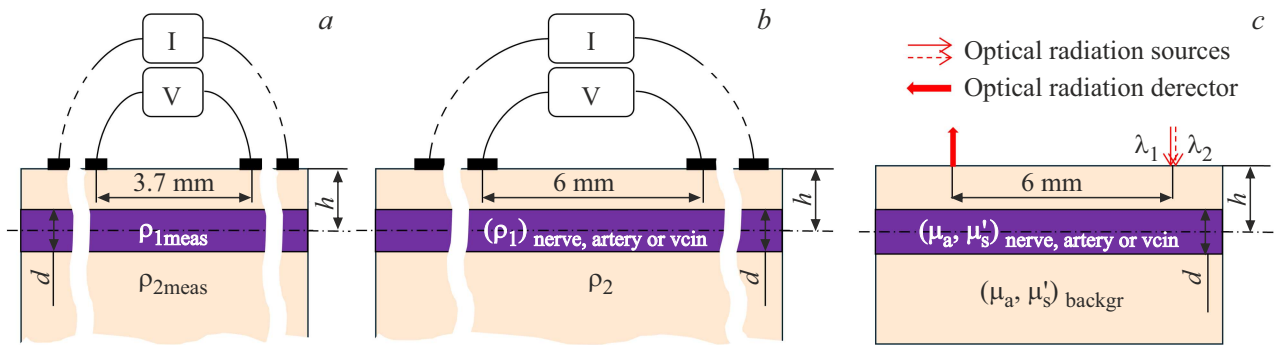


Рис. 3. Геометрии для математического моделирования: (а) для сопоставления с результатами измерений комбинированным зондом, (b) для моделирования чувствительности EIR к NVI, (с) для моделирования чувствительности FD NIRS к NVI.

сосуда, определяемая выражением

$$\gamma = \frac{h}{r} - \sqrt{\left(\frac{h}{r}\right)^2 - 1},$$

β является функцией удельного сопротивления тканей согласно соотношению $\beta = \frac{\rho_1 - \rho_2}{\rho_1 + \rho_2}$, где ρ_1 — удельное сопротивление NVI; ρ_2 — удельное сопротивление мягких тканей, рассчитываемое по (1); $\Delta Z(t) = Z_b(t) - Z_b(t_0)$, t — время, отсчитываемое от момента t_0 . Предварительно измеренное на запястье среднее $Z_b = 47.5 \Omega$ при $s = 3.7 \text{ mm}$ и $L = 15.8 \text{ mm}$. Рассчитанное по (1) значение $\rho_2 = 2379 \Omega \cdot \text{mm}$ для мягких тканей. Тогда по (1) при $s = 6.0 \text{ mm}$ и $L = 15.8 \text{ mm}$ $Z_b = 85.1 \Omega$. Параметры NVI для расчётов приняты следующими: $\rho_1 = 10000 \Omega \cdot \text{mm}$ для нерва (как для удельного сопротивления тканей головного мозга [24]), $\rho_1 = 1000 \Omega \cdot \text{mm}$ для артерии и $\rho_1 = 1350 \Omega \cdot \text{mm}$ для вены [26]. Меньшее значение сопротивления артерии по сравнению с веной обусловлено ориентационными эффектами эритроцитов в потоке крови [26].

Данная модель, используемая впервые для выявления NVI в объеме ткани, требует проверки корректности используемых допущений. Для верификации модели численное моделирование (рис. 3, а) проводилось с геометрическими параметрами комбинированного зонда (рис. 2, b) и с использованием оптических и электрических свойств желатиновых ТО (рис. 1, c, d), что обеспечило возможность прямого сопоставления результатов моделирования с экспериментальными измерениями. Для корректного сравнения FD NIRS (рис. 3, c) и EIR (рис. 3, b) использовались одинаковые линейные размеры измерительной системы: SDD — для FD NIRS и s — для EIR, что принципиально важно для интраоперационных применений с эндоназальным доступом, где габариты зонда строго ограничены. Тетраполярная электродная сборка, а также источники излучения двух длин волн и приёмник оптического излучения располагались над и вдоль NVI (рис. 3). Выбранное расстояние 6 mm соответствует малым размерам операционного поля и

является компромиссом между минимизацией габаритов зонда и ограничениями применимости FD NIRS [31].

Моделирование FD NIRS проводилось с использованием NIRFASTer как описано в [15]. Были рассчитаны компоненты AC и Ph сигналов для длин волн 684 и 828 nm, соответствующих параметрам используемого для измерений спектрометра „OxiplexTS“. Величина DC не оценивалась из-за невозможности интраоперационного применения по причине чувствительности параметра к внешней засветке. В модели использовались не оптические свойства неизвестной опухоли, а зарегистрированные в ходе эксперимента оптические свойства тканей запястья испытуемого: $\mu_a(684 \text{ nm}) = 0.183 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s(684 \text{ nm}) = 11.81 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_a(828 \text{ nm}) = 0.228 \text{ cm}^{-1}$, $\mu'_s(828 \text{ nm}) = 9.25 \text{ cm}^{-1}$, что не повлияет на общность выводов. Оптические свойства NVI соответствовали свойствам для нерва CN1, для артерии A1, вены V1 из источника [15].

Порог чувствительности каждого метода к включению оценивался по разности сигналов между случаями с наличием и отсутствием (no inclusion, NoI) NVI. В качестве критерия использовалось превышение разности сигналов ($|\Delta Z|$, $|\Delta AC|$, $|\Delta Ph|$) над разрешающей способностью измерительных преобразователей. Для $|\Delta Z|$ порог составляет 0.2Ω . Для $|\Delta AC|$ порог был выбран равным 0.0001, предполагая использование лавинного фотодиода в качестве приемника излучения [15]. Для $|\Delta Ph|$ выбран порог 0.1° . Предлагаемый подход к моделированию и идентификации NVI в объеме ткани позволяет определить минимальные размеры и глубину расположения NVI, при которых оба метода способны надёжно их обнаруживать.

3. Результаты

3.1. Экспериментальное исследование

На рис. 4, a, b представлены ΔV_r , ΔV_s , рассчитанные для изменений объемов крови, вызванных окклюзиями и пульсовым кровенаполнением, в области проекции лучевой артерии двух здоровых испытуемых. Влияние

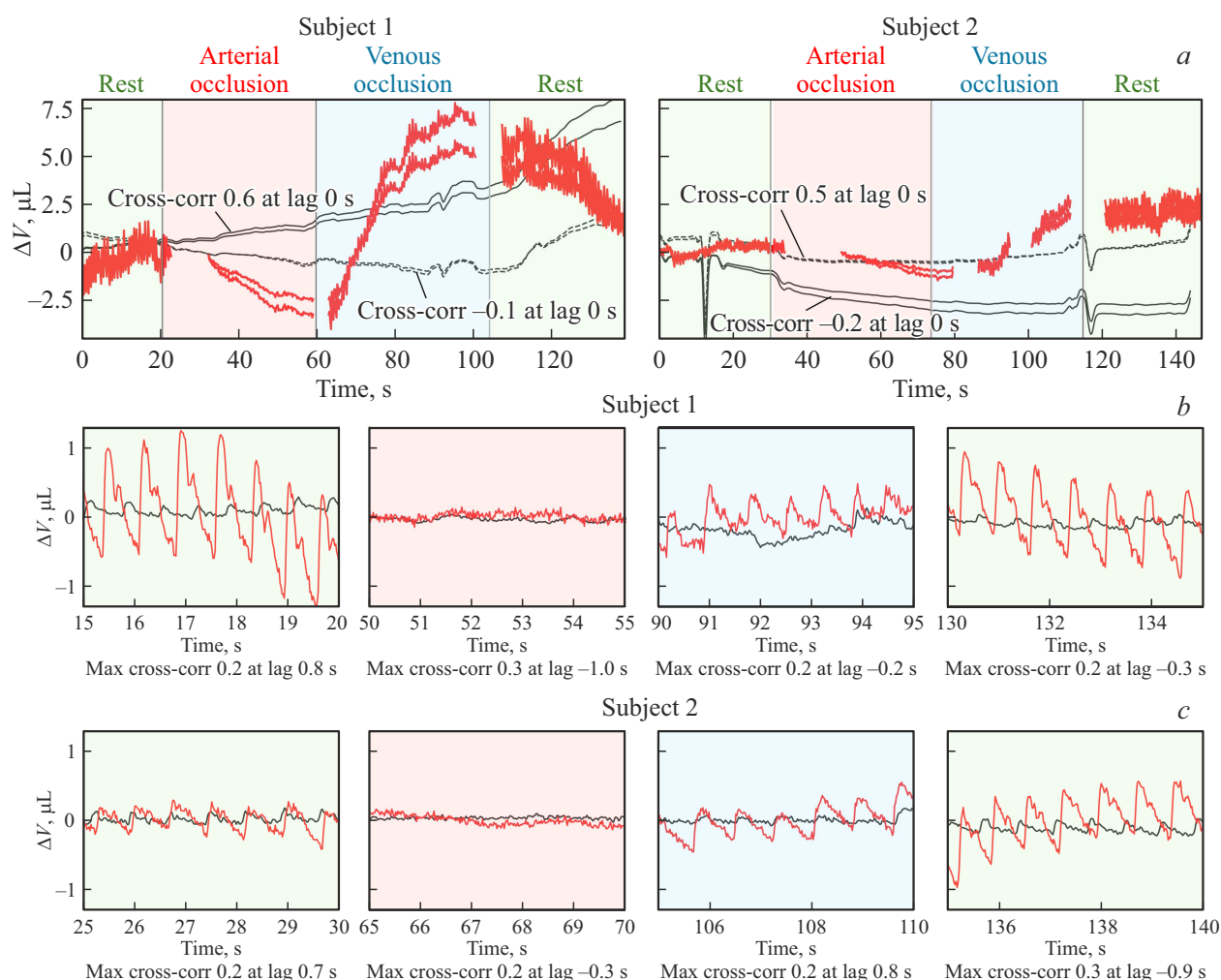


Рис. 4. Результаты измерений *in vivo* (два здоровых испытуемых) при артериальной и венозной окклюзии: (а) окклюзионные изменения объема крови при $k = 0.8$ и 0.95 , $HGB = 120$ и 160 g/l; (б) пульсовые изменения объема крови при $k = 1$, $HGB = 150$ g/l. Красным обозначены ΔV_s , черным обозначены ΔV_r (сплошная тонкая кривая — регистрируемые данные с трендом, пунктир — без тренда).

медленных поляризационных эффектов в EIR устранялось удалением линейного тренда из сигналов базового импеданса. Участки сигналов FD NIRS с двигательными артефактами типа „выброс“ [32] были удалены, для удаления артефактов типа „ступенька“ [32] осуществлялся перенос части сигнала на соответствующее значение скачка. Автоматизированные подходы к удалению артефактов описаны в [32]. Для анализа использовался коэффициент кросс-корреляции сигналов, нормированный на длину и стандартное отклонение, при этом для коротких сегментов учитывался максимум кросс-корреляции из-за отсутствия качественной синхронизации сигналов.

На рис. 5, а представлены геометрические параметры ТО. Для девятнадцати ТО, описанных в разд. 2.1, регистрировали Z_b , AC и Ph на двух расстояниях, двух длинах волн: AC_1 и Ph_1 при $r = 0.8$ cm, $\lambda = 684$ nm; AC_2 и Ph_2 при $r = 0.8$ cm, $\lambda = 828$ nm; AC_3 и Ph_3 при $r = 1.1$ cm, $\lambda = 684$ nm; AC_4 и Ph_4 при $r = 1.1$ cm,

$\lambda = 828$ nm (рис. 5, б). Оптические показатели ($\pm$ СКО) желатиновых ТО:

— (фоновая смесь) $\mu_a(684 \text{ nm}) = 0.094 \pm 0.005 \text{ cm}^{-1}$,
 $\mu'_s(684 \text{ nm}) = 2.17 \pm 0.07 \text{ cm}^{-1}$,
 $\mu_a(828 \text{ nm}) = 0.078 \pm 0.005 \text{ cm}^{-1}$,
 $\mu'_s(828 \text{ nm}) = 1.37 \pm 0.09 \text{ cm}^{-1}$;

— (включение I_1) $\mu_a(684 \text{ nm}) = 0.070 \pm 0.003 \text{ cm}^{-1}$,
 $\mu'_s(684 \text{ nm}) = 5.23 \pm 0.27 \text{ cm}^{-1}$,
 $\mu_a(828 \text{ nm}) = 0.068 \pm 0.006 \text{ cm}^{-1}$,
 $\mu'_s(828 \text{ nm}) = 3.76 \pm 0.30 \text{ cm}^{-1}$;

— (включение I_2) нельзя измерить с помощью „OxiplexTS“ из-за сильного поглощения ТО, так как значение μ_a сравнимо со значением μ'_s — не выполняется основное условие диффузионного приближения $\mu_a \ll \mu'_s$, лежащее в основе измерений [14].

На рис. 5, с представлено сопоставление результатов измерений на ТО и численного моделирования, выполненного с геометрическими параметрами комбинирован-

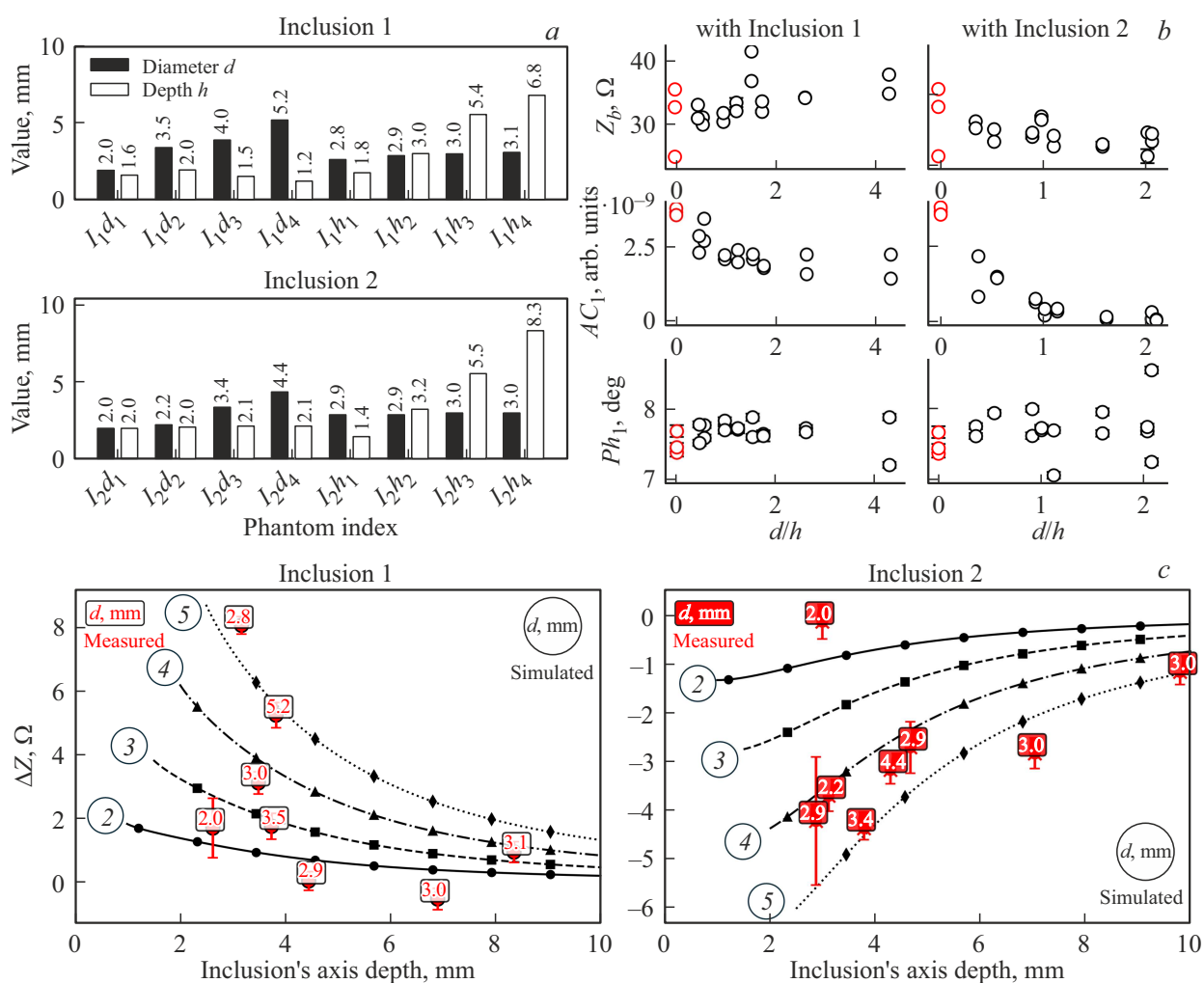


Рис. 5. Результаты измерений и моделирования для желатиновых ТО: (а) геометрические параметры неоднородных ТО, (б) измеренные Z_b , AC и Ph , (с) сопоставление модельных и экспериментальных данных для ТО с включениями I_1 , I_2 .

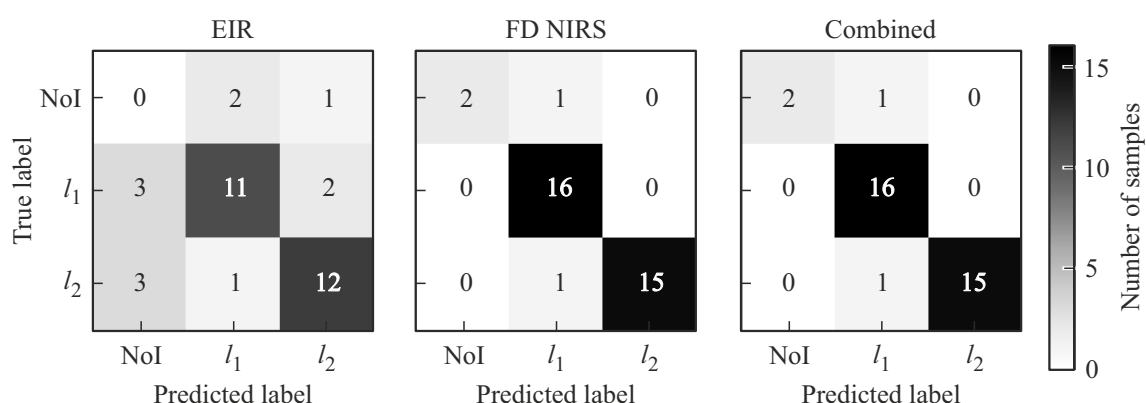


Рис. 6. Матрицы ошибок (confusion matrix) обнаружения NVI методом QDA.

ного зонда и с использованием электрических свойств желатиновых ТО.

Тест Шапиро–Уилка (ТШУ) показал, что распределения Z_b однородных ТО (фон) и неоднородных с включениями I_1 и I_2 не являются нормальными ($p < 0.001$).

Тест Краскала–Уоллиса (ТКУ) выявил статистически значимые различия между группами ($p < 0.001$), а тест Манна–Уитни (ТМУ) подтвердил значимость различий ($p < 0.001$) при всех попарных сравнениях (NoI vs I_1 ; NoI vs I_2 ; I_1 vs I_2) [33]. Для всех AC и половины Ph

ТШУ показал отклонение от нормальности ($p < 0.05$). Тест ТКУ выявил значимые различия между группами по AC ($p < 0.001$), что было подтверждено ТМУ для всех попарных сравнений ($p < 0.05$). Для параметров Ph_1 и Ph_3 ТКУ не выявил значимые различия между группами ($p > 0.1$), тогда как для Ph_2 и Ph_4 выявлены значимые межгрупповые различия ($p < 0.001$), подтвержденные попарными сравнениями ТМУ ($p < 0.05$).

Для практической проверки возможности обнаружения включений в объеме ткани на основе EIR и FD NIRS были составлены три обучающие выборки, в которых вектор признаков состоял из Z_b , AC и Ph ; Z_b , AC и Ph . Каждая обучающая выборка включала 35 измерений на ТО, для масштабирования признаков применялась стандартизация данных (StandardScaler). Для исключения утечки информации использовалась перекрёстная проверка по схеме Leave-One-Object-Out, при которой все временные отсчёты, относящиеся к одному эксперименту, полностью исключались из обучающей выборки и использовались только для тестирования; из-за дисбаланса классов при обучении алгоритма квадратичного дискриминантного анализа (КДА, quadratic discriminant analysis, QDA) задавались априорные вероятности классов (на рис. 6 приведены лучшие результаты). Процедура QDA рассматривалась только для задачи классификации, поскольку она показала наилучшие результаты при бинарной классификации включений в объёме ткани [15,34]. Рисунок 6 и таблица содержат результаты QDA.

3.2. Математическое моделирование

Результаты численного моделирования представлены на рис. 7 и 8. Рисунок 7, *a* отражает теоретическую оценку возможности EIR для обнаружения нерва, артерии и вены при указанных в разд. 2.2 параметрах модели. Область нечувствительности измерений обозначена серым цветом на графиках.

На рис. 7, *b* представлена зависимость $|\Delta Z|$ от h при различных β из (4). Модельные кривые рассчитаны для фиксированного диаметра NVI 0.5 mm. Пример результатов моделирования чувствительности параметров FD NIRS к NVI представлен на рис. 7, *c* для длины волны 828 nm. Из-за незначительных отличий значений оптических параметров как вены, так и нерва для длин волн 684 и 828 nm существенного различия по чувствительности FD NIRS к этим NVI не наблюдается. Для артериального NVI поглощение на 684 nm существенно ниже, чем на 828 nm, что приводит к большей чувствительности метода FD NIRS на длине волны 828 nm. Обобщение полученных результатов представлено на рис. 8.

4. Обсуждение

4.1. Экспериментальное исследование

Во время окклюзионной пробы в области проекции лучевой артерии в сигналах ΔV_r , ΔV_s наблюдается характерная динамика. Например, после начала артериальной окклюзии объём крови в артериальном компартменте уменьшается, во время венозной окклюзии объём крови увеличивается за счёт артериального притока при затруднённом венозном оттоке крови (рис. 4, *a*). Динамика кривых согласуется для двух методов (коэффициент кросс-корреляции 0.591 и 0.467 для первого и второго испытуемого соответственно). Амплитуда изменений по оптическим данным больше, чем по импедансным измерениям. Отличия в ΔV_r , ΔV_s могут быть связаны с различными объемами зондирования для методов при используемой конфигурации макета комбинированного зонда и с разной чувствительностью измерительных преобразователей используемых технических реализаций FD NIRS и EIR к малым колебаниям объёма крови в ткани. Таким образом, возможности методов FD NIRS для анализа физиологической динамики кровотока сопоставимы.

Результаты экспериментов на ТО не противоречат данным численного моделирования (рис. 5, *c*), отличия можно объяснить неточным позиционированием измерительных каналов параллельно оси включения. Согласно статистическому анализу экспериментальных данных, для FD NIRS параметр AC демонстрирует большую чувствительность к NVI, чем Ph , что согласуется с меньшей погрешностью измерений интенсивности и малыми SDD (малыми Ph).

Представленные на рис. 6 и в таблице результаты экспериментального обнаружения NVI на неоднородных ТО демонстрируют различия в эффективности методов EIR и FD NIRS и их комбинированного использования. При использовании только EIR доля правильных исходов (*accuracy*) оказалась относительно низкой, 66%. В частности, NoI систематически классифицировались как I_1 и I_2 , что привело к нулевым значениям точности (*precision*) и полноте (*recall*) для NoI, тогда как включение I_2 определялось наиболее корректно. Метод FD NIRS показал существенно лучшие результаты: точность (*precision*) и полнота (*recall*) определения всех включений оказались высокими, что обеспечило общую долю правильных исходов (*accuracy*) на уровне 94%. Ожидаемо комбинированный подход, включающий EIR и FD NIRS, не дал улучшения по сравнению с FD NIRS для исследуемых ТО.

Ограничения исследования. Проведённые исследования *in vivo* и результаты комбинированных измерений показали следующее:

— необходима модификация измерительных преобразователей FD NIRS и EIR для малых зондируемых объёмов тканей;

Результаты QDA при векторе признаков на основе EIR, FD NIRS, их комбинации

Вектор признаков	Значение метрики			Среднее	Взвешенное среднее
	NoI	I_1	I_2		
Точность					
EIR	0.00	0.69	0.75	0.53	0.72
FD NIRS	1.00	0.89	1.00	0.96	0.95
Комбинация методов	1.00	0.89	1.00	0.96	0.95
Чувствительность					
EIR	0.00	0.79	0.80	0.48	0.66
FD NIRS	0.67	1.00	0.94	0.87	0.94
Комбинация методов	0.67	1.00	0.94	0.87	0.94
F-мера					
EIR	0.00	0.73	0.77	0.50	0.69
FD NIRS	0.80	0.94	0.97	0.90	0.94
Комбинация методов	0.80	0.94	0.97	0.90	0.94
Размер выборки	3	16	16	35	35
Доля правильных исходов					
EIR	0.66				
FD NIRS	0.94				
Комбинация методов	0.94				
Размер выборки	35				

— необходимо усовершенствование комбинированного зонда для обеспечения соответствия объемов ткани, зондируемых разными методами;

— объем экспериментальных данных крайне мал (2 добровольца) для статистически значимых выводов о согласованности динамики кровенаполнения, регистрируемой EIR и FD NIRS;

— необходимо улучшить синхронизацию измерений EIR и FD NIRS;

— необходима реализация позиционно-силового контроля комбинированного зонда в процессе измерений;

— необходимы контроль и корректировка медленных поляризационных эффектов при чрезкожном EIR-зондировании; смещение средней линии EIR-сигнала из-за поляризационных эффектов затрудняет интерпретацию данных, например, при контроле тканевых лоскутов; данный фактор играет существенно меньшую роль при интраоперационном применении в ране.

Следует отметить ограниченность свойств изготовленных желатиновых ТО, в первую очередь по электрическим свойствам. С помощью концентрации NaCl в базовой смеси сложно обеспечить необходимый контраст

между фоном и моделируемым нервом. Для имитации удельного сопротивления нерва, возможно, необходимо использование жира в качестве добавки к базовому материалу. Электрический импеданс зависит от температуры, но в проведенных экспериментах контроль температуры ТО не осуществлялся.

4.2. Математическое моделирование

Для моделирования нерва из литературных данных было выбрано минимальное значение удельного сопротивления $10000 \Omega \cdot \text{mm}$, обеспечивающее минимальный контраст с фоном, окружающей тканью. Более высокие значения, например $166000 \Omega \cdot \text{mm}$ [24], обеспечат больший контраст с фоном и высокую вероятность обнаружения.

Необходимо отметить, что реография проявляет большую чувствительность к нервным структурам, чем к артериальным или венозным сосудам (рис. 7, а). Это объясняется тем, что электрические свойства нервов значительно отличаются от свойств окружающих мягких тканей, тогда как электрические свойства крови меньше

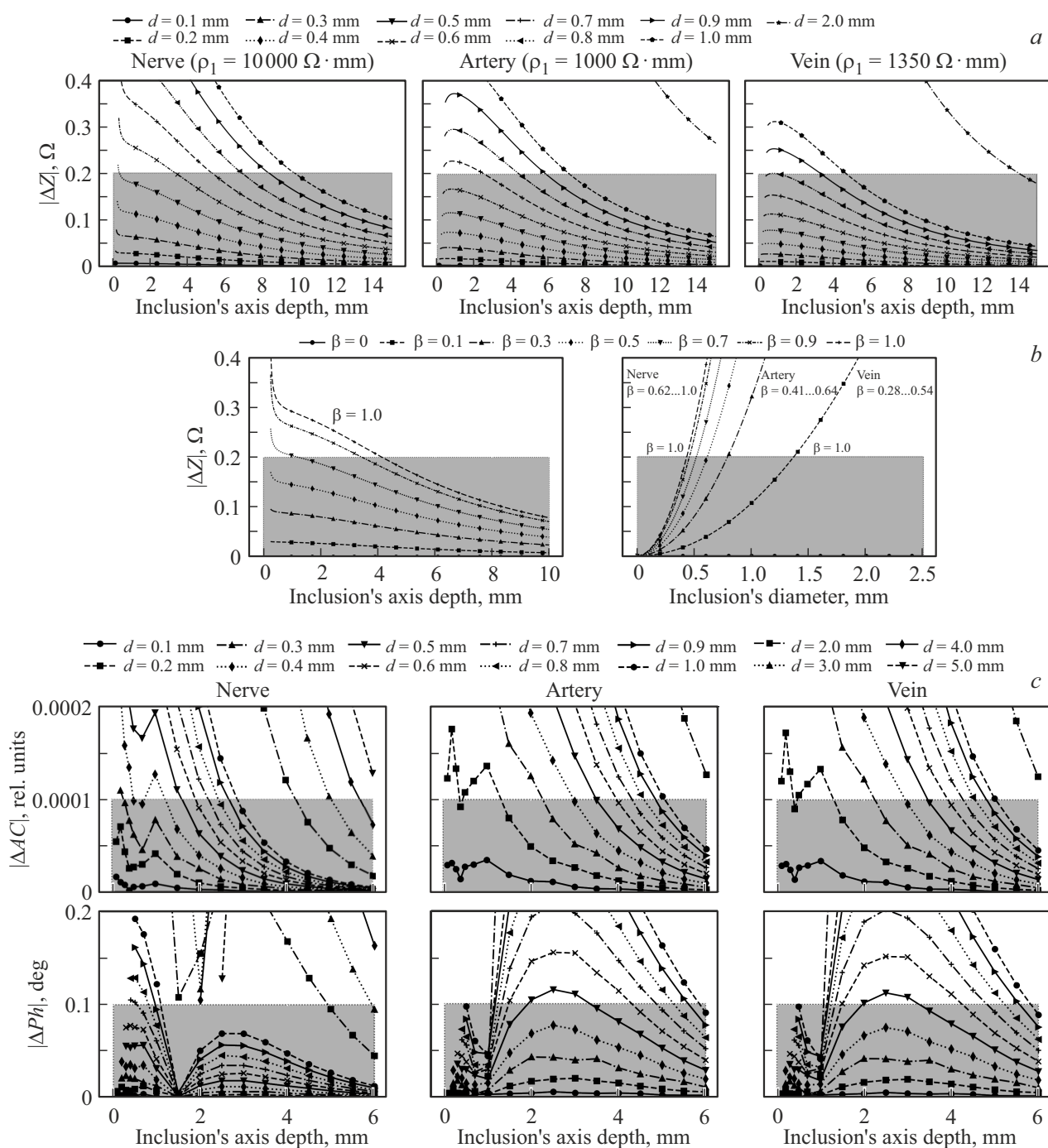


Рис. 7. Зависимости моделируемых отличий Z_b ($|\Delta Z|$), AC ($|\Delta AC|$) и Ph ($|\Delta Ph|$) при наличии NVI и его отсутствии для разных типов NVI, их диаметров и глубин подповерхностного залегания: (а) зависимость ($|\Delta Z|$) для разных типов NVI, их d и h ; (б) влияние отношения β на чувствительность к NVI; (с) зависимости $|\Delta AC|$, $|\Delta Ph|$ для длины волны 834 nm.

отличаются от „фоновых“ тканевых. При этом чувствительность FD NIRS по $|\Delta AC|$ выше к сосудистым включениям, что связано со значительно большим поглощением света кровью, чем нервной тканью (рис. 7, с), большей контрастностью крови относительно окружающей ткани. Нерв диаметром 0.7 mm теоретически различим методом FD NIRS на глубине 2.2 mm, а методом EIR — на большей глубине 5.3 mm (рис. 8). Для артерии диа-

метром 0.7 mm соотношение противоположное. Метод FD NIRS чувствителен к такому включению на глубине 4.3 mm, а EIR — только на глубине 2.5 mm.

Как следует из результатов проведённого моделирования, комбинирование FD NIRS и EIR применимо для обнаружения нейроваскулярных включений, так как EIR предпочтительна для обнаружения нервных включений, а FD NIRS эффективнее при обнаружении артерий и вен.

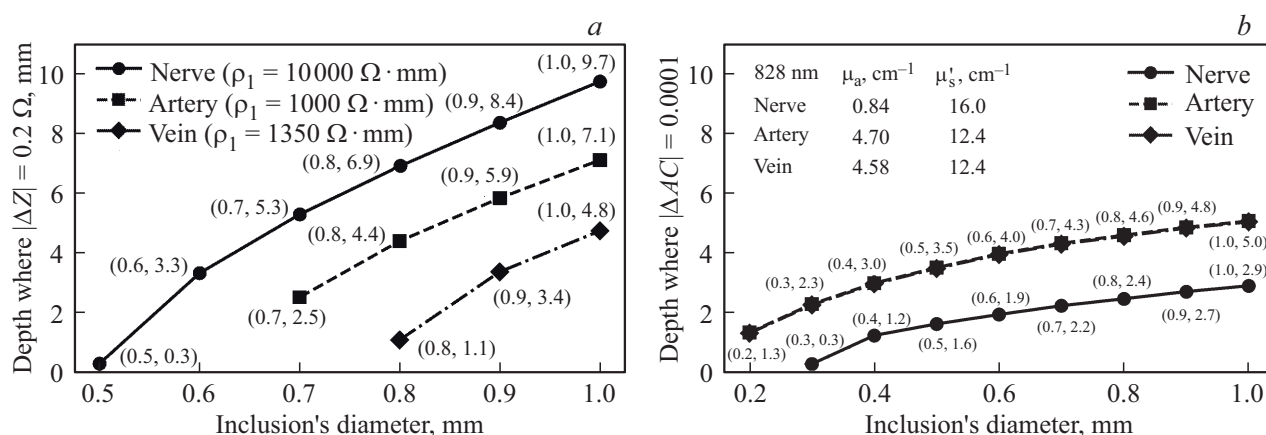


Рис. 8. Разрешение по диаметру и глубине залегания NVI для EIR (a) и FD NIRS (b).

5. Заключение

В работе проведено исследование двух физических методов: FD NIRS и EIR, применительно к задачам обнаружения NVI в биологических тканях и контроля тканевого кровотока, что актуально для современной хирургической практики. Для сравнения их возможностей разработан и изготовлен макет комбинированного зонда для оптических и электроимпедансных измерений, проведены экспериментальные измерения *in vivo* на руках двух здоровых добровольцев чрезкожно и на серии желатиновых ТО, однородных и с включениями, выполнено математическое моделирование.

Результаты выявили ограничения проводимых экспериментальных исследований, менее эффективных, чем математическое моделирование. Устранение выявленных технических ограничений — улучшение свойств ТО, модификация измерительных преобразователей, усовершенствование конструкции комбинированного зонда — необходимо для дальнейших экспериментальных исследований целесообразности и эффективности комбинирования методов FD NIRS и EIR. Необходимыми являются и экспериментальные исследования на живых тканях животных при поддержке медицинских соисполнителей данного проекта и согласованном Локальным этическим комитетом протоколе исследования.

При модификации измерительного преобразователя EIR для малых объемов зондирования методы могут взаимно дополнять друг друга: оптический метод обеспечивает высокую чувствительность в поверхностных слоях и для сосудистых включений, а импедансный позволяет исследовать более глубокие структуры и нервные стволы, контролировать электрический контакт зонда с тканью, анализировать форму пульсовой волны.

В ходе дальнейших исследований планируется обеспечить синхронизацию измерений оптическим и электроимпедансным методами, позиционный контроль над верифицированными тканевыми структурами, например, по результатам ультразвукового сканирования, силовой

контроль прижатия зонда к поверхности исследуемого объема и значительно больший объем экспериментальных данных для анализа комбинированного применения FD NIRS и EIR. Используемый одночастотный подход EIR позволяет регистрировать только динамику кровенаполнения, пульсовую, дыхательную или медленную функциональную, но не абсолютные значения локального объема крови в ткани, доступные при двухволновом подходе FD NIRS. Для оценки абсолютных значений объема крови в зондируемом объеме ткани требуется EIR, по крайней мере, на двух частотах зондирующего тока.

Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Финансирование работы

Исследование полностью профинансировано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, номер проекта FSFN-2024-0052.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] I. Rogoń, A. Rogoń, M. Kaczmarek, A. Bujnowski, J. Wtorek, F. Lachowski, J. Jankau. *J. Clin. Med.*, **13** (18), 5467 (2024). DOI: 10.3390/jcm13185467
- [2] *Handbook of Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, ed. by S.K. Zhou, D. Rueckert, G. Fichtinger (Academic Press is an imprint of Elsevier,

- London, United Kingdom; San Diego, CA, United States, 2020).
- [3] H. De Cuyper, J. Poelaert. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **38** (3), 829 (2024). DOI: 10.1053/j.jvca.2023.11.042
 - [4] K. Nam, Y. Jeon. *Anesth. Pain Med.*, **17** (1), 24 (2022). DOI: 10.17085/apm.22127
 - [5] D. Arora, Y. Mehta. *Ann. Card. Anaesth.*, **19** (4), 580 (2016). DOI: 10.4103/0971-9784.191557
 - [6] E. Smistad, K.F. Johansen, D.H. Iversen, I. Reinertsen. *J. Med. Imag.*, **5** (4), 044004 (2018). DOI: 10.1117/1.JMI.5.4.044004
 - [7] A.N. Shkarubo, I.V. Chernov, A.A. Ogurtsova, D.A. Moshchev, A.J. Lubnin, D.N. Andreev, K.V. Koval. *World Neurosurg.*, **98**, 230 (2017). DOI: 10.1016/j.wneu.2016.10.089
 - [8] *Clinical Anatomy of the Heart*, ed. by A.A. Kagan (Geotar-Media, Moscow, 2018).
 - [9] *Oncoplastic surgery*, ed. by X. Zhou, Y. Cao, W. Wang, 1st ed. (Springer Singapore, Singapore, 2018). DOI: 10.1007/978-981-10-3400-8
 - [10] M. Wolf, M. Ferrari, V. Quaresima. *J. Biomed. Opt.*, **12** (6), 062104 (2007). DOI: 10.1117/1.2804899
 - [11] S. Fantini, A. Sassaroli. *Front. Neurosci.*, **14**, 300 (2020). DOI: 10.3389/fnins.2020.00300
 - [12] X. Zhou, Yu. Xia, J. Uchitel, L. Collins-Jones, Sh. Yang, R. Loureiro, R.J. Cooper, H. Zhao. *Biomed. Opt. Express*, **14** (7), 3234–3258 (2023). DOI: 10.1364/BOE.484044
 - [13] R.A. Stillwell, V.J. Kitsmiller, A.Y. Wei, A. Chong, L. Senn, T.D. O'Sullivan. *Biomed. Opt. Express*, **12** (11), 7261 (2021). DOI: 10.1364/BOE.435913
 - [14] *Handbook of Optical Biomedical Diagnostics*, ed. by V.V. Tuchin (SPIE Press, Bellingham, Washington, 2002).
 - [15] M. Belsheva, L. Safonova, A. Shkarubo, I. Chernov. *J. Biophotonics*, e202500220 (2025). DOI: 10.1002/jbio.202500220
 - [16] U. Utzinger, R.R. Richards-Kortum. *J. Biomed. Opt.*, **8** (1), 121 (2003). DOI: 10.1117/1.1528207
 - [17] B. Freiesleben De Blasio, J. Wegener. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, 2nd ed. (Wiley, 2006), Impedance Spectroscopy. DOI:10.1002/0471732877.emd282
 - [18] H. Hutten. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation* 2nd ed. (Wiley, 2006), Impedance Plethysmography. DOI:10.1002/0471732877.emd144
 - [19] C. Wang, D. Xing, S. Zhou, F. Fang, Y. Fu, F. Xu. *Front. Neurol.*, **14**, 1190140 (2023). DOI: 10.3389/fneur.2023.1190140
 - [20] J. Shin, E. Park. *J. Clin. Med.*, **13** (8), 2350 (2024). DOI: 10.3390/jcm13082350
 - [21] S. Hossain. *Electromagn. Biol. Med.*, **40** (1), 65 (2021). DOI: 10.1080/15368378.2020.1850471
 - [22] E. Shirshin, B. Yakimov, D. Davydov, A. Baev, G. Budylin, N. Fadeev, L. Urusova, N. Pachuashvili, O. Vasyukova, N. Mokrysheva. *Anal. Methods*, **16** (9), 175 (2024). DOI: 10.1039/D3AY01901B
 - [23] A.Y. Owda, A.J. Casson. *BioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.05.30.125070
 - [24] S. Grimnes, O.G. Martinsen, A. Heiskanen. *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*, 2nd ed. (Elsevier Academic Press, Amsterdam Boston, 2008).
 - [25] S.I. Shchukin. *Modeling of the processes of plethysmogram formation and investigation of the informativeness of its parameters* (Bauman Moscow State Technical University Publishing House, Moscow, 1991).
 - [26] M. Al-harosh, M. Belsheva, A. Smirnova. In *Proc. of the 2022 Ural-Siberian Conf. on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB)* (IEEE, 2022), p. 140. DOI: 10.1109/CSGB56354.2022.9865606
 - [27] L.G.A.W. Meng, A.W. Gelb, B.S. Alexander, A.E. Cerussi, B.J. Tromberg, Z. Yu, W.W. Mantulin. *Br. J. Anaesth.*, **108**(5), 815 (2012). DOI: 10.1093/bja/aes023
 - [28] M. Jermyn, H. Ghadyani, M.A. Mastanduno, W. Turner, S.C. Davis, H. Dehghani, B. Pogue. *J. Biomed. Opt.*, **18** (8), 86007 (2013). DOI: 10.1117/1.JBO.18.8.086007
 - [29] H. Dehghani, M.E. Eames, P.K. Yalavarthy, S.C. Davis, S. Srinivasan, C.M. Carpenter, B.W. Pogue, K.D. Paulsen. *Commun. Numer. Methods Eng.*, **25** (6), 711 (2008). DOI: 10.1002/cnm.1162
 - [30] A.M. Chiarelli, D. Perpetuini, C. Filippini, D. Cardone, A. Merla. *Neurophoton.*, **6** (3), 035005 (2019). DOI: 10.1117/1.NPh.6.3.035005
 - [31] S.Y. Lee, C. Zheng, R. Brothers, E.M. Buckley. *Biomed. Opt. Express*, **10** (10), 5362 (2019). DOI: 10.1364/BOE.10.005362
 - [32] R. Huang, K. Qing, D. Yang, K.S. Hong. *Biomed. Signal Process. Control.*, **72**, 103301 (2022). DOI: 10.1002/cnm.1162
 - [33] P. Virtanen, R. Gommers, T.E. Oliphant, M. Haberland, T. Reddy, D. Cournapeau, E. Burovski, P. Peterson, W. Weckesser, J. Bright, S.J. van der Walt, M. Brett, J. Wilson, K.J. Millman, N. Mayorov, A.R.J. Nelson, E. Jones, R. Kern, E. Larson, C.J. Carey, Í. Polat, Y. Feng, E.W. Moore, J. VanderPlas, D. Laxalde, J. Perktold, R. Cimrman, I. Henriksen, E.A. Quintero, C.R. Harris, A.M. Archibald, A.H. Ribeiro, F. Pedregosa, P. van Mulbregt, A. Vijaykumar, A.P. Bardelli, A. Rothberg, A. Hilboll, A. Kloeckner, A. Scopatz, A. Lee, A. Rokem, C.N. Woods, C. Fulton, C. Masson, C. Häggström, C. Fitzgerald, D.A. Nicholson, D.R. Hagen, D.V. Pasechnik, E. Olivetti, E. Martin, E. Wieser, F. Silva, F. Lenders, F. Wilhelm, G. Young, G.A. Price, G.-L. Ingold, G.E. Allen, G.R. Lee, H. Audren, I. Probst, J.P. Dietrich, J. Silterra, J.T. Webber, J. Slavič, J. Nothman, J. Buchner, J. Kulick, J.L. Schönberger, J.V. de Miranda Cardoso, J. Reimer, J. Harrington, J.L.C. Rodríguez, J. Nunez-Iglesias, J. Kuczynski, K. Tritz, M. Thoma, M. Newville, M. Kümmeler, M. Bolingbroke, M. Tartre, M. Pak, N.J. Smith, N. Nowaczyk, N. Shebanov, O. Pavlyk, P.A. Brodtkorb, P. Lee, R.T. McGibbon, R. Feldbauer, S. Lewis, S. Tygier, S. Sievert, S. Vigna, S. Peterson, S. More, T. Pudlik, T. Oshima, T.J. Pingel, T.P. Robitaille, T. Spura, T.R. Jones, T. Cera, T. Leslie, T. Zito, T. Krauss, U. Upadhyay, Y.O. Halchenko, Y. Vázquez-Baeza, SciPy 1.0 Contributors. *Nat. Methods*, **17**(3), 261 (2020). DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2
 - [34] F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, V. Michel, B. Thirion, O. Grisel, M. Blondel, P. Prettenhofer, R. Weiss, V. Dubourg, J. Vanderplas, A. Passos, D. Cournapeau, M. Brucher, M. Perrot, É. Duchesnay. *JMLR*, **12** (85), 2825 (2011).