

На правах рукописи



Королук Евгений Сергеевич

ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНОЙ
ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗОНЫ КРИОДЕСТРУКЦИИ

2.2.12 – Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Томск – 2023

Работа выполнена в Исследовательской школе химических и биомедицинских технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Научный руководитель: **Бразовский Константин Станиславович**
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Фролов Сергей Владимирович**
доктор технических наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тамбовский государственный технический университет», кафедра «Биомедицинская техника», заведующий;

Пахмурин Денис Олегович
кандидат технических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», лаборатория съема, анализа и управления биологическими сигналами, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», г. Курск

Защита диссертации состоится «21» ноября 2023 г. в 9:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.347.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный технический университет», по адресу: 630073, г. Новосибирск, пр. Карла Маркса, 20, 1 корпус, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного технического университета и на сайте www.nstu.ru

Автореферат разослан «___» сентября 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор технических наук, доцент

Максим Андреевич Степанов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Одной из основных проблем применения холода в медицине является сложность определения границ зоны криодеструкции и температуры охлаждения. Вследствие индивидуальных особенностей ткани различной скорости охлаждения и значительного температурного градиента в процессе замораживания, определение глубины промерзания ткани представляет сложную научно-техническую задачу. Чрезмерное воздействие холода может стать причиной крайне нежелательных осложнений, таких как обструкция кровеносных и лимфатических сосудов, перфорация и повреждение здоровых тканей. При недостаточной интенсивности воздействия, проведенная процедура может оказаться неэффективной и привести к развитию как локальных осложнений в виде воспалительного процесса, так и системных, таких как послеоперационная тромбоэмболия, сепсис, а в случае опухолевого процесса существует риск формирования вторичных метастазов.

В настоящее время для определения границ зоны и степени промерзания биологических тканей ограниченно применяются магнитно-резонансная, компьютерная и ультразвуковая томография (МРТ, КТ, УзТ), которые имеют специфические ограничения методического и технического характера. «Золотой стандарт» представлен методом МРТ, который позволяет получить количественные характеристики зоны криодеструкции и оценить степень повреждения тканей. Однако, МРТ исследование доступно только в специализированных подразделениях и имеет ряд существенных ограничений и противопоказаний. Возможности УзТ ограничены особенностями распространения ультразвука в замороженной ткани. Несмотря на то, что разработано несколько программно-аппаратных ультразвуковых комплексов для данного направления, они не имеют широкого практического применения в силу технических и методических проблем ультразвуковой визуализации зоны криодеструкции.

Возможным решением этой проблемы может стать метод, основанный на регистрации изменений электрических параметров биологических тканей в процессе криовоздействия. Большинство описанных недостатков и ограничений можно преодолеть с помощью томографического метода исследований – электроимпедансной томографии (ЭИТ). Суть метода заключается в том, что при прохождении через биологический объект переменного эклектического тока на поверхности регистрируется разность потенциалов между электродами. На основе данных измерений можно определить пространственное распределение электрической проводимости внутри исследуемого биообъекта и визуализировать образования ледяных структур внутри биологической ткани. Особо следует отметить, что оборудование для ЭИТ компактно, при эксплуатации нет необходимости использовать специально оборудованное помещение и обслуживающего технического персонала.

Степень изученности проблемы.

О применении холода в медицине известно достаточно давно. Первые исследования, показывают, что низкие температуры применялись более 2500 лет тому назад, когда Гиппократ указал на эффективность холода при лечении травм и травматических отеков. Известно множество примеров успешного применения льда в качестве анестетика. На рубеже XIX и XX веков благодаря появлению новых хладагентов в виде сжиженного воздуха, твердой углекислоты и жидкого азота удалось существенно расширить возможности применения холода. Холодовое воздействие нашло применение при лечении папиллом, бородавок, гематом, раковых поражений кожи.

Развитием данного направления занимались как зарубежные исследователи такие как М. Faraday, James Arnott, L. Cailletet, W. Pusey, H. Allington, I. Cooper, S. Zacarian, Dr. Neel, Dr. Anderson, Nikolai N. Korpan, так и отечественные: М.А. Беридзе, А.Д. Сперанского, Э.И. Канделя, Д.Р. Чирешкина и А.И. Шальникова, В.И. Фрейдович, Л.К. Куликов, В.А. Непомнящий, Н.В. Мерзликин, А.А. Шалимов, Т.Б. Комкова Б.И. Альперовича, Т.Б. Комкова, М.Д. Ханевича, Г.М. Манихас и др.

Успешно работают коллективы научно-исследовательского института проблем криобиологии и криомедицины, Санкт-Петербургское хирургическое отделение РАН, институт хирургии имени А.В. Вишневского, ассоциация криохирургов США, общеевропейское общество криохирургов, Национальный институт рака, Национальный институт медицины и др.

В настоящее время основные усилия разработчиков криохирургического оборудования, изучающих воздействие холода на биологические ткани, сосредоточены на улучшении метрологических характеристик медицинской аппаратуры, снижению массогабаритных и стоимостных показателей, а также увеличению точности проведения криодеструкции за счет передовых методов анализа и обработки биосигналов.

Несмотря на кажущуюся простоту метода, процедура криодеструкции не гарантирует полного удаления патологически измененных тканей. Сложность корректного выбора режима проведения криовоздействия обусловлена тем, что методы оценки глубины и времени промораживания недостаточно точны и в значительной степени субъективны. Причины высокой погрешности кроются в больших различиях содержания воды и концентрации электролитов в тканях разных видов, а также значительным температурным градиентом между поверхностью и внутренними областями биологических объектов. Если верхний слой клеток замораживается практически мгновенно, то скорость охлаждения следующего слоя на глубине 2-3 мм в несколько раз ниже. С ростом глубины криовоздействия значительно увеличивается погрешность определения скорости и степени промерзания биологических тканей.

Анализ отечественной и зарубежной литературы за последние тридцать лет по теме исследования показал, что существуют различные подходы к повышению точности проведения криодеструкции, однако, степень их разработанности недостаточна для внедрения в практическую криохирургию. Ряд авторов (N. Korpan, I. Cooper, и др.) отмечают, что неинвазивное измерение импеданса биологической ткани позволит повысить точность определения границ и глубины

криовоздействия. В работах отечественных ученых (Д.В. Белик, К.Д. Белик) были заложены научные основы и детально проработаны практические аспекты применения импедансных измерений в электрохирургическом оборудовании. J.F. Edd, L. Horowitz, B. Rubinsky отметили возможность применения электроимпедансных измерений при криохирургических операциях. В исследованиях проведен детальный теоретический анализ и рассмотрены вопросы практической реализации метода одночастотной двумерной электроимпедансной визуализации для контроля разрушения тканей, однако, присущие этому способу недостатки значительно ограничивают его возможности.

Представляемая работа продолжает исследования в области создания нового криохирургического оборудования, направленные на повышение качества объективного контроля зоны криодеструкции за счет неинвазивной визуализации процесса разрушения тканей в процессе воздействия.

Гипотеза данного исследования заключается в возможности визуализация зоны криодеструкции, которая основана на зависимости электрического импеданса биологических тканей от уровня жизнеспособности клеток. В процессе замораживания происходит постепенная гибель клеток вследствие механического разрушения клеточных мембран кристаллами воды, что приводит к значительному изменению электроимпедансного спектра, измеряемого в широкой полосе частот. Эта закономерность позволяет вычислить и визуализировать границы зоны криодеструкции с помощью метода широкополосной электроимпедансной томографии.

Цель диссертационной работы – создание программно-аппаратного комплекса для оценки границ зоны криодеструкции и глубины промерзания биологических тканей на основе электроимпедансных измерений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы **следующие задачи исследования**:

1. Провести аналитические и патентные исследования в области методов и аппаратуры для измерения электрического импеданса биологической ткани при холодом воздействии;
2. Сформулировать требования к программно-аппаратному комплексу для измерения электрического импеданса и визуализации зоны криодеструкции биологической ткани при изменении температуры в диапазоне от минус 50 до плюс 25 °С;
3. Разработать и реализовать портативный программно-аппаратный комплекс для измерения электроимпедансного спектра в полосе частот от 10 до 1000 кГц и визуализации зоны криодеструкции биологической ткани при изменении температуры в заданном диапазоне;
4. Разработать алгоритмические и программные средства для трехмерной реконструкции и визуализации зоны криодеструкции на основе измерений электрического импеданса.

Объект исследования – системы медицинского назначения для измерения биоимпедансного спектра живых тканей, программно-аппаратные комплексы для анализа биоимпеданса, криохирургические аппараты, модели живых систем.

Предмет исследования – программно-аппаратный комплекс для проведения электрической импедансной томографии; электрические параметры биологической ткани, получаемые в течение криодеструкции; анализ результатов тестирования исследуемых образцов с помощью электрической импедансной томографии.

Методология и методы исследования – теоретические и экспериментальные методы с использованием теории биотехнических систем медицинского назначения. Современные методы построения программно-аппаратных комплексов медицинского назначения. Методы разработки встроенного программного обеспечения для встраиваемых систем и разработки, прикладных программ для персонального компьютера. Методы измерения импеданса биологических объектов.

Исследования по тестированию экспериментального образца программно-аппаратного комплекса для электроимпедансной визуализации зоны криодеструкции были проведены на остаточном материале, полученном из биологических моделей с использованием мышечной ткани, ткани печени, ксенографтов колоректального рака человека из клеточной линии НТС 116. Протоколы проведения экспериментальных исследований утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер № 17/2022, дата поступления протокола-заявки на рассмотрение 21.09.2022, № 1 от 27.09.2022 г.).

Экспериментальные исследования проведены на базе лабораторного оборудования Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета под руководством соискателя. Обработка данных проводилась в среде статистической обработки данных R методами описательной и сравнительной статистики.

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается использованием современного серийно выпускаемого поверенного оборудования, сравнением полученных результатов с уже известными данными, описанными в научной литературе, математическим моделированием с использованием пакета прикладных программ MATLAB, Octave, EIDORS.

Контроль основных технических параметров осуществлялся с помощью измерительного оборудования: измеритель RLC (GW Instek LCR-7810G, основная приведенная погрешность не более 0,1 %, полоса частот от 20 Гц до 1 МГц, диапазон импеданса 1 Ом – 100 МОм); внешний измерительный модуль АЦП E20-10 (Л-кард, Россия, основная приведенная погрешность не более 0,25 %).

Научная новизна работы:

1. Впервые разработан способ определения границ и размеров зоны криовоздействия, основанный на измерении электроимпедансного спектра биологических тканей с последующей визуализацией пространственного распределения полного импеданса.

2. Впервые получены экспериментальные данные о зависимости биоимпедансного спектра различных биологических тканей в полосе частот $10 \div 1000$ кГц от температуры в диапазоне от минус 50 до плюс 25 °С, позволяющие определить критерии достижения криодеструкции.

3. Впервые разработан и реализован программно-аппаратный комплекс для многоканального измерения электрического импеданса биологических тканей в диапазоне частот от 10 до 1000 кГц с разрешением 10 кГц в режиме реального времени.

Практическая значимость работы.

Применение разработанного программно-аппаратного комплекса для визуализации зоны криодеструкции биологических тканей в составе медицинских криохирургических аппаратов повысит качество и минимизирует побочные эффекты от криохирургических вмешательств.

Определены температурные диапазоны и скорости промерзания биологических тканей, при которых обеспечивается полная криодеструкция патологических образований с минимальным влиянием на здоровые ткани. Эти данные необходимы для создания нового поколения криохирургических аппаратов с автоматически управляемым режимом криодеструкции.

Полученные результаты могут быть использованы для создания новой криохирургической аппаратуры, позволяющей повысить эффективность и безопасность лечения за счет улучшения контроля зоны деструкции, снижения объема повреждения здоровых тканей и, как следствие, вероятности развития послеоперационных осложнений. Практическая значимость результатов исследования подтверждается соответствующими актами, представленными в работе. Результаты исследования использованы при выполнении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в компании ООО «Электроимпедансная визуализация» для создания широкополосного электроимпедансного томографа.

Личный вклад автора.

Основные научные теоретические и экспериментальные исследования выполнены автором самостоятельно или при его непосредственном участии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Способ определения границ и размеров зоны криодеструкции, основанный на многоканальной регистрации электрического импеданса биологических тканей в диапазоне частот от 10 до 1000 кГц с последующей математической реконструкцией и визуализацией трехмерного пространственного распределения полного импеданса.

2. Результаты экспериментальных исследований электрического импеданса биологических тканей в диапазоне частот от 10 до 1000 кГц при изменении температуры от минус 50 °С до плюс 25 °С, на основе которых установлено, что критерием достижения температуры деструкции биологических тканей является статистически значимое увеличение импеданса по сравнению с исходными значениями.

3. Программно-аппаратный комплекс для измерения в реальном времени электрического импеданса биологических тканей в процессе криодеструкции, содержащий 16 токовых и 16 потенциальных каналов с временным мультиплексированием. Частотный диапазон измерительного тракта от 10 до 1000 кГц с возможностью программирования сигнала зондирующего тока произвольной формы. Комплекс позволяет расширить функциональные возможности

криохирургического оборудования и повысить эффективность хирургического лечения за счет визуального контроля размеров зоны криодеструкции.

Апробация работы.

Основные результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на следующих конференциях: X Всероссийская научная конференция "Наука. Технологии. Инновации" (г. Новосибирск, 2016); IV Всероссийский молодежный форум с международным участием «Инженерия для освоения космоса» (г. Томск, 2016); V Международный молодежный Форум «Инженерия для освоения космоса» (г. Томск, 2017); XV Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и современные информационные технологии» (г. Томск, 2017); XII Всероссийская научная конференция молодых ученых «Наука. Технологии. Инновации» (г. Новосибирск, 2018); V Международная научная конференция «Информационные технологии в науке, управлении, социальной сфере и медицине» (г. Томск, 2018); XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Наука. Технологии. Инновации» (г. Новосибирск, 2019); V Международная конференция по инновациям в неразрушающем контроле SibTest (г. Екатеринбург, 2019); XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых Химия и химическая технология в XXI веке (г. Томск, 2020); XIV Всероссийская научная конференция молодых ученых "Наука. Технологии. Инновации" (г. Новосибирск, 2020); XXII Международная конференция «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2021); XXIII Международная конференция «Химия и химическая технология в XXI веке» (г. Томск, 2022);

Реализация и внедрение результатов работы.

Основные результаты работы получены в рамках следующих НИОКР:

1. Фонд содействия инновациям. Проект "CRYO. Система визуализации биологической ткани во время криохирургических операций», договор № 3176Гс1/48717 от 26.08.2019.

2. Российский фонд фундаментальных исследований. Название проекта: "Разработка и экспериментальные исследования метода визуализации зоны криодеструкции биологических тканей". Номер договора: 19-38-90276\19 от 21.08.2019.

3. Фонд содействия инновациям. Проект: «ЭльВиро. Система поддержки принятия врачебных решений на основе электроимпедансной томографии». Номер договора: 1ГАИИС13-D7/72213 от 21.12.2021.

4. Программа «Приоритет 2030». Проект: «ЭльВиро. Система поддержки принятия врачебных решений на основе электроимпедансной томографии». Сибирский государственный медицинский университет.

5. Фонд содействия инновациям. Программа «Старт-ИИ». Проект: «ЭльНейро - технология встраиваемых систем поддержки принятия врачебных решений для электроимпедансной визуализации». Номер договора: 193ГС1ИИС12-D7/80634 от 26.12.2022.

6. Фонд содействия инновациям. Программа «Студенческий стартап (очередь II)». Проект: «Cell State. Программно-аппаратный комплекс для оценки функционального состояния клеток на основе широкополосной импульсной

электроимпедансной спектроскопии». Номер договора: 723ГССС15-L/81180 от 01.12.2022.

Практические и теоретические результаты работы внедрены в Исследовательской школе химических и биомедицинских технологий Томского Политехнического Университета, Сибирском государственном медицинском университете Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре военно-морской хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны РФ, в ООО «Электроимпедансная визуализация», ООО «РБС ТЕХНИК», ООО «МИП ДИВА-3Д».

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 22 работы, из них – 2 статьи в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК; 3 публикации в зарубежных изданиях, входящих в базу Scopus и Web of Science. Получен патент на полезную модель РФ и 4 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы из 174 наименований, списка сокращений, 5 приложений. Диссертационная работа изложена на страницах 167 страниц машинописного текста, содержит 72 рисунка и 6 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение содержит общую характеристику работы – сведения об актуальности и степени разработанности темы исследования, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, апробации результатов и степень их достоверности.

В первой главе представлены этапы развития криохирургии. Рассмотрены различные хладагенты, применяемые в криомедицине, их достоинства и недостатки. Проведен обзор современных высокоэффективных методов лечения с использованием жидкого азота, аргона и гелия высокого давления. Сформулированы основные недостатки, мешающие широкому внедрению томографии в область криохирургии.

Во второй главе рассмотрено применение электрической импедансной томографии в медицине. Проанализированы приборы для измерения биологического импеданса и возможность их использования в электроимпедансной томографии.

В третьей главе описана разработка экспериментального образца программно-аппаратного комплекса, а также криоинструментов для контроля процедуры проведения криодеструкции с использованием электрической импедансной томографии. Структурная схема устройства приведена на рисунке 1.

Модуль зондирующих импульсов

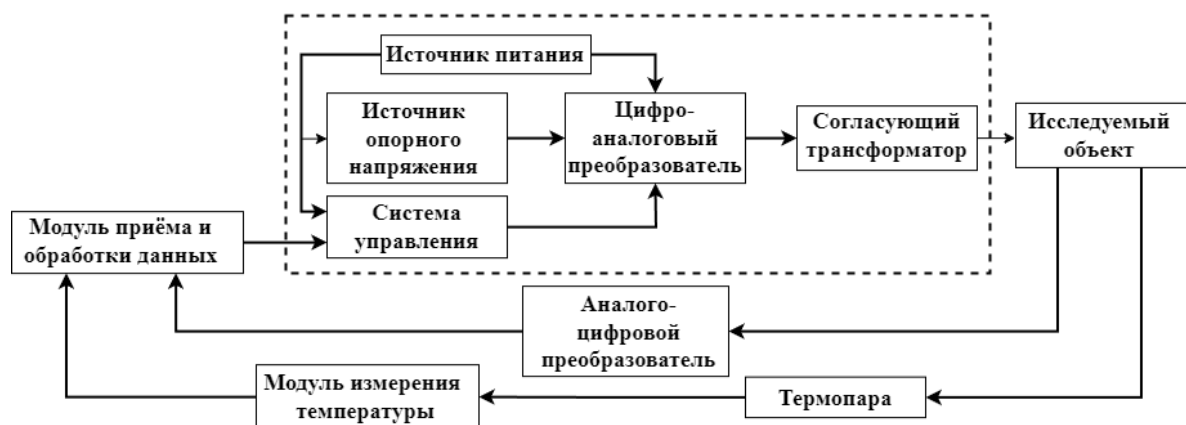


Рисунок 1 – Структурная схема электрической части установки. Источники питания не показаны

Основной алгоритм выполнения встроенного программного обеспечения, и модуль подпрограммы DMA показан соответствии с рисунком 2.

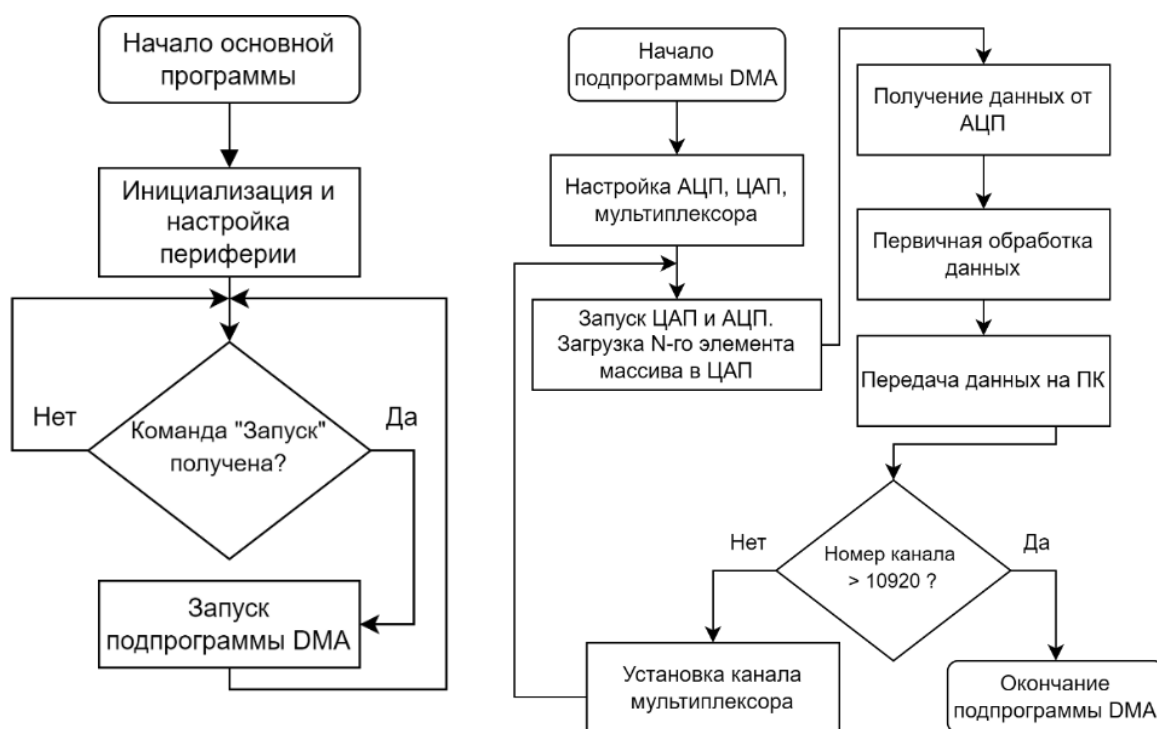


Рисунок 2 – Слева – алгоритм выполнения основной программы. Справа – модуль программы DMA

Формирование сигнала зондирующего тока осуществляется методом прямого цифрового синтеза. Ключевыми компонентами установки, определяющими метрологические характеристики, являются высокоскоростной ЦАП с дифференциальным токовым выходом и АЦП с дифференциальным входом, и разрядностью не менее 14 бит и частотой преобразования не менее 10 МГц. Форма и спектр сигнала зондирующего тока приведены в соответствии с рисунком 3.

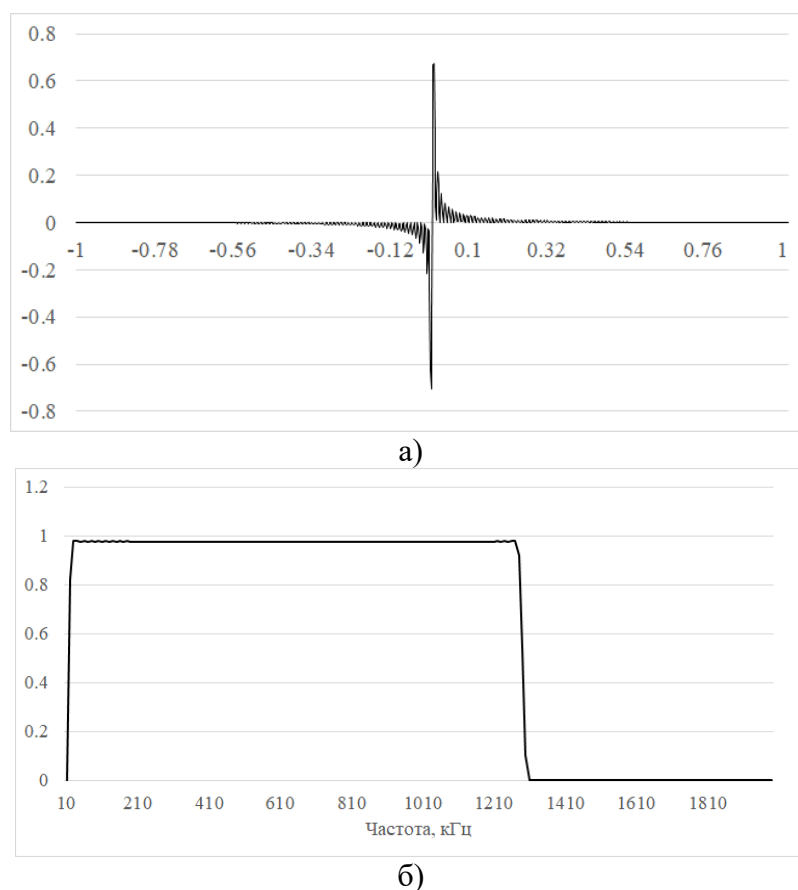
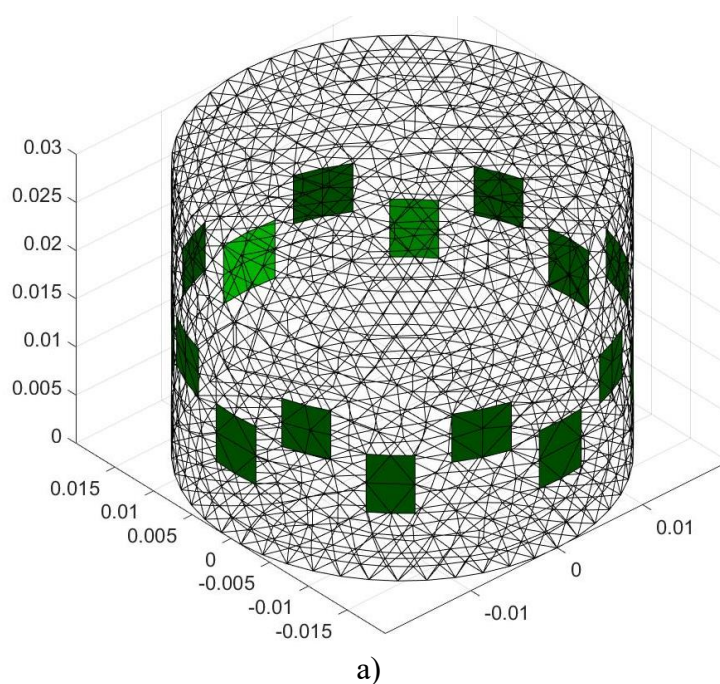


Рисунок 3 – а) – форма сигнала зондирующего тока; б) – спектр зондирующего тока

Получение двухмерных и трехмерных изображений осуществлялось с использованием пакета EIDORS (electrical impedance and diffuse optical reconstruction software) для среды MATLAB или Octave. Программа для визуализации (скрипт) разработана в среде MATLAB R2021b, с использованием генератора сетки (mesh generator) Netgen 5.3. Алгоритм работы скрипта представлен в соответствии с рисунком 4.



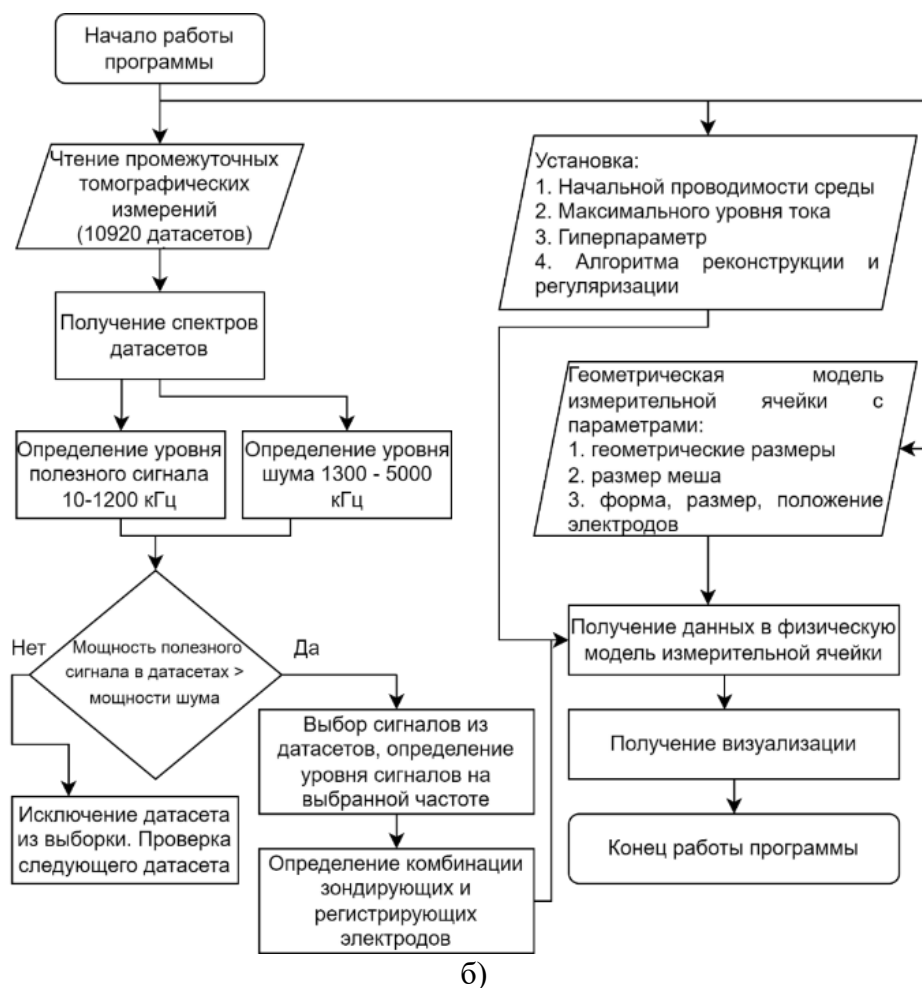


Рисунок 4 – а) –сгенерированная трехмерная модель измерительной ячейки (в форме полого цилиндра) с помощью генератора сетки Netgen 5.3; б)– скрипт для визуализации томографических изображений

Разработанное программное обеспечение работает следующим образом:

1. На начальном этапе происходит генерация модели с помощью генератора сетки Netgen 5.3. В результате формируется трехмерная модель измерительной ячейки, показанная в соответствии с рисунком 4а.

2. Установка начальных параметров для пакета EIDORS. В качестве основного алгоритма реконструкции используется алгоритм Гаусса-Ньютона. При математическом моделировании и проведении тестирования данный алгоритм показал себя как наиболее производительный с наиболее оптимальным качеством получаемого изображения, описываемый уравнением:

$$x = (J^T W J + \lambda^2 R)^{-1} J^T W y = B y,$$

где x – распределение проводимости;

J – матрицы чувствительности (якобиан);

W – точность измерения модели;

λ – значение гиперпараметра;

R – матрица регуляризации;

y – разница напряжений между однородным (начальным состоянием) и неоднородным (измененным) состоянием.

3. В ходе проведения измерений неизбежно появление наборов данных, уровень полезного сигнала сопоставим, либо ниже уровня шума. Для исключения подобных измерений из выборки, применялась формула соотношения сигнал/шум (SNR):

$$SNR = \frac{P_{signal}}{P_{noise}}, \text{ где } P - \text{ средняя мощность.}$$

В случае, если мощность полезной части сигнала больше уровня шума (в N раз и более), то сигнал используется для построения томографического изображения.

4. Получение двухмерных и трехмерных изображений с использованием пакета EIDORS для среды MATLAB или Octave.

В заключении главы показан собранный экспериментальный образец для контроля процедуры проведения криодеструкции с использованием метода электрической импедансной томографии.

В четвертой главе приведены результаты экспериментальных исследований. В качестве исследуемых образцов использовались биологические образцы ткани растительного и животного происхождения.

На первом этапе замораживание исследуемых образцов происходило медленно, со всех сторон. В качестве системы охлаждения использовалась охлаждающая установка, показанная в соответствии с рисунком 5.

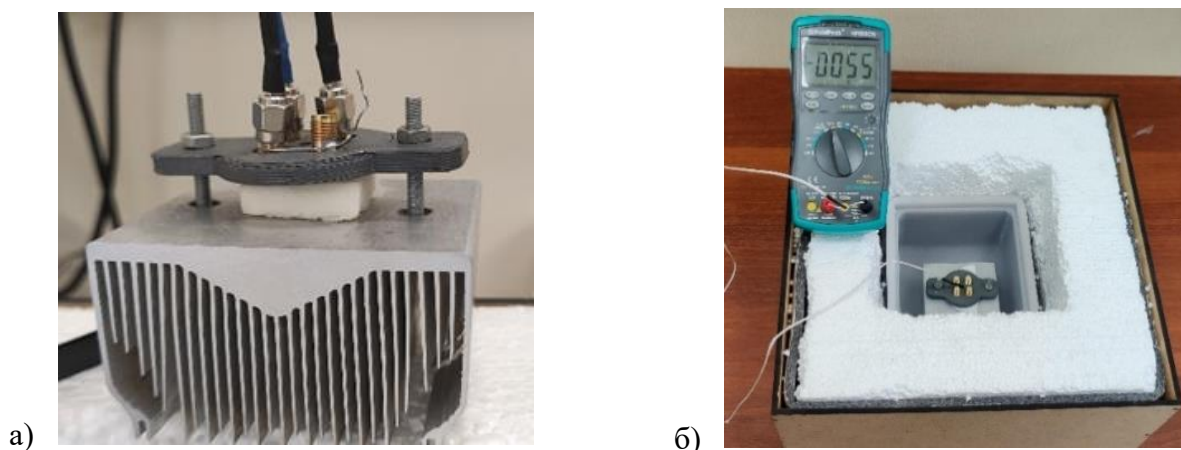
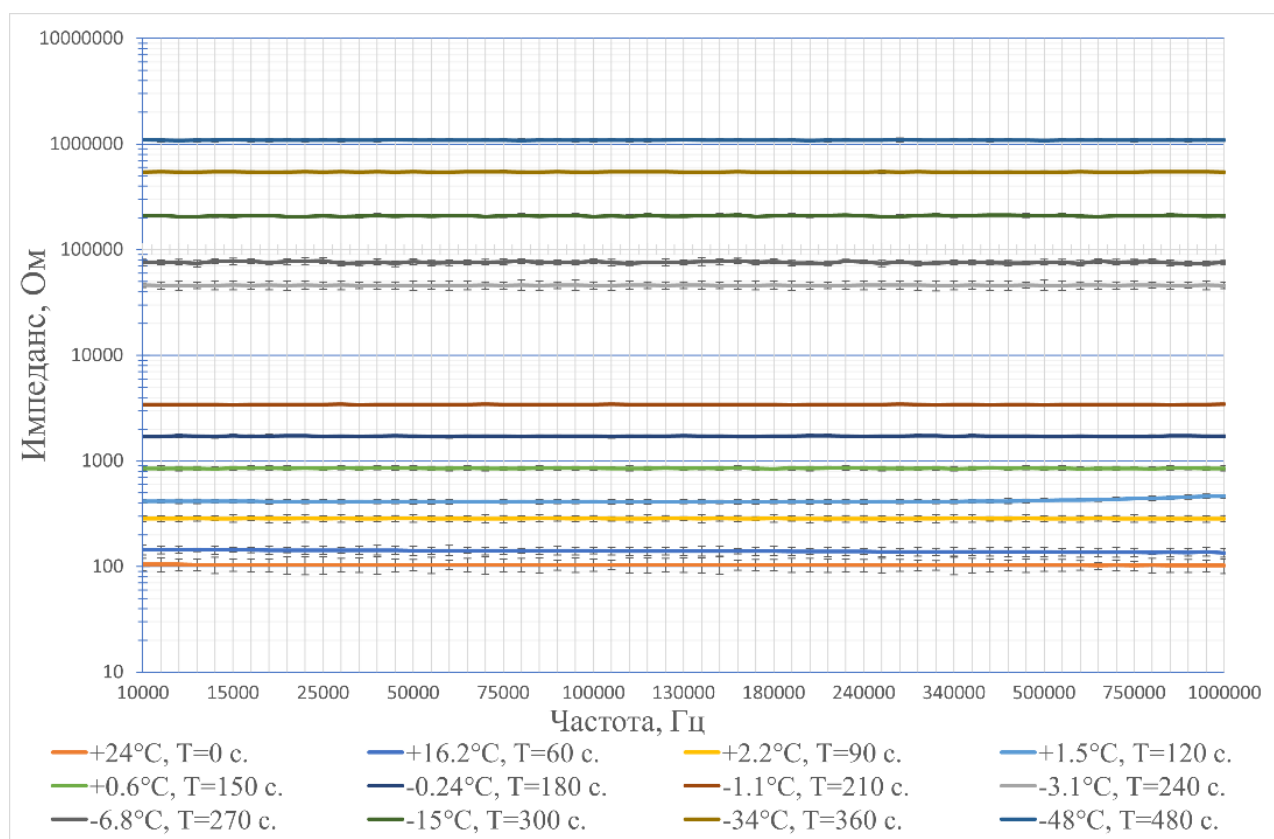


Рисунок 5 – а) – криосенсор для полного охлаждения исследуемого образца; б) – термоизоляционная камера с опущенным радиатором, криосенсором и исследуемым образцом

Постепенное охлаждение происходило следующим образом: на основной компонент охлаждающей установки – массивный алюминиевый радиатор, ложился исследуемый образец, в соответствии с рисунком 5а, сверху на радиатор накладывался криосенсор с электродами, подключенный к исследуемому образцу. Затем алюминиевый радиатор опускался в термоизолированную камеру в соответствии с рисунком 5б, в которую небольшими порциями приливался жидкий азот (исследуемый образец контролируется и постепенно охлаждается до температуры минус 50 °С и ниже).

На втором этапе экспериментальных исследований исследуемые образцы охлаждались неравномерно. Охлаждение производилось точно с помощью криоаппликатора, охлажденного до температуры жидкого азота.

Полученные данные по исследованию ксенографов представлены в соответствии с рисунком 6.

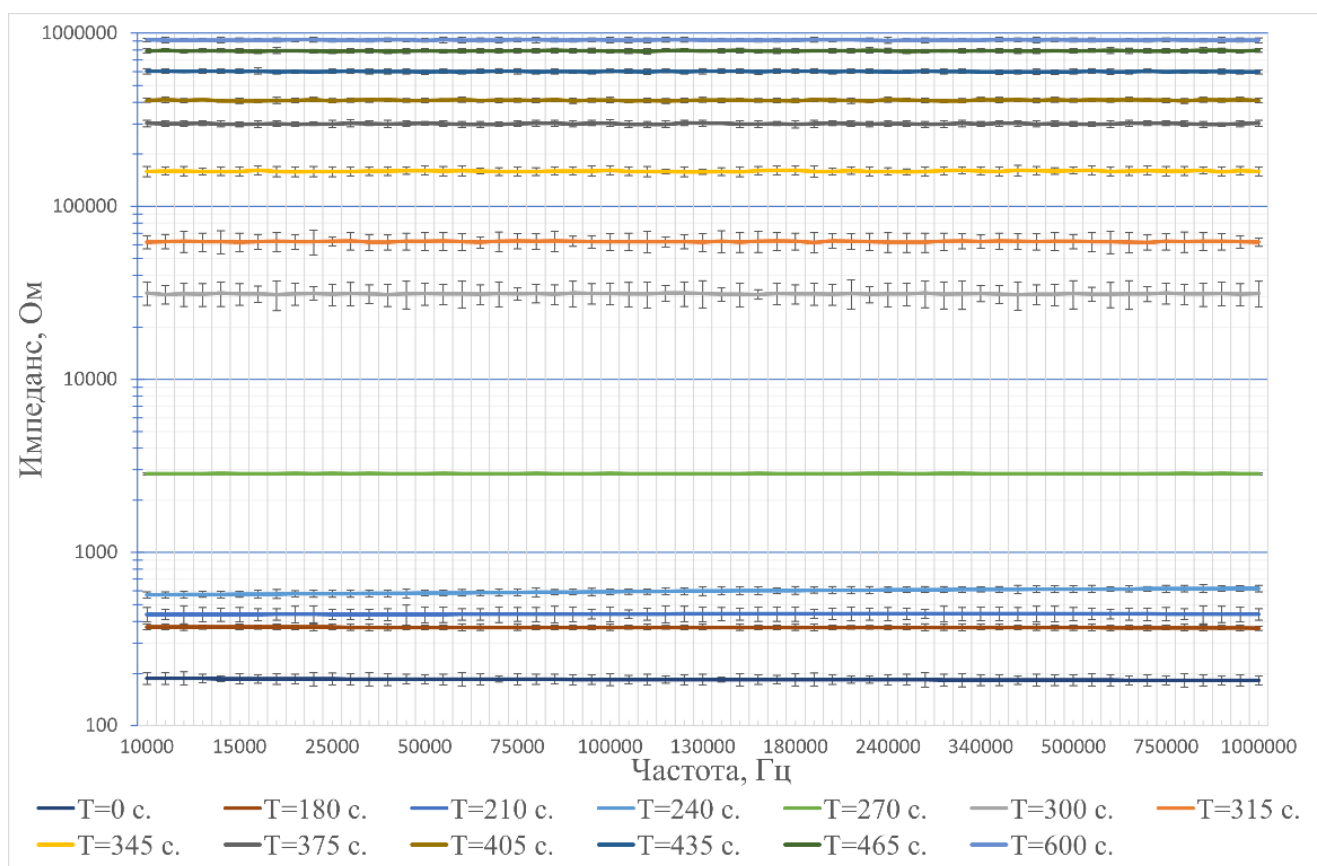


Ось Y – импеданс в Омах (логарифмическая шкала), ось X – частота в Герцах, T – время охлаждения исследуемого образца в секундах.

Рисунок 6 – Биоимпедансный спектр исследуемого образца – ксенографта колоректального рака человека из клеточной линии НТС 116

На первом этапе экспериментальных исследований (постепенное полное охлаждение) импеданс исследуемых объектов постоянен. С дальнейшим охлаждением происходит плавное увеличение импеданса во всем частотном диапазоне, в соответствии с рисунком 6. Плавное увеличение импеданса продолжается до образования кристаллов льда в исследуемом образце. При температуре плюс 1,5 °C у мышечной ткани и плюс 0,6 °C у ксенографта был измерен последний спектр до момента образования льда внутри клеток. С дальнейшим понижением температуры ксенографтов и мышечной ткани скорость образования льда увеличивается, происходит быстрое увеличение импеданса по всему частотному диапазону. При температуре минус 3,1 °C у ксенографта и минус 3,2 °C у мышечной ткани, исследуемые образцы полностью замерзли, быстрое увеличение импеданса приостановилось. При дальнейшем охлаждении исследуемого образца продолжается увеличение импеданса вплоть до полной заморозки жидкости в клетках (минус 51 °C), но уже с меньшей скоростью.

На втором этапе экспериментальных исследований (точечное охлаждение образцов), исследуемые образцы показали схожие результаты. Полученные импедансные спектры на мышечной ткани показаны в соответствии с рисунком 7. Охлаждение осуществлялось в течение 600 секунд (10 минут), при этом погрешность измерения составляла не более 1 %.



Примечание – Ось Y – импеданс в Омах (логарифмическая шкала), ось X – частота в Герцах, T – время в секундах.

Рисунок 7 – Биоимпедансный спектр мышечной ткани

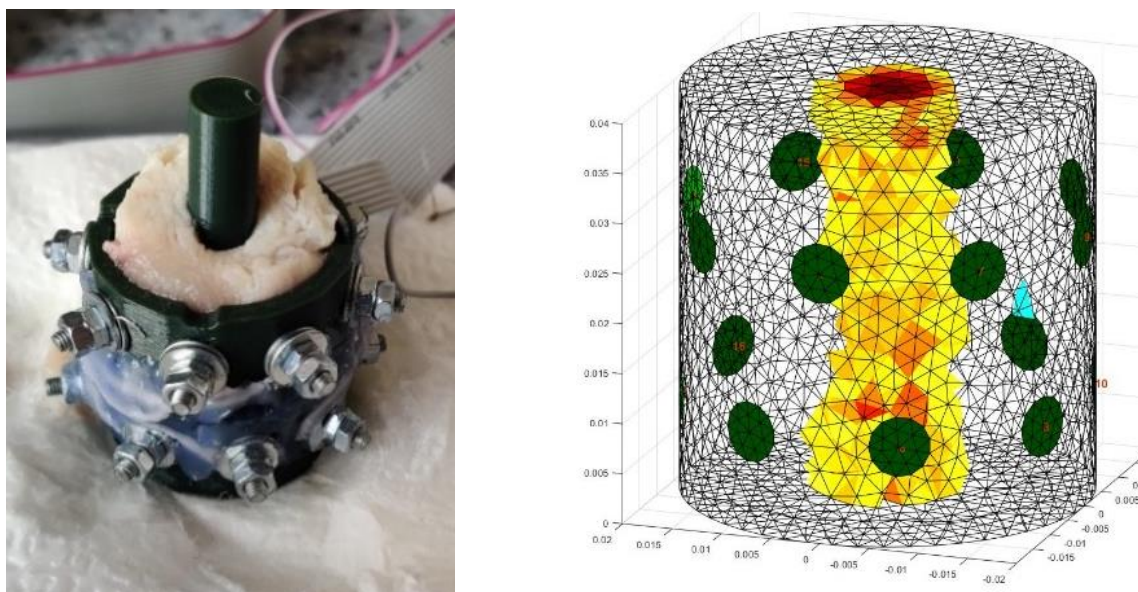
Процесс заморозки мышечной ткани делится на несколько фаз. В начальной фазе заморозки импеданс мышечной ткани постоянен и растет во всем частотном диапазоне при постепенном точечном охлаждении исследуемого образца (в соответствии с рисунком 7, период с 0 по 240 секунду). При дальнейшем понижении температуры и начале образования кристаллов льда в мышечной ткани происходит резкое увеличение импеданса по всему частотному диапазону на 2-3 порядка. Заключительная фаза продолжается до полного замерзания воды в исследуемом образце (процесс показан в соответствии с рисунком 7, с 345 по 600 секунду).

Второй этап экспериментальных исследований проходил следующим образом: в измерительную ячейку помещалась среда для визуализации. Затем проходило томографическое сканирование среды для визуализации. Далее в измерительную ячейку помещался исследуемый объект и проводилось повторное сканирование объекта. В результате вычитания разности между томографическим изображением начального и конечного состояний исследуемой среды формировались двухмерное и трехмерное томографическое изображение. Результаты проведенных исследований представлены в соответствии с рисунками 8–10.



Примечание – Исследуемая частота – 500 кГц, значение гиперпараметра – 0,0003. Рисунок слева – фотография исследуемого объекта (шпатель использовались для добавления веса, предотвращая всплытие фигуры, и не влияли на результаты измерения). Рисунок справа – двумерное томографическое изображение.

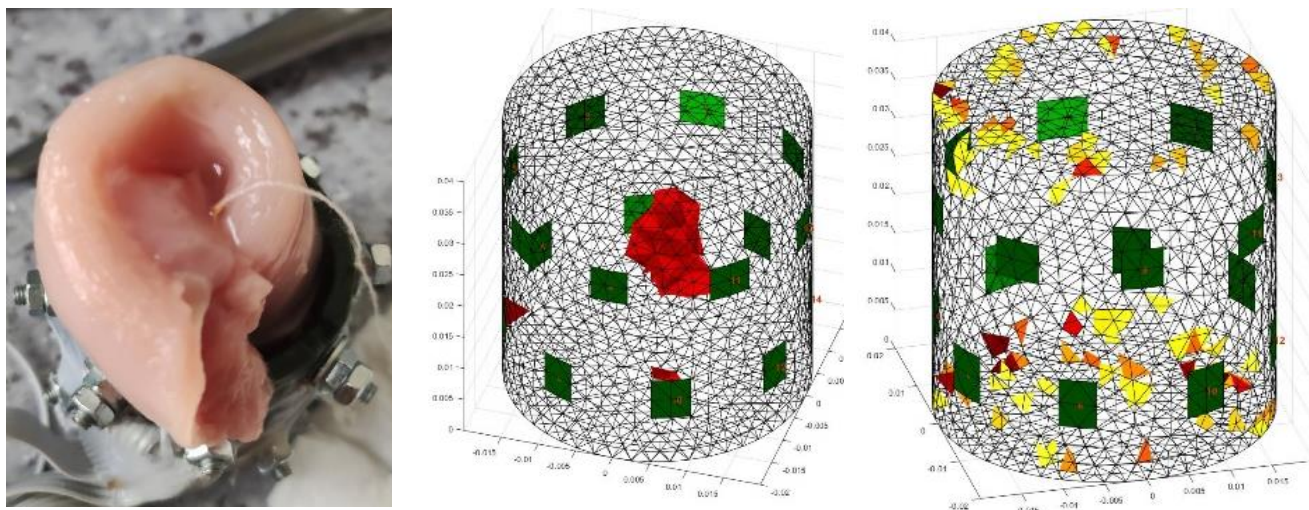
Рисунок 8 – Визуализация цилиндра в измерительной ячейке с помощью метода электрической импедансной томографии



Примечание – Исследуемая частота – 50 кГц, значение гиперпараметра – 0,0003. Рисунок слева – фотография исследуемого объекта. Средой визуализации служит мышечная ткань курицы. Рисунок справа – трехмерное томографическое изображение.

Рисунок 9 – Визуализация цилиндра в измерительной ячейке с помощью метода электрической импедансной томографии

На начальном этапе для проверки возможностей разработанного устройства проводилась визуализация в двухмерном режиме, в соответствии с рисунком 8. Выявлено, что разработанная система позволяет проводить измерения с достаточной точностью, позволяя определить местоположение исследуемого объекта. При единичном включении тестового образца в измерительную ячейку на томографическом изображении удалось визуализировать форму и размер исследуемого образца. При увеличении числа включений информация об объекте теряется, но данные о расположении объекта сохраняются.



Примечание – Рисунок слева – исследуемый объект, внутри располагается замороженная опухоль. Рисунок по центру – томографическое изображение с замороженной опухолевой тканью. Температура опухоли – минус 45 °С. Рисунок справа – томографическое изображение с растаявшим ксенографтом. Температура опухоли, мышечной ткани курицы и окружающей среды – плюс 24 °С. Исследуемая частота – 50 кГц, значение гиперпараметра – 0,0003.

Рисунок 10 – Визуализация замороженного ксенографта колоректального рака человека из клеточной линии НТС 116 в мышечной ткани

Импеданс замороженного объекта – мышечной ткани, ксенографта при заморозке значительна, лежит в диапазоне от сотен килоом до единиц мегаом, и сопоставима с импедансом диэлектрических тестовых объектов. На фоне нормальных значений импеданса ткани (диапазон сотни Ом), область криохирургического воздействия будет высоко контрастной для метода электроимпедансной томографии. Определяется форма и размер ледяного шара.

Трёхмерная визуализация, показанная в соответствии с рисунками 9–10, значительно расширяет возможности двумерной электроимпедансной визуализации. При единичных контрастных импедансных включениях в однородной среде, определена форма и размер исследуемого объекта.

В соответствии с рисунком 10 показана серия экспериментов по визуализации замороженного ксенографта, охлажденного до температуры минус 45 °С в неоднородной среде мышечной ткани. В результате удалось определить местонахождение исследуемого объекта, а также воспроизвести его форму. Достигнув температуры плюс 25 °С (мышечная ткань и ксенографт) было проведено повторное сканирование и получено томографическое изображение, что показывает выравнивание импеданса по всему объему измерительной ячейки.

В ходе проведенных исследований получены результаты, схожие с итогами двумерной визуализации. Преимущество двумерной визуализации заключается в высокой скорости построения томографических изображений. Время, необходимое для получения томографического изображения составляло 0,1–0,2 секунды (в модели использовалось 3356 конечных элементов, диаметр измерительной ячейки составил 200 мм). Для трёхмерного измерения время построения занимало 25–30 секунд (в модели использовалось 8915 конечных элементов, диаметр ячейки составил 20 мм).

В заключении сформулированы основные результаты и выводы по диссертации.

1. Проведен сравнительный анализ основных визуализирующих методов диагностики для построения изображения внутренних сред биологического объекта. Выделены основные недостатки методов, мешающие их внедрению в криохирургию. В качестве альтернативного метода рассмотрена возможность применения электроимпедансной томографии для определения границ, глубины и области криовоздействия на биологические объекты.

2. Разработан и создан программно-аппаратный комплекс для оценки воздействия холода на биологический объект в температурном диапазоне от минус 50 до плюс 30 °С в режиме реального времени, в широком частотном диапазоне от 10 до 1000 кГц с величиной зондирующего тока от 2 до 20 мА.

3. Впервые получены биоимпедансные спектры различных образцов биологической ткани, включая ксенографты колоректального рака человека из клеточной линии НТС 116 в диапазоне температур от минус 50 до плюс 25 °С в частотном диапазоне от 10 до 1000 кГц с частотным разрешением 10 кГц в режиме реального времени.

4. Впервые определены области спектра электрического импеданса биологических тканей животного и растительного происхождения в диапазоне частот от 10 до 1000 кГц, значимо изменяющиеся в процессе холодового воздействия.

5. С помощью разработанной установки проведены экспериментальные исследования для оценки воздействия холода на исследуемый объект. Получены двухмерные и трехмерные томографические изображения с помощью электрической импедансной томографии.

Полученные результаты могут быть использованы для создания новой криохирургической аппаратуры с повышенной эффективностью и безопасностью клинического применения за счет улучшения контроля размеров зоны криодеструкции и величины холодового воздействия. Снижение вероятности повреждения здоровых тканей и близкорасположенных кровеносных сосудов позволит уменьшить риск развития послеоперационных осложнений и сократить период реабилитации после оперативного вмешательства.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Статьи в научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ:

1. Бразовский, К.С. Устройство для измерения электрических параметров биологических тканей при криодеструкции / К. С. Бразовский, Е. С. Королюк // Медицинская техника. – 2020. – N 6. – С. 24–27.

Переводная версия журнала входит в базу данных Scopus:

Brazovskii, K. S. A device for measuring electrical parameters of biological tissues during cryodestruction / K. S. Brazovskii, E. S. Koroluk // Biomedical engineering. – 2021. – Vol. 54, N 6. – P. 402–406.

2. Бразовский, К.С. Модельные исследования возможности широкополосной электроимпедансной спектроскопии по обнаружению и различению ишемических и геморрагических инсультов / К. С. Бразовский, Д. А. Винокурова, Е. С. Королюк // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2022. – Т. 12, N 2. – С. 121–134.

Публикации в изданиях, включенных в международные базы данных цитирования Web of Science или Scopus:

3. Korolyuk, E. Improved system for identifying biological tissue temperature using electrical impedance tomography / E. Korolyuk, K. Brazovskii // MATEC Web of Conferences. – 2018. – Vol. 158. – P. 1019. – URL: https://www.matec-conferences.org/articles/mateconf/abs/2018/17/mateconf_se2018_01019/mateconf_se2018_01019.html

4. Korolyuk, E. S. CRYO System for studying bioimpedance properties of biological tissue and fluid during cryosurgical operation / E. S. Korolyuk, K. S. Brazovskii // Journal of Physics: conference series. – 2019. – Vol. 1327. – P. 012001. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1327/1/012001>

5. Korolyuk, E. S. Portable sounding pulse generator for electrical impedance tomography systems / E. S. Korolyuk, K. S. Brazovskii // Journal of Physics: Conference Series. – 2020. – Vol. 1614. – P. 012055. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1614/1/012055/meta>

Результаты интеллектуальной деятельности:

1. Программа для ЭВМ N 2022666409 РФ Эльвира. Внешнее программное обеспечение для электрического импедансного томографа : N 2022668039 : заявл. 29.09.2022 : опубл. 29.09.2022 / Е. С. Королюк, А. В. Конев, К. С. Бразовский, М. О. Плешков, И. В. Толмачев, И. С. Каверина, В. В. Лаптев – 1с.

2. Программа для ЭВМ N 2021668677 РФ. Эльвира. Внешнее программное обеспечение для электрического импедансного томографа : N 2021666809 : заявл. 25.10.2021 : опубл. 18.11.2021 / Е. С. Королюк, А. В. Конев, К. С. Бразовский. – 1с.

3. Полезная модель к патенту N 199056 РФ, МПК А61В 5/053 (2006.01), G01N 27/02 (2006.01), А61В 18/02 (2006.01). Устройство управления процессом электроимпедансной томографии при замораживании биологических тканей: N 2020118747 : заявл. 07.06.2020 : опубл. 11.08.2020 / Е. С. Королюк, К. С. Бразовский. – 8с.

4. Программа для ЭВМ N 2020616821 РФ Встроенное программное обеспечение для генератора зондирующих импульсов электрического импедансного томографа : N 2020615950: заявл. 11.06.2020 : опубл. 23.06.2020 / Е. С. Королюк, К. С. Бразовский. – 1с.

Публикации в других научных изданиях:

6. Королюк, Е. С. Использование электрической импедансной томографии в фармации и биотехнологии / Е. С. Королюк, А. В. Конев // Химия и химическая технология в XXI веке : матер. XXIII Междунар. научно-практич. конф. студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера / Томский политехнический университет. – Томск, 2022. – Т. 1. – С. 432–433.

7. Королюк, Е. С. Возможности применения электрической импедансной томографии в фармации и биотехнологии / Е. С. Королюк // Химия и химическая

технология в XXI веке : матер. XXII Междунар. научно-практич. конф. студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера / Томский политехнический университет. – Томск, 2021. – Т. 1. – С. 359.

8. Королюк, Е.С. Сгюо. Система для изучения биоимпедансных свойств биологической ткани и жидкости во время проведения криохирургических операций / Е. С. Королюк // SIBTEST – 2019: сб. тез. докл. V Междунар. конф. по инновациям в неразрушающем контроле / Томский политехнический университет. – Томск, 2019. – С. 100.

9. Королюк, Е. С. Разработка и тестирование системы охлаждения экспериментальной установки по визуализации биологической ткани во время криохирургических операций / Е. С. Королюк // Наука. Технологии. Инновации: сб. научн. тр. / Новосибирский государственный технический университет. – Новосибирск, 2019. – Т. 6. – С. 181–184.

10. Korolyuk, E. S. A research study of the dependence of bioimpedance spectrum of biological tissue on different temperature ranges / E. S. Korolyuk // Молодёжь и современные Информационные технологии: сб. тр. XV Междунар. научно-практич. конф. студентов, аспирантов и молодых учёных / Томский политехнический университет. – Томск, 2018. – С. 378–379.

11. Королюк, Е. С. Визуализация биологической ткани с помощью измерения импеданса / Е. С. Королюк // Информационные технологии в науке, управлении, социальной сфере и медицине : сб. научн. тр. V Междунар. научной конф. / Томский политехнический университет. – Томск, 2018. – Т.2. – С. 154–157.

12. Королюк, Е. С. Повышение эффективности определения степени криовоздействия с помощью импедансной томографии / Е. С. Королюк, Г. Б. Ханахмедова // Инженерия для освоения космоса: сб. научн. тр. V Всеросс. молодежного форума с международным участием / Томский политехнический университет. – Томск, 2017. – С. 84–87.

13. Korolyuk, E.S. Analyzing embedded device programming specifications in critical systems to design programming guidelines / E.S. Korolyuk // Ресурсоэффективным технологиям – энергию и энтузиазм молодых: сб. научн. тр. VII Всеросс. конф. / Томский политехнический университет. – Томск, 2016. – С. 253–255.

14. Королюк, Е. С. Повышение эффективности криодеструкции с помощью измерения глубины промерзания ткани / Е. С. Королюк // Наука. Технологии. Инновации: сб. научн. тр. / Новосибирский государственный технический университет. – Новосибирск, 2016. – С. 96–97.

15. Королюк, Е. С. Разработка требований к программному обеспечению в критически важных системах / Е. С. Королюк, К. С. Бразовский // Инженерия для освоения космоса : сб. научн. тр. IV Всеросс. молодежн. форума с международным участием / Томский политехнический университет. – Томск, 2016. – С. 249–252.