
ДОКЛАДЫ БГУИР

Выходит два раза в квартал

Научный журнал издается с января 2003 года

Главный редактор В.А. Богущ

Редакционная коллегия:

Л.М. Лыньков (зам. главного редактора),
А.Н. Осипов (зам. главного редактора),
Т.В. Борботько (ответственный секретарь),
М.П. Батура, В.Е. Борисенко, А.Л. Гурский, С.Е. Карпович, В.К. Конопелько,
А.П. Кузнецов, А.А. Кураев, В.А. Лабунов, В.В. Муравьев, М.М. Татур

Редакционный совет:

И.И. Абрамов, В.Е. Агабеков, И.С. Азаров, В.В. Баранов, А.И. Белоус, И.В. Боднарь,
С.В. Бордусов, С.В. Гапоненко, Н.В. Гапоненко, В.В. Голенков, В.Ф. Голиков, Л.И. Гурский,
А.П. Достанко, В.А. Емельянов, А.А. Иванюк, В.М. Колешко, Ф.Ф. Комаров, Ф.П. Коршунов,
С.П. Кундас, В.А. Куренев, В.И. Курмашев, Н.И. Листопад, С.В. Лукьянец, В.Е. Матюшков,
Л.И. Минченко, Ф.И. Пантелеенко, В.А. Пилипенко, С.Л. Прищепа, А.М. Русецкий, Н.К. Толочко,
А.А. Хмыль, В.Ю. Цветков, В.В. Цегельник, Г.П. Яблонский, В.Н. Ярмолик

Адрес редакции: ул. П. Бровки, 6, к. 326, г. Минск, 220013, Беларусь

Телефон редакции: +375-17-293-88-41

Web-сайт: www.doklady.bsuir.by

E-mail: doklady@bsuir.by

СОДЕРЖАНИЕ

ЭЛЕКТРОНИКА, РАДИОФИЗИКА, РАДИОТЕХНИКА, ИНФОРМАТИКА

Самцов М.П., Тарасов Д.С., Луговский А.П., Петров П.Т., Савин А.О., Зильберман Р.Д., Воропай Е.С. Спектральные свойства индотрикарбоцианинового красителя в тканях экспериментальных животных.....	5
Абрамович Н.Д., Дик С.К. Система оценки функционального состояния кровотока в поверхностных слоях кожных покровов по спекл-структуре многократно рассеянного оптического излучения.....	14
Рябцева С.Н., Ковалев В.А., Малышев В.Д., Семеник И.А., Дервянко М.А., Москаленко Р.А., Довбыш А.С., Савченко Т.Р., Романюк А.Н. Разработка алгоритма поиска опухолевых областей на основе обработки полнослайдовых гистологических изображений рака молочной железы.....	21
Давидовская Е.И., Дубровский А.С., Зельманский О.Б. Дыхательная недостаточность: техническое обеспечение диагностики и респираторной поддержки.	29
Давыдова Н.С., Васюк В.Е., Парамонова Н.А., Меженная М.М., Гусейнов Д.И. Алгоритм анализа кинематических характеристик бега.....	37
Камлач П.В., Гродо Д.С., Чураков А.В., Камлач В.И., Бондарик В.М., Мадвейко С.И., Ключев А.П. Модель воздействия электромагнитного поля на биологические ткани	46

Самуйлов И.В., Давыдов М.В., Сагаймаруф Г.Г., Барадина И.Н., Рубникович С.П. Алгоритм анализа паттерна движения мышечно-суставного комплекса височно-нижнечелюстного сустава на основе обработки многоканальных электромиограмм.....	53
Волчѣк В.С., Стемпицкий В.Р. Компьютерное моделирование сенсоров токсичных наночастиц на основе гетероструктурного полевого транзистора.....	62
Михновец Л.А., Ткач А.Н., Федосенко В.С., Радюк Д.В. Воздействие ультразвука на нестероидные противовоспалительные лекарства в комплексных соединениях нанокompозитов на основе оксидов меди, железа, цинка и графена	69
Сатишур О.О. Способ автоматизации регулировки и контролируемое поддержание уровней хирургической стадии анестезии в современных наркозно-дыхательных аппаратах	77
Аксючиц А.В., Котов Д.А., Осипов А.Н., Недель В.Ч. Изменение свойств поверхности зуба при воздействии холодной атмосферной плазмы	83
Сушня Г.А., Марченко Л.Н. Субпороговая микроимпульсная лазерная коагуляция отслойки сетчатки у детей	89
Минчук В.С., Перхунова А.Ю., Котухов А.В., Дежкунов Н.В. Исследование связи эрозивной активности кавитации и интенсивности кавитационного шума	97

Корректурa и верстка Л.В. КОНДАКОВА

Компьютерный дизайн О.В. БОЙПРАВ, Т.В. МИРОНЕНКО

Подписано в печать 21.12.2020. Формат 60×84 ¼. Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.

Усл. печ. л. 12,32. Уч.-изд. л. 10,7. Тираж 100 экз. Заказ 240.

Индекс для индивидуальной подписки 00787.

Индекс для ведомственной подписки 007872.

Издатель: учреждение образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники». Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 1087 от 23.01.2010.

Отпечатано в БГУИР. ЛП № 02330/264 от 14.04.2014. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 6.

© УО «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники», 2020

DOKLADY BGUIR

Published twice quarterly

The journal has been published since January, 2003

Editor-In-Chief V. A. Bogush

Address of editorial office: P. Brovka str., 6, room 326, Minsk, 220013, Belarus

Phone number of editorial office: +375-17-293-88-41

Web-site: www.doklady.bsuir.by

E-mail: doklady@bsuir.by

CONTENTS

ELECTRONICS, RADIOPHYSICS, RADIOENGINEERING, INFORMATICS

Samtsov M.P., Tarasov D.S., Lugovski A.P., Petrov P.T., Savin A.O., Zilberman R.D., Voropay E.S. Spectral properties of indotricarbocyanine dye in tissues of experimental animals	5
Abramovich N.D., Dick S.K. A system for assessing the functional state of blood flow in the skin surface layers by the speckle structure of multiply scattered optical radiation	14
Rjabceva S.N., Kovalev V.A., Malyshev V.D., Siamionik I.A., Derevyanko M.A., Moskalenko R.A., Dovbysh A.S., Savchenko T.R., Romaniuk A.N. Development of neoplastic region selection algorithm based on breast cancer whole slide image	21
Davidovskaya E.I., Dubrovski A.S., Zelmanski O.B. Respiratory failure: technical means for diagnosis and respiratory support.....	29
Davydova N.S., Vasiuk V.E., Paramonova N.A., Mezhennaya M.M., Guseinov D.I. Algorithm for the analysis of kinematic characteristics of running.....	37
Kamlach P.V., Hroda D.S., Churakov A.V., Kamlach V.I., Bandaryk V.M., Madveika S.I., Klyuev A.P. Model of electromagnetic field effect on biological tissues.....	46
Samuilov I.V., Davydov M.V., Saghaymarouf G.G., Baradina I. N., Rubnikovich S.P. Algorithm for analyzing the movement pattern of the temporomandibular joint muscular-articular system based on multichannel electromyogram processing	53
Volcheck V.S., Stempitsky V.R. Numerical simulation of the sensor for toxic nanoparticles based on the heterostructure field effect transistor	62
Mikhnavev L.A., Tkach A.N., Fiadosenka U.S., Radziuk D.V. Effect of ultrasound on nonsteroidal anti-inflammatory drugs complexed with copper, iron, zinc and graphene oxides	69
Satsishur A.A. The method of automated adjustment and controlled maintenance of surgical stage of anesthesia in modern anesthesia machines.....	77

Aksiuchyts A.V., Kotov D.A., Osipov A.N., Nedel V.Ch. Change in surface properties of tooth under cold atmospheric plasma impact	83
Sushchenia H.A., Marchenko L.N. Subthreshold micro-impulse laser coagulation of retinal detachment in children	89
Minchuk V.S., Perkhunova A.Yu, Kotukhov A.V., Dezhkunov N.V. Study of the relationship of cavitation erosion activity and cavitation noise intensity	97



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-5-13>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 535.37+543.426+538.958

СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИНДОТРИКАРБОЦИАНИНОВОГО КРАСИТЕЛЯ В ТКАНЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

САМЦОВ М.П.¹, ТАРАСОВ Д.С.^{1,2}, ЛУГОВСКИЙ А.П.¹, ПЕТРОВ П.Т.³, САВИН А.О.³,
ЗИЛЬБЕРМАН Р.Д.³, ВОРОПАЙ Е.С.²

¹НИУ «Институт прикладных физических проблем имени А.Н. Севченко» БГУ
(г. Минск, Республика Беларусь)

²Белорусский государственный университет (г. Минск, Республика Беларусь)

³ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» (г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 6 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. В работе приведены результаты исследований спектральных свойств фотосенсибилизатора на основе индотрикарбоцианинового красителя при накоплении в тканях экспериментальных животных. С помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии получены спектры флуоресценции *in vivo* и *ex vivo* локализованного в тканях индотрикарбоцианинового красителя для разных временных отсчетов после внутривенного введения. По изменению интенсивности флуоресценции в опухолевой и здоровой мышечной тканях фотосенсибилизатора определен профиль фармакокинетики его накопления и вывода. Выявлена монотонная деформация его спектра флуоресценции в тканях опухолевых узлов и мышц бедра при регистрации через кожу с течением времени после внутривенного введения. Достижение максимального накопления фотосенсибилизатора в опухолевом узле коррелирует со стабилизацией формы его спектра флуоресценции *in vivo*. При этом смещение максимума может использоваться в качестве диагностического индикатора максимального накопления индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора в тканях опухолевых узлов. Результаты подтверждены для двух групп животных: первая – черные мыши линии C57Bl/6 с перевитой опухолью меланомы Clone M3, вторая – белые мыши линии ICR с перевитой опухолью асцитной карциномы Эрлиха. Проведен анализ формы спектра флуоресценции фотосенсибилизатора при регистрации через кожу для животных с разной окраской.

Ключевые слова: трикарбоцианиновые красители, лазерная флуоресцентная спектроскопия, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фармакокинетика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Самцов М.П., Тарасов Д.С., Луговский А.П., Петров П.Т., Савин А.О., Зильберман Р.Д., Воропай Е.С. Спектральные свойства индотрикарбоцианинового красителя в тканях экспериментальных животных. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 5-13.

SPECTRAL PROPERTIES OF INDOTRICARBOCYANINE DYE IN TISSUES OF EXPERIMENTAL ANIMALS

MIKHAIL P. SAMTISOV¹, DMITRIJ S. TARASOV^{1,2}, ANATOLY P. LUGOVSKI¹,
PETR T. PETROV³, ALEXANDER O. SAVIN³, ROMAN D. ZILBERMAN³,
EUGENE S. VOROPAY²

¹*A.N Sevchenko Institute for Applied Physical Problems of BSU (Minsk, Republic of Belarus)*

²*Belarussian State University (Minsk, Republic of Belarus)*

³*The Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences (Minsk, Republic of Belarus)*

Submitted 6 November 2020

© Belarussian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. The paper presents the results of studies of the spectral properties of a photosensitizer based on indotricarbocyanine dye when accumulating in tissues of experimental animals. Using laser fluorescence spectroscopy, the *in vivo* and *ex vivo* fluorescence spectra of tissue-localized indotricarbocyanine dye were obtained for different time counts after intravenous administration. The profile of the pharmacokinetics of its accumulation and withdrawal was determined from the change in the intensity of fluorescence in the tumor and healthy muscle tissues of the photosensitizer. A monotonic deformation of its fluorescence spectrum was revealed in the tissues of tumor nodes and muscles of the thigh when registered through the skin over time after intravenous administration. The achievement of the maximum accumulation of the photosensitizer in the tumor correlates with the stabilization of the shape of its *in vivo* fluorescence spectrum. Thus, the maximum shift can be used as a diagnostic indicator of the maximum accumulation of indotricarbocyanine photosensitizer in the tumor tissues. The results were confirmed for two groups of animals: the first one – black mice of the C57Bl/6 line with an inoculated tumor of Clone M3 melanoma, the second – white mice of the ICR line with an inoculated tumor of Ehrlich ascites carcinoma. The analysis of the shape of the fluorescence spectrum of the photosensitizer during registration through the skin for animals with different colors has been carried out.

Keywords: tricarbocyanine dyes, laser-induced fluorescence spectroscopy, photodynamic therapy, photosensitizer, pharmacokinetics.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Samtsov M.P., Tarasov D.S., Lugovski A.P., Petrov P.T., Savin A.O., Zilberman R.D., Voropay E.S. Spectral properties of indotricarbocyanine dye in tissues of experimental animals. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 5-13.

Введение

Флуоресцентные методы исследований являются одними из наиболее информативных при оптической диагностике тканей *in vivo* [1, 2]. В особенности они оказались эффективными при использовании препаратов, которые обладают флуоресценцией в окне прозрачности биологических тканей – 700–900 нм. Развитие возможностей одно- и многоканальных детекторов, лазеров, рост мощности вычислительной техники, а также совершенствование моделей распространения оптического излучения в тканях привели к появлению разнообразной аппаратуры для флуоресцентной визуализации [3]. В основе подобных систем – регистрация флуоресценции с помощью ФЭУ или CCD-матриц при пространственном сканировании образцов непрерывным или импульсным лазерным излучением. Обеспечение высокого пространственного разрешения зачастую ведет к ухудшению спектрального разрешения и увеличению продолжительности процесса однократного измерения (единицы и десятки минут) [4]. В связи с этим в исследованиях *in vivo* остаются востребованными методы, основанные на контактном способе регистрации флуоресценции. Лазерная флуоресцентная спектроскопия с использованием Y-образного оптоволоконного канала оказалась

эффективной в исследованиях состояния и фармакокинетики фотосенсибилизатора (ФС) на основе индотрикарбоцианинового красителя [5].

В данной работе приведены результаты исследования спектрально-люминесцентных свойств индотрикарбоцианинового ФС в тканях экспериментальных животных *in vivo* и *ex vivo*.

Методика проведения эксперимента

Объектом исследования является разрабатываемый в НИИПФП им. А.Н. Севченко БГУ водорастворимый симметричный индотрикарбоцианиновый краситель, для которого установлена высокая фотодинамическая активность [6]. Чистота синтезированного красителя контролировалась с помощью хромато-масс спектрометрии, а также по спектрам поглощения, флуоресценции и возбуждения флуоресценции. Высокая растворимость в воде и биосовместимость этого красителя обусловлена присутствием в структуре молекул объемных гидрофильных заместителей – цепочек ПЭГ. Место замещения выбиралось из соображения минимального их влияния на фотофизические свойства красителя (рис. 1). Исследования проводились с использованием прототипа лекарственной формы ФС – хроматографически чистого красителя на кристаллической безводной глюкозе. Соотношение компонент подобрано таким образом, чтобы концентрация глюкозы в инфузионном растворе составляла 5 %.

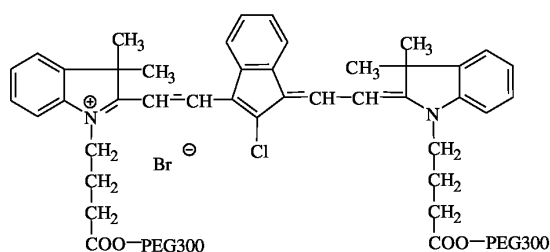


Рис. 1. Структура индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора
Fig. 1. Structure of the indotricarbocyanine photosensitizer

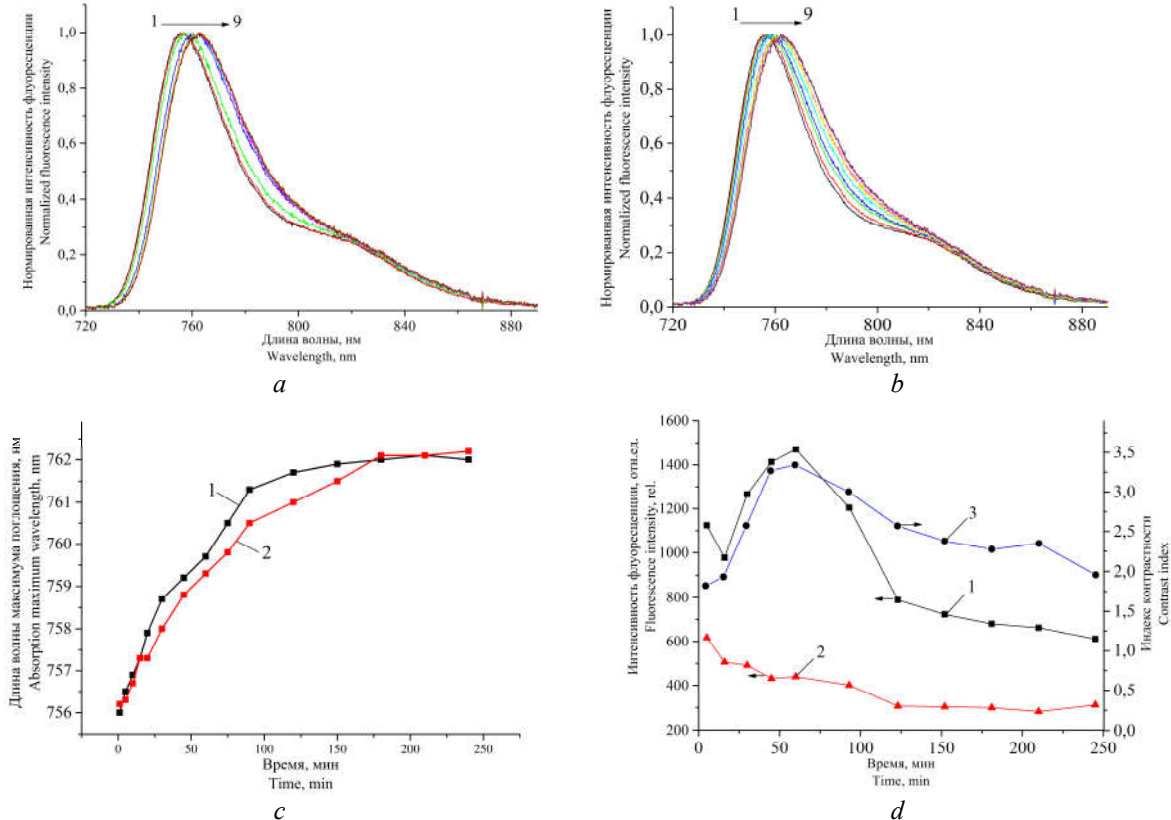
Закономерности накопления и выведения индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора проводились для двух групп животных. Первая группа сформирована из черных мышей линии C57Bl/6 с перевитой опухолью меланомы Clone M3, а вторая – из белых мышей линии ICR с перевитой опухолью асцитной карциномы Эрлиха. Опухоль перевивали на наружную поверхность бедра взвесью опухолевых клеток ($1 \cdot 10^{-6}$) в 0,1 мл стерильной питательной среды. Подсчет жизнеспособных клеток проводили с помощью камеры Горяева в 100 квадратах. Испытуемая группа укомплектовывалась животными, опухоли которых достигли размеров 5–6 мм по длине и ширине. Фотосенсибилизатор вводился внутривенно в дозе 10,7 мг/кг. Данные по фармакокинетики накапливались на протяжении 4–5 ч после внутривенного введения препарата с шагом сканирования по времени 5–30 мин. Для оценки эффективности выведения фотосенсибилизатора дополнительно измерялась точка через сутки после введения. Статистическая достоверность результатов обеспечивалась измерениями для группы из 8 животных.

Накопление индотрикарбоцианинового ФС в тканях лабораторных животных выполнялось путем регистрации спектров флуоресценции с помощью разработанного в НИИПФП им. А.Н. Севченко БГУ лазерного флуоресцентного спектрометра с оптоволоконным вводом возбуждающего излучения и свечения флуоресценции [7]. В качестве источника возбуждения в спектрометре используется полупроводниковый лазер с длиной волны излучения 684 нм. Оптическая система спектрометра состоит из излучателя-светоколлектора, малогабаритного полихроматора и блока фотоприемника (ПЗС-линейка). Биологические ткани ввиду наличия кровеносной системы характеризуются неравномерностью оптических свойств. Для обеспечения усреднения регистрируемого сигнала по объему исследуемого образца световод углублен в светоколлектор спектрометра на 5 мм. Управление спектрометром осуществляется с помощью персонального компьютера с оригинальным программным обеспечением.

Результаты и их обсуждение

В ходе работы установлено, что с течением времени после внутривенного введения ФС наблюдается деформация его спектра флуоресценции в тканях *in vivo*, что проявляется главным образом в длинноволновом смещении максимума спектра флуоресценции (рис. 2, 3).

Так, в группе черных мышей линии C57Bl/6 с перевитой опухолью меланомы Clone-M3 наиболее интенсивные изменения происходят в течение первого часа: в опухолевом узле максимум флуоресценции смещается с 756,0 до 760,5 нм, а в мышце бедра – с 756,0 до 760,0 нм (рис. 2). Через 80–120 мин параметры спектра флуоресценции ФС в опухолевом узле и здоровых мышечных тканях выходят на квазистационарное состояние. Положение максимума флуоресценции стабилизируется вблизи 762,0 нм.



На рис. *a* и *b* цифрами от 1 до 9 отмечены спектры через 4, 15, 30, 46, 80, 123, 150, 203 и 242 мин; на рис. *c*: 1 – опухоль, 2 – бедро; на рисунке *d*: 1 – опухоль, 2 – бедро, 3 – индекс контрастности
Рис. 2. Нормированные спектры флуоресценции ФС в тканях меланомы Clone M3 (*a*) и бедра (*b*) черных мышей линии C57Bl/6 для разных временных отсчетов после введения, изменение положения максимума (*c*) и интенсивности флуоресценции (*d*)

On the figures *a* and *b* the numbers from 1 to 9 mark the spectra in 4, 15, 30, 46, 80, 123, 150, 203 and 242 min; on the figure *c*: 1 – tumor, 2 – thigh; on the figure *d* 1 – tumor, 2 – thigh, 3 – contrast index

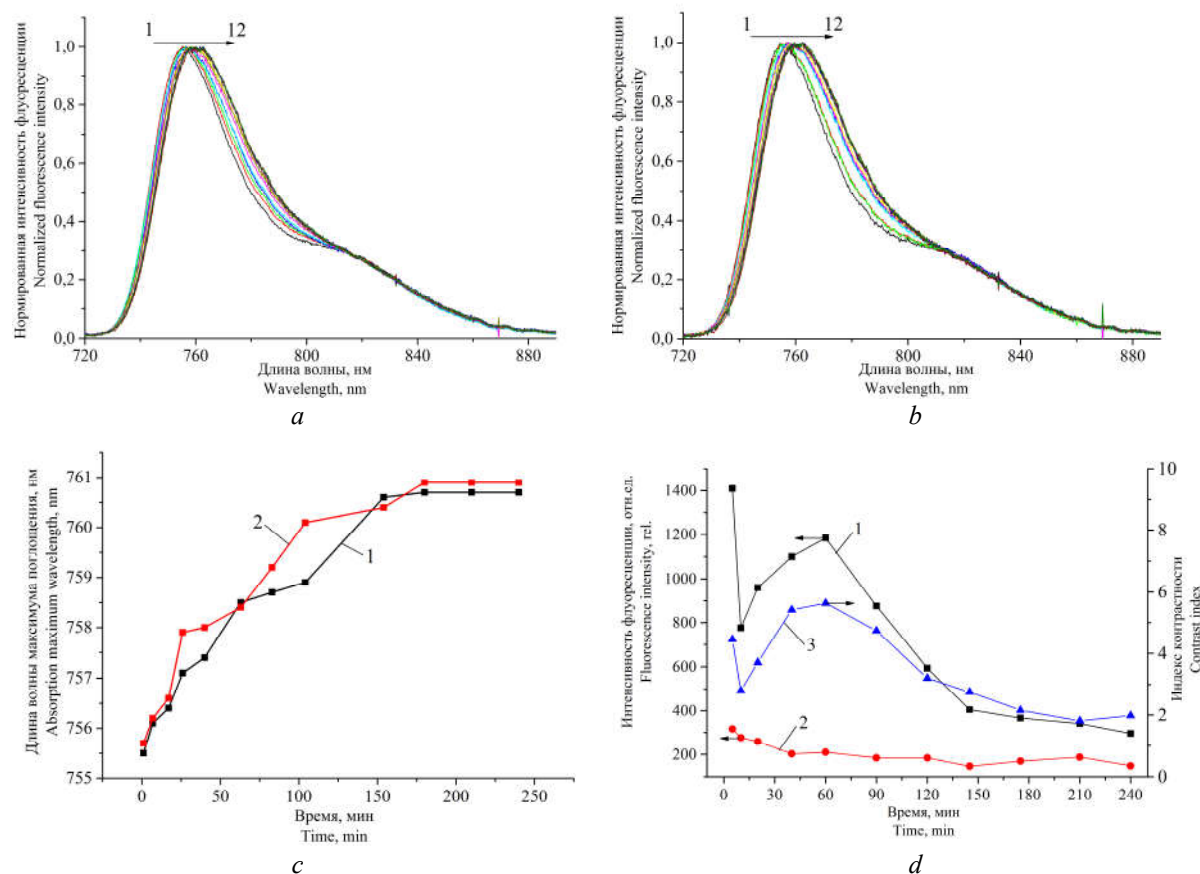
Fig. 2. Normalized PS fluorescence spectra in tissues of Clone M3 melanoma (*a*) and thigh (*b*) of black C57Bl/6 mice for different time after injection, change in the fluorescence maximum (*c*) and intensity (*d*)

Интенсивность свечения ФС в опухолевом узле с течением времени проходит через локальный минимум на 10–15 минуте после внутривенного введения, а через 60 мин наблюдается локальный максимум. Сигнал флуоресценции ФС при регистрации от здоровой мышечной ткани монотонно уменьшается в течение всего периода наблюдения. Положение локального минимума на кинетике изменения интенсивности флуоресценции для опухолевого узла коррелирует с быстрым уменьшением сигнала флуоресценции в течение первых 15 мин в мышце. По всей видимости, на данном временном интервале значительная часть красителя локализована в крови. На последующих временных интервалах (>60 мин) сигнал флуоресценции ФС в тканях монотонно уменьшается. Усредненный в пределах группы

животных индекс контрастности (отношение интенсивностей флуоресценции в опухолевой и здоровой мышечной тканях) достигает 3,3.

В опухолевой и мышечной тканях наблюдается идентичная деформация спектра флуоресценции ФС *in vivo* с течением времени после внутривенного введения; можно говорить о совпадении положения и формы. Небольшое различие обнаруживается только в скорости выхода на квазистационарное положение, что может быть обусловлено более быстрым процессом обмена веществ в тканях опухоли. Одним из факторов, способствующим ускорению обмена веществ в опухолевых тканях, является характерная для них повышенная васкуляризация.

При исследованиях для группы белых мышей линии ICR с перевитой асцитной карциномой Эрлиха наиболее интенсивные изменения в спектрах флуоресценции ФС происходят в течение первых 80–100 мин, выход на квазистационарное состояние происходит через 100–150 мин. При этом диапазон изменения положения максимума флуоресценции составляет 755,5–760,8 нм (рис. 3). Не обнаруживаются различия в поведении спектров флуоресценции с течением времени после введения для опухолевой и здоровой мышечной тканей. Профиль изменения со временем интенсивности флуоресценции ФС аналогичен наблюдаемому для группы мышей линии C57Bl/6. Максимальное значение среднего по группе животных индекса контрастности составляет 5,6.



На рис. *a* и *b* цифрами от 1 до 12 отмечены спектры через 1, 7, 17, 26, 40, 63, 83, 104, 154, 180, 210 и 240 мин; на рис. *c*: 1 – опухоль, 2 – бедро; на рис. *d*: 1 – опухоль, 2 – бедро, 3 – индекс контрастности

Рис. 3. Нормированные спектры флуоресценции ФС в тканях асцитной карциномы Эрлиха (*a*) и бедра (*b*) белых мышей линии ICR для разных временных отсчетов после введения, изменение положения максимума (*c*) и интенсивности флуоресценции (*d*)

On the fig. *a* and *b* the numbers from 1 to 12 mark the spectra in 1, 7, 17, 26, 40, 63, 83, 104, 154, 180, 210 and 240 min; on the fig. *c*: 1 – tumor, 2 – thigh; on the fig. *d*: 1 – tumor, 2 – thigh, 3 – contrast index

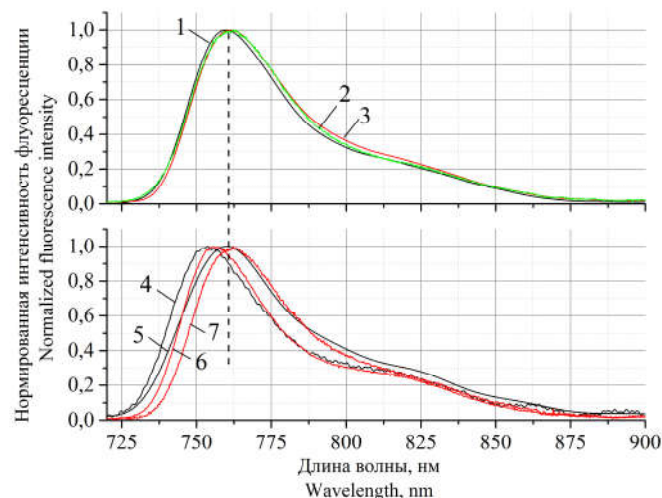
Fig. 3. Normalized PS fluorescence spectra in tissues of Ehrlich ascites carcinoma (*a*) and thigh (*b*) of white ICR mice for different time after injection, change in the fluorescence maximum (*c*) and intensity (*d*)

Ранее в работе [8] было установлено совпадение фотофизических параметров индотрикарбоцианинового ФС в тканях экспериментальных животных и растворах сыворотки крови. В условиях, когда сигнал флуоресценции регистрируется с одинакового объема, это позволяет использовать интенсивность флуоресценции в качестве меры накопления ФС в тканях. В представленных в данной работе исследованиях это условие обеспечивалось путем регистрации на образцах тканей с приблизительно одинаковой толщиной.

Несмотря на то, что деформация спектров флуоресценции ФС при регистрации через кожу установлена для обоих исследованных в работе линий мышей *in vivo* (белых ICR и черных C57Bl/6), обнаружено отличие диапазонов длин волн, в которых происходит смещение максимума флуоресценции ФС. Объяснение этому может быть найдено, если учесть влияние оптических свойств тканей при регистрации флуоресценции через кожу.

Мыши линий C57Bl/6 и ICR отличаются по окраске: первые – белые, вторые – черные. Различия проявляются не только в окраске шерстяного покрова, но и кожи [9]. Черная окраска кожи мышей линии C57Bl/6 обусловлена содержанием в них пигмента меланина, который обладает интенсивным поглощением в полосе флуоресценции красителя. При этом коэффициент поглощения меланина в пределах полосы флуоресценции ФС уменьшается с ростом длины волны [10, 11]. Разумно предположение, что в экспериментах на мышах линии C57Bl/6 при регистрации через кожу спектры флуоресценции ФС из здоровых мышечных тканей и перевитой опухоли дополнительно деформированы за счет поглощения меланином в коже свечения флуоресценции (эффект внутреннего фильтра).

На рис. 4 приведены спектры флуоресценции индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора в коже, мышце и опухоли *ex vivo*, которые были зарегистрированы с помощью контактного флуоресцентного спектрометра через поверхность соответствующего образца. Размеры образцов соответствовали таковым при измерениях *in vivo*. Образцы имели следующие характерные значения толщины: кожа ~0,4 мм, мышца ~2,5 мм, опухоль ~2,5 мм. В некотором смысле выполнена послышная регистрация спектра флуоресценции. Для сравнения приведены спектры флуоресценции ФС в мышце бедра мышей линии ICR и C57Bl/6 *in vivo*.



В верхней части рисунка приведены спектры через 4 ч после введения ФС: 1 – мышца, 2 – кожа, 3 – меланома Clone M3; в нижней части рисунка приведены спектры в мышце мышей линий ICR (4–5 мин, 5–70 мин) и C57Bl/6 (6–5 мин, 7–70 мин)

Рис. 4. Нормированные спектры флуоресценции ФС в тканях мышей линии C57Bl/6 *ex vivo* (верх) и в мышце бедра мышей разных линий *in vivo* (низ) при внутривенном введении в дозе 10,7 мг/кг. The top part of the figure shows the spectra 4 h after the PS injection: 1 – muscle, 2 – skin, 3 – Clone M3 melanoma; the bottom part of the figure shows the spectra in the muscle of ICR mice (1–5 min, 2–70 min) and C57Bl/6 (3–5 min, 4–70 min)

Fig. 4. Normalized the PS fluorescence spectra in tissues of C57Bl/6 mice *ex vivo* (top) and in the thigh muscle of different mice lines *in vivo* (bottom) with intravenous injection at a dose of 10.7 mg/kg

Наблюдается общая закономерность смещения спектров флуоресценции в образцах тканей мышей линии C57Bl/6 в длинноволновую область приблизительно на 1–2 нм

по сравнению с флуоресценцией ФС в тканях белой мыши ICR. С другой стороны, длинноволновое смещение максимума спектра флуоресценции ФС в образцах тканей *ex vivo* меньше, чем при регистрации через кожу *in vivo* (762,0 нм): мышца – 760,0 нм, кожа – 761,5 нм, опухоль меланомы М3 – 761,5 нм. Меньшее смещение спектра флуоресценции ФС при регистрации от отдельных слоев с точки зрения внутреннего фильтра объясняется уменьшением эффективной толщины слоя, в котором происходит поглощение флуоресценции.

Важно отметить, что при достаточно малой толщине образца кожи (~0,4 мм) для нее наблюдается значительное смещение спектра флуоресценции, что указывает на более высокую концентрацию пигмента меланина в ней, чем в опухоли М3. Разумно утверждать, что при регистрации спектра флуоресценции *in vivo* через кожу наибольшее значение будет иметь деформация спектра при прохождении излучения через нее. Данное утверждение подтверждено в модельном эксперименте *ex vivo* с образцами опухолевой и мышечной тканей мышей линии ICR с перевитой опухолью Эрлиха, которым вводился индотрикарбоцианиновый ФС. Исследуемые образцы накрывались кожей интактной мыши линии ICR или C57Bl/6, спектры флуоресценции ФС регистрировались соответственно через внешнюю поверхность кожи, что имитировало геометрию измерения *in vivo* от одного образца через кожу разной окраски. В результате спектры флуоресценции ФС при регистрации через кожу черных мышей оказывались на 1–2 нм смещены в длинноволновую область по отношению к случаю регистрации через кожу белых мышей.

В обеих группах животных максимальное накопление ФС в опухолевом узле и достижение индекса контрастности максимального значения происходит практически одновременно – через 60 мин после введения. С другой стороны, в этот момент времени происходит стабилизация параметров спектра флуоресценции. Как было показано в работе [12], взаимодействие данного красителя с белками плазмы крови носит кинетический характер, что проявляется в длинноволновом смещении спектра флуоресценции со временем после введения красителя в раствор сыворотки крови. Можно ожидать, что в условиях *in vivo* также будет наблюдаться данный эффект, причем на него дополнительно будут накладываться процессы, связанные с накоплением и выведением ФС.

Практическое значение здесь имеет возможность путем анализа формы спектра флуоресценции ФС определять момент начала фотовоздействия во время сеанса фотодинамической терапии. Следует учитывать то, что деформация спектра флуоресценции в меньшей степени зависит от толщины слоя ткани по сравнению с ее интенсивностью. Это позволяет по величине смещения максимума спектра флуоресценции контролировать момент выхода на максимальное накопление ФС в опухолевом узле и максимальный индекс контрастности ФС. Это особенно важно в условиях, когда нет возможности контролировать толщину образца, с которого собирается флуоресценция. В обеих группах смещение максимума флуоресценции в длинноволновую область составляет 5 нм по отношению к положению спектра флуоресценции сразу после введения.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования спектрально-люминесцентных свойств локализованного в тканях экспериментальных животных *in vivo* индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора установлена регулярная деформация его спектра в опухолевом узле и мышце бедра при регистрации через кожу в зависимости от времени после внутривенного введения. Показано, что смещение максимума спектра флуоресценции может использоваться в качестве диагностического индикатора максимального накопления индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора в опухолевом узле по отношению к здоровым мышечным тканям. Установлено, что смещение максимума флуоресценции индотрикарбоцианинового фотосенсибилизатора в мышечных и опухолевых тканях черных мышей линии C57Bl/6 при регистрации через кожу располагается на 1–2 нм в более длинноволновой области по сравнению с тканями белых мышей линии ICR. Данный эффект интерпретирован с точки зрения проявления эффекта внутреннего фильтра вследствие наличия меланина в коже мышей линии C57Bl/6.

Список литературы

1. Bachmann L., Zzell D.M., Ribeiro A.D.C., Gomes L., Ito A.S. Fluorescence spectroscopy of biological tissues—A review. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2006;41(6):575-590.
2. Wagnieres G.A., Star W.M., Wilson B.C. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications. *Photochemistry and photobiology*. 1998;68(5):603.
3. Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:1-33.
4. Тарасов Д.С., Самцов М.П., Казачкина Н.И., Савицкий А.П., Жердева В.В., Савин А.О., Зильберман Р.Д., Насек В.М., Петров П.Т. Распределение фотосенсибилизатора на основе индотрикарбоцианинового красителя в тканях животных in vivo. *Доклады БГУИР*. 2018;7:69-73.
5. Каплевский К.Н., Луговский А.А., Ляшенко Л.С., Тарасов Д.С. Особенности регистрации флуоресценции индотрикарбоцианиновых красителей в биотканях. *Молодежь в науке – 2012: приложение к журналу «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі». В 5 ч. Ч 3. Серія фізіка-матэматычных навук*. 2013:14-20.
6. Lugovski A.A., Samtsov M.P., Kaplevsky K.N., Tarasau D.S., Voropay E.S., Petrov P.T., Istomin Y.P. Novel indotricarbocyanine dyes covalently bonded to polyethylene glycol for theranostics. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2016;316:31-36.
7. Ермалицкий Ф.А., Радько А.Е., Каплевский К.Н., Шевченко К.А. Спектрометрический комплекс для фотохимиотерапии с мощным светодиодом. *Лазерная и оптико-электронная техника*. 2008:254-263.
8. Самцов М.П., Тарасов Д.С., Горященко А.С., Казачкина Н.И., Жердева В.В., Савицкий А.П., Меерович И.Г. Оптимизация параметров фантома для диффузионной флуоресцентной томографии биотканей in vivo. *Журнал Белорусского государственного университета. Физика*. 2018;1:33-40.
9. Curtis A., Calabro K. Temporal Variations of Skin Pigmentation in C57Bl/6 Mice Affect Optical Bioluminescence Quantitation. *Molecular Imaging and Biology*. 2011;13:1114-1123.
10. Wolbarsht M.L., Walsh A.W., George G. Melanin, a unique biological absorber. *Applied Optics*. 1981;20(13):2184-2186.
11. Zonios G., Dimou A., Bassukas I., Galaris D., Tsolakidis A., Kaxiras E. Melanin absorption spectroscopy: new method for noninvasive skin investigation and melanoma detection. *Journal of biomedical optics*. 2008;13(1):014017.
12. Белько Н.В., Хлудеев И.И., Зорин В.П., Самцов М.П. Влияние комплексообразования с белками плазмы крови на спектральные характеристики трикарбоцианиновых красителей. *Весці БДПУ. Серыя 3. Фізіка. Матэматыка. Інфарматыка. Біялогія. Геаграфія*. 2018;1:14-20.

References

1. Bachmann L., Zzell D.M., Ribeiro A.D.C., Gomes L., Ito A.S. Fluorescence spectroscopy of biological tissues—A review. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2006;41(6):575-590.
2. Wagnieres G.A., Star W.M., Wilson B.C. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging for oncological applications. *Photochemistry and photobiology*. 1998;68(5):603.
3. Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:1-33.
4. Tarasov D.S., Samtsov M.P., Kazachkina N.I., Savitsky A.P., Zherdeva V.V., Savin A.O., Zilberman R.D., Nasek V.M., Petrov P.T. [Distribution of photosensitizer based on indotricarbocyanine dye in the animal tissues in vivo]. *Doklady BGUIR = Doklady BGUIR*. 2018;7:69-73. (In Russ.)
5. Kaplevsky K.N., Lugovski A.A., Lyashenko L.S., Tarasov D.S. [Features of registration of fluorescence of indotricarbocyanine dyes in biological tissues]. *Molodezh' v nauke – 2012: pril. k zhurn. «Vesci Nacyyanal'naj akademii navuk Belarusi». V 5 ch. CH 3. Seriya fiziko-matematicheskikh nauk*. 2013:14-20. (In Russ.)
6. Lugovski A.A., Samtsov M.P., Kaplevsky K.N., Tarasau D.S., Voropay E.S., Petrov P.T., Istomin Y.P. Novel indotricarbocyanine dyes covalently bonded to polyethylene glycol for theranostics. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 2016;316:31-36.
7. Ermalickij F.A., Rad'ko A.E., Kaplevskij K.N., Shevchenko K.A. [Spectrometric complex for photochemotherapy with a powerful LED]. *Lazernaya i optiko-elektronnaya tekhnika*. 2008:254-263. (In Russ.)
8. Samtsov M.P., Tarasov D.S., Goryashchenko A.S., Kazachkina N.I., Zherdeva V.V., Savitsky A.P., Meerovich I.G. [Optimization of the phantom parameters for diffuse optical fluorescence tomography of biotissues in vivo]. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Fizika. = Journal of the Belarusian State University. Physics*. 2018;1:33-40. (In Russ.)
9. Curtis A., Calabro K. Temporal Variations of Skin Pigmentation in C57Bl/6 Mice Affect Optical Bioluminescence Quantitation. *Molecular Imaging and Biology*. 2011;13:1114-1123.
10. Wolbarsht M.L., Walsh A.W., George G. Melanin, a unique biological absorber. *Applied Optics*. 1981;20(13):2184-2186.
11. Zonios G., Dimou A., Bassukas I., Galaris D., Tsolakidis A., Kaxiras E. Melanin absorption spectroscopy: new method for noninvasive skin investigation and melanoma detection. *Journal of biomedical optics*. 2008;13(1):014017.

12. Bel'ko N.V., Khludeyev I.I., Zorin V.P., Samtsov M.P. [Influence of complexation with blood plasma proteins on the spectral characteristics of tricarboyanine dyes]. *Vesci BDPU. Seryya 3. Fizika. Matematyka. Infarmatyka. Biyalogiya. Geagrafiya = BSPU Bulletin. SERIES 3. Physics. Mathematics. Informatics. Biology. Geography.* 2018;1:14-20. (In Russ.)

Вклад авторов

Самцов М.П. и Тарасов Д.С. осуществили подготовку и проведение экспериментов, выполнили анализ полученных результатов, оформили рукопись статьи.

Луговский А.П. провел синтез исследованного индотрикарбоцианинового красителя.

Петров П.Т., Савин А.О. и Зильберман Р.Д. участвовали в проведении отдельных экспериментов *in vivo* и *ex vivo* с экспериментальными животными по установлению спектральных свойств индотрикарбоцианинового красителя в тканях.

Воропай Е.С. принимал участие в обобщении и интерпретации результатов.

Authors' contribution

Samtsov M.P. and Tarasov D.S. carried out the preparation and conduct of experiments, performed an analysis of the results obtained, and drafted the manuscript of the article.

Lugovski A.P. carried out the synthesis of the investigated tricarboyanine dyes.

Petrov P.T., Savin A.O. and Zilberman R.D. participated in conducting separate *in vivo* and *ex vivo* experiments with experimental animals to establish the spectral properties of indotricarboyanine dye in tissues.

Voropay E.S. took part in the generalization and interpretation of the results.

Сведения об авторах

Самцов М.П., д.ф.-м.н., доцент, заведующий лабораторией спектроскопии НИИ прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко БГУ.

Тарасов Д.С., к.ф.-м.н., научный сотрудник лаборатории спектроскопии НИИ прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко БГУ.

Луговский А.П., к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории спектроскопии НИИ прикладных физических проблем им. А.Н. Севченко БГУ.

Петров П.Т., к.х.н., заведующий лабораторией фармацевтических испытаний Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Савин А.О., младший научный сотрудник лаборатории токсикологии Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Зильберман Р.Д., старший научный сотрудник лаборатории токсикологии Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Воропай Е. С., д.ф.-м.н., профессор, профессор кафедры лазерной физики и спектроскопии БГУ.

Information about the authors

Samtsov M.P., D.Sci, Associate Professor, Head of the Spectroscopy Laboratory of A.N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of BSU.

Tarasov D.S., PhD, Researcher of the Spectroscopy Laboratory of A.N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of BSU.

Lugovski A.P., PhD, Leading Researcher of the Spectroscopy Laboratory of A.N. Sevchenko Institute of Applied Physical Problems of BSU.

Petrov P.T., PhD, Head of the Laboratory of Pharmaceutical Testing of The Institute of Bioorganic Chemistry of NAS of Belarus.

Savin A.O., Junior Researcher of the Laboratory of Toxicology of The Institute of Bioorganic Chemistry of NAS of Belarus.

Zilberman R.D., Senior Researcher of the Laboratory of Toxicology of The Institute of Bioorganic Chemistry of NAS of Belarus.

Voropay E.S., D.Sci, Professor, Professor of the Department of Laser Physics and Spectroscopy of BSU.

Адрес для корреспонденции

220045, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Курчатова, 7,
НИУ «Институт прикладных физических
проблем имени А.Н. Севченко» БГУ
тел. 8-017-212-41-44, 8-029-879-25-04;
e-mail: dmitrij-tarasov@list.ru
Тарасов Дмитрий Сергеевич

Address for correspondence

220045, Republic of Belarus,
Minsk, Kyrchatov str. 7,
A.N. Sevchenko Institute for Applied Physical
Problems of BSU
tel. 8-017-212-41-44, 8-029-879-25-04
e-mail: dmitrij-tarasov@list.ru
Tarasov Dmitrij Sergeevich



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-14-20>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 535.36, 612.15

СИСТЕМА ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВОТОКА В ПОВЕРХНОСТНЫХ СЛОЯХ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ПО СПЕКЛ-СТРУКТУРЕ МНОГОКРАТНО РАССЕЯННОГО ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

АБРАМОВИЧ Н.Д.^{1,2}, ДИК С.К.¹

¹Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)

²Унитарное предприятие «Научно-технический центр «ЛЭМТ» БелОМО»
(г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 10 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Оценка параметров микроциркуляции кожных покровов является актуальной и важной задачей современной медицины при разработке методов диагностики заболеваний нервной системы. Усовершенствована система оценки функционального состояния кровотока в верхних слоях кожи в диапазоне длин волн от 400 до 850 нм на основе использования расширенной математической модели распространения оптического излучения в коже человека за счет учета дополнительных параметров: оптической анизотропии кожного покрова, диаметра и формы эритроцитов в слое дермы, артериального давления крови в плечевой артерии в диапазоне от 90/60 до 195/130 мм рт. ст., концентрации белков плазмы в крови (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ -глобулинов и фибриногена, г/л), реологических свойств течения крови при диаметре кровеносных сосудов от 4,5 до 500 мкм в поверхностных слоях кожи, температуры кожных покровов от +35 до +41 °С. Разработанная система позволяет определить выраженность микрогемодинамических сдвигов во взаимосвязи с метаболическими нарушениями, улучшить диагностику и оценить эффективность лечения ряда заболеваний нервной системы, сократить время обследования пациента и повысить точность измерения параметров микроциркуляции кровотока на 10 % (линейной и объемной скоростей кровотока) для выявления нарушений кровотока в поверхностных слоях кожи в норме и при патологии нервной системы человека.

Ключевые слова: система, кожа, биофизические и структурные параметры, кровь, контраст, когерентное излучение, спекл-структура.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем благодарность сотрудникам лаборатории клинической патофизиологии нервной системы ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» г. Минска.

Для цитирования. Абрамович Н.Д., Дик С.К. Система оценки функционального состояния кровотока в поверхностных слоях кожных покровов по спекл-структуре многократно рассеянного оптического излучения. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 14-20.

A SYSTEM FOR ASSESSING THE FUNCTIONAL STATE OF BLOOD FLOW IN THE SKIN SURFACE LAYERS BY THE SPECKLE STRUCTURE OF MULTIPLY SCATTERED OPTICAL RADIATION

NIKOLAI D. ABRAMOVICH^{1,2}, SERGEI K. DICK¹

¹Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

²Unitary enterprise "Scientific and technical center "LEMT" BelOMO" (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 10 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. Assessment of the parameters of skin microcirculation is an urgent and important task of modern medicine in the development of methods for diagnosing diseases of the nervous system. The system for assessing the functional state of blood flow in the skin surface layers in the wavelength range from 400 to 850 nm has been improved based on the use of an extended mathematical model of the propagation of optical radiation in human skin by taking into account additional parameters: optical anisotropy of the skin, diameter and shape of erythrocytes in the dermis layer, blood pressure in the brachial artery in the range from 90/60 to 195/130 mm·Hg, plasma protein concentration in the blood (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ -globulins and fibrinogen, g/l), rheological properties of blood flow with a diameter of blood vessels from 4.5 to 500 microns in the skin surface layers, skin temperature from +35 to +41 °C. The developed system makes it possible to determine the severity of microhemodynamic shifts in relation to metabolic disorders, improve diagnosis and evaluate the treatment efficacy of a number of neurological disorders; it also made it possible to reduce the patient examination time and increase the accuracy of measuring the blood flow microcirculation parameters by 10 % (linear and volumetric blood flow velocities) to detect blood flow disturbances in the surface layers of the skin in the normal and abnormal condition of the nervous system.

Keywords: system, skin, biophysical and structural parameters, blood, contrast, coherent radiation, speckle structure.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Gratitude. We would like to express our gratitude to the staff of the Clinical Pathophysiology of the Nervous System Laboratory of the "Republican Scientific Practical Center of Neurology and Neurosurgery" State Institution in Minsk.

For citation. Abramovich N.D., Dick S.K. A system for assessing the functional state of blood flow in the skin surface layers by the speckle structure of multiply scattered optical radiation. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 14-20.

Введение

Нормальное функционирование органов и организма в целом определяется состоянием поверхностного кровотока в коже человека. Оценка параметров микроциркуляции поверхностных биотканей является важнейшей задачей современной медицины в части диагностики целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, болезней кожи и т. д. В настоящее время установлены некоторые особенности микроциркуляции в кожных покровах, которые можно контролировать с помощью когерентного оптического излучения. На основе изучения закономерностей, связанных с взаимодействием когерентного оптического излучения с кожными покровами, в зависимости от изменения контраста спекл-пятен от биофизических параметров кожи, можно значительно повысить точность оценки состояния и выявить нарушения микроциркуляции в кожных покровах при патологии различных органов человека (заболевания нервной системы, транзиторная ишемическая атака, кожные заболевания и т. д.). Для оценки микроциркуляции существует ряд средств медицинского назначения, которые позволяют оценить параметры функционального состояния кровотока (аппарат спектрофотометрии «Спектротест», лазерные доплеровские флоуметры,

лазерный анализатор микроциркуляции крови «ЛАКК», капилляроскопы и т. д.), однако погрешность контроля при этом составляет от 30 до 50 %, что обусловлено неточностью установки положения осветительного датчика, отсутствием контроля давления осветительного датчика на кожу, упрощенной моделью (физико-математической) распространения когерентного излучения оптического диапазона в коже. При этом результат измерения интерпретируется человеком, что приводит к субъективности в оценке функционального состояния кровотока. В связи с этим разработана усовершенствованная система оценки функционального состояния микроциркуляции кровотока на основе расширенной математической модели распространения оптического излучения в коже является актуальной научно-практической задачей, решение которой важно при создании диагностических систем нового поколения для лечебно-профилактических учреждений Республики Беларусь, прежде всего, для клиницистов-практиков.

Описание системы

Структурная схема усовершенствованной системы оценки функционального состояния кровотока в поверхностных слоях кожных покровов представлена на рис. 1.

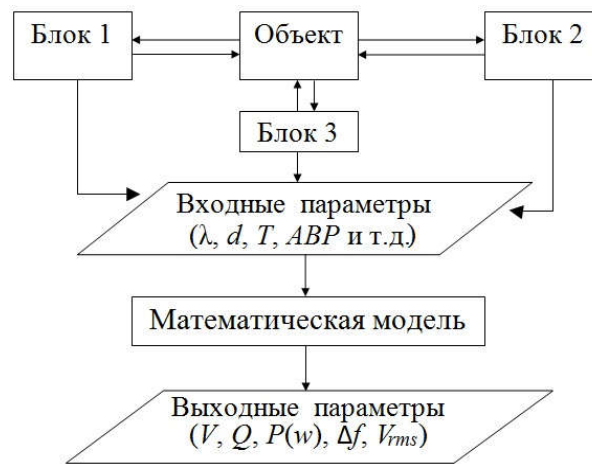


Рис. 1. Структурная схема системы оценки функционального состояния кровотока
Fig. 1. Block diagram of the system for assessing the functional state of blood flow

Блок 1 представляет собой лазерный анализатор «Speckle-Scan». С помощью этого анализатора проводится мониторинг состояния кровотока в каждом покрове, регистрация и измерение в относительных единицах флуктуаций интенсивности спекл-поля, образующегося в процессе рассеяния диффузными объектами когерентного оптического излучения. Блок 2 представлен высокочастотным ультразвуковым доплерографом «Минимакс Допплер - К», который используется для измерения диаметра просвечиваемого кровеносного сосуда. Блок 3 представляет собой измеритель артериального давления серии ИАД – 01 «Адьютор», который предназначен для неинвазивного измерения артериального давления у пациента.

На основе входных данных, поступающих в математическую модель, проводится обработка поступающей информации, определение показателей функционального состояния кровотока в поверхностных слоях кожных покровов.

На основе многолетних исследований и наблюдений была расширена математическая модель процесса распространения когерентного оптического излучения в многослойной биоткани: зависимостей контраста спекл-пятен от биофизических и структурных параметров биоткани [1, 2]. Учет реологических особенностей течения крови позволил лучше представить процессы распространения оптического излучения в коже человека [3–8].

Входными параметрами математической модели являются: длина волны λ источника когерентного оптического излучения (диапазон от 400 до 850 нм); толщина рогового слоя $d_0 = 20$ мкм, эпидермиса $d_1 = 100$ мкм и дермы d_2 (рассматривался как полубесконечный,

в оптическом плане, слой); биофизические параметры кожи – объемные концентрации (доли объема, занимаемые соответствующим хромофором) капилляров в слое дермы C_b и меланина в эпидермисе C_m , а также степень оксигенации крови S (отношение концентрации оксигемоглобина к общему гемоглобину) (рис. 2). Вклад указанных выше слоев кожи в процессы поглощения и рассеяния излучения различен. Спектральные зависимости оптических параметров кожи, используемые в модели, получены после критического анализа, отбора и усреднения результатов различных авторов.

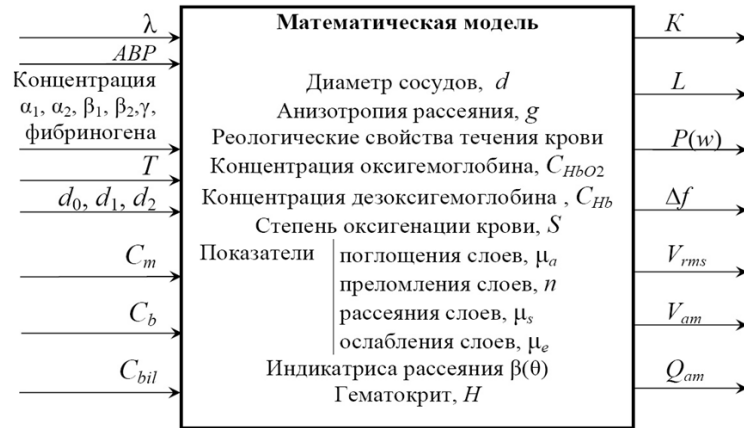


Рис. 2. Входные и выходные параметры математической модели
Fig. 2. Input and output parameters of the mathematical model

Математическая модель дополнительно учитывает оптическую анизотропию кожного покрова в виде среднего значения косинуса угла рассеяния излучения, значение которого изменяется в пределах от -1 до 1 (значению -1 соответствует случай полного отражения излучения от поверхности кожного покрова, значению 0 – изотропное, т. е. Релеевское рассеяние на мелких частицах, значению 1 – рассеяние Ми на крупных частицах), диаметр (от 6 до 9 мкм) и форму (сферу, диск) эритроцитов в слое дермы, артериальное давление крови в плечевой артерии в диапазоне от $90/60$ до $195/130$ мм рт. ст., концентрацию белков плазмы в крови (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ -глобулинов и фибриногена, г/л), реологические свойства течения крови (зависимость гематокрита и вязкости крови от диаметра кровеносного сосуда, наличие слоя плазмы без эритроцитов у стенки сосуда, затупленный профиль скорости течения крови по сравнению с профилем течения Пуазейля) при диаметре кровеносных сосудов от $4,5$ до 500 мкм в поверхностных слоях кожи [9, 10], температуру кожных покровов от $+35$ до $+41$ °С, что позволяет получить распределение когерентной и флуктуирующей составляющих [4, 5] рассеянного в кожных покровах светового поля, сопоставить параметры спекл-поля от различных характеристик кожных покровов для селективного воздействия когерентного оптического излучения на кожу.

Основу для моделирования составляют многокомпонентный метод ТПИ (индикатриса рассеяния представляется в виде суммы функций, которые имеют различные угловые масштабы), связь между теорией когерентности светового поля в рассеивающей среде и инженерными формулами ТПИ, используя преобразование Фурье. Это позволило определить необходимые фотометрические характеристики рассеянного оптического излучения и разделить суммарное излучение на когерентное и флуктуирующее. В модели рассчитываются показатели преломления по отношению к окружающему веществу, показатели поглощения μ_a , рассеяния μ_s и ослабления μ_e в каждом из слоев, индикатрисы рассеяния или их интегральные параметры. Используемые показатели зависят как от длины волны излучения, так и объемных концентраций меланина в эпидермисе и гемоглобина крови [3, 4, 7].

Выходными параметрами системы оценки функционального состояния кровотока в поверхностных слоях кожи являются контраст K и размеры $L_{i,j}$ спекл-пятен, линейная V и объемная Q скорости кровотока в поверхностных слоях кожных покровов. Диапазоны вариаций модельных параметров для патологически измененной и нормальной кожи указаны в табл. 1.

Таблица 1. Диапазоны вариаций модельных параметров
Table 1. Ranges of variation of model parameters

Параметр Parameter	Диапазон Range	Параметр Parameter	Диапазон Range	Параметр Parameter	Диапазон Range
d_0 , роговой слой, мкм	0 – 20	λ , нм	400 – 850	C_{a1} , г/л	1,3 – 5,3
d_1 , эпидермис, мкм	100 – 400	T , °С	+35 – +41	C_{a2} , г/л	5,1 – 13
d_2 , дерма, мм	0,12 – 5	S , %	40 – 97	$C_{\beta 1}$, г/л	1,3 – 3,6
d , мкм	4,5 – 500	C_m , %	1 – 16	$C_{\beta 2}$, г/л	0,6 – 1,21
ABP , мм рт. ст	90/60 – 195/130	C_b , %	1 – 16	C_γ , г/л	3,3 – 17
d_s , мкм	6 – 9	g	-1 – 1	C_{fib} , г/л	1 – 10
$L_{i,j}$, мм	10^{-4} – 1	K	0 – 1	C_{bil} , мг/л	0,1 – 50
Q , мл/мин	0,01 – 0,06	H , %	30 – 55	V , см/с	0,1 – 4,0

Также установлены интегральные параметры оценки состояния кровотока в условиях действия различных вазоактивных факторов (влияющих на тонус и диаметр просвета кровеносных сосудов): мощность спектра, средняя частота спектра, среднеквадратическая скорость движущихся частиц [9, 10]. С помощью разработанной системы можно оценить кровотоки в поверхностных слоях кожи в норме и при патологии нервной системы человека, сократить время обследования пациента и повысить точность измерения параметров микроциркуляции кровотока на 10 % (линейной скорости кровотока от 0,1 до 4,0 см/с и объемной скорости кровотока от 0,01 до 0,06 мл/мин).

Заключение

Усовершенствованная система оценки функционального состояния кровотока в поверхностных слоях кожи внедрена в лаборатории клинической патофизиологии нервной системы ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Республика Беларусь, в 2020 году в клиническую практику. Данная система позволила определить выраженность микрогемодинамических и метаболических нарушений, улучшить диагностику и оценить эффективность лечения ряда заболеваний, позволила сократить время обследования пациента на 20 минут (относительно флоуриметрических методов) и повысить точность измерения параметров микроциркуляции кровотока на 10 % при выявлении нарушений кровотока в поверхностных слоях кожи в норме и при патологии нервной системы человека за счет учета интегральных параметров (мощности спектра, средней частоты спектра, среднеквадратической скорости движущихся частиц [9, 10]) оценки состояния кровотока в условиях действия различных вазоактивных (влияющих на тонус и диаметр просвета кровеносных сосудов) факторов, что подтверждено результатами совместных исследований по теме НИР «Разработать и внедрить метод диагностики и лечения пациентов с преходящими транзиторными церебральными ишемическими приступами (атаками) на фоне хронической ишемии головного мозга» (сроки выполнения 2017–2019 гг.) № ГР 20171422 от 04.08.2017 г. в рамках утвержденной постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 25 февраля 2016 г. № 153 государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Внутренние болезни».

Список литературы

1. Абрамович, Н.Д., Дик С.К. Зависимость размеров спекл-пятен и их контраста от биофизических и структурных параметров биоткани. *Приборы и методы измерений*. 2017;8(2):177-187. DOI: 10.21122/2220-9506-2017-8-2-177-187.
2. Abramovich N.D., Dick S.K., Sontea V.P. Speckle pattern of radiation scattered of soft biological tissues. Light fields outside tissue. *Journal of technical university of Moldova and moldavian engineering association*. 2016;(4):32-36.
3. Дик С.К. *Лазерно-оптические методы и технические средства контроля функционального состояния биообъектов*. Минск: БГУИР; 2014.

4. Барун В.В., Дик С.К., Иванов А.П., Абрамович Н.Д. Моделирование структуры светового спекл-поля внутри многослойной ткани кожи человека. *Инженерно-физический журнал*. 2013;86(6):1288-1295. DOI: 10.1007/s10891-013-0962-4.
5. Зеге Э.П., Кацев И.Л., Иванов А.П. *Перенос изображения в рассеивающей среде*. Минск: Наука и техника; 1985.
6. Ван де Хюлст Г. *Рассеяние света малыми частицами*. Москва: Изд-во иностр. литературы; 1961.
7. Иванов А.П., Кацев И.Л. О спекл-структуре светового поля в дисперсной среде, освещенной лазерным пучком. *Квантовая Электроника*. 2005;35(7):670-674.
8. Тучин В.В. *Оптика биологических тканей: методы рассеяния света в медицинской диагностике*. Москва: Физматлит; 2013.
9. Абрамович Н.Д., Дик С.К., Василевская Л.А., Хлудеев И.И. Оценка функционального состояния кожной микрогемодинамики методами доплеровской флоуметрии и спекл-метрии. *Доклады БГУИР*. 2019;121(3):5-11. DOI: 10.35596/1729-7648-2019-123-5-5-11.
10. Abramovich N.D., Dick S.K., Vasilevska L.A., Khludayev I.I., Sontea V.P. Methods for assessing the state of microhemocirculation of biotissue by speckle-structure of multiple scattered radiation. *Journal of Engineering Sciences*. 2018;XXV(3):52-60. DOI: 10.5281/zenodo.2557298.

References

1. Abramovich N.D., Dik S.K. [Zavisimost razmerov speckl-pyaten i ih contrasta ot biophizicheskikh i strukturnykh parametrov biontani]. *Pribory i metody izmerenii*. 2017;8(2):177-187. DOI: 10.21122/2220-9506-2017-8-2-177-187. (In Russ.)
2. Abramovich N.D., Dick S.K., Sontea V.P. Speckle pattern of radiation scattered of soft biological tissues. Light fields outside tissue. *Journal of technical university of Moldova and moldavian engineering association*. 2016;(4):32-36.
3. Dik S.K. [*Lazerno-opticheskiye metody i tekhnicheskkiye sredstva kontrolya funktsional'nogo sostoyaniya bioob'yektov*]. Minsk: BSUIR; 2014. (In Russ.)
4. Barun V.V., Dik S.K., Ivanov A.P., Abramovich N.D. [Modelirovaniye struktury svetovogo spekl-polya vnutri mnogoslnoynoy tkani kozhi cheloveka]. *Inzhenerno-fizicheskiy zhurnal*. 2013;86(6):1288-1295. DOI: 10.1007/s10891-013-0962-4. (In Russ.)
5. Zege E.P., Katsev I.L., Ivanov A.P. [*Perenos izobrazheniya v rasseivayushchey srede*]. Minsk: Nauka i tekhnika; 1985. (In Russ.)
6. Van de Khyulst G. [*Rasseyaniye sveta malymi chastitsami*]. Moskva: Izd-vo inostr. literatury; 1961. (In Russ.)
7. Ivanov A.P., Katsev I.L. [O spekl-strukture svetovogo polya v dispersnoy srede, osveshchennoy lazernym puchkom.]. *Kvantovaya Elektronika*. 2005;35(7):670-674. (In Russ.)
8. Tuchin V.V. [*Optika biologicheskikh tkaney: metody rasseyaniya sveta v meditsinskoj diagnostike*]. Moscow: Fizmatlit; 2013. (In Russ.)
9. Abramovich N.D., Dik S.K., Vasilevska L.A., Khludayev I.I. [Ocenka funktsionalnogo sostoyaniya kozhnoi mikrohemodinamiki metodami dopplerovskoi floymetrii i spekl-metrii]. *Doklady BGUIR = Doklady BGUIR*. 2019;121(3):5-11. DOI: 10.35596/1729-7648-2019-123-5-5-11. (In Russ.)
10. Abramovich N.D., Dick S.K., Vasilevska L.A., Khludayev I.I., Sontea V.P. Methods for assessing the state of microhemocirculation of biotissue by speckle-structure of multiple scattered radiation *Journal of Engineering Sciences*. 2018;XXV(3):52-60. DOI: 10.5281/zenodo.2557298.

Вклад авторов

Абрамович Н.Д. обосновал необходимость и провел разработку усовершенствованной системы оценки функционального состояния кровотока, систематизировал полученные результаты, подготовил текст статьи.

Дик С.К. определил цель исследований, провел обсуждение полученных результатов.

Authors' contribution

Abramovich N.D. substantiated the necessity and developed an improved system for assessing the functional state of blood flow, systematized the obtained results and prepared the article text.

Dick S.K. determined the purpose of research, conducted the results discussion.

Сведения об авторах

Абрамович Н.Д., магистр технических наук, заместитель начальника отдела электроники оптико-электронных приборов Научно-технического центра «ЛЭМТ» БелОМО.

Дик С.К., к.ф.-м.н., доцент, депутат Палаты представителей Национального собрания.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-33-314-94-38;
e-mail: fitix@yandex.ru
Абрамович Николай Дмитриевич

Information about the authors

Abramovich N.D., Master of Engineering Sciences, Deputy Head of the Electronics Department of Optical-Electronic Devices of Scientific and technical center "LEMT" BelOMO.

Dick S.K., PhD, Associate Professor, Member of the House of Representatives of the National Assembly.

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, P. Brovka str., 6,
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. +375-33-314-94-38;
e-mail: fitix@yandex.ru
Abramovich Nikolai Dmitrievich



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-21-28>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 004.93'1;004.932; 004.8.032.26;616-006

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПОИСКА ОПУХОЛЕВЫХ ОБЛАСТЕЙ НА ОСНОВЕ ОБРАБОТКИ ПОЛНОСЛАЙДОВЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЯБЦЕВА С.Н.¹, КОВАЛЕВ В.А.², МАЛЫШЕВ В.Д.², СЕМЕНИК И.А.¹, ДЕРЕВЯНКО М.А.¹,
МОСКАЛЕНКО Р.А.³, ДОВБЫШ А.С.³, САВЧЕНКО Т.Р.³, РОМАНЮК А.Н.³

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси (г. Минск, Республика Беларусь)

²Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси
(г. Минск, Республика Беларусь)

³Сумский государственный университет (г. Сумы, Украина)

Поступила в редакцию 11 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Анализ полнослайдовых изображений рака молочной железы является крайне трудоемким процессом. Гистологические полнослайдовые изображения обладают рядом особенностей, затрудняющих их разработку: высокая степень разнообразия тканей как на одном изображении, так и между различными изображениями, иерархичность, большой объем графической информации и различные артефакты. В ходе научной работы проведена обработка полнослайдовых изображений ткани рака молочной железы, что включало нормализацию распределения цвета на полнослайдовых гистологических изображениях и выделение области изображения, на которой располагается изучаемый образец ткани, чтобы уменьшить время работы остальных алгоритмов и не анализировать области полнослайдового изображения с фоном. Также разработан и реализован алгоритм поиска похожих для полуавтоматического выделения опухолевых участков с помощью различных дескрипторов изображений.

Ключевые слова: полнослайдовые изображения, рак молочной железы, обработка, поиск похожих.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках задания ГКНТ по конкурсу совместных Белорусско-Украинских научно-технических проектов «Разработать автоматизированную программу дифференциальной диагностики новообразований молочной железы с морфометрической оценкой рецепторного статуса раковых клеток» при поддержке Белорусского фонда фундаментальных исследований.

Для цитирования. Рябцева С.Н., Ковалев В.А., Малышев В.Д., Семеник И.А., Деревянко М.А., Москаленко Р.А., Довбыш А.С., Савченко Т.Р., Романюк А.Н. Разработка алгоритма поиска опухолевых областей на основе обработки полнослайдовых гистологических изображений рака молочной железы. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 21-28.

DEVELOPMENT OF NEOPLASTIC REGION SELECTION ALGORITHM BASED ON BREAST CANCER WHOLE SLIDE IMAGE

SVETLANA N. RJABCEVA¹, VASILII A. KOVALEV², VALERY D. MALYSHEV²,
IRINA A. SIAMIONIK¹, MARYNA A. DEREVYANKO¹, ROMAN A. MOSKALENKO³,
ANATOLII C. DOVBYSH³, TARAS R. SAVCHENKO³, ANATOLII N. ROMANIUK³

¹*Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Republic of Belarus)*

²*United Institute of Informatics Problem of National Academy of Sciences of Belarus
(Minsk, Republic of Belarus)*

³*Sumy State University (Sumy, Ukraine)*

Submitted 11 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. Analysis of breast cancer whole-slide image is an extremely labor-intensive process. Histological whole slide images have the following features: a high degree of tissue diversity both in one image and between different images, hierarchy, a large amount of graphic information and different artifacts. In this work, pre-processing of breast cancer whole-slide tissue image was carried out, which included normalization of the color distribution and the image area selection. We reduced the operating time of the other algorithms and excluded areas of breast cancer whole-slide tissue with a background to analyze. Also, an algorithm for finding similar neoplastic regions for semi-automatic selection using various image descriptors has been developed and implemented.

Keywords: whole-slide image, breast cancer, processing, similarity search.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Gratitude. The work was carried out as part of the assignment of joint Belarusian-Ukrainian projects of State Committee for Science and Technology “To develop an automated program for breast cancer differential diagnosis with morphometric assessment of cancer cells receptor status” with the support of the Belarusian Foundation for Basic Research.

For citation. Rjabceva S.N., Kovalev V.A., Malyshev V.D., Siamionik I.A., Derevyanko M.A., Moskalenko R.A., Dovbysh A.S., Savchenko T.R., Romaniuk A.N. Development of neoplastic region selection algorithm based on breast cancer whole slide image. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 21-28.

Введение

В Беларуси ежегодно выявляют около 4000 новых случаев рака молочной железы у женщин. Злокачественные эпителиальные опухоли молочной железы женского населения составляют 5–6 % от всех патологических образований данной локализации. Пятилетняя выживаемость на первой стадии процесса составляет 85–90 %, на второй – 70–80 %, на третьей – 35–50 %. Назначение эффективной терапии базируется на данных гистологической верификации диагноза с определением рецепторного статуса опухолевых клеток. При адекватном ведении пациентов с данной патологией шанс на выздоровление возрастает. Значительные трудности в морфологической диагностике нозологических форм рака молочной железы, субъективизм оценки патологических изменений, отсутствие достаточного опыта зачастую становятся причиной неверной диагностики. Достоверность гистологической верификации рака молочной железы зависит от опыта, знаний, готовности самосовершенствоваться и изучать специализированную литературу врача-морфолога. Встречая трудные диагностические случаи, патологоанатом обычно консультируется со своими коллегами и, ссылаясь на материалы, изложенные в учебниках, атласах, статьях из журналов, выставляет окончательный диагноз. Нельзя также отрицать и долю субъективизма при постановке гистологического заключения. Учитывая вышеизложенные

факты, вопрос создания высокотехнологичных (с применением передовых информационных технологий) экспертных систем, аккумулирующих опыт и знания передовых врачей-диагностов, является актуальным не только для врачей-патологоанатомов, но и для каждой женщины, ожидающей достоверную морфологическую верификацию злокачественного процесса молочной железы. Таким образом, разработка и внедрение автоматизированной дифференциально-диагностической системы поддержки принятия решений в диагностике новообразований молочной железы являются актуальными. Цель данного исследования – разработка методов, алгоритмов и базовых элементов программного комплекса для автоматического поиска опухолевых участков для предварительной диагностики новообразований молочной железы.

Экспериментальная часть

В данной работе использовались полнослайдовые изображения фрагментов инвазивного протокового рака молочной железы, окрашенные гематоксилином и эозином, полученные путем сканирования образцов тканей в светлом поле на гистологическом сканере Zeiss Axioscan с объективом 20×. Трудности обработки полнослайдовых изображений связаны с различными артефактами, которые могут появиться как в процессе подготовки образцов ткани, так и в процессе сканирования. К артефактам, возникающим при технической подготовке гистологических срезов, относят: разрывы ткани, вариабельность цветовой окраски гематоксилином и эозином, недостаточная промывка от красителей, деформация гистологических срезов, инородные предметы под покровным стеклом (рис. 1).

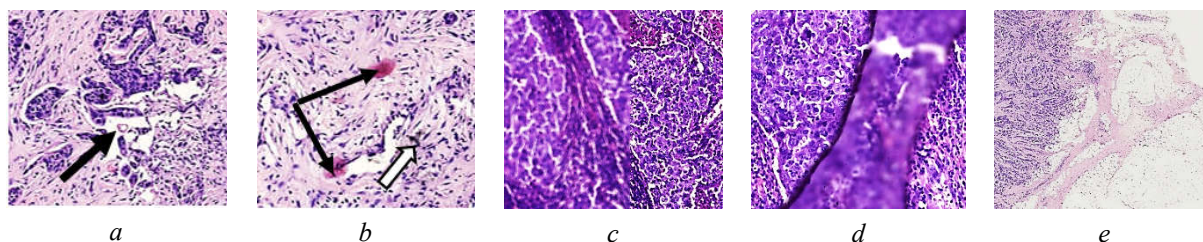


Рис. 1. Примеры артефактов после технической подготовки и сканирования гистологических препаратов: *a* – разрыв ткани (стрелка); *b* – остатки розового красителя – эозина (черная стрелка) и инородные предметы (белая стрелка); *c, d* – нарушение фокусировки; *e* – наличие фона после сканирования гистологического среза (увеличение объектива 2×), сканер Zeiss Axioscan, окраска гематоксилином и эозином, увеличение объектива 20×

Fig. 1. Examples of artifacts after technical preparation and scanning of slides: *a* – black arrow shows a tear in tissue; *b* – black arrow shows eosin spots, white arrow highlights foreign object under cover slip; *c, d* – folds in the tissue in defocusing; *e* – the presence of a background after scanning (a 2× objective), scanner Zeiss Axioscan, H&E, a 20×objective

Другие артефакты могут проявиться при сканировании изображений [1]. Для получения изображения сканер делает снимок на максимальном увеличении, а потом из полученных снимков собирает полнослайдовое изображение, поэтому могут проявиться такие артефакты, как разница в освещении, фокусе, проблемы со сдвигом камеры на правильное расстояние (рис. 1). Также трудности обработки полнослайдовых гистологических изображений рака молочной железы связаны с разнообразием клеточной компоновки – вариабельностью гистологических форм данной злокачественной опухоли (рис. 2).

Высокая вероятность наличия артефактов разного характера, вариабельность клеточной компоновки в опухоли в совокупности сильно усложняют применение методов глубокого обучения на таких изображениях. В дополнение к этому высокое разрешение полнослайдовых изображений делает невозможным применение методов глубокого обучения «напрямую». Таким образом, в большинстве существующих решений используется разделение полнослайдовых изображений на небольшие участки [2].

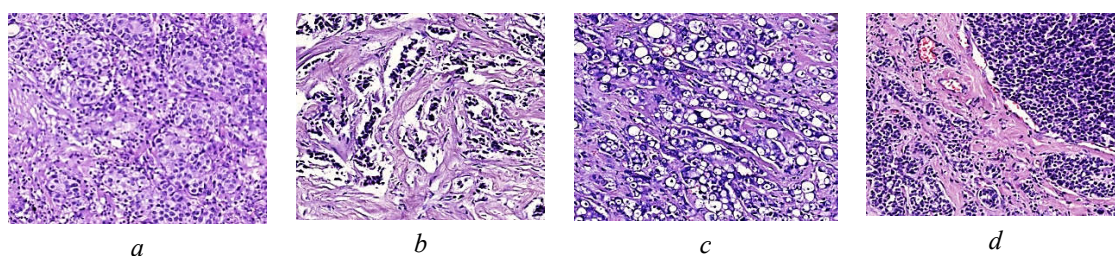


Рис. 2. Варианты гистологического строения инвазивного протокового рака молочной железы (*a–d*), полнослайдовые изображения при увеличении объектива 20×, сканер Zeiss Axioscan, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Variants of histological structure of invasive ductal breast cancer (*a–d*), parts of whole slide tissue, scanner Zeiss Axioscan, H&E, a 20×objective

Основным методом нормализации цветовой гаммы на полнослайдовых изображениях был выбран обобщенный алгоритм, который включал этапы: а) исключение неподходящих для определения цветовой схемы областей (например, фон, на котором отсутствует образец ткани); б) перевод пространства цветового формата данных гистологических изображений RGB (RGB – Red Green Blue) в некоторое другое пространство; в) выделение опорных векторов, линейная комбинация которых определяет данное пространство; г) обратное преобразование этих векторов в RGB пространство для того, чтобы получить основные цвета, комбинации которых присутствуют на изображении; д) перевод изображения в цвета, определенные выше; е) замена основных цветов на эталонные, заданные до начала работы алгоритма; ж) обратное преобразование из значений концентрации основных цветов и RGB значений эталонных цветов в RGB пространство.

В данной работе было опробовано два подхода к нормализации цветового распределения. В обоих использовали преобразование RGB значений пикселей изображения в значения оптической плотности по формуле [3] $OD = -\log_{10}(I)$.

На изображении не рассматривались пиксели с слишком низкой оптической плотностью, которые считались фоном на анализируемых изображениях. В первом алгоритме использовали разложение формата кодирования цвета в изображениях SVD (Singular Value Decomposition) с последующей нормализацией по длине векторов. Дальнейшие операции выполнялись с углами между векторами и направлениями SVD разложения [3]. Во втором алгоритме вместо SVD разложения была применена ковариационная матрица RGB каналов изображения, где вектора получали из собственных векторов этой матрицы [4]. Углы считали между векторами, определяемыми координатами в новом пространстве, и полученными собственными векторами. В качестве основных векторов брались 1-й и 99-й перцентили полученного распределения углов векторов относительно найденных базисных векторов. Таким образом, цветовая схема всех изображений соответствовала одинаковым базовым цветам первоначальных химических маркеров. Далее применялись алгоритмы нормализации изображений, а именно эквализация гистограммы яркости изображения и удаление 1-го и 99-го перцентилей интенсивностей пикселей изображения, для того, чтобы частично избежать влияния различных артефактов изображений. Стоит отметить, что эти два алгоритма нормализации применялись к каналу Y в YCbCr представлении изображений (сингулярное разложение YCbCr – способ кодирования цвета, где Y обозначает яркость, Cb и Cr – синяя и красная цветоразностные компоненты), так как нормализуется только контрастность изображения, а цветовая схема должна оставаться такой же.

Вторым необходимым компонентом перед использованием алгоритма выделения опухолевого участка на полнослайдовом изображении было отделение области изображения, на которой изображен рассматриваемый образец ткани, от основного фона. В данной работе использовался ряд алгоритмов для того, чтобы достичь такого результата. Сначала была использована область полнослайдового изображения порядка нескольких мегапикселей, покрывающая весь слайд, и к ней применялся слабый эффект размытия для того, чтобы повысить гладкость и стабильность регионов, получаемых с помощью алгоритма заливки методом «наводнения». Такой способ содержит множество параметров, изменение которых позволяет регулировать количество областей. Эти параметры включают размер минимальной

области, связность, максимально допустимую разницу между интенсивностями пикселей в пределах одного региона и т. д. Кроме этого, важно, какой канал изображения используется. В данный момент в основном используется S канал HSV (HSV – Hue Saturation Brightness) представления изображения, показывающий степень насыщенности цвета в каждом пикселе, что отлично подходит для нахождения фона изображения. Алгоритм последовательно заливает регионы из свободных, не залитых точек изображений, при этом каждый пиксель может принадлежать только одному региону. Далее вычислялись различные дескрипторы для найденных областей. Дескрипторы включали в себя гистограммы каналов изображения в различных представлениях (RGB и HSV), а также норму отличия от направления единичного вектора, например, в RGB это значение говорит о том, насколько серый цвет записан в данном пикселе. Для того чтобы оптимизировать время, затрачиваемое на алгоритм кластеризации, вместо самого дескриптора использовали результат его преобразования с помощью метода главных компонент. Это позволило сократить количество элементов дескриптора до 16 и значительно ускорить вычисления. Применяя алгоритм средних для кластеризации полученных регионов с помощью вычисленных дескрипторов, получили три группы регионов. Далее регионы одной группы объединяли и вычисляли средние значения S канала пикселей этих регионов. Эти значения использовали для того, чтобы определить, какие из этих трех регионов принадлежат фону, а какие нет. В итоге получен алгоритм, достаточно надежный для применения на изображениях, используемых в данной работе. Шаги алгоритма представлены на рис. 3.

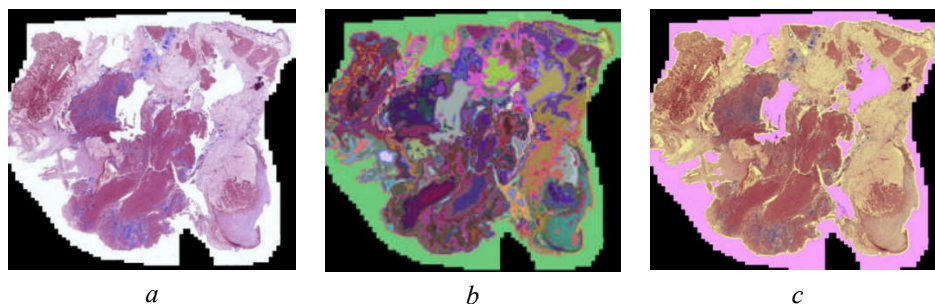


Рис. 3. Пошаговые результаты алгоритма выделения областей в полнослайдовом изображении:
a – оригинальное изображение (гематоксилин и эозин); *b* – найденные регионы;
c – объединенные регионы с выделенной областью с образцом ткани

Fig. 3. Step-by-step results of algorithm for selecting regions in a whole-slide image:
a – original whole-slide image (hematoxylin and eosin); *b* – found regions; *c* – combined regions with a selected area with a tissue sample

Результаты и их обсуждение

В данной работе разработан полуавтоматический алгоритм выделения опухолевой области на полнослайдовых гистологических изображениях инвазивного протокового рака молочной железы. Основная идея алгоритма заключается в поиске похожих опухолевых участков с помощью различных дескрипторов и метрик. Сам алгоритм включает следующие шаги: 1) загрузка изображения; 2) разделение изображений на небольшие квадратные регионы заданного размера; 3) вычисление дескрипторов всех регионов и сохранение их в отдельном файле; 4) ручное выделение небольшой части опухолевой области; 4) вычисление дескриптора выделенной области; 5) вычисление расстояний по выбранной метрике между дескриптором выделенной области и дескрипторами регионов изображения; 6) нахождение регионов с минимальным расстоянием до выбранной области; 7) построение тепловой карты похожести по полученным расстояниям. Первым разработанным дескриптором была гистограмма распределения цвета на изображении. Для этого RGB каналы изображения объединялись в один путем слияния значений, то есть значение R (red) канала занимает первых 8 бит числа, значение G (green) канала занимает следующие 8 бит, а значение B (blue) канала – последние 8 бит. После чего происходит построение гистограммы с заданным количеством значений; для эффективности был выбран размер гистограммы в 256 элементов. Далее был разработан улучшенный алгоритм вычисления дескриптора с помощью гистограммы – адаптивная

цветовая гистограмма, которая представляла из себя гистограмму распределения цветов из 256-цветовой палитры и состояла из количества элементов, равного размеру палитры. Последним разработанным дескриптором была матрица совместной встречаемости цветов. Эта матрица была построена так же и использовала палитру цветов. В (i, j) элемент матрицы заносили количество пикселей цвета, стоящего в палитре на i -м месте, которые граничат с пикселем цвета, стоящего в палитре на j -м месте. Все дескрипторы нормализовались на разрешение области, на которой считается дескриптор. Использование поиска похожих участков и дескрипторов позволило получить карту похожести (рис. 4) при выбранной области, что при выбранном опухолевом участке позволяет найти похожие на него опухолевые участки в пределах одного изображения.

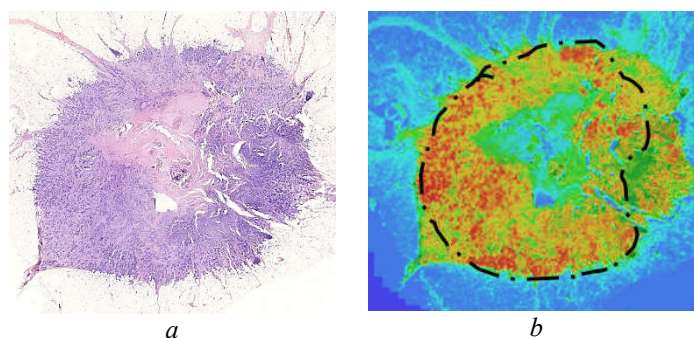


Рис. 4. Пример карты похожести: a – срез, окрашенный гематоксилином и эозином; b – цветовая карта схожести (выделены опухолевые клетки)

Fig. 4. An example of a similarity map: a – a whole-slide image stained with hematoxylin and eosin; b – a color similarity map (allocated neoplastic cells)

На данном этапе разработки автоматизированной программы предварительной диагностики рака молочной железы полученный алгоритм может быть использован для обучения врачей-интернов с целью изучения гистологических форм инвазивного протокового рака молочной железы, а также тканевой и клеточной компоновки опухоли в гистологических срезах.

Заключение

В ходе выполнения работы были рассмотрены проблемы, которые возникают при обработке и анализе полнослайдовых гистологических изображений инвазивного протокового рака молочной железы. Учитывая рассмотренные трудности, предложено два алгоритма, решающие некоторые из них. Алгоритм для нахождения цвета стандартных химических маркеров (гематоксилин и эозин), использующихся при окраске ткани, позволяет проводить нормализацию цветового пространства полнослайдового гистологического изображения. Алгоритм сегментации ткани на полнослайдовом изображении позволяет уменьшить область для обработки и сократить время, затрачиваемое на вычисления. В конце приведен алгоритм, который находит опухолевые области полуавтоматическим способом, используя поиск похожих для построения тепловой карты похожести выбранного региона на остальные регионы изображения.

Список литературы / References

1. Dimitriou N., Arandjelovic O., Caie P.D. Deep Learning for Whole Slide Image Analysis: An Overview. *Frontiers of Medicine*. October 19, 2019;1-11. <https://www.researchgate.net/publication/336671999>.
2. DICOM Whole Slide Imaging. – URL:<http://dicom.nema.org/Dicom/DICOMWSI/> (дата обращения 21.10.2020).
3. Macenko M., Niethammer M., Marron J. S., Borland D., Woosley J. T., Guan X., Schmitt C., Thomas N. E. A method for normalizing histology slides for quantitative analysis. *In IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. 2009;1107-1110. DOI: 10.1109/ISBI.2009.5193250.
4. Bankhead P., Loughrey M. B., Fernández J.A., Dombrowski Y., McArt D.G., Dunne P.D., McQuaid S., Gray R.T., Murray L.J., Coleman H.G., James J.A., Salto-Tellez M., Hamilton P.W. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):168-78. DOI:10.1038/s41598-017-17204-5.

Вклад авторов

Семеник И.А. и Деревянко М.А. осуществили подготовку гистологических образцов ткани рака молочной железы, сканирование гистологических препаратов.

Рябцева С.Н. и Москаленко Р.А. провели морфологическую верификацию гистологических срезов, оценили результаты точности выделения зон в полнослайдовых изображениях после использования алгоритма.

Малышев В.Д., Довбыш А.С. и Савченко Т.Р. участвовали в разработке алгоритмов.

Рябцева С.Н. и Малышев В.Д. подготовили рукопись статьи.

Ковалев В.А. и Романиук А.Н. осуществили общее руководство работой и подготовку рукописи статьи.

Authors' contribution

Siamionik I.A. and Derevyanko M.A. prepared the histological tissue samples of breast cancer and scanned the histological slides.

Rjabceva S.N. and Moskalenko R.A. performed morphological verification of histological slides, checked the results of indicators in whole-slide tissue image after using the algorithm.

Malyshev V.D., Dovbysh A.S. and Savchenko T.R. participated in the algorithm development.

Rjabceva S.N. and Malyshev V.D. prepared the manuscript of the article.

Kovalev V.A. and Romaniuk A.N. provided general guidance and preparation of the manuscript.

Сведения об авторах

Рябцева С.Н., к.м.н., заведующий лабораторией «Центр электронной и световой микроскопии» Института физиологии Национальной академии наук Беларуси.

Ковалев В.А., к.т.н., заведующий лабораторией анализа биомедицинских изображений Объединенного института проблем информатики Национальной академии наук Беларуси.

Малышев В.Д., инженер-программист лаборатории анализа биомедицинских изображений Объединенного института проблем информатики Национальной академии наук Беларуси.

Семеник И.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Центр электронной и световой микроскопии» Института физиологии Национальной академии наук Беларуси.

Деревянко М.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Центр электронной и световой микроскопии» Института физиологии Национальной академии наук Беларуси.

Москаленко Р.А., д.м.н., доцент кафедры патологической анатомии Сумского государственного университета.

Довбыш А.С., д.т.н., профессор, заведующий кафедрой компьютерных наук Сумского государственного университета.

Савченко Т.Р., студент кафедры компьютерных наук Сумского государственного университета.

Романиук А.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Сумского государственного университета.

Information about the authors

Rjabceva S.N., PhD, the Head of Laboratory “Center of Electron and Light Microscopy” of Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus.

Kovalev V.A., PhD, the Head of Laboratory “Biomedical Image Analysis” of United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus.

Malyshev V.D., Software Engineer of Laboratory “Biomedical Image Analysis” of United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus.

Siamionik I.A., PhD, Senior Researcher of Laboratory “Center of Electron and Light Microscopy” of Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus.

Derevyanko M.A., PhD, Senior Researcher of Laboratory “Center of Electron and Light Microscopy” of Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus.

Moskalenko R.A., D.Sci, Associate Professor of the Pathological Anatomy Department of Sumy State University.

Dovbysh A.S., D.Sci, Professor of the Computer Sciences Department of Sumy State University.

Savchenko T.R., Student of the Computer Sciences Department of Sumy State University.

Romaniuk A.N., D.Sci, Professor of the Pathological Anatomy Department of Sumy State University.

Адрес для корреспонденции

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Академическая, 28,
Институт физиологии Национальной академии
наук Беларуси
тел. +375-29-315-65-21;
e-mail: sveta.rjabceva@tut.by
Рябцева Светлана Николаевна

Address for correspondence

220072, Republic of Belarus
Minsk, Academicheskaya str., 28,
Institute of Physiology of the National Academy
of Sciences of Belarus
tel. +375-29-315-65-21;
e-mail: sveta.rjabceva@tut.by
Rjabceva Svetlana Nikolaevna



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-29-36>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 615.835.3

ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ И РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ

ДАВИДОВСКАЯ Е.И.¹, ДУБРОВСКИЙ А.С.¹, ЗЕЛЬМАНСКИЙ О.Б.²

¹Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии
(г. Минск, Республика Беларусь)

²Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 11 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Обоснована необходимость ранней диагностики болезней органов дыхания, особенно в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, по средствам пульсоксиметрического скрининга и мониторинга. Показана целесообразность применения портативных пульсоксиметров терапевтами и врачами общей практики. Основными респираторными заболеваниями, сопровождающимися дыхательной недостаточностью, которая может быть своевременно выявлена по средствам пульсоксиметрии, являются хроническая обструктивная болезнь легких и синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне. Раннее выявление данных заболеваний является актуальной задачей ввиду слабой выраженности симптомов данных заболеваний на ранних стадиях и, как следствие, преобладания поздней диагностики. Отдельного внимания заслуживает проведение пульсоксиметрии для выявления коронавирусной инфекции COVID-19, так как данная инфекция также сопровождается дыхательной недостаточностью. Аргументировано применение концентраторов кислорода и СИПАП-аппаратов с целью терапии дыхательной недостаточности. Подтверждена эффективность назначения длительной кислородной терапии с использованием концентраторов кислорода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, СИПАП-терапии с использованием автоматических СИПАП-аппаратов у пациентов с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во сне с обязательным пульсоксиметрическим мониторингом. Проведен ретроспективный анализ 120 случаев лечения инфекции COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, осложненной развитием пневмоний. Доказана эффективность применения концентраторов кислорода с целью подачи пациентам кислорода со скоростью потока до 5 л/мин. Установлено, что не более 10 % пациентов нуждались в потоке кислорода скоростью более 5 л/мин. В то же время показана возможность применения СИПАП-аппаратов для проведения неинвазивной вентиляции легких с использованием полнолицевых масок. Отмечена целесообразность применения концентраторов кислорода и СИПАП-аппаратов для реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: кислородная терапия, СИПАП-терапия, пульсоксиметрия, хроническая обструктивная болезнь легких, апноэ, коронавирусная инфекция COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Давидовская Е.И., Дубровский А.С., Зельманский О.Б. Дыхательная недостаточность: техническое обеспечение диагностики и респираторной поддержки. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 29-36.

RESPIRATORY FAILURE: TECHNICAL MEANS FOR DIAGNOSIS AND RESPIRATORY SUPPORT

ELENA I. DAVIDOVSKAYA¹, ALEXANDER S. DUBROVSKI¹, OLEG B. ZELMANSKI²

¹Republican scientific and practical center for pulmonology and phthisiology (Minsk, Republic of Belarus)

²Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 11 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. The necessity of early diagnosis of respiratory diseases, especially in the context of the COVID-19 pandemic, by means of pulse oximetric screening and monitoring has been substantiated. The expediency of using portable pulse oximeters by therapists and general practitioners has been shown. The main respiratory diseases accompanied by respiratory failure, which can be detected in time by pulse oximetry, are the chronic obstructive pulmonary disease and the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Early detection of these diseases is an important task because of the mild symptoms of these diseases in the early stages, and as a result, the prevalence of late diagnosis. Special attention is given to the pulse oximetry for COVID-19 detection, as this infection is also accompanied by respiratory failure. The use of oxygen concentrators and auto CPAP devices for the treatment of respiratory failure as well as rehabilitation has been argued. The effectiveness of the appointment of long-term oxygen therapy using oxygen concentrators for patients with chronic obstructive pulmonary disease, CPAP therapy using automatic CPAP devices for patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with mandatory pulse oximetry monitoring has been confirmed. The analysis of 120 cases of treatment of moderate and severe COVID-19 cases complicated by the pneumonia has been carried out. The efficiency of the use of oxygen concentrators for supplying oxygen to patients at a flow rate not more than 5 l/min has been proven. It has been found that no more than 10 % of patients needed an oxygen flow rate more than 5 l/min. At the same time, the possibility of using CPAP devices for non-invasive ventilation of lungs using full-face masks has been shown. The expediency of using oxygen concentrators and CPAP devices for the rehabilitation of patients after COVID-19 has been noted.

Keywords: oxygen therapy, CPAP-therapy, pulse oximetry, chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea, COVID-19.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Davidovskaya E.I., Dubrovski A.S., Zelmancki O.B. Respiratory failure: technical means for diagnosis and respiratory support. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 29-36.

Введение

В связи с увеличением распространенности заболеваний органов дыхания в Республике Беларусь очевидна необходимость в обеспечении раннего выявления, терапии и профилактики данных заболеваний, особенно в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, обусловленной коронавирусом SARS-CoV-2. Отдельного внимания заслуживает вопрос технического обеспечения диагностики и респираторной поддержки пациентов с COVID-19, поскольку данная инфекция поражает в первую очередь легкие и может быть осложнена пневмонией или дыхательной недостаточностью с риском смерти. При этом в период эпидемии COVID-19 не стоит недооценивать опасность традиционных болезней органов дыхания, поскольку пациенты предпочитают меньше посещать лечебные учреждения с целью минимизирования риска инфицирования коронавирусной инфекцией. А принимая во внимание слабо выраженную симптоматику на ранних стадиях и медленное развитие таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне (СОАГ), задача их ранней диагностики является весьма актуальной. ХОБЛ представляет собой воспаление и сужение мелких дыхательных путей, которое приводит к появлению хронического кашля, отделению мокроты, прогрессирующей одышке (дыхательной

недостаточности) и быстрой утомляемости. СОАГ – это периодическое прекращение дыхания во время сна из-за спадения стенок дыхательных путей на уровне глотки, которое приводит к храпу, дневной сонливости, усталости, метаболическим нарушениям. Пациенты зачастую в течение долгого времени не уделяют должного внимания данным проявлениям заболевания. В результате несвоевременное выявление и позднее лечение приводят к преобладанию более тяжелых степеней данных заболеваний и, как следствие, к потере трудоспособности, ранней инвалидности и смертности. Каждый четвертый больной ХОБЛ через десять лет становится инвалидом. Следует отметить большое число больных трудоспособного возраста, в то время как, например, ХОБЛ считают болезнью пожилых людей.

Дыхательная недостаточность является основной причиной смертности больных ХОБЛ (38 %). Синдром дыхательной недостаточности характеризуется невозможностью легких поддерживать газовый состав артериальной крови в норме (парциальное напряжение кислорода артериальной крови (PaO_2) – не менее 60 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислоты ($PaCO_2$) – не более 45 мм рт. ст.). Дыхательной недостаточностью также сопровождаются такие интерстициальные заболевания легких, как бронхиальная астма, СОАГ и др.

Методика диагностики дыхательной недостаточности

Одним из наиболее практичных методов диагностики дыхательной недостаточности является неинвазивное измерение насыщения (сатурации) гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) посредством пульсоксиметрии. Такая возможность обусловлена корреляцией показателя SpO_2 с показателем PaO_2 . Значение PaO_2 в норме должно быть в диапазоне 80–100 мм рт. ст. Данному диапазону соответствует диапазон нормы SpO_2 96–100 %. В настоящее время значение SpO_2 определяют с помощью портативного пульсоксиметра, устанавливаемого, как правило, на пальце (рис. 1).



Рис. 1. Портативный пульсоксиметр «Оксимед»
Fig. 1. Pulse oximeter “Oxymed”

Пульсоксиметр состоит из датчика, который пропускает красное и инфракрасное излучения через палец и определяет количество поглощаемого излучения каждого типа, зависящего от степени оксигенации гемоглобина в тканях, а также дисплея, на котором, в свою очередь, отображаются значения сатурации, частоты пульса и кривая пульса. Таким образом, в среднем за 5–20 с пульсоксиметр позволяет определить значение SpO_2 и установить наличие у пациента синдрома дыхательной недостаточности. В случае необходимости возможно проведение ночного/суточного пульсоксиметрического мониторинга с протоколированием фактов снижения сатурации (десатурации) и их длительности.

Методика проведения кислородной терапии

На сегодняшний день наиболее обоснованным методом терапии дыхательной недостаточности является применение кислорода с объемной долей не менее 90 %. Цель кислородной терапии заключается в поддержании $SpO_2 > 90$ %, что соответствует $PaO_2 > 60$ мм рт.ст. При этом у пациентов с хронической гипоксемией кислород следует применять длительно. Именно длительная кислородотерапия представляется единственным эффективным методом лечения хронической дыхательной недостаточности и увеличивает

выживаемость больных ХОБЛ, продлевая им жизнь на шесть – семь лет [1]. Кроме ХОБЛ длительная кислородная терапия может назначаться при следующих заболеваниях:

- тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19;
- экзогенный аллергический альвеолит;
- идиопатический легочный фиброз;
- пневмофиброзы после перенесенных пневмоний, туберкулеза;
- другие интерстициальные заболевания легких (саркоидоз, гистиоцитоз и др.);
- кифосколиоз;
- муковисцидоз;
- бронхиальная астма;
- смешанное поражение соединительной ткани с поражением легких;
- болезни накопления (легочный протеиноз);
- легочная гипертензия;
- состояния, сопровождающиеся синдромом дыхательной недостаточности, в том числе в сочетании с сердечной недостаточностью.

Абсолютных противопоказаний к кислородной терапии не установлено. В то же время для пациентов с хронической гиперкапнией рекомендуется назначать дозу кислорода, достаточную для поддержания PaO_2 в пределах 60–65 мм рт. ст., что соответствует SpO_2 90–92 %, с целью недопущения дальнейшего нарастания $PaCO_2$. Следует с осторожностью назначать кислородную терапию больным, которые получают лучевую терапию, амиодарон, поскольку данная комбинация может вызывать диффузные повреждения легких (двусторонние легочные инфильтраты, непродуктивный кашель, диспноэ, снижение комплаенса легких).

Показания к длительной кислородной терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к длительной кислородотерапии
Table 1. Indications for long-term oxygen therapy

PaO_2 , мм рт. ст.	SpO_2 , %	Показания	Особые условия
<55	<88	Абсолютные	Нет
55–59	89	Относительные при наличии особых условий	Легочное сердце, отеки, полицитемия ($H > 55\%$)
60	90	Нет показаний за исключением особых условий	Десатурация при нагрузке. Десатурация во время сна. Болезнь легких с тяжелым диспноэ, уменьшающимся на фоне O_2

В настоящее время при проведении длительной кислородной терапии применение кислородных концентраторов в качестве источника кислорода представляется наиболее оптимальным. Концентраторы кислорода обеспечивают получение кислородсодержащей смеси с объемной долей кислорода до 95 % непосредственно из окружающего воздуха [1]. Доставка кислорода пациенту может осуществляться посредством низкопоточной назальной канюли, высокопоточной лицевой маски с увлажнением, простой лицевой маски, маски с резервуаром, маски Вентури и т. д. В случае длительной кислородной терапии наиболее эффективным является использование низкопоточной назальной канюли (рис. 2).



Рис. 2. Применение низкопоточной назальной канюли с концентратором кислорода «Оксимед»
Fig. 2. The use of a low-flow nasal cannula with an oxygen concentrator “Oxymed”

Применение кислорода требует соблюдения режима и дозирования (табл. 2). Обязательным условием проведения кислородной терапии является пульсоксиметрический мониторинг SpO₂ [1].

Таблица 2. Режимы длительной кислородной терапии с использованием назальной канюли
Table 2. Modes of long-term oxygen therapy by means of a nasal cannula

PaO ₂ , мм рт. ст. без кислородной терапии	SpO ₂ , % без кислородной терапии	Режим кислородной терапии с использованием назальной канюли	
		Скорость потока кислорода 90 %, л/мин	Длительность, ч
55–60	88–90	1	не менее 15 ч в сутки: 8 ч в ночное время; 2 сеанса по 3,5 ч в дневное время с перерывами не более 2 ч подряд
50–54	85–87	2	
45–49	81–84	3	
40–44	75–80	4–5	

Следует отметить возможность проведения кислородной терапии в портативной барокамере, обеспечивающей небольшое избыточное давление до 1,15 АТА. В этом случае в качестве источника кислорода также целесообразно использовать кислородный концентратор (рис. 3), который посредством назальной канюли подает кислородсодержащую смесь пациенту, находящемуся внутри портативной барокамеры. Возможен вариант подключения концентратора кислорода к корпусу барокамеры и создания внутри нее повышенной концентрации кислорода до 35 %. В таком случае назальная канюля не требуется.



Рис. 3. Применение портативной барокамеры с концентратором кислорода «Оксимед»
Fig. 3. The use of a portable pressure chamber with an oxygen concentrator “Oxymed”

Сеанс нормоксической баротерапии включает в себя компрессию в течение 5–6 мин, экспозицию в течение 40 мин, декомпрессию в течение 5–10 мин. Курс лечения включает 7–10 сеансов, которые проводятся ежедневно. При необходимости проводятся дополнительные курсы лечения 2–3 раза в год.

Методика проведения СИПАП-терапии

В случае, если у пациента по результатам ночного/суточного пульсоксиметрического мониторинга наблюдается снижение SpO₂ только во время сна, это может свидетельствовать о синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС). Данный синдром заключается в периодическом спадении верхних дыхательных путей на уровне глотки, сопровождающемся храпом, и, как следствие, прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях. СОАС характеризуется грубой фрагментацией сна, снижением уровня кислорода в крови и избыточной дневной сонливостью. При полном смыкании дыхательных путей и прекращении воздушного потока в течение 10 с и более и снижении SpO₂ на 3 % и более, говорят об обструктивном апноэ. В случае неполного спадения дыхательных путей, при уменьшении дыхательного потока не менее чем на 50 % и не менее чем на 10 с со снижением SpO₂ на 3 % и более, говорят об обструктивном гипопноэ. При этом необходимо различать обструктивное апноэ сна и центральное апноэ сна. Во время центрального апноэ сна происходит снижение

функции или остановка дыхательного центра, дыхательные усилия прекращаются. Дыхательные пути при этом остаются открытыми.

Индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ) определяет степень тяжести обструктивного апноэ сна и представляет собой частоту приступов апноэ и гиппноэ за один час сна. Легкая степень – 6–14 апноэ-гиппноэ за один час. Средняя степень – 15–29. Тяжелая степень – 30 и выше.

Наиболее эффективным из нехирургических способов лечения обструктивного апноэ сна является CPAP-терапия (Constant Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях). Идея СИПАП-терапии состоит в том, чтобы создать положительное давление воздуха в дыхательных путях. За счет положительного давления воздуха дыхательные пути пациента во время сна остаются открытыми. Для проведения СИПАП-терапии применяется специализированное оборудование – СИПАП-аппараты (рис. 4). Они самостоятельно определяют состояние апноэ-гиппноэ и автоматически адаптируют уровень терапевтического давления исходя из потребностей пациента, подстраиваясь тем самым под его ритм дыхания.

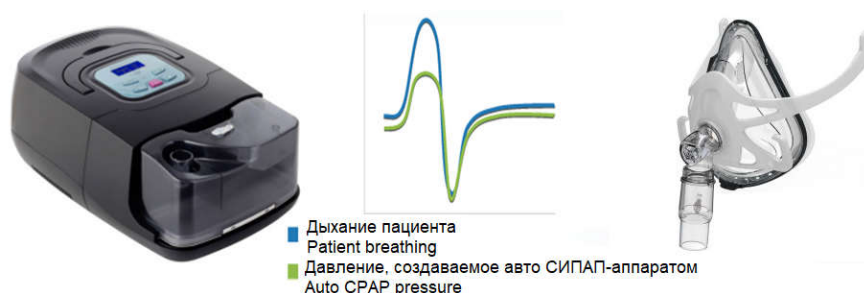


Рис. 4. Автоматический СИПАП-аппарат BMC RESmart AUTO CPAP
Fig. 4. BMC RESmart AUTO CPAP

В то же время следует отметить возможность применения СИПАП-аппаратов для терапии дыхательной недостаточности наряду с аппаратами неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ), в том числе для пациентов с коронавирусной инфекцией тяжелого течения. При этом следует выделить следующие достоинства СИПАП-терапии: проводится неинвазивно с помощью лицевых масок; хорошо переносится пациентами; простота эксплуатации и доступная стоимость СИПАП-оборудования; большая разновидность СИПАП-масок для обеспечения комфорта пациента и учета его индивидуальных особенностей. Более того, в условиях дефицита специализированных масок для НИВЛ и СИПАП-масок был получен успешный опыт применения не менее комфортных масок для подводного плавания (снорклинга) после соответствующей доработки их конструкции посредством 3D-печати.

Результаты и их обсуждение

На базе клиники ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и физиатрии» был проведен ретроспективный анализ 120 случаев лечения инфекции COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, осложненной развитием пневмоний. Пульсоксиметрический контроль SpO_2 , а также контроль частоты дыхания, артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, уровня сознания, индекса оксигенации, диуреза у пациентов, получающих кислородную терапию, осуществлялся не реже, чем через 6 ч, у пациентов, не получающих кислородную терапию, – каждые 12 ч.

При SpO_2 более 95 % и частоте дыхания менее 24 в минуту кислородная терапия не назначалась, проводилось динамическое наблюдение. При значении SpO_2 91–95 % проводился поворот в прон-позицию, при отсутствии эффекта в течение 1 ч ($SpO_2 < 95\%$) в прон-позиции подавался кислород со скоростью потока 1–5 л/мин. При исходной SpO_2 85–90 % алгоритм действия включал прон-позицию с подачей кислорода со скоростью потока более 5 л/мин, при отсутствии эффекта в течение 1 ч – вызов реаниматолога.

Подача кислорода потоком до 5 л/мин осуществлялась в том числе с использованием кислородных концентраторов «Оксимед», модель F7-5, более 5 л/мин – через стационарную кислородную систему. При сравнении способа доставки кислорода потоком до 5 л/мин

отмечалась сопоставимая эффективность. Не более 10 % пациентов нуждались в увеличении потока. У шести пациентов (5 %) отмечалась стойкая десатурация ($SpO_2 < 85\%$), что потребовало перевода в отделение интенсивной терапии.

Заключение

Своевременное выявление заболеваний с целью предупреждения их прогрессирования и повышения эффективности лечения представляется приоритетом медицины. Большинство заболеваний легче предотвратить, чем потом лечить, а лечение на ранних стадиях обычно менее затратно и более эффективно.

Проведение пульсоксиметрического скрининга терапевтами и врачами общей практики позволяет выявить дыхательную недостаточность, характеризующуюся снижением SpO_2 ниже 94 %, на ранней стадии установить вызывающее ее заболевание (COVID-19, ХОБЛ, СОАГ и др.), и своевременно назначить необходимую терапию. В качестве технического обеспечения кислородной терапии дыхательной недостаточности предлагаются кислородные концентраторы, поскольку они не требуют заправки и с успехом могут применяться как в стационаре, так и в домашних условиях. В случае выявления по результатам ночного/суточного пульсоксиметрического мониторинга синдрома обструктивного апноэ сна применяются автоматические СИПАП-аппараты, обеспечивающие поддержание оптимального терапевтического давления в дыхательных путях пациента во время сна. Кроме этого, СИПАП-аппараты наряду с концентраторами кислорода могут применяться для терапии дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в качестве более простой в эксплуатации и доступной по цене альтернативы аппаратам НИВЛ. В то же время применение кислородной и СИПАП-терапии рекомендовано для реабилитации пациентов с COVID-19.

Кислородная терапия и СИПАП-терапия проводятся согласно утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь методикам.

Вышеперечисленное оборудование прошло клинические испытания, зарегистрировано в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь в качестве медицинской техники, внесено в реестр средств измерений Госстандарта и разрешено к применению.

Список литературы

1. Давидовская Е.И., Зельманский О.Б. Устройство для проведения длительной кислородной терапии. Доклады БГУИР. 2016;7(101):226-230.

References

1. Davidovskaya E.I., Zelmanskiy O.B. [Long-term oxygen therapy device]. Doklady BGUIR = Doklady BGUIR. 2016;7(101):226-230. (In Russ.)

Вклад авторов

Давидовская Е.И. и Дубровский А.С. осуществляли ведение пациентов с заболеваниями органов дыхания, а также инфекцией COVID-19, анализировали эффективность лечения.

Зельманский О.Б. выполнял подбор респираторного оборудования, его настройку и выбор режимов, анализировал эффективности его применения.

Authors' contribution

Davidovskaya E.I. and Dubrovski A.S. carried out the management of patients with respiratory diseases, as well as COVID-19 infection, analyzed the effectiveness of treatment.

Zelmansky O.B. performed the selection of respiratory equipment, its adjustment and mode selection, analyzed the effectiveness of its use.

Сведения об авторах

Давидовская Е.И., к.м.н., доцент, заведующий отделом пульмонологии и хирургических методов лечения болезней органов дыхания Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии, главный нештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Дубровский А.С., к.м.н., доцент, ведущий заместитель директора Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии».

Зельманский О.Б., к.т.н., доцент, доцент кафедры защиты информации Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-17-293-85-58;
e-mail: 7650772@rambler.ru
Зельманский Олег Борисович

Information about the authors

Davidovskaya E.I., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Surgical Methods of Treatment of Respiratory Diseases of the Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthiology, Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Dubrovski A.S., PhD, Associate Professor, Leading Deputy Director of the Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthiology.

Zelmanski O.B., PhD, Associate Professor, Assistant Professor of the Information Security Department of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Address for correspondence

220013, The Republic of Belarus,
Minsk, P. Brovki str., 6,
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. +375-17-293-85-58;
e-mail: 7650772@rambler.ru
Zelmanski Oleg Borisovich



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-37-45>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 51-76; 612.76

АЛГОРИТМ АНАЛИЗА КИНЕМАТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БЕГА

ДАВЫДОВА Н.С.¹, ВАСЮК В.Е.², ПАРАМОНОВА Н.А.², МЕЖЕННАЯ М.М.¹,
ГУСЕЙНОВ Д.И.²

¹Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)

²Белорусский национальный технический университет (г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 13 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Биомеханика двигательных действий решает задачи анализа внешних двигательных проявлений – кинематических и динамических параметров движения. Для биомеханического анализа движений человека используются устройства инерциального измерения, такие как гироскоп и акселерометр. В работе рассмотрен алгоритм анализа кинематических характеристик бега на основе сигналов инерциального гироскопа. Бег используется для оценки физической работоспособности, выносливости, координационных способностей человека. Регистрация сигналов гироскопа осуществлялась с помощью беспроводной системы Trigno™ Wireless System. Для анализа данных в среде технических вычислений MATLAB было разработано программное обеспечение для автоматизированной оценки электромиографического и биомеханического паттерна движений. Представленный алгоритм позволяет количественно оценить пространственные, временные и пространственно-временные параметры движения, симметрию движений левых и правых конечностей, а также стабильность повторения биомеханического паттерна движения. Алгоритм включает в себя следующие этапы: 1) адаптивная фильтрация сигналов; 2) определение фаз движения; 3) расчет пространственно-временной симметрии левых и правых конечностей; 4) анализ стабильности повторения биомеханического паттерна движения. Предложенный алгоритм был использован для оценки двигательного-координационного потенциала высококвалифицированных представителей легкой атлетики в беге на длинные дистанции. Проведенное исследование позволило оценить индивидуальные особенности работы каждой группы мышц для каждого спортсмена при выполнении тестового задания со ступенчато повышающейся нагрузкой на беговой дорожке. Такой подход является наглядным инструментом для выявления асимметричной работы парных групп мышц, а также выявления групп мышц с нерациональной вработываемостью. Предлагаемый алгоритм анализа кинематических характеристик бега может быть использован для разработки новых критериев оценки эффективности решения двигательной задачи, а также оценки правильности выполнения техники движения и обнаружения критических ошибок, которые приводят к травмам.

Ключевые слова: биомеханика, инерциальные датчики, паттерн движения, цифровая обработка сигнала, статистический анализ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Давыдова Н.С., Васюк В.Е., Парамонова Н.А., Меженная М.М., Гусейнов Д.И. Алгоритм анализа кинематических характеристик бега. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 37-45.

ALGORITHM FOR THE ANALYSIS OF KINEMATIC CHARACTERISTICS OF RUNNING

NADEZHDA S. DAVYDOVA¹, VALERIY E. VASIUK², NATALIA A. PARAMONOVA²,
MARINA M. MEZHENNAYA¹, DANIIL I. GUSEINOV²

¹Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

²Belarusian National Technical University (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 13 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. Biomechanics of motor actions solves the problems of analysis of external motor events - kinematic and dynamic movement parameters. Inertial measurement devices such as gyroscope and accelerometer are used for biomechanical analysis of human movements. The paper describes an algorithm for analysis of kinematic characteristics of the running based on inertial gyro signals. Running is used to estimate the physical performance, endurance, coordination abilities of a person. Gyroscope signals were registered using the Trigno™ Wireless System. For data analysis in the MATLAB, the software for automated evaluation of electromyographic and biomechanical motion patterns was developed. The algorithm allows one to calculate time, spatial and spatial-to-time parameters of motion, symmetry of movements of the left and right limbs, and also stability of repetition of biomechanical movement pattern. The algorithm includes the following stages: 1) adaptive filtering of signals; 2) identification of movement phases; 3) calculation of spatial and time symmetry of left and right limbs; 4) analysis of the repetition stability of biomechanical movement pattern. The proposed algorithm was used to estimate the motor coordination potential of high-skilled athletes in long-distance running. The research made it possible to estimate individual features of work of each group of muscles for each sportsman while performing a test task with stepwisely increasing load on a running track. This approach is a tool to detect asymmetric work of paired muscle groups and of muscle groups with irrational workability. The proposed algorithm for the analysis of running kinematic characteristics can be used to develop new criteria for evaluating the effectiveness of solving a movement problem, as well as to assess the correctness of the movement technique and identify errors that can lead to injuries.

Keywords: biomechanics, inertial sensors, movement pattern, digital signal processing, statistical analysis.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Davydova N.S., Vasiuk V.E., Paramonova N.A., Mezhennaya M.M., Guseinov D.I. Algorithm for the analysis of kinematic characteristics of running. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 37-45.

Введение

Биомеханика двигательных действий решает вопросы создания биомеханических критериев оценки продуктивности выполнения движений, совершенствования техники двигательных действий, выявления корректности существующей техники и обнаружения критических ошибок, которые приводят к травмам [1].

Биомеханические методы изучения движений человека направлены на анализ процессов, лежащих в основе формирования двигательных действий. Они позволяют исследовать кинематические и динамические параметры движения [2].

Кинематические характеристики позволяют проводить анализ движений во времени и в пространстве. Они описываются пространственными, временными и пространственно-временными параметрами [3].

Сегодня все большую популярность для биомеханического анализа движений человека набирают устройства инерциального измерения (IMU – inertial measurement unit), основанные на МЭМС. К таким устройствам относятся акселерометр и гироскоп. При этом датчики ускорения (акселерометры) используются для измерения параметров поступательного движения, а датчики угловой скорости – для измерения параметров вращательного движения [4].

Бег используется для оценки физической работоспособности, выносливости, координационных способностей человека [5]. Данное движение является циклическим, при этом мышцы правых и левых конечностей должны активизироваться и расслабляться в противофазе (движение асимметричное).

В работе предлагается алгоритм анализа кинематических характеристик бега на основе сигналов гироскопа. Представленный алгоритм позволяет количественно оценить пространственные, временные и пространственно-временные параметры движения, симметрию движений левых и правых конечностей, а также стабильность повторения биомеханического паттерна движения.

Методика исследования

Регистрация многоканальных биомеханических сигналов осуществляется на основе инерциального метода определения положения и ориентации объекта. Для этого используются МЭМС-сенсоры гироскопов для измерения угловой скорости по величине силы Кориолиса. Данный подход позволяет анализировать кинематические характеристики движений [6].

Сигналы с инерциального гироскопа представляются в виде проекций вектора угловой скорости на связанные с объектом оси [7]. На рис. 1 представлен пример сигналов гироскопа для каждой оси локальной системы координат при исследовании беговых локомоций (датчик расположен на нижней конечности).

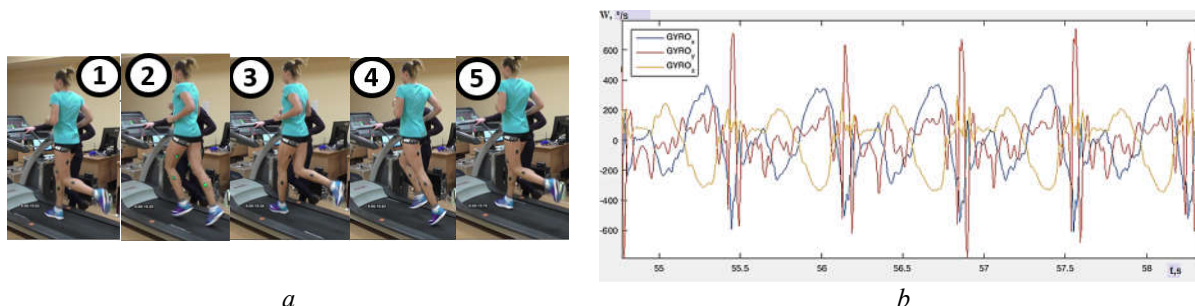


Рис. 1. Пример сигнала гироскопа (b) по трем осям координат при исследовании беговых локомоций (a)
Fig. 1. Example of gyroscope signals (b) across three axes of coordinates during the study of running locomotion (a)

Регистрация сигналов гироскопа осуществлялась с помощью беспроводной системы Trigno™ Wireless System (Delsys Inc., Бостон, США). Каждый датчик имеет встроенный трехосный гироскоп (частота дискретизации – 741 Гц, разрешение – 16 бит), дальность передачи – 20 м (TRIGNO Wireless System User’s Guide, 2013).

Сигналы гироскопа регистрировались с помощью программного обеспечения Delsys EMGWorks Acquisition. Для анализа данных в среде технических вычислений MATLAB было разработано программное обеспечение для автоматизированной оценки электромиографического и биомеханического паттерна движений (рис. 2), которое по формату и протоколу принимаемых данных (многоканальных электрографических сигналов и сигналов гироскопа) полностью соответствует технической системе Trigno™ Wireless System (<http://www.delsys.com/products/wireless-emg/trigno-lab/>).

В представленной работе предлагается алгоритм анализа кинематических характеристик бега на основе сигналов гироскопа. Алгоритм включает в себя следующие этапы:

1. Адаптивная фильтрация сигналов.
2. Определение фаз движения.
3. Расчет пространственно-временной симметрии левых и правых конечностей.
4. Анализ стабильности повторения биомеханического паттерна движения.

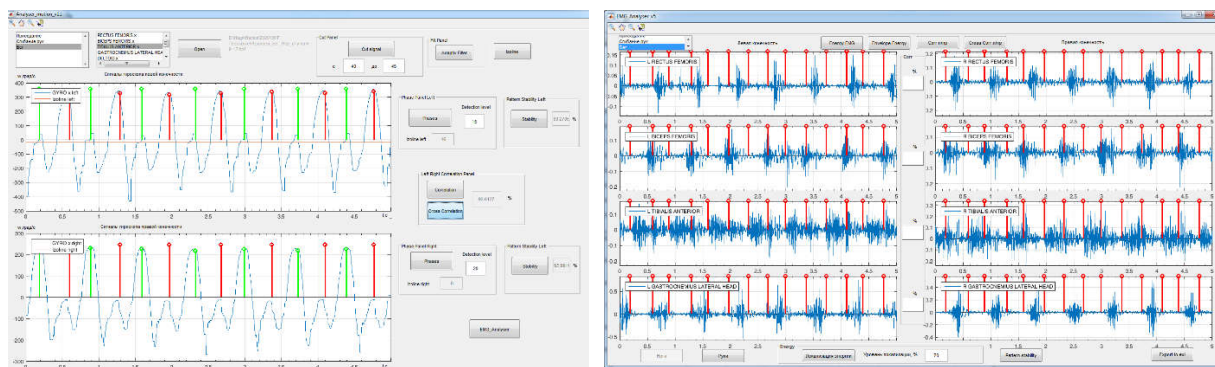


Рис. 2. Программное обеспечение для автоматизированной оценки электромиографического и биомеханического паттернов движений

Fig. 2. The software for automated estimation of electromyographic and biomechanical movement patterns

Адаптивная фильтрация сигналов

Для фильтрации сигналов инерциальных датчиков используется скользящий усредняющий (медианный) фильтр. Данный фильтр считается оптимальным для снижения случайного шума при сохранении резкости краев сигнала во временной области [8].

Медианный фильтр производит усреднение заданного количества точек из входного сигнала для расчета каждой точки в выходном сигнале:

$$y[i] = \frac{1}{M} \sum_{j=0}^{M-1} x[i + j], \quad (1)$$

где M – число усредняемых точек (окно фильтра), $x[i + j]$ – входной сигнал, $y[i]$ – выходной сигнал.

Ширина окна медианного фильтра выбирается динамически и зависит от периода движения. Период движения определяется на основании экстремумов автокорреляционной функции сигналов.

На рис. 3 показан пример фильтрации сигналов гироскопа при выполнении бега.



Рис. 3. Сигналы гироскопа для бега с применением адаптивного скользящего усредняющего фильтра

Fig. 3. Gyroscope signals for running using a sliding averaging filter

Определение фаз движения

Фазы движения определяются на основе анализа выбранных каналов гироскопа. В зависимости от типа движения, критериями выделения фаз могут быть локальные экстремумы сигнала (что соответствует изменению направления движения звена тела) либо пересечение сигнала с изолинией (что соответствует остановке звена тела человека в определенном положении).

На рис. 4 представлен пример выделения циклов движения на основании локальных экстремумов сигнала для бега на тредбане.



Рис. 4. Выделение циклов бега
Fig. 4. Running cycle detection

Расчет пространственно-временной симметрии левых и правых конечностей

Участие правого и левого полушария мозга в управлении движениями различно, что приводит к асимметрии в двигательных функциях левых и правых конечностей [9].

Для оценки пространственно-временной симметрии левых и правых конечностей при выполнении движений выполняется корреляционный анализ сигналов гироскопа разноименных конечностей. Такой анализ позволяет выявить асимметрию в двигательных функциях левых и правых конечностей.

Коэффициент взаимной корреляции двух сигналов рассчитывается по формулам (2), (3) [10].

$$\rho_{12}(j) = \frac{r_{12}(j)}{\frac{1}{N} \left[\sum_{n=0}^{N-1} x_1^2(n) \cdot \sum_{n=0}^{N-1} x_2^2(n) \right]^{1/2}}, \quad (2)$$

где r_{12} – взаимная корреляция сигналов:

$$r_{12}(j) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x_1(n) \cdot x_2(n+j), \quad (3)$$

где $x_1(n)$ и $x_2(n)$ – цифровые сигналы, содержащие по N элементов, j – величина задержки, на которую сигнал $x_2(n)$ смещается относительно сигнала $x_1(n)$.

Коэффициент взаимной корреляции сигналов гироскопа разноименных конечностей позволяет оценить степень их пространственно-временной симметрии. При анализе перекрестных движений задержка j (задержка, на которую сигнал $x_2(n)$ смещается относительно сигнала $x_1(n)$) для расчета коэффициента взаимной корреляции равна $t_{\text{цикла}}/2$, так как движения разноименными конечностями выполняются в противофазе (рис. 5).

Анализ стабильности повторения биомеханического паттерна движения

Вариабельность биомеханических параметров движения указывает на увеличение затрачиваемой мышечной работы на стабилизацию двигательного паттерна [11]. Проблема оценки стабильности воспроизведения двигательного паттерна является актуальной для спорта и может быть решена на основе анализа значимых биомеханических параметров неоднократно повторяемого движения [2, 12].

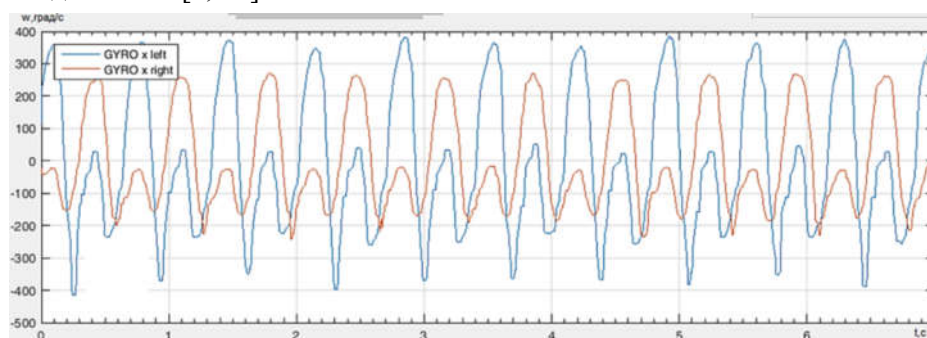


Рис. 5. Пример сигналов гироскопа разноименных конечностей для бега
Fig. 5. An example of gyroscope signals of different limbs for running

В представленной работе для оценки стабильности повторения биомеханического паттерна проводится анализ целевых сигналов гироскопа для неоднократно повторяемого исследуемого движения. В качестве параметров для анализа выбраны максимальная угловая скорость в фазах (ω^{\max}) и длительность фаз движения (t).

Коэффициент стабильности биомеханического паттерна рассчитывается в соответствии со следующим алгоритмом:

1. Для каждой фазы движения определяется среднее значение максимальной угловой скорости W_f^{cp} (4) и длительности фазы T_f^{cp} (5) при неоднократном повторении движения.

$$W_f^{\text{cp}} = \frac{\sum_{i=1}^N \omega_f^{i,\max}}{N}, \quad (4)$$

где N – количество попыток исследуемого движения, i – номер попытки, f – номер фазы движения, $\omega_f^{i,\max}$ – максимальная угловая скорость в f -й фазе рассматриваемого движения для i -й попытки.

$$T_f^{\text{cp}} = \frac{\sum_{i=1}^N t_f^i}{N}, \quad (5)$$

где t_f^i – длительность f -й фазы рассматриваемого движения для i -й попытки.

2. Для каждой фазы движения рассчитывается среднеквадратическое отклонение максимальной угловой скорости σ_f^W (6) и длительности фазы σ_f^T (7) при неоднократном повторении движения

$$\sigma_f^W = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\omega_f^{i,\max} - W_f^{\text{cp}})^2}{N}}. \quad (6)$$

$$\sigma_f^T = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (t_f^i - T_f^{\text{cp}})^2}{N}}. \quad (7)$$

Среднеквадратическое отклонение максимальной угловой скорости в фазах и длительности фаз движения характеризуют степень variability биомеханических параметров двигательного действия от раза к разу.

3. Для каждой фазы движения определяется коэффициент стабильности максимальной угловой скорости k_f^W (8) и коэффициент стабильности длительности фазы k_f^T (9).

$$k_f^W = \left(1 - \frac{\sigma_f^W}{W_f^{\text{cp}}}\right) \cdot 100 \%. \quad (8)$$

$$k_f^T = \left(1 - \frac{\sigma_f^T}{T_f^{\text{cp}}}\right) \cdot 100 \%. \quad (9)$$

Коэффициент стабильности максимальной угловой скорости в фазах и коэффициент стабильности длительности фаз движения характеризуют степень повторяемости биомеханических параметров двигательного действия от раза к разу.

4. Расчет коэффициента стабильности биомеханического паттерна.

Интегральный коэффициент стабильности биомеханического паттерна K рассчитывается как среднее значение всех полученных коэффициентов стабильности максимальной угловой скорости в фазах и коэффициентов стабильности длительности фаз движения по формуле (10).

$$K = \sum_{f=1}^F \frac{(k_f^W + k_f^T)}{2} / F, \quad (10)$$

где F – количество фаз движения.

Коэффициент стабильности биомеханического паттерна имеет значение в диапазоне 0...100 %.

Результаты

Научная работа выполнялась в рамках задания Государственной программы развития физической культуры и спорта в Республики Беларусь на 2016–2020 годы «Разработать методику оценки компонентов координационных способностей спортсменов на основе анализа биоэлектрической активности мышц в движениях со сложной двигательной структурой» (2019–2020, № ГР 20191858).

Предложенный алгоритм был использован для оценки двигательного потенциала высококвалифицированных представителей легкой атлетики в беге на длинные дистанции. Программа тестирования включала в себя выполнение задания на беговой дорожке со ступенчато повышающейся нагрузкой на 1 км/ч каждые 30 с, начиная со скорости 8 км/ч до 12 км/ч. Проведенное исследование позволило оценить индивидуальные особенности работы каждой группы мышц для каждого спортсмена при выполнении тестового задания со ступенчато повышающейся нагрузкой на беговой дорожке. Такой подход является наглядным инструментом для выявления асимметричной работы парных групп мышц, а также выявления групп мышц с нерациональной вработываемостью [13].

Заключение

В работе рассмотрен алгоритм анализа кинематических характеристик бега на основе сигналов гироскопа. Представленный алгоритм позволяет количественно оценить пространственные, временные и пространственно-временные параметры движения, симметрию движений левых и правых конечностей, а также стабильность повторения биомеханического паттерна движения. Предлагаемый алгоритм может быть использован для разработки новых критериев оценки эффективности решения двигательной задачи, а также оценки правильности выполнения техники движения и обнаружения критических ошибок, которые приводят к травмам.

Список литературы

1. Попов Г.И. *Биомеханика двигательной деятельности*. Москва: Академия; 2011.
2. McGinnis P.M. *Biomechanics of sport and exercise*. Human Kinetics; 2013.
3. Watkins J. *An introduction to biomechanics of sport and exercise*. London: Churchill Livingstone; 2007.
4. Khoshnoud F., de Silva C.W. Recent advances in MEMS sensor technology-mechanical applications. *IEEE Instrumentation & Measurement Magazine*. 2012;15:14-24.
5. Segers V. et al. Biomechanics of spontaneous overground walk-to-run transition. *Journal of Experimental Biology*. 2013;16:3047-3054.
6. Mayagoitia R.E., Nene A.V., Veltink P.H. Accelerometer and rate gyroscope measurement of kinematics: an inexpensive alternative to optical motion analysis systems. *Journal of biomechanics*. 2002;35(4):537-542.
7. Looney M. The Basics of MEMS IMU/Gyroscope Alignment. *Analog Dialogue*. 2015;49:1-6.
8. Antoniou A. *Digital signal processing*. New York: McGraw-Hill; 2016.
9. Anshel M.H. *Sport psychology: From theory to practice*. B. Cummings; 2003.
10. Hu G.S. *Introduction to digital signal processing*. Beijing: Tsinghua University Press; 2005.
11. Жилев А.А. Биомеханическая диагностика оптимального выполнения циклических движений. *Теория и практика физической культуры*. 2001;10:41-43.

12. Давыдова Н.С., Осипов А.Н., Кульчицкий В.А., Давыдов М.В., Меженная М.М. Оценка варибельности двигательного навыка человека на основе электрофизиологических и биомеханических параметров движения. *Доклады БГУИР*. 2012;1(63):40-46.
13. Davydova N., Lukashevich D., Bykov D., Vasiuk V., Osipov A., Semeniuk A., Mezhennaya M., Davydov M. Amplitude-time analysis of biomechanical patterns of human motions. *Journal Engineering Science*. 2020;3:169-181.

References

1. Popov G.I. [*Motion biomechanics*]. Moscow: Akademiya; 2011. (In Russ.)
2. McGinnis P.M. *Biomechanics of sport and exercise*. Human Kinetics; 2013.
3. Watkins J. *An introduction to biomechanics of sport and exercise*. London: Churchill Livingstone; 2007.
4. Khoshnoud F., de Silva C.W. Recent advances in MEMS sensor technology-mechanical applications. *IEEE Instrumentation & Measurement Magazine*. 2012;15:14-24.
5. Segers V. et al. Biomechanics of spontaneous overground walk-to-run transition. *Journal of Experimental Biology*. 2013;16:3047-3054.
6. Mayagoitia R.E., Nene A.V., Veltink P.H. Accelerometer and rate gyroscope measurement of kinematics: an inexpensive alternative to optical motion analysis systems. *Journal of biomechanics*. 2002;35(4):537-542.
7. Looney M. The Basics of MEMS IMU/Gyroscope Alignment. *Analog Dialogue*. 2015;49:1-6.
8. Antoniou A. *Digital signal processing*. New York: McGraw-Hill; 2016.
9. Anshel M.H. *Sport psychology: From theory to practice*. B. Cummings; 2003.
10. Hu G.S. *Introduction to digital signal processing*. Beijing: Tsinghua University Press; 2005.
11. Zhilyaev A.A. [Biomechanical diagnostics of optimal performance of cyclic movements]. *Theory and practice of physical culture*. 2001;10:41-43. (In Russ.)
12. Davydova N.S., Osipov A.N., Kulchitsky V.A., Davydov M.V., Mezhennaya M.M. [Estimation of human movement skill variability based on electrophysiological and biomechanical motion parameters]. *Doklady BGUIR = Doklady BGUIR*. 2012;1(63):40-46. (In Russ.)
13. Davydova N., Lukashevich D., Bykov D., Vasiuk V., Osipov A., Semeniuk A., Mezhennaya M., Davydov M. Amplitude-time analysis of biomechanical patterns of human motions. *Journal Engineering Science*. 2020;3:169-181.

Вклад авторов

Давыдова Н.С., Меженная М.М. разработали алгоритм анализа кинематических характеристик бега.

Васюк В.Е. выполнил постановку научной проблематики и обобщение результатов исследования.

Парамонова Н.А. и Гусейнов Д.И. провели исследования.

Authors' contribution

Davydova N.S. and Mezhennaya M.M. developed an algorithm for analyzing the kinematic characteristics of running.

Vasiuk V.E. formulated scientific problems and generalized the results of the research.

Paramonova N.A. and Guseinov D.I. conducted the research.

Сведения об авторах

Давыдова Н.С., к.т.н, доцент, доцент кафедры инфокоммуникационных технологий Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Васюк В.Е., к.п.н, доцент, заведующий кафедрой спортивной инженерии Белорусского национального технического университета.

Парамонова Н.А., к.б.н., доцент, доцент кафедры спортивной инженерии Белорусского национального технического университета.

Information about the authors

Davydova N.S., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Infocommunication Technologies Department of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Vasiuk V.E., PhD (Pedagogics), Associate Professor, Head of the Sports Engineering Department of the Belarusian National Technical University.

Paramonova N.A., PhD (Biology), Associate Professor, Associate Professor of the Sports Engineering Department of the Belarusian National Technical University.

Меженная М.М., к.т.н, доцент, доцент кафедры инженерной психологии и эргономики Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Гусейнов Д.И., аспирант кафедры спортивной инженерии Белорусского национального технического университета.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь
г. Минск, ул. П. Бровка, 6
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. + 375-29-312-49-90;
e-mail: davydova-ns@bsuir.by
Давыдова Надежда Сергеевна

Mezhennaya M.M., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Engineering Psychology and Ergonomics Department of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Guseinov D.I., PhD student of the Sports Engineering Department of the Belarusian National Technical University.

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus
Minsk, P. Brovka str., 6
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. + 375-29-312-49-90;
e-mail: davydova-ns@bsuir.by
Nadezhda Davydova



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-46-52>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 615.8, 51-7

МОДЕЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ТКАНИ

КАМЛАЧ П.В.¹, ГРОДО Д.С.², ЧУРАКОВ А.В.¹, КАМЛАЧ В.И.¹, БОНДАРИК В.М.¹,
МАДВЕЙКО С.И.¹, КЛЮЕВ А.П.¹

¹Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)

²Унитарное предприятие «Научно-технический центр «ЛЭМТ» БелОМО»
(г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 16 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Проектированию современных приборов экстракорпоральной магнитотерапии должно предшествовать физико-математическое моделирование всех этапов технологии воздействия магнитных полей на различные типы тканей организма с учетом их диэлектрических свойств. Это нужно для создания электромагнитного поля с необходимыми биотропными параметрами. В данной работе построена математическая модель воздействия электромагнитного поля на биологические ткани, такие как мышцы, кожа и жировая ткань. Математическая модель учитывает различные параметры биологической ткани, такие как удельная электропроводность и относительная диэлектрическая проницаемость. На основе модели рассчитаны параметры отклика в биологических тканях (амплитуда отклика в ткани и максимальное значение тока в ткани) в инновационной платформе Sim4Life 5.2. Для проверки математической модели использовался лабораторный макет для измерений электрических характеристик биологической ткани. В ходе проведения исследований были проведены эксперименты с тремя биологическими образцами: жировая ткань, мышечная ткань и кожа. Построены зависимости амплитуды отклика в биологических образцах от мощности выходного сигнала. Полученные результаты показывают использование предложенного алгоритма работы в комплексе на базе платформы Sim4Life 5.2 и симуляции электромагнитного поля с биологическим объектом, оптимальным для создания и экспертизы технологий и приборов магнитотерапии и индукторов экстракорпорального воздействия магнитного поля. Данная работа позволит ознакомить более широкий круг разного профиля специалистов с возможностями платформы Sim4Life 5.2 не только для моделирования новых приборов медицинского назначения, но и для экспертизы имеющихся и применяющихся в здравоохранении.

Ключевые слова: магнитотерапия, индуктор, биологический образец, симуляция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Камлач П.В., Гродо Д.С., Чураков А.В., Камлач В.И., Бондарик В.М., Мадвейко С.И., Ключев А.П. Модель воздействия электромагнитного поля на биологические ткани. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 46-52.

MODEL OF ELECTROMAGNETIC FIELD EFFECT ON BIOLOGICAL TISSUES

PAVEL V. KAMLACH¹, DZMITRY S. HRODA², ANDREJ V. CHURAKOV¹,
VIERANIKA I. KAMLACH¹, VASILII M. BANDARYK¹,
SIARHEI I. MADVEIKA¹, ANDREJ P. KLYUEV¹

¹Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

²Unitary enterprise "Scientific and technical center "LEMT" BelOMO" (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 16 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. The design of modern devices for extracorporeal magnetotherapy should be preceded by physical and mathematical modeling of all stages of the technology of the effect of magnetic fields on various types of body tissues, taking into account their dielectric properties. This is necessary to create an electromagnetic field with the necessary biotropic parameters. In this work, a mathematical model of the effect of electromagnetic field on biological tissues, such as muscles, skin and adipose tissue, is constructed. The mathematical model takes into account various parameters of biological tissue, such as electrical conductivity and relative dielectric constant. Based on the model, the parameters of the response in biological tissues (the amplitude of the response in the tissue and the maximum value of the current in the tissue) were calculated in the innovative Sim4Life 5.2 platform. To test the mathematical model, a laboratory model was used to measure the electrical characteristics of biological tissue. During the research, experiments were carried out with three biological samples: adipose tissue, muscle tissue and skin. The dependences of the response amplitude in biological samples on the output signal power are plotted. The results obtained characterize the use of the proposed operation algorithm in a complex based on the Sim4Life 5.2 platform and simulation of electromagnetic field with a biological object that is optimal for the creation and examination of technologies and devices for magnetotherapy and inductors of extracorporeal effects of magnetic field. This work will make it possible to familiarize a wider range of different experts with the capabilities of the platform not only for modeling new medical devices, but also for the examination of available and those already applied in healthcare.

Keywords: magnetotherapy, inductor, biological sample, simulation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Kamlach P.V., Hroda D.S., Churakov A.V., Kamlach V.I., Bandaryk V.M., Madveika S.I., Klyuev A.P. Model of electromagnetic field effect on biological tissues. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 46-52.

Введение

Проектированию современных приборов экстракорпоральной магнитотерапии должно предшествовать физико-математическое моделирование всех этапов технологии воздействия магнитных полей на различные типы тканей организма с учетом их диэлектрических свойств. Это необходимо для создания электромагнитного поля с необходимыми биотропными параметрами. Решению этой важной задачи во многом способствует использование современных систем программного обеспечения (ПО), которые задействуют различные модели при решении поставленных задач. Однако для их реализации требуется иметь представление о возможностях и основных алгоритмах работы программных платформ (ПП) и определиться с физическими формулами, которые будут использоваться [1–4].

Математическая модель воздействия магнитного поля на биологические ткани

В уравнениях Максвелла изменение электрического поля E (частная производная) зависит от распределения в пространстве магнитного поля H (ротор). Аналогично, изменение поля H зависит от распределения в пространстве электрического поля E . На этом наблюдении

основан алгоритм Йи [5]. Сетки для полей E и H смещены по отношению друг к другу на половину шага дискретизации времени и по каждой из пространственных переменных. Конечно-разностные уравнения позволяют определить поля E и H на данном временном шаге на основании известных значений полей на предыдущем.

Уравнения Максвелла дискретизируются с помощью конечно-разностной аппроксимации второго порядка как в пространстве, так и во времени в равноудаленной сетке. Первые частные производные пространства и времени приводят к [5]:

$$\frac{\partial F(i, j, k, n)}{\partial x} = \frac{F^n(i + 1/2, j, k) - F^n(i - 1/2, j, k)}{\Delta x} + O[(\Delta x)^2], \quad (1)$$

$$\frac{\partial F(i, j, k, n)}{\partial t} = \frac{F^{n+1/2}(i, j, k) - F^{n-1/2}(i, j, k)}{\Delta t} + O[(\Delta t)^2], \quad (2)$$

где F^n – электрическое (E) или магнитное (H) поле в момент времени $n \cdot \Delta t$;

i, j и k – индексы пространственной решетки;

$O[(\Delta x)^2]$ и $O[(\Delta t)^2]$ – ошибочные составляющие.

Уравнения Максвелла применяются для определения напряженности электрического поля E и напряженности магнитного поля H [5]:

$$\nabla \times \vec{H} = \frac{\partial}{\partial t} \varepsilon \vec{E} + \sigma \vec{E},$$

$$\nabla \times \vec{E} = -\frac{\partial}{\partial t} \mu \vec{H} + \sigma \vec{H},$$

где $\sigma \vec{E}$ – электрические потери для данного распределения полей в пространстве и времени;

$\sigma \vec{H}$ – магнитные потери для данного распределения полей в пространстве и времени.

Для моделирования в программе Sim4Life 5.2 построен прямоугольный параллелепипед в качестве облучаемого объекта, а также два узких цилиндра в качестве имитации полуволнового диполя (рис. 1). Параметры модели в данной программе приведены в табл. 1.

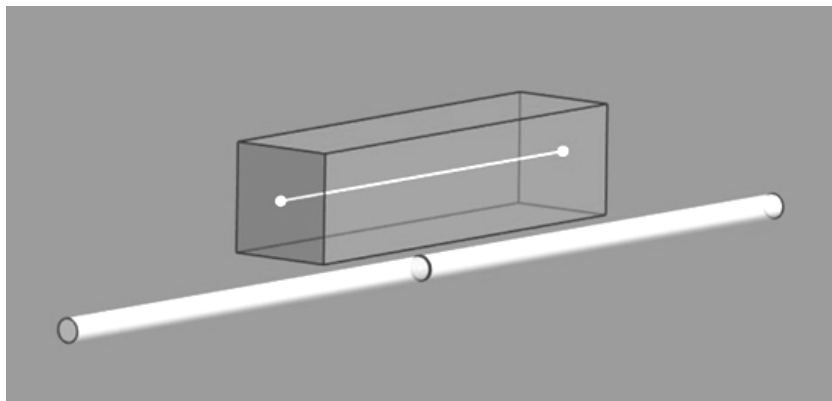


Рис. 1. Вид построенного объекта в программе Sim4Life
Fig. 1. View of the constructed object in the program Sim4Life

Таблица 1. Параметры модели в программе Sim4Life
Table 1. Model Parameters in Sim4Life

Геометрический параметр модели Geometric parameter of the model	Величина параметра, мм Parameter value, mm
Размеры параллелепипеда	200×50×50
Размах плечей диполя	500м
Диаметр плечей диполя	11,1
Зазор между плечами	1
Расстояние между диполем и параллелепипедом	10

Линии внутри параллелепипеда используются в качестве датчика для построения зависимостей напряжения и силы тока от времени и частоты, между диполями – в качестве источника сигнала (для этого используются точки начала и конца линий).

Цилиндрам назначен материал PEC (идеальный электрический проводник). Параллелепипеду будут поочередно назначены такие материалы, как мышцы, жир и кожа. Окружающей среде назначен воздух.

Мышцы, жир, кожа и воздух относятся к диэлектрикам, в табл. 2 приведены параметры этих материалов при моделировании симуляции. Удельная электропроводность и относительная диэлектрическая проницаемость зависят от частоты воздействующего сигнала. При моделировании использовался сигнал с несущей частотой 300 МГц.

Таблица 2. Параметры материалов для симуляций в программе Sim4Life
Table 2. Parameters of materials for simulations in Sim4Life

Материал Material	Плотность, кг/м ³ Density, kg/m ³	Удельная электропроводность, см/м Specific electrical conductivity, s/m	Относительная диэлектрическая проницаемость Relative dielectric constant
Воздух	1,16409	0	1
Мышцы	1090,4	0,770531	58,2011
Жир	911	0,0764754	11,745
Кожа	1109	0,641421	49,8211

Исходный сигнал генерируется между плечами диполя. Форма сигнала во временной и частотной областях представляет собой функцию Гаусса с амплитудой 1 В, временем воздействия на объект 50 нс (рис. 2).

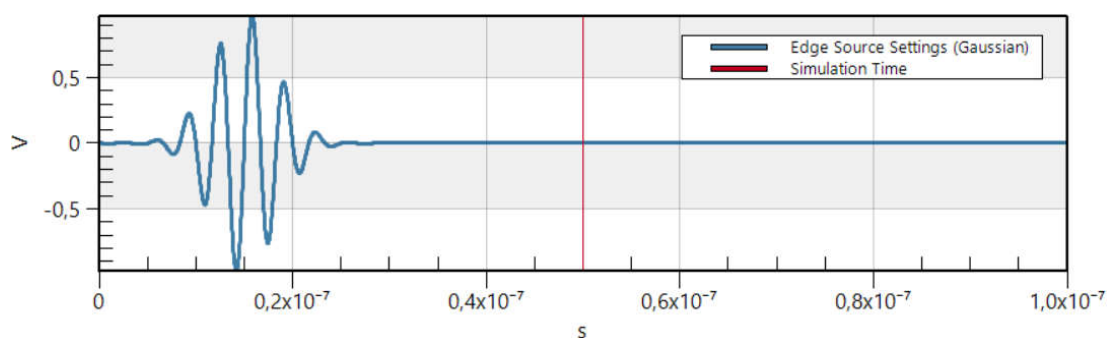


Рис. 2. Временная область исходного сигнала $U(t)$ в программе Sim4Life
Fig. 2. View of the constructed object in the program Sim4Life

Программой автоматически подобраны оптимальные параметры сетки. Таким образом, модель разбита на 172 044 ячеек. Используются граничные условия ABC/UPML, т. е. при достижении границ области симуляции происходит полное затухание электромагнитных волн.

Построены зависимости значений напряжения и тока, возникающие в ткани при воздействии электромагнитного сигнала от времени. Результаты моделирования сведены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты моделирования в программе Sim4Life
Table 3. Simulation results in Sim4Life

Тип ткани Fabric type	Амплитуда отклика в ткани, В Response amplitude in tissue, V	Максимальное значение тока в ткани, мкА Maximum tissue current, μ A
Мышцы	0,14	42
Жир	0,32	1,7
Кожа	0,16	42

Для проверки математической модели использовался лабораторный макет для измерений электрических характеристик биологической ткани под влиянием импульсного магнитного поля на образцы (рис. 3) [6–8].

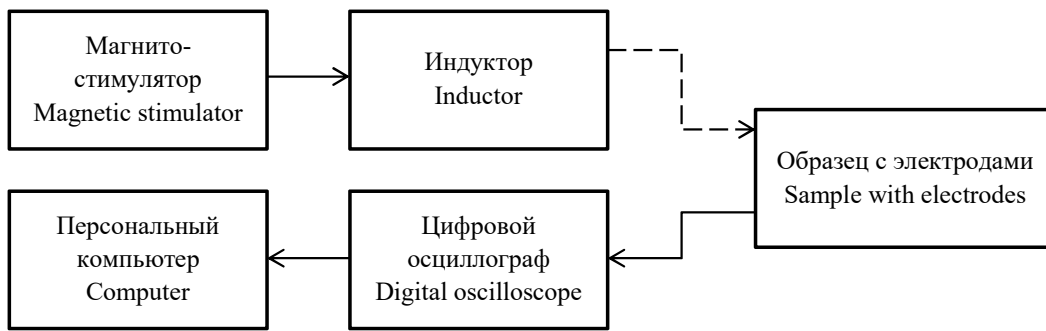


Рис. 3. Структурная комбинированная схема лабораторного макета для измерения влияния импульсного магнитного поля на образцы

Fig. 3. Block diagram of a setup for measuring the influence of a pulsed magnetic field on samples

В состав лабораторного макета для измерения влияния импульсного магнитного поля на образцы входят транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МС/Д с индуктором кольцевым 150 мм ИК-02-150, цифровой осциллограф С8-46 с персональным компьютером и биологический образец с электродами [9].

В ходе исследований были проведены эксперименты с тремя биологическими образцами: жировая ткань [6], кожа [7] и мышечная ткань [8]. На рис. 4 представлена зависимость амплитуды отклика в биологических образцах от мощности выходного сигнала.

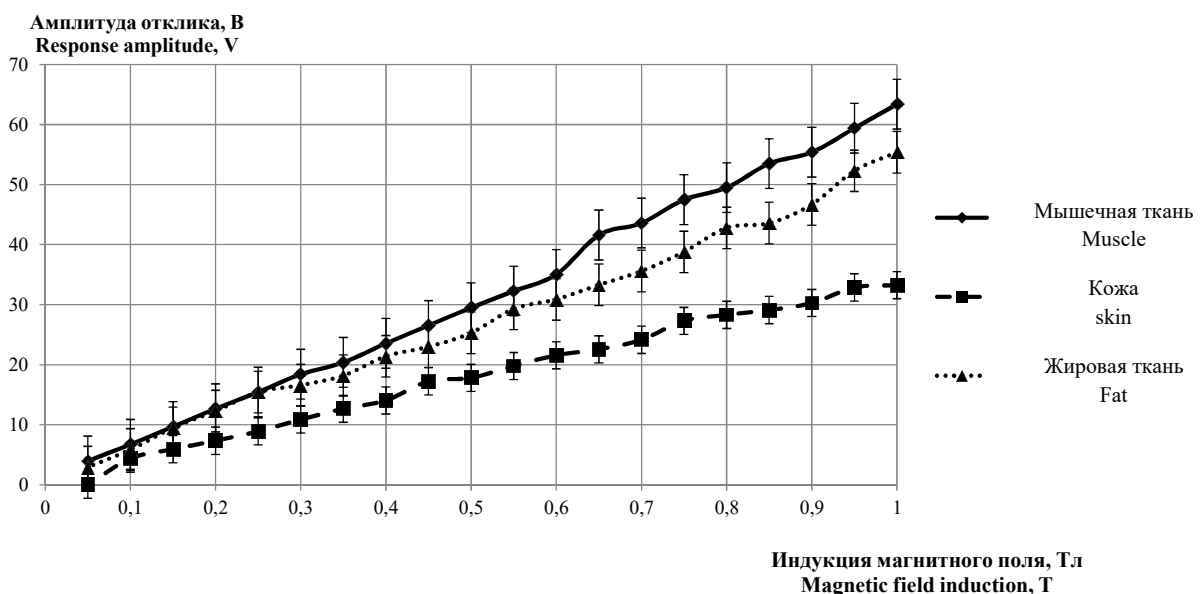


Рис. 4. Зависимость амплитуды отклика в биологическом образце от мощности выходного сигнала

Fig. 4. Dependence of the response amplitude in a biological sample on the output signal power

Математическая модель не позволила задать реальные параметры электромагнитного поля ввиду ограниченности вычислительных мощностей программы Sim4Life и персонального компьютера (время расчета параметров составляет несколько месяцев непрерывной работы).

Результаты и их обсуждение

По расчетам разница значений амплитуды отклика в мышечной ткани и кожи составила примерно 12 %, а при измерении на биологических образцах – 50 %. Расхождение результатов моделирования и реальных измерений объясняется изменением удельных сопротивлений, проводимостей и диэлектрических проницаемостей биологических тканей в зависимости от частоты переменного тока [10].

Полученные результаты позволят использовать предложенный алгоритм работы в комплексе на базе платформы Sim4Life 5.2 и симуляции электромагнитного поля с биологическим объектом, оптимальным для создания и экспертизы технологий и приборов магнитотерапии и индукторов экстракорпорального воздействия магнитного поля.

Заключение

Перед проектированием приборов магнитотерапии необходимо проводить моделирование процесса воздействия физических факторов на человека с учетом диэлектрических свойств всех тканей организма на пути следования излучения и задавать параметры магнитного поля, обладающего реальными биотропными параметрами, а именно: интенсивностью, градиентом, вектором, частотой, формой импульса, экспозицией и локализацией. Программная платформа Sim4Life наиболее оптимальна для выполнения данной задачи. Предложенный алгоритм работы в данной платформе позволяет провести экспертизу технических характеристик и параметров излучаемого электромагнитного поля приборов и его безопасность для организма.

Список литературы

1. Улащик В.С., Молчанова А.Ю., Жаворонок И.П., Мелик-Касумов Т.Б., Счастливая Н.И., Войченко Н.В., Морозова И.Л., Никифорова Л.А., Кистень О.В. *Электромагнитотерапия: новые данные и технологии*. Минск: Беларуская навука; 2018.
2. Cadwell J., Chokroverty S. *Principles of magnetoelectric stimulation in clinical neurophysiology*. Boston; 1990.
3. Hallet M., Chokroverty S. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Ed. Elsevier; 2005.
4. Barker A.T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; Vol. 8.
5. Taflove A., Hagness S.C. *Computational Electrodynamics: The Finite-Difference Time-Domain Method*. 3rd ed. Norwood, MA: Artech House; 2005.
6. Камлач П.В., Сидорович А.Ю., Куликов Н.И., Камлач В.И., Бондарик В.М., Чураков А.В., Ланина О.В., Алтавил Н.М. Имитатор электрических характеристик жировой ткани. *Доклады БГУИР*. 2018;7(117).
7. Камлач П.В., Сидорович А.Ю., Куликов Н.И., Камлач В.И., Ревинская И.И. Имитатор кожи в магнитном поле. *Изобретатель*. 2020;1(237).
8. Kamlach P., Sidorovich A., Kulikov M., Kamlach V., Davydova N. Simulator of electrical characteristics of muscle tissue. *Journal of engineering science*. 2020;3(XXVII). DOI: 10.5281
9. Роза М.А., Роза М.О. *Лечебная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция*. Иваново: Научное издание; 2012.
10. Gabriel C., Gabriel S., Coryhouth E. The Dielectric Properties of Biological Tissues. *Physics in Medicine and Biology*. 1996;Vol. 41(11).

References

1. Ulashchik V.S., Molchanova A.Y., Lark I.P., Melik-Kasumov T.B., Schastnaya N.I., Voichenko N.V., Morozova I.L., Nikiforenkov L.A., Kisten O.V. [*Electromagnetic therapy: new data and technologies*]. Minsk: Belaruskaja Navuka; 2018. (In Russ.)
2. Cadwell J., Chokroverty S. *Principles of magnetoelectric stimulation in clinical neurophysiology*. Boston; 1990.
3. Hallet M., Chokroverty S. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Ed. Elsevier; 2005.
4. Barker A.T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.* 1991; Vol. 8.
5. Taflove A., Hagness S. C., *Computational Electrodynamics: The Finite-Difference Time-Domain Method*. 3rd ed. Norwood, MA: Artech House; 2005.
6. Kamlach P.V., Sidorovich A.Y., Kulikov N.I., Kamlach V.I., Bondarik V.M., Churakov A.V., Lanina O.V., Altavil N.M. [A simulator of the electrical characteristics of adipose tissue]. *Doklady BGUIR = Doklady BGUIR*. 2018;7(117). (In Russ.)
7. Kamlach P.V., Sidorovich A.Y., Kulikov N.I., Kamlach V.I., Revinskaya I.I. [Skin simulator in a magnetic field]. *Izobretatel*. 2020;1(237). (In Russ.)

8. Kamlach P., Sidorovich A., Kulikov M., Kamlach V., Davydova N. Simulator of electrical characteristics of muscle tissue. *Journal of engineering science*. 2020;3(XXVII). DOI: 10.5281.
9. Roza M.A., Roza M.O. [*Medical rhythmic transcranial magnetic stimulation*]. Ivanovo: Scientific edition; 2012. (In Russ.)
10. Gabriel C. Gabriel S. Corthout E. The Dielectric Properties of Biological Tissues. *Physics in Medicine and Biology*. 1996;Vol. 41(11).

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли вклад в написание статьи.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the writing of the article.

Сведения об авторах

Камлач П.В., к.т.н., доцент, доцент кафедры электронной техники и технологии Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Гродо Д.С., инженер-электроник Научно-технического центра «ЛЭМТ» БелОМО.

Чураков А.В., к.м.н., доцент кафедры электронной техники и технологии Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Камлач В.И., ассистент кафедры инженерной психологии и эргономики Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Бондарик В.М., к.т.н., доцент, доцент кафедры электронной техники и технологии Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Мадвейко С.И., к.т.н., доцент, заведующий кафедрой электронной техники и технологии Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Клюев А.П., ассистент кафедры инженерной психологии и эргономики Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь
г. Минск, ул. П. Бровки, 6
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-17-293-84-14;
e-mail: kamlachpv@bsuir.by
Камлач Павел Викторович

Information about the authors

Kamlach P.V., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Electronic Engineering and Technology of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Hroda D.S., Electronics Engineer of the Scientific and technical center "LEMT" BelOMO.

Churakov A.V., PhD, Associate Professor of the Department of Electronic Engineering and Technology of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Kamlach V.I., Assistant of the Department of Engineering Psychology and Ergonomics of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Bondarik V.M., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Electronic Engineering and Technology of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Madveika S.I., PhD, Associate Professor, Head of the Electronic Technology and Engineering Department of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

A.P. Klyuev, Assistant of the Department of Engineering Psychology and Ergonomics of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus
Minsk, P. Brovka str., 6
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. + 375-17-293-84-14;
e-mail: kamlachpv@bsuir.by
Kamlach Pavel



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-53-61>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 616-073.97

АЛГОРИТМ АНАЛИЗА ПАТТЕРНА ДВИЖЕНИЯ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОГО КОМПЛЕКСА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА НА ОСНОВЕ ОБРАБОТКИ МНОГОКАНАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОМИОГРАММ

САМУЙЛОВ И.В.¹, ДАВЫДОВ М.В.¹, САГАЙМАРУФ Г.Г.¹, БАРАДИНА И.Н.²,
РУБНИКОВИЧ С.П.²

¹Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)

²Белорусская медицинская академия последипломного образования (г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 17 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Заболевания мышечно-суставного комплекса являются одним из ведущих направлений в обеспечении стоматологического здоровья. Нарушения мышечно-суставного комплекса могут проявляться в виде синдрома Костена, щелкающей челюсти, синдромом болевой дисфункции, повышенной стираемости зубов, сколов, трещин, мышечных спазмов, болями или чувством дискомфорта в мышцах. В исследовании были поставлены следующие цели: разработать алгоритм анализа паттерна движения мышечно-суставного комплекса путем разработки алгоритма регистрации, анализа, фильтрации и обработки многоканальных электромиограмм мышц челюстно-лицевой области. Анализ предложенного алгоритма обработки многоканальных электромиограмм показал, что 7,2 % многоканальных электромиограмм не удалось проанализировать из-за нарушений пациентами алгоритма движения. Среди проанализированных электромиограмм пришлось откорректировать 8,7 % значений контрольных точек. Анализ полученных данных показал, что для группы без нарушений функций височно-нижнечелюстного сустава характерно преобладание коэффициента расслабления левой височной мышцы над коэффициентом правой мышцы. Для группы с нарушениями характерен противоположный результат. Полученные данные также свидетельствуют, что значение коэффициента сжатия больше 2,5 для височных мышц характерно для группы с нарушениями функций мышечно-суставного комплекса височно-нижнечелюстного сустава. Максимальное разделение исследуемых групп наблюдается при анализе коэффициентов расслабления височных мышц. При анализе данного коэффициента удалось истинно определить наличие или отсутствие нарушений функций височно-нижнечелюстного сустава в 50 % случаев, ложно – в 16 %. Коэффициент расслабления жевательных мышц позволил получить истинное состояние височно-нижнечелюстного сустава в 24 % случаев, ложное состояние – в 8 %. Получен вывод, что коэффициент сжатия менее пригоден для разделения пациентов с нарушениями и без нарушений функций мышечно-суставного комплекса височно-нижнечелюстного сустава.

Ключевые слова: челюстно-лицевая область, височные мышцы, жевательные мышцы, коэффициент сжатия мышц, коэффициент расслабления мышц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Самуйлов И.В., Давыдов М.В., Сагаймаруф Г.Г., Барадина И.Н., Рубникович С.П. Алгоритм анализа паттерна движения мышечно-суставного комплекса височно-нижнечелюстного сустава на основе обработки многоканальных электромиограмм. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 53-61.

ALGORITHM FOR ANALYZING THE MOVEMENT PATTERN OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT MUSCULAR-ARTICULAR SYSTEM BASED ON MULTICHANNEL ELECTROMYOGRAM PROCESSING

IVAN V. SAMUILOV¹, MAXIM V. DAVYDOV¹, GHAZAL G. SAGHAYMAROUF¹,
INESSA N. BARADINA², SERGEY P. RUBNIKOVICH²

¹*Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)*

²*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus)*

Submitted 17 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. Musculoskeletal system disorders is one of the priority directions in dentistry. They can manifest as Kosten's syndrome, snapping jaw, painful dysfunction syndrome, increased tooth abrasion, splits, breaks, pain and spasms in muscles, etc. The study set the following objectives: to develop an algorithm for analyzing the movement pattern of the muscular-articular system by developing an algorithm for recording, analyzing, filtering and processing multichannel electromyograms of the maxillofacial muscles. Analysis of the proposed algorithm for processing multichannel electromyograms showed that 7.2 % of multichannel electromyograms could not be analyzed due to patients' violations of the movement algorithm; 8.7 % of electromyogram checkpoint values were corrected. The group without dysfunctions of the temporomandibular joint is characterized by the prevalence of the relaxation coefficient of the left temporal muscle over the coefficient of the right muscle. The dysfunctioned group has the opposite result. The value of the compression ratio of the temporal muscles exceeding 2.5 is typical for the group with dysfunctions of the temporomandibular joint. The studied groups differ as much as possible when analyzing the relaxation coefficients of the temporal muscles. When analyzing this coefficient, it was possible to truly determine the presence or absence of violations in 50 %, falsely – in 16 % of cases. The coefficient of relaxation of the masticatory muscles made it possible to obtain a true state of 24 %, a false one – in 8 %. We concluded that the compression ratio is less suitable for separating patients with and without dysfunction of the temporomandibular joint.

Keywords: maxillofacial region, temporal muscles, masseter muscles, muscle compression ratio, muscle relaxation ratio.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Samuilov I.V., Davydov M.V., Saghaymarouf G.G., Baradina I.N., Rubnikovich S.P. Algorithm for analyzing the movement pattern of the temporomandibular joint muscular-articular system based on multichannel electromyogram processing. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 53-61.

Введение

Под термином «парафункция» в стоматологии принято понимать повышенную нецелесообразную активность, напряжение, спазм жевательных, мимических мышц, а также мышц языка. Частота встречаемости парафункциональных проявлений велика и составляет до 81 % [1]. Также авторами отмечается значительный вклад эмоциональных нарушений в заболевания височно-нижнечелюстного сустава и мышц челюстно-лицевой области (ЧЛЮ) [2].

Парафункции мышц ЧЛЮ чаще определяются на стоматологическом приеме, при чрезмерном эмоциональном и физическом напряжении пациентов. Чаще встречаются у спортсменов, связанных с силовыми и скоростно-силовыми видами спорта, грузчиков, дальнобойщиков, а также у людей, работа которых связана со статическим положением тела (в позе сидя). меются сведения о взаимосвязи между парафункциями мышц ЧЛЮ и психосоциальным стрессом [3]. Данные исследований подтверждают рост частоты встречаемости заболеваний мышечно-суставного комплекса несмотря на существующие возможности ранней диагностики и комплексного лечения.

В связи с ростом интереса к данной проблеме в работе исследовались параметры сжатия и расслабления мышц на основе математического анализа электромиограмм (ЭМГ)

у пациентов с нарушениями мышечно-суставного комплекса височнонижне-челюстного сустава (ВНЧС) и пациентов без нарушений.

Методика проведения эксперимента

Запись данных интерференционной электромиографии мышц ЧЛЮ проводилась одновременно по четырем каналам в отличие от методики, предложенной в работе [4], где сигналы снимались с мышц поочередно. Данное исследование проводилось на мышцах *m. masseter* (жевательная) и *m. temporalis* (височная) билатерально. Согласно [5] сокращение *m. masseter* и передней части *m. temporalis* вызывает движение вверх нижней челюсти.

Наиболее значимым для анализа мышц, участвующих в жевательном процессе, являются их биоэлектрические сигналы в состоянии функциональной нагрузки. В работе [6] предположено для определения функциональной нагрузки мышц проводить ЭМГ в состоянии пережевывания пищи. В работе [7] описан такой параметр анализа состояния мышечно-суставного комплекса ВНЧС, как повторяемость жевательного цикла. Одной из основных проблем данного типа исследования, по мнению авторов, является неудобство определения физиологического состояния мышц в практической деятельности, а также сложность сравнения между собой различных тестов, проводимых на различных пищевых субстратах, как твердых – печенье, бисквиты, орехи, так и гелеобразных.

В проведенном исследовании был разработан и проводился тест на удержание максимального мышечного усилия мышц ЧЛЮ. В работе [4] также проводился тест на удержание мышечного усилия. Отличие настоящего исследования заключается в том, что предложенный авторами тест проводился билатерально, одновременно по четырем каналам.

Алгоритм установки измерительных электродов был следующим: общий электрод устанавливался на запястья рук. Затем на переднюю часть височной мышцы устанавливали электроды поверхностные с постоянным межэлектродным расстоянием ЭП-1. На электрод предварительно наносился высокопроводящий гель, после чего датчик устанавливали на «двигательную» точку мышцы, которую находят пальпаторно. Электроды фиксировали при помощи эластической ленты. Для съема электромиографических данных с жевательной мышцы использовались чашечковые электроды. Данный тип электродов применялся с целью более точного и стабильного контакта с поверхностью кожи. При проведении исследования отрицательный электрод устанавливали на мышечное сухожилие. Положительный электрод устанавливали на двигательную точку жевательной мышцы. На поверхность электродов предварительно наносился высокопроводящий гель. После этого электроды фиксировали при помощи медицинского лейкопластыря.

Для съема электромиографических данных с жевательной мышцы использовались чашечковые электроды. Данный тип электродов применялся с целью более точного и стабильного контакта с поверхностью кожи. При проведении исследования отрицательный электрод устанавливался на мышечное сухожилие. Положительный электрод устанавливали на двигательную точку жевательной мышцы. На поверхность электродов предварительно наносился высокопроводящий гель, после чего электроды фиксировали при помощи медицинского лейкопластыря. Алгоритм для проведения функциональных тестов мышц ЧЛЮ включал в себя последовательность сокращения и расслабления мышц пациентами. Для проведения теста на удержание максимального мышечного усилия был создан видеоролик, управляющий действиями пациентов. Упрощенное представление видеоролика представлено на рис. 1.

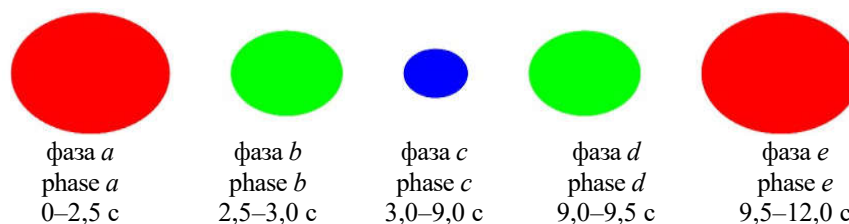


Рис. 1. Изменение размера и цвета управляющего движениями пациентов маркера в видеоролике
Fig. 1. Change of the size and color of the patients' motion marker in the video

В видеоролике использовался управляющий маркер, который путем изменения цвета и размера информировал пациента о силе сжатия/расслабления мышц. ЭМГ теста на сжатие зубов включает пять фаз (см. рис. 1): фаза *a* – мышцы находятся в расслабленном состоянии перед усилием, наблюдается фоновая активность мышц; фаза *b* – сжатие зубов, резкое увеличение активности мышц с уровня расслабления до максимального уровня; фаза *c* – удержание мышечного усилия, у большинства пациентов наблюдался постепенный спад активности, который связан с усталостью мышц; фаза *d* – расслабление, резкое снижение активности мышц максимального мышечного усилия до уровня остаточной активности; фаза *e* – восстановление, уменьшение активности мышц до полного расслабления.

После получения данных ЭМГ проводилась предобработка сигнала ЭМГ, устранялись артефакты условно бесконечных значений амплитуды, которые вызвались смещением электродов во время съема данных. Кроме данного вида помехи возможно появление шумов, связанных с колебательными движениями измерительного провода, собственными шумами в измерительном оборудовании, окружающим электромагнитным излучением [8], однако данные помехи не вносят значительных изменений в форму ЭМГ сигнала. При измерении амплитуд ЭМГ диапазон возможных значений был выставлен на измерительном приборе от -5 до 5 мВ. Анализ полученных данных ЭМГ показал, что максимальные амплитуды незашумленных сигналов не превышали 5 мВ. Исходя из этого, амплитуды, превышающие $7,5$ мВ, апостериори были приняты как зашумленный сигнал. Такие данные, а также граничащие с ними значения во временном интервале $\pm 0,1$ с приравнялись к 0 .

В литературе приведены различные характеристики оценки полученных ЭМГ сигналов мышц в состоянии функциональной нагрузки – сжатия. В работе [4] оценивалась амплитуда, в [9] оценивался сигнал в частотной области, в исследовании [10] проводилась оценка сжатия и расслабления. Исходя из анализа вышеперечисленных работ, было принято решение в качестве параметров теста на удержание максимального мышечного усилия использовать коэффициенты сжатия и расслабления.

Для нахождения коэффициентов сжатия и расслабления необходимо построить огибающую ЭМГ сигнала. На рис. 2 показан пример внешнего вида ЭМГ – кривая 1, огибающая ЭМГ – кривая 2. Также на рис. 2 показаны фазы и контрольные точки движения во время проведения теста.

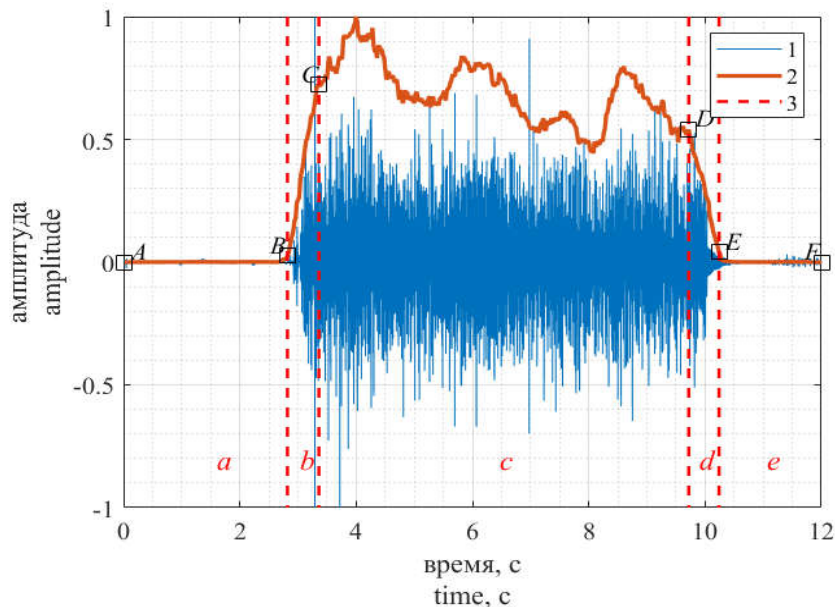


Рис. 2. Пример полученных ЭМГ: 1 – данные до обработки; 2 – огибающая ЭМГ; 3 – границы фаз
Fig. 2. An example of the received EMG: 1 – data before processing; 2 – EMG envelope; 3 – phase boundaries

Для построения огибающей необходим переход из системы данных от -5 до 5 мВ к системе от 0 до 1 . На первом этапе обработки данных ЭМГ необходимо устранить отрицательные значения амплитуд. Это реализуется возведением каждой точки во вторую степень. В литературе описан метод устранения отрицательных значений амплитуд в ЭМГ

сигнале путем их отбрасывания [8]. Далее, для упрощения последующей обработки данных было принято решение уменьшить их размерность, что было реализовано усреднением значений по временным участкам длительностью 20 мс. Это привело к уменьшению размерности входного вектора данных с 24 000 до 600 точек и упростило последующую обработку. Следующий шаг – устранение высокочастотного шума. Для этого использовался усредняющий фильтр длительностью 25 точек. Последним шагом построения огибающей было нормирование значений от 0 до 1, для чего данные делились на максимальное значение. Это позволило сравнивать между собой различные огибающие. Без нормализации амплитуды огибающих могут отличаться на два порядка.

Для определения пяти фаз активности мышц по данным теста на удержание максимального усилия необходимо ЭМГ разделить на пять интервалов, найти шесть контрольных точек, см. рис. 2. Точки *A* и *F* являются началом и концом записи. Точки *B* и *E* определяются путем анализа амплитуды огибающей: первая и последняя точки, превышающие граничное значение 0,05. Для нахождения остальных контрольных точек определяются два интервала данных: точка *B* плюс интервал в 1,5 с, точка *E* минус интервал в 1,5 с. Длительность сигнала в 1,5 с тождественна интервалу длиной в 75 отсчетов. После нахождения интервалов для корректного определения точек *C* и *D* необходимо устранить эффект дребезжания конца участка сжатия (фаза *b*) и начало участка расслабления (фаза *d*). Это достигается смещением контрольной точки. Для этого интервал сжатия умножается на взвешивающий коэффициент согласно формуле (1), интервал расслабления умножается на коэффициент согласно формуле (2).

$$Amp_i^{b*} = Amp_i^b \cdot k^{75-i}, \quad (1)$$

$$Amp_i^{d*} = Amp_i^d \cdot k^{i-1}, \quad (2)$$

где *i* изменяется от 1 до 75;

$$k=1,02;$$

Amp_i^b, Amp_i^d – значение амплитуды *i*-й точки интервала сжатия (фазы *b*) и расслабления (фазы *d*).

Amp_i^{b*}, Amp_i^{d*} – значение амплитуды *i*-й точки интервалов сжатия/расслабления после умножения на взвешивающий коэффициент.

Затем, после нахождения всех контрольных точек, данные фаз *b, d* аппроксимируются линейной функцией по методу наименьших квадратов, формула (3). Множитель k_1 является мерой угла наклона кривой и далее именуется коэффициентом сжатия (расслабления). Коэффициент k_2 показывает смещение кривой относительно нуля координат.

$$y_i = k_1 x_i + k_2, \quad (3)$$

где x_i – время, с.

На рис. 3 изображен интервал до умножения на взвешивающий коэффициент – кривая 1. Кривая 2 – результат умножения интервала на взвешивающий коэффициент с последующем приведением амплитуды к 1. Точка с максимальной амплитудой на исследуемом интервале обозначена C_1 . После умножения на взвешивающий коэффициент и приведения максимальной амплитуды к 1 амплитуда точки C_1^* равна 0,719. После взвешивания на исследуемом интервале находят точку максимума – C_2^* . Во избежание искажения формы сигнала точку максимума проецируют на исходные данные, точка C_2 . Таким образом, из полученного участка сжатия $B-C_2$ убирается интервал с колебательным процессом около максимального значения амплитуды – точки C_1 .

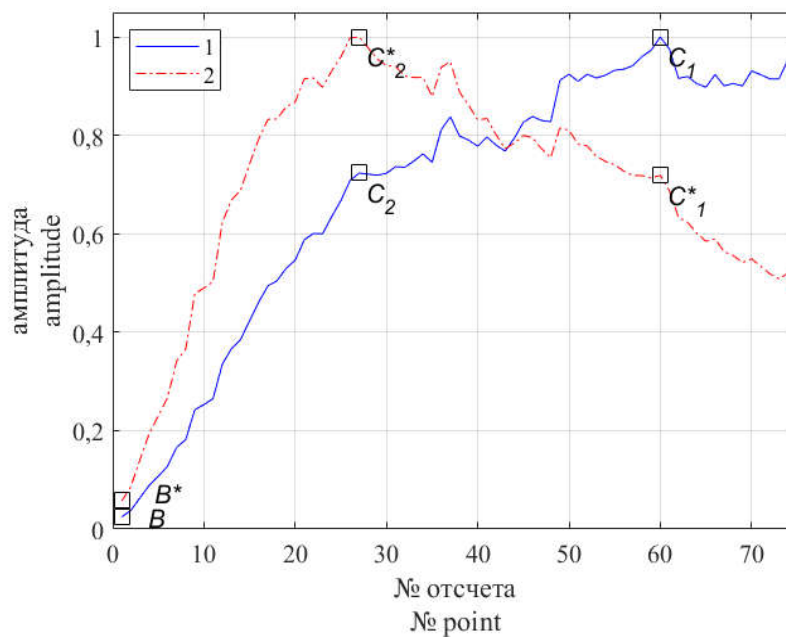


Рис. 3. Интервал сжатия: 1 – данные до умножения на взвешивающий коэффициент; 2 – данные после умножения на взвешивающий коэффициент

Fig. 3. Compression interval: 1 – data before multiplying by a weighting coefficient; 2 – data after multiplying by a weighting coefficient

Обсуждение

После получения и обработки данных было проанализировано 221 многоканальных ЭМГ мышц ЧЛЮ. Из них 16 многоканальных ЭМГ (7,2 %) не удалось проанализировать. Это могло быть вызвано нарушениями пациентами выполнения алгоритма действий, а также дефектами регистрации, такими как отрывание электродов во время выполнения тестов или плохой контакт между измерительным электродом и кожей. После программного расчета контрольных точек потребовалось вручную откорректировать значения 286 точек, что составляет 8,7 % от всех контрольных точек.

На рис. 4, *a* изображено распределение коэффициентов расслабления для правой и левой височной мышцы. Группа 1 – пациенты, у которых наблюдались изменения в функции ВНЧС, группа 2 – пациенты, у которых не наблюдались изменения в функции ВНЧС.

Из анализа данных коэффициента расслабления височных мышц следует, что для группы без нарушений более характерно преобладание коэффициента расслабления левой мышцы над правой, а область преобладания коэффициента правой мышцы более характерна для группы с нарушениями.

Данные по коэффициентам сжатия и данные жевательных мышц показали себя менее селективными. Селективность метода определялась следующим образом. Находилась разница между коэффициентами расслабления правой и левой мышцы, см. рис. 4, *b*. Данные разбивались на три поддиапазона – область с данными группы 1, область с данными группы 2, область со смешенными данными. Далее определялся процент истинного и ложного срабатывания метода. Селективность разделения групп показана в табл. 1. Максимальное разделение между группами наблюдается для коэффициентов расслабления для височных мышц.

Полученные данные также свидетельствуют, что значение коэффициента сжатия больше 2,5 для височных мышц характерно для группы с нарушениями функции ВНЧС. Таким образом, состояние ВНЧС по коэффициенту расслабления височных мышц было определено истинно в 50 % случаев, ложно – в 16 %; по коэффициенту расслабления жевательных мышц – истинно в 24 % случаев, ложно – в 8 %.

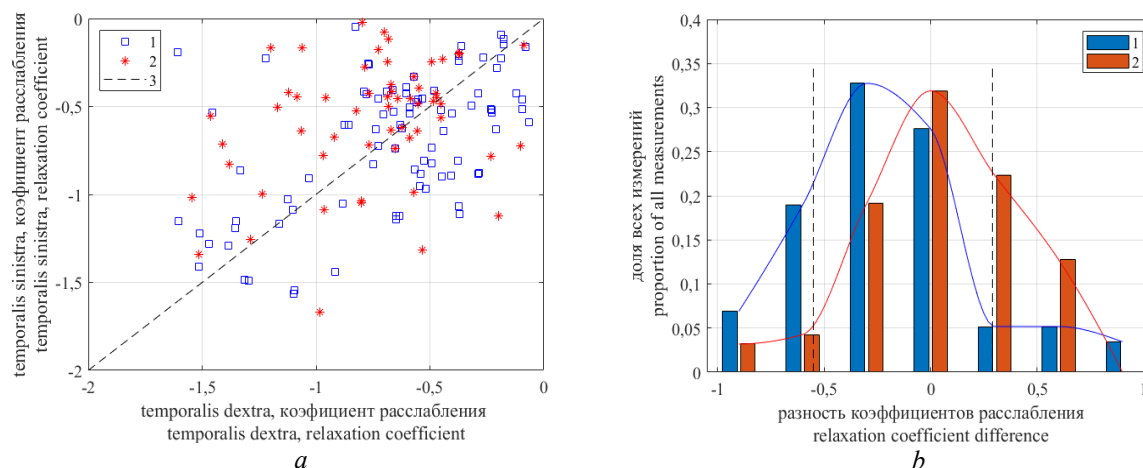


Рис. 4. Коэффициент расслабления височных мышц, где 1 – пациенты с нарушениями в ВНЧС, 2 – без нарушений: *a* – пространственное распределение, *b* – гистограмма распределения разницы коэффициентов
Fig. 4. The coefficient of relaxation of the temporal muscles, where 1 – patients with dysfunctions in the TMJ, 2 – without dysfunctions: *a* – spatial distribution, *b* – a histogram of the distribution of the difference in coefficients

Таблица 1. Селективность метода
Table 1. Selectivity of the method

Название коэффициента (Name of the coefficient)	Критерий селективности Selectivity criterion			
	Истинное определение нормального состояния True definition of the normal state, %	Ложное определение нормального состояния False definition of the normal state, %	Истинное определение нарушения True definition of violation, %	Ложное определение нарушения False definition of violation, %
расслабления височных мышц temporal muscle relaxation ratio	21	10	29	6
расслабления жевательных мышц masseter muscle relaxation ratio	21	2	3	6
сжатия височных мышц temporal muscle compression ratio	21	9	7	6
сжатия жевательных мышц masseter muscle compression ratio	29	8	7	11

Заключение

В данной работе была разработана и предложена методика фильтрации шумов и обработки многоканальных электромиограмм мышц ЧЛЮ, а также анализа состояния мышечно-суставного комплекса. Анализ предложенного алгоритма обработки показал, что 7,2% многоканальных ЭМГ не удалось проанализировать. Это могло быть вызвано нарушениями пациентами алгоритма действий или дефектами электродов. После программного расчета по предложенному алгоритму пришлось откорректировать вручную 8,7% значений контрольных точек. Анализ полученных данных показал, что преобладание коэффициента расслабления левой височной мышцы характерно для группы без нарушений функций ВНЧС, преобладание коэффициента расслабления правой височной мышцы характерно для группы с нарушениями. Полученные данные также свидетельствуют, что значение коэффициента сжатия больше 2,5 для височных мышц характерно для группы с нарушениями функции ВНЧС. Максимальное разделение групп наблюдается при анализе коэффициентов расслабления височных мышц. Удалось истинно определить наличие или отсутствие нарушений ВНЧС в 50% случаев, ложно – в 16%. Коэффициент расслабления жевательных мышц позволил получить истинное состояние ВНЧС в 24% случаев, ложное состояние – в 8%. Исходя из этого, получен вывод, что ЭМГ, полученные от жевательных

мышц, и коэффициент сжатия менее пригодны для разделения групп с патологиями и без патологий в мышечно-суставном комплексе височно-нижнечелюстного сустава.

Список литературы

1. Лобко В.А., Барадина И.Н., Манкевич С.М. Комбинированные методы лечения хронической патологии жевательных мышц. *Стоматолог*. 2011;2(2):98-102.
2. Барадина И.Н., Рубникович С.П., Докукина Т.В., Минзер М.Ф. Особенности диагностики пациентов с мышечно-суставной дисфункцией зубочелюстной системы в сочетании с патологической стираемостью зубов. *Стоматолог*. 2014;1(12):50-54.
3. Рубникович С.П., Барадина И.Н., Денисова Ю.Л., Самуйлов И.В., Давыдов М.В., Кульчицкий В.А. Анализ функционального состояния мышц челюстно-лицевой области у стоматологических пациентов с признаками бруксизма в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. 2020;64(3):341-349.
4. Nishi S.E., Basri R., Alam M. K., Komatsu S., Komori A., Sugita Y., Maeda H. Evaluation of Masticatory Muscles Function in Different Malocclusion Cases Using Surface Electromyography. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2017;26(1):23-28. DOI:10.2485/jhtb.26.23.
5. Okeson J.P. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 6th Edition. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2008:23-25.
6. Karkazis H.C. EMG activity of the masseter muscle in implant supported overdenture wearers during chewing of hard and soft food. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2002;29(10): 986-991. DOI:10.1046/j.1365-2842.2002.00943.x.
7. Remijn L., Groen B. E., Speyer R., van Limbeek J., Nijhuis-van der Sanden M. W. G. Reproducibility of 3D kinematics and surface electromyography measurements of mastication. *Physiology & Behavior*. 2016;155:112-121. DOI:10.1016/j.physbeh.2015.11.018.
8. Коломоец А.А., Кудрявцев Б.М. Методы анализа ЭМГ-сигналов: обнаружение, обработка, классификация и применение. *Colloquium-journal*. 2019;23(47):37-43.
9. Politti F., Casellato C., Kalytczak M.M., Garcia M.B.S., Biasotto-Gonzalez D.A. Characteristics of EMG frequency bands in temporomandibular disorders patients. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2016;31:119-125. DOI:10.1016/j.jelekin.2016.10.006.
10. Hamada T., Kotani H., Kawazoe Y., Yamada S. Effect of occlusal splints on the EMG activity of masseter and temporal muscles in bruxism with clinical symptoms. *Journal of Oral Rehabilitation*. 1982;9:119-123. DOI.org:10.1111/j.1365-2842.1982.tb00541.x.

References

1. Lobko V.A., Baradina I.N., Mankevich S.M. [Combined methods of treatment of chronic pathology of the masticatory muscles]. *Stomatolog*. 2011;2(2):98-102. (In Russ.)
2. Baradina I.N., Rubnikovich S.P., Dokukina T.V., Minzer M.F. [Features of diagnostics of patients with musculo-articular dysfunction of the dentoalveolar system in combination with pathological abrasion of teeth]. *Stomatolog*. 2014;1(12):50-54. (In Russ.)
3. Rubnikovich S.P., Baradina I.N., Denisova Yu.L., Samuylov I.V., Davydov M.V., Kulchitskiy V.A. [Analysis of the functional state of the muscles of the maxillofacial area in dental patients with symptoms bruxism in combination with obstructive sleep apnea syndrome]. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2020;64(3):341-349. (In Russ.)
4. Nishi S.E., Basri R., Alam M. K., Komatsu S., Komori A., Sugita Y., Maeda H. Evaluation of Masticatory Muscles Function in Different Malocclusion Cases Using Surface Electromyography. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2017;26(1):23-28. DOI:10.2485/jhtb.26.23.
5. Okeson J.P. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 6th Edition. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier, 2008:23-25.
6. Karkazis, H.C. EMG activity of the masseter muscle in implant supported overdenture wearers during chewing of hard and soft food. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2002;29(10): 986-991. DOI:10.1046/j.1365-2842.2002.00943.x.
7. Remijn L., Groen B.E., Speyer R., van Limbeek J., Nijhuis-van der Sanden M.W.G. Reproducibility of 3D kinematics and surface electromyography measurements of mastication. *Physiology & Behavior*. 2016;155:112-121. DOI:10.1016/j.physbeh.2015.11.018.
8. Kolomoets A.A., Kudryavtsev B.M. [Methods for analyzing EMG signals: detection, processing, classification and application]. *Colloquium-journal*. 2019;23(47):37-43 (In Russ.)

9. Politti F., Casellato C., Kalytczak M.M., Garcia M.B.S., Biasotto-Gonzalez D.A. Characteristics of EMG frequency bands in temporomandibular disorders patients. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2016;31:119-125. DOI:10.1016/j.jelekin.2016.10.006.
10. Hamada T., Kotani H., Kawazoe Y., Yamada S. Effect of occlusal splints on the EMG activity of masseter and temporal muscles in bruxism with clinical symptoms. *Journal of Oral Rehabilitation*. 1982;9:119-123. DOI.org:10.1111/j.1365-2842.1982.tb00541.x.

Вклад авторов

Самуйлов И.В. проводил съем, обработку и анализ ЭМГ данных.

Сагаймаруф Г.Г. участвовала в обработке ЭМГ данных.

Барадина И.Н., Рубникович С.П., руководители от лица БелМАПО, проводили первичный осмотр пациентов, ставили диагноз, консультировали относительно физио-анатомических особенностей и медицинских результатов.

Давыдов М.В., руководил от лица БГУИР, в том числе проводил консультации насчет алгоритмов, методов анализа и обработки ЭМГ данных.

Authors' contribution

Samuylov I.V. carried out reading, processing and analysis of EMG data.

Sagaimaruf G.G. participated in the processing of EMG data.

Baradina I.N., Rubnikovich S.P., the supervisors on behalf of BelMAPO, carried out an initial examination of patients, made a diagnosis, consulted on the physiological and anatomical features and medical results.

Davydov M.V., supervised on behalf of BSUIR, held consultations on algorithms, methods of analysis and processing of EMG data.

Сведения об авторах

Самуйлов И.В., аспирант кафедры теоритических основ электротехники Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Давыдов М.В., к.т.н., первый проректор, доцент Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Сагаймаруф Г.Г., аспирант кафедры электронной техники и технологии Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Барадина И.Н., к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Рубникович С.П., д.м.н., профессор, ректор Белорусского государственного медицинского университета.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-17-293-88-88;
e-mail: ivsamuil@tut.by
Самуйлов Иван Владимирович

Information about the authors

Samuylov I.V., PhD Student of the Department of Theory Foundations of Electrical Engineering of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Davydov M.V., PhD, First Vice-Rector, Associate Professor of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Sagaimaruf G.G., PhD Student of the Department of Electronic Engineering and Technology of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Baradina I.N., PhD, Associate Professor of the Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Rubnikovich S.P., D.Sci, Professor, Rector of the Belarusian State Medical University.

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus
Minsk, P. Brovka str., 6
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. + 375-17-293-88-88;
e-mail: ivsamuil@tut.by
Samuilov Ivan Vladimirovich



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-62-68>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 621.382.323

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СЕНСОРОВ ТОКСИЧНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ГЕТЕРОСТРУКТУРНОГО ПОЛЕВОГО ТРАНЗИСТОРА

ВОЛЧЁК В.С., СТЕМПИЦКИЙ В.Р.

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)*

Поступила в редакцию 19 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Значительный рост массового производства продукции, в составе которой используются наночастицы, вызывает беспокойство по причине обнаружения их токсичного воздействия на живые организмы. Стандартным методом анализа токсичности веществ, в том числе наноматериалов, является токсикологическое тестирование, которое требует больших затрат материальных и временных ресурсов. Альтернативным подходом считается разработка моделей, которые позволяют прогнозировать влияние наноматериалов на биологические системы. В обоих случаях для детектирования наночастиц требуется эффективный электронный комплекс, состоящий из высокочувствительного сенсора и системы приема, обработки и передачи данных. В настоящее время активно ведутся фундаментальные и прикладные исследования, направленные на применение гетероструктурных полевых транзисторов (транзисторов с высокой подвижностью электронов) в качестве базы таких сенсоров. Цель данной работы – разработка методики компьютерного моделирования сенсоров токсичных наночастиц на базе гетероструктурного полевого транзистора. Объект исследования – приборная структура нитрид-галлиевого транзистора с высокой подвижностью электронов. Предметом исследования являются электрические характеристики транзистора, рассчитанные в статическом режиме. Результаты расчетов показывают, что зависимость между концентрацией наночастиц в исследуемой среде и поверхностной плотностью поляризационного заряда может быть использована в качестве основы методики компьютерного моделирования сенсоров токсичных наночастиц на базе гетероструктурного полевого транзистора. Преимущество предлагаемой методики состоит в использовании коэффициента масштабирования, предназначенного для калибровки плотности поляризационного заряда в соответствии с заданной концентрацией двумерного электронного газа. Полученные результаты могут быть использованы предприятиями электронной промышленности Республики Беларусь при разработке элементной базы сверхвысокочастотной электроники на основе нитрида галлия.

Ключевые слова: наночастица, токсичность, функциональный материал, нитрид галлия, транзистор с высокой подвижностью электронов, гетероструктура, сенсор, моделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках задания 1.2.23 Государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Информатика, космос и безопасность», подпрограмма «Информатика и космические исследования».

Для цитирования. Волчёр В.С., Стемпицкий В.Р. Компьютерное моделирование сенсоров токсичных наночастиц на основе гетероструктурного полевого транзистора. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 62-68.

NUMERICAL SIMULATION OF THE SENSOR FOR TOXIC NANOPARTICLES BASED ON THE HETEROSTRUCTURE FIELD-EFFECT TRANSISTOR

VLADISLAV S. VOLCHECK, VIKTOR R. STEMPIISKY

Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 19 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. A significant rise in the mass production of products that contain nanoparticles is of growing concern due to the detection of their toxic effects on living organisms. The standard method for analyzing the toxicity of substances, including nanomaterials, is toxicological testing, which requires the substantial consumption of time and material resources. An alternative approach is to develop models that predict the effect of nanomaterials on biological systems. In both cases, for the detection of nanoparticles an effective electronic complex consisting of a sensor with high sensitivity and a data reception/processing/transmission system is necessary. In recent times, fundamental and applied research activities aimed at the application of heterostructure field-effect transistors – high electron mobility transistors – as a base for such sensors have been undertaken. The purpose of this work is to develop a technique for modeling a sensor for toxic nanoparticles based on the heterostructure field-effect transistor. The object of the research is a gallium nitride high electron mobility transistor device structure. The subject of the research is the electrical characteristics of the transistor obtained in static mode. The calculation results show that the dependence between the concentration of the toxic nanoparticles in the test medium and the polarization charge surface density could serve as a base for modeling the sensor for toxic nanoparticles based on the heterostructure field-effect transistor. The primary advantage of the proposed technique is the use of the scaling parameter intended directly for calibrating the polarization charge density in accordance with the two-dimensional electron gas concentration. The obtained results can be utilized by the electronics industry of the Republic of Belarus for developing the hardware components of gallium nitride high-frequency electronics.

Keywords: nanoparticle, toxicity, functional material, gallium nitride, high electron mobility transistor, heterostructure, sensor, simulation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Gratitude. This work was performed as a part of the assignment 1.2.23 of the State Research Programs of the Republic of Belarus “Informatics, Space and Safety”, subprogram “Informatics and Space Research”.

For citation. Volcheck V.S., Stempitsky V.R. Numerical simulation of the sensor for toxic nanoparticles based on the heterostructure field-effect transistor. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 62-68.

Введение

В настоящее время активно ведутся фундаментальные и прикладные исследования в области изучения влияния наноразмерных частиц (наночастиц) на живые организмы, а также их токсичности [1, 2]. Это связано со значительным ростом массового производства продукции, в составе которой применяются наноматериалы, в том числе наночастицы.

Традиционным методом анализа токсичности веществ, в том числе наноматериалов, является токсикологическое тестирование, требующее существенных затрат материальных и временных ресурсов [3]. Альтернативным подходом считается разработка моделей, которые позволяют прогнозировать влияние наноматериалов на биологические системы по результатам учета определенного набора признаков [3, 4]. В любом случае для детектирования наночастиц требуется эффективный электронный комплекс, состоящий из высокочувствительного сенсора и системы приема, обработки и передачи данных.

В рамках доступных, в том числе и в Республике Беларусь, технологических процессов сенсоры изготавливаются на основе полевых транзисторов. Роль детектирующей (активной)

области сенсора выполняет затвор, который формируется из функционального материала, активно взаимодействующего с исследуемой средой (наночастицами) и обладающего высокой селективностью к детектируемым частицам. В последние годы активно ведутся исследования, направленные на применение в качестве основы таких сенсоров гетероструктурных полевых транзисторов (транзисторов с высокой подвижностью электронов, ТВПЭ), что объясняется их превосходными эксплуатационными характеристиками [5].

В статье предлагается методика компьютерного моделирования сенсоров токсичных наночастиц, формируемых на базе ТВПЭ, в основе которой лежит применение зависимости поверхностной плотности поляризационного заряда (а, следовательно, также концентрации двумерного электронного газа и тока стока) от концентрации наночастиц в анализируемой среде. Основное преимущество этой методики заключается в задействовании коэффициента масштабирования, предназначенного для калибровки плотности поляризационного заряда в соответствии с заданной концентрацией двумерного электронного газа.

Структура

Объектом исследования является приборная структура ТВПЭ на основе нитрида галлия (GaN), которая схематически показана на рис. 1. Толщины сапфировой подложки, буферного слоя GaN, спейсера на основе нитрида алюминия (AlN) и барьерного слоя $Al_{0,2}Ga_{0,8}N$ равны 20 мкм, 1,5 мкм, 2 нм и 20 нм соответственно. Длина затвора равна 4 мкм. Расстояния затвор-исток и затвор-сток одинаковы (5 мкм). Ширина приборной структуры (W) составляет 100 мкм.

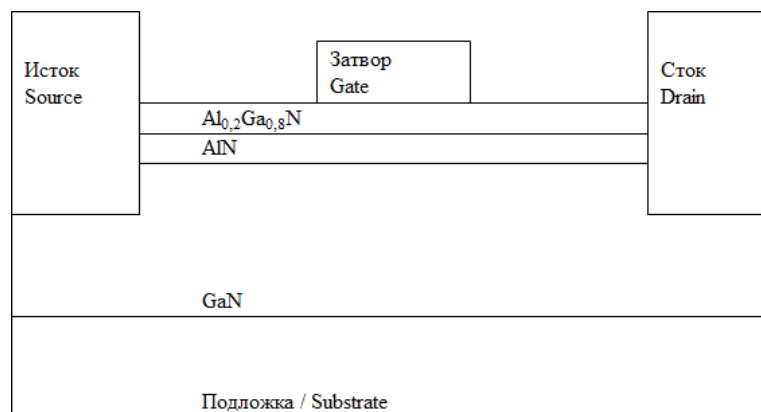


Рис. 1. Приборная структура ТВПЭ на основе GaN
Fig. 1. Device structure of the GaN-based high electron mobility transistor

Функциональный материал затвора подбирается в соответствии с типом токсичных наночастиц, который прибор должен обнаруживать [6]. Например, затвор на основе золота с тиогликолевой кислотой используется в сенсорах ионизированных наночастиц ртути и меди [7].

Методика моделирования

Моделирование поляризационных эффектов, возникающих в приборах на основе GaN, имеет критический характер. При расчете поляризации пространственная плотность заряда в уравнении Пуассона, которое решается в узлах вычислительной сетки, находящихся на гетероинтерфейсе (границе между материалами гетероперехода), изменяется на величину заряда, индуцированного поляризациями.

В двойной гетероструктуре AlGa_{0,2}N/AlN/GaN суммарная спонтанная поляризация определяется как разность соответствующих величин двух смежных материалов:

$$P_{sp}^{AlGaN/AlN} = P_{sp}^{AlN} - P_{sp}^{AlGaN}, \quad (1)$$

$$P_{sp}^{AlN/GaN} = P_{sp}^{GaN} - P_{sp}^{AlN}. \quad (2)$$

Пьезоэлектрическая поляризация равняется

$$P_{pe}^{AlN/GaN} = 2 \left(\frac{a^{GaN} - a^{AlN}}{a^{AlN}} \right) \left(e_{31}^{AlN} - e_{33}^{AlN} \frac{c_{13}^{AlN}}{c_{33}^{AlN}} \right), \quad (3)$$

где a – постоянная решетки, e_{31} и e_{33} – пьезоэлектрические постоянные, c_{13} и c_{33} – постоянные упругости.

Необходимо отметить, что относительно толстый слой GaN считается ненапряженным, и пьезоэлектрическую составляющую для него можно не учитывать.

Наконец, суммарная поляризация определяется как разность между спонтанной и пьезоэлектрической составляющими:

$$P_{tot} = \sigma (P_{sp} - P_{pe}), \quad (4)$$

где σ – коэффициент масштабирования поляризационного заряда.

Значения параметров модели, использующейся при моделировании поляризации в гетероструктурах на основе системы материалов AlN/GaN, приведены в работе [8].

На поверхности барьерного слоя AlGaIn ТВПЭ присутствуют положительные заряды, индуцированные двумерным электронным газом. Даже небольшие изменения в исследуемой среде, в которой располагается транзистор, оказывают воздействие на поверхностный заряд и, как следствие, на концентрацию двумерного электронного газа, которая определяется как

$$n = \frac{\varepsilon}{qd} (V_{GS} - V_{th} - V_x), \quad (5)$$

где ε – диэлектрическая проницаемость AlGaIn, q – элементарный заряд, d – расстояние между затвором и двумерным электронным газом, V_{GS} – напряжение затвор-исток, V_{th} – пороговое напряжение и V_x – потенциал вдоль канала.

Ток стока рассчитывается следующим образом:

$$I = \frac{\varepsilon \mu W}{2ld} [2(V_{GS} - V_{th})V_{DS} - V_{DS}^2], \quad (6)$$

где μ – подвижность электронов, l – расстояние между истоком и стоком и V_{DS} – напряжение сток-исток.

Уравнение (6) устанавливает связь между током стока и напряжением затвор-исток, которая зависит от характеристик двумерного электронного газа [9].

Результаты моделирования

Приборное моделирование проводилось при следующих условиях:

1. Концентрация донорной примеси в барьерном слое составляет 10^{15} см^{-3} .
2. В буферный слой внедрены акцепторные уровни глубокого залегания с энергией 0,7 эВ ниже дна зоны проводимости, играющие роль ловушечных состояний [10]. Распределение концентрации этих уровней от спейсера до подложки описывается функцией Гаусса с максимальной концентрацией $5 \cdot 10^{18} \text{ см}^{-3}$, располагающейся на расстоянии 0,3 мкм от подложки, и характеристической длиной 0,481 мкм.

3. Поверхностные ловушечные состояния не учитываются.

На рис. 2 представлены сток-затворные характеристики и зависимости передаточной проводимости (крутизны) от напряжения затвор-исток ($V_{зи}$) ТВПЭ, используемого в качестве сенсора токсичных наночастиц, при различных значениях параметра σ . Напряжение сток-исток ($V_{си}$) равно 0,1 В.

При уменьшении параметра σ со значения 0,9 до значения 0,7 поверхностная плотность поляризационного заряда в области канала снижается на 22,218 % со значения $9,731 \cdot 10^{-6} \text{ Кл/см}^2$ до значения $7,569 \cdot 10^{-6} \text{ Кл/см}^2$. Результатом уменьшения плотности заряда является смещение порогового напряжения и максимального значения крутизны

в положительном направлении. Так, смещение порогового напряжения равно 1,388 В, что составляет 26,090 % от исходного значения $-5,320$ В. При $\sigma = 0,9$ максимальное значение крутизны (0,797 мСм) соответствует напряжению затвор-исток $-4,8$ В, в случае же $\sigma = 0,7$ пиковое значение крутизны (0,747 мСм) наблюдается при напряжении затвор-исток $-3,6$ В.

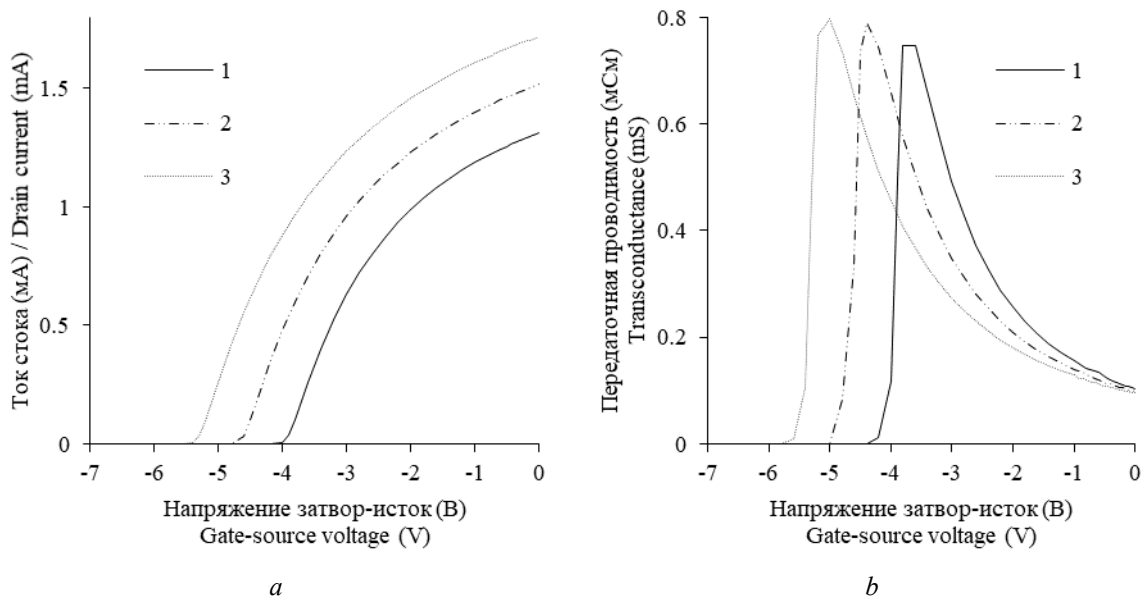


Рис. 2. Входные характеристики ($V_{DS} = 0,1$ В) при $\sigma = 0,7$ (1); $0,8$ (2) и $0,9$ (3): *a* – сток-затворные характеристики; *b* – зависимости передаточной проводимости от напряжения затвор-исток
Fig. 2. Input characteristics ($V_{DS} = 0.1$ V) at $\sigma = 0.7$ (1); 0.8 (2) and 0.9 (3): *a* – drain current vs. gate-source voltage; *b* – transconductance vs. gate-source voltage

На рис. 3 показаны сток-стоковые характеристики ($V_{GS} = -3$ В) при тех же значениях параметра σ .

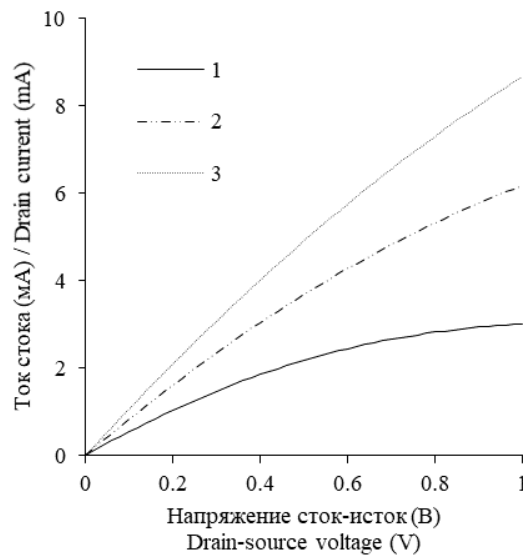


Рис. 3. Сток-стоковые характеристики ($V_{GS} = -3$ В) при $\sigma = 0,7$ (1); $0,8$ (2) и $0,9$ (3)
Fig. 3. Drain current vs. drain-source voltage characteristics ($V_{GS} = -3$ V) at $\sigma = 0.7$ (1); 0.8 (2) and 0.9 (3)

При снижении поверхностной плотности поляризационного заряда путем изменения параметра σ концентрация электронов в области канала уменьшается на 85,683% со значения $4,6 \cdot 10^{11} \text{ см}^{-2}$ до значения $6,6 \cdot 10^{10} \text{ см}^{-2}$. В результате уменьшение тока стока, рассчитанное при напряжениях затвор-исток и сток-сток -3 и 15 В соответственно, составляет 5,658 мА, что равно 65,300 % от значения 8,664 мА, полученного при $\sigma = 0,9$. Сопоставление значений тока

стока ТВПЭ, измеренных в отсутствие и в присутствии целевых наночастиц, концентрация которых заранее известна, позволяет получить зависимость между этими величинами.

Заключение

Предложена методика моделирования сенсоров токсичных наночастиц, формируемых на базе ТВПЭ, в основе которой лежит применение зависимости поверхностной плотности поляризационного заряда от концентрации наночастиц в анализируемой среде. Преимущество этой методики состоит в использовании коэффициента масштабирования, предназначенного для калибровки величины поляризационного заряда в соответствии с данной концентрацией двумерного электронного газа. Полученные результаты могут быть полезны при разработке элементной базы высокочастотной электроники предприятиями электронной промышленности Республики Беларусь.

Список литературы / References

1. Sengul A.B., Asmatulu E. Toxicity of Metal and Metal Oxide Nanoparticles: A Review. *Environmental Chemistry Letters*. 2020;18:1659-1683. DOI: 10.1007/s10311-020-01033-6.
2. Lekamge S., Miranda A.F., Abraham A., Li V., Shukla R., Bansal V., Nuggeoda D. The Toxicity of Silver Nanoparticles (AgNPs) to Three Freshwater Invertebrates with Different Life Strategies: Hydra Vulgaris, Daphnia Carinata, and Paratya Australiensis. *Frontiers in Environmental Science*. 2018;6(152):1-13. DOI: 10.3389/fenvs.2018.00152.
3. Burello E., Worth A. Predicting Toxicity of Nanoparticles. *Nature Nanotechnology*. 2011;6:138-139. DOI: 10.1038/nnano.2011.27.
4. Puzyn T., Rasulev B., Gajewicz A., Hu X., Dasari T.P., Michalkova A., Hwang H.-M., Toropov A., Leszczynska D., Leszczynski J. Using Nano-QSAR to Predict the Cytotoxicity of Metal Oxide Nanoparticles. *Nature Nanotechnology*. 2011;6:175-178. DOI: 10.1038/nnano.2011.10.
5. Makowski M.S., Kim S., Gaillard M., Janes D., Manfra M.J., Bryan I., Sitar Z., Arellano C., Xie J., Collazo R., Ivanisevic A. Physisorption of Functionalized Gold Nanoparticles on AlGaIn/GaN High Electron Mobility Transistors for Sensing Applications. *Applied Physics Letters*. 2013;074102. DOI: 10.1063/1.4791788.
6. Abdel-Karim R., Reda Y., Abdel-Fattah A. Review—Nanostructured Materials-Based Nanosensors. *Journal of The Electrochemical Society*. 2020;167:037554. DOI: 10.1149/1945-7111/ab67aa.
7. Wang H.T., Kang B.S., Chancellor T.F., Lele T.P., Tseng Y., Ren F., Pearton S.J., Dabiran A., Osinsky A., Chow P.P. Selective Detection of Hg(II) Ions from Cu(II) and Pb(II) Using AlGaIn/GaN High Electron Mobility Transistors. *Electrochemical and Solid-State Letters*. 2007;10(11):J150-J153. DOI: 10.1149/1.2778997.
8. Vurgaftman I., Meyer J.R., Ram-Mohan L.R. Band Parameters for III-V Compound Semiconductors and Their Alloys. *Journal of Applied Physics*. 2001;89(11):5815-5875. DOI: 10.1063/1.1368156.
9. Guo Y., Wang X., Miao B., Li Y., Yao W., Xie Y., Li J., Wu D., Pei R. An AuNPs-Functionalized AlGaIn/GaN High Electron Mobility Transistor Sensor for Ultra-sensitive Detection of TNT. *RSC Advances*. 2015;5(120):98724-98729. DOI: 10.1039/C5RA16704C.
10. Dao Dinh Ha, Trung Tran Tuan, Volcheck V., Stempitsky V. Iron-Induced Acceptor Centers in the Gallium Nitride High Electron Mobility Transistor: Thermal Simulation and Analysis. *2019 International Conference on Advanced Technologies for Communications (ATC)*. 2019:308-312. DOI: 10.1109/ATC.2019.8924506.

Вклад авторов

Волчѣк В.С. определил составные элементы конструкции ТВПЭ, применяемого в качестве основы сенсора токсичных наночастиц; осуществил выбор и настройку методов и моделей, используемых при моделировании; выполнил серию расчетов электрических характеристик.

Стемпицкий В.Р. выполнил анализ современного состояния проблемы по теме работы, сформулировал цель и задачи исследований.

Authors' contribution

Volcheck V.S. has chosen the components of the GaN high electron mobility transistor that is used as a sensor for toxic nanoparticles; has defined and adjusted the methods and models used in the simulation; has calculated the electrical characteristics.

Stempitsky V.R. has analyzed the current state of the problem and formulated the goals and objectives of the work.

Сведения об авторах

Волчэк В.С., младший научный сотрудник НИЛ 4.4 «Компьютерное проектирование микро- и нанoeлектронных систем» НИЧ Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Стемпичский В.Р., к.т.н., доцент, заместитель начальника НИЧ Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-17-293-84-09;
e-mail: vlad.volchek@bsuir.by
Волчэк Владислав Сергеевич

Information about the authors

Volcheck V.S., Research Assistant of the R&D Laboratory 4.4 "Computer-Aided Design of Micro- and Nanoelectronic Systems" of R&D Department of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Stempitsky V.R., PhD, Associate Professor, Deputy Head of Research and Development Department of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, P. Brovka str., 6,
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. + 375-17-293-84-09;
e-mail: vlad.volchek@bsuir.by
Volcheck Vladislav Sergeevich



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-69-76>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 621.315.56; 661.669; 539.216.1:546.682; 546.86

ВОЗДЕЙСТВИЕ УЛЬТРАЗВУКА НА НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА В КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ НАНОКОМПЗИТОВ НА ОСНОВЕ ОКСИДОВ МЕДИ, ЖЕЛЕЗА, ЦИНКА И ГРАФЕНА

МИХНОВЕЦ Л.А., ТКАЧ А.Н., ФЕДОСЕНКО В.С., РАДЮК Д.В.

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)*

Поступила в редакцию 20 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Целью работы является формирование нанокompозитов на основе оксидированного графена и оксидов металлов (медь-железо, цинк и железо) посредством взаимодействия с ультразвуком (20 кГц) и исследование их электромагнитных свойств с помощью методов сканирующей электронной микроскопии, спектроскопии комбинационного рассеяния света, поглощения электромагнитного излучения и флуоресценции. Результатом работы является разработка одношагового метода ультразвука для формирования функциональных нанокompозитов Cu/Fe-, ZnO- и Fe₃O₄-поливиниловый спирт и метода ультразвукового конъюгирования исходных лекарственных соединений, таких как кеторолак и ацетилсалициловая кислота, с данными нанокompозитами. Установлено, что сформированные лекарственные нанокompозиты Cu/Fe-графен-кеторолак, ZnO-графен-ацетилсалициловая кислота и Fe₃O₄-кеторолак приобретают оптические и суперпарамагнитные свойства наночастиц с улучшенными электромагнитными характеристиками благодаря ультразвуковой конъюгации. Выявлено, что нанокompозиты Cu/Fe-графен-кеторолак имеют сферическую форму и размер, не превышающий 100 нм, на поверхности послойной структуры оксидированного графена. Сформированные нанокompозиты Cu/Fe-графен-кеторолак приобретают улучшенные оптоэлектронные свойства благодаря наличию атомов меди и железа в матрице графена. Показано, что нанокompозиты ZnO-графен-ацетилсалициловая кислота приобретают улучшенные свойства флуоресценции преимущественно за счет электромагнитного взаимодействия с фазой оксида цинка, сформированной на поверхности графена. Доказано, что конъюгирование кеторолака с магнетитом увеличивает электронную плотность нанокompозита Fe₃O₄-кеторолак, который приобретает суперпарамагнитные свойства, а его покрытие поливиниловым спиртом может улучшить биосовместимость. В целом сформированные нанокompозиты представляют большой интерес в области медицинской электроники и наномедицины в качестве функциональных материалов с улучшенными электромагнитными свойствами, контролируемые на молекулярном и атомном уровне. Данные нанокompозиты могут найти применение как в качестве материалов, так и компонентов в электронных устройствах для диагностики и лечения воспалительных заболеваний. Для промышленной области особый интерес представляет одношаговый экологически чистый метод ультразвука, применение которого можно расширить разнообразным спектром неорганических и органических материалов и лекарственных веществ.

Ключевые слова: графен, нанокompозит, оксид меди, оксид цинка, магнетит, нестероидные противовоспалительные лекарства, ультразвук.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа проводится в рамках гранта № 16-3041 57 031.00 Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Государственной программы научных исследований «Фотоника, опто- и микро-электроника» 3.3.01, грантов № R-YPQZ-53145 и 57111R-dDMu-57100 программы MOST Беларусь-EU посредством, а также гранта № 20192043 CERIC-ERIC (EU).

Для цитирования. Михновец Л.А., Ткач А.Н., Федосенко В.С., Радюк Д.В. Воздействие ультразвука на нестероидные противовоспалительные лекарства в комплексных соединениях нанокomпозитов на основе оксидов меди, железа, цинка и графена. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 69-76.

EFFECT OF ULTRASOUND ON NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS COMPLEXED WITH COPPER, IRON, ZINC AND GRAPHENE OXIDES

LUBOV A. MIKHNAVETS, ANASTASIA N. TKACH, ULADZIMIR S. FIADOSENKA,
DARYA V. RADZIUK

Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 20 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. This work aims at the formation of nanocomposites based on graphene and metal oxides (copper-iron, zinc and iron) through ultrasonic interaction (20 kHz) and investigation of their electromagnetic properties by scanning electron microscopy, Raman and absorption spectroscopy, and fluorescence methods. The output of this work implies the development of a single-step ultrasound method to form functional Cu/Fe-, ZnO- and Fe₃O₄-polyvinyl alcohol nanocomposites, and the ultrasonic conjugation of these nanocomposites with pristine drugs, such as ketorolac and acetylsalicylic acid. We established that formed Cu/Fe-graphene-ketorolac, ZnO-graphene-acetylsalicylic acid and Fe₃O₄-ketorolac obtain optical and superparamagnetic properties of nanoparticles with improved electromagnetic characteristics due to ultrasonic conjugation. Cu/Fe-graphene-ketorolac nanocomposites are revealed to have a spherical shape (< 100 nm) and acquire improved optoelectronic properties due to copper and iron atoms in the matrix of graphene. It is demonstrated that ZnO-graphene-acetylsalicylic acid nanocomposites obtain properties of fluorescence mainly for electromagnetic interaction with the ZnO phase formed on the surface of graphene. Ultrasonic conjugation of ketorolac with magnetite proved to increase the electron density of Fe₃O₄-ketorolac that obtains superparamagnetic properties, and its biocompatibility can be improved when coated with polyvinyl alcohol. In general, formed nanocomposites are of great interest in medical electronics and nanomedicine as functional materials with electromagnetic properties being controlled at the molecular and atomic levels. Such nanocomposites can also find application as components in electronic devices for diagnosis and treatment of serious inflammatory disorders. Industries will find the single-step ultrasound method of special interest because it is eco-friendly and can be scaled up by a versatile spectrum of inorganic and organic materials and drugs.

Keywords: graphene, nanocomposite, copper oxide, zinc oxide, magnetite, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ultrasound.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Gratitude. This work is supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research grant № 16-3041 57 031.00 and «Photonics, opto-and micro-electronics» task 3.3.01, MOST Belarus-EU financial program through grants No. R-YPQZ-53145 and 57111R-dDMu-57100, and CERIC-ERIC grant No. 20192043.

For citation. Mikhnavecs L.A., Tkach A.N., Fiadosenka U.S., Radziuk D.V. Effect of ultrasound on nonsteroidal anti-inflammatory drugs complexed with copper, iron, zinc and graphene oxides. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 2020; 18(8): 69-76.

Введение

Нестероидные противовоспалительные фармакологические вещества (НСПВВ) находят широкое применение во всем мире для лечения воспалительных заболеваний [1]. Металлы применяются в медицине на протяжении многих лет, и лекарства на их основе успешно прошли клинические испытания и в настоящее время одобрены министерствами здравоохранения многих стран [2]. Среди НСПВВ наиболее известными являются кеторолак трометамин (кеторолак) [3] и ацетилсалициловая кислота (аспирин) [4]. Несмотря на то, что применение кеторолака не вызывает привыкания, тошноту и побочные эффекты в органах дыхательной системы, данное лекарство, как и ацетилсалициловая кислота, агрессивно воздействует на желудочно-кишечный тракт при продолжительном применении. Установлено, что степень абсорбции ацетилсалициловой кислоты можно контролировать посредством ее электронно-молекулярной структуры в кислотной-щелочной среде. В настоящее время фармацевтические свойства НСПВВ определены не в полной мере, поэтому большой интерес представляют новые подходы, позволяющие глубже понять их свойства на молекулярном и атомном уровне.

Наномедицина предоставляет методы с целью улучшения фармацевтических свойств лекарств, оперируя объектами на наномасштабе [5]. К основным преимуществам таких нанобъектов относят большую площадь их удельной поверхности и маленький размер, сравнимый со многими биологическими молекулами и клеточными отсеками. Одним из таких нанобъектов является графен, который применяется в процессах абсорбции, переноса и целенаправленной доставки лекарства благодаря его большой площади эффективной поверхности и наличию кислородсодержащих функциональных групп [6]. Преимуществом графена является его способность циркулировать внутри организма относительно длительное время, сохраняя свойство биосовместимости. Параметрами, определяющими токсичность и активность в иницировании воспалительных процессов, являются размер, морфология, состав поверхности и коллоидная устойчивость. Графен подвергается естественному процессу биораспада при взаимодействии с пероксидазой, что указывает на его потенциальное применение в фармакологии.

Среди множества методов, применяемых в наномедицине, ультразвук привлек особое внимание как эффективное средство не только для диагностики, но и для изготовления новых функциональных материалов с улучшенными свойствами [7]. В жидкости ультразвук приводит к возникновению акустической кавитации и, как следствие, сонохимии. Установлено, что сонохимия может успешно применяться в процессе синтеза графена и его модифицировании с помощью медно-железных наноконструкций [8], наночастиц Fe_3O_4 [9] и CuO [10] посредством комплексообразования с кеторолаком, аспирином или диклофенаком в водной среде. В связи с этим в данной работе представлено, как с помощью ультразвука можно улучшить электромагнитные свойства кеторолака и ацетилсалициловой кислоты посредством их комплексообразования с наночастицами Cu/Fe -, ZnO - и Fe_3O_4 в водной фазе. Целью данной работы является разработка одношагового ультразвукового метода для формирования лекарственных наноконструкций Cu/Fe -графен-кеторолак, ZnO -графен-ацетилсалициловая кислота и Fe_3O_4 -кеторолак в матрице поливинилового спирта с улучшенными оптоэлектронными и электромагнитными свойствами в отличие от их исходных фармакологических веществ.

Методика проведения эксперимента

Для достижения поставленной цели работы синтезировали наночастицы: графен, Cu/Fe -графен, ZnO -графен и Fe_3O_4 с помощью ультразвука (20 кГц) в водной фазе. Для синтеза оксидированного графена использовали графит (9,3–47,2 мкм, элементный состав: C (94,96 ± 2,00 at.%), O (4,03 ± 0,80 at.%), Ti (0,11 ± 0,01 at.%), Ca (1,07 ± 0,10 at.%), Mn (0,02 ± 0,01 at.%)) по методу [11], применяя ультразвуковой диспергатор N.4-20 (Cavitation Inc.), предварительно выполнив калибровку прибора. Наноконструкции Cu/Fe -графена и Fe_3O_4 были сформированы в результате разработки методов сонохимического синтеза [8, 9]. Для формирования наночастиц ZnO -графена применили водный раствор, содержащий 0,05 M $ZnSO_4$ и 0,125 M $NaOH$ в сосуде с объемом 60 мл, который подвергли тепловой

обработке при температуре 90 °С при непрерывном механическом перемешивании в течение 30 мин. Затем к водному раствору добавили 2 мл коллоидного раствора графена и подвергли его ультразвуковой обработке в течение 15 мин на открытом воздухе. После охлаждения данного раствора до комнатной температуры осадок образовали с помощью центрифугирования при 6,7 г с последующей очисткой в дистиллированной воде (рН 5,5). Сухой порошок продукта получили после обработки при температуре порядка 100 °С.

Для ультразвуковой конъюгации использовали молярное отношение 1:1 лекарств и сформированных наночастиц в водном растворе при интенсивности ультразвука 18 Вт/см² в течение 3 мин на открытом воздухе в ледяной ванне. Конечный продукт был многократно очищен с помощью центрифугирования (6,7 г) в дистиллированной воде с изопропиловым спиртом, и его порошок получили после тепловой обработки при температуре не выше 100 °С.

Результаты и их обсуждение

Наноккомпозит Cu/Fe-графен-кеторолак. Морфология наночастиц Cu/Fe-графена, синтезированных с помощью ультразвука, показана на рис. 1, *a*. Элементный и фазовый состав данных наночастиц был детально исследован авторами ранее [8]. Как видно, большинство наночастиц имеют сферическую форму и размер, не превышающий 100 нм, на поверхности послойной структуры графена. Спектры комбинационного рассеяния (КР) света исходного кеторолака и сформированного наноккомпозита показаны на рис. 1, *b*. Выявлено, что КР спектр лекарственного наноккомпозита включает в себя как линии от кеторолака [8, 9], так и от окисидированного графена, характеристические полосы D (1360 см⁻¹) и G (1598 см⁻¹), что подтверждает формирование наноккомпозита Cu/Fe-графен-кеторолак, применяя одношаговый метод ультразвука.

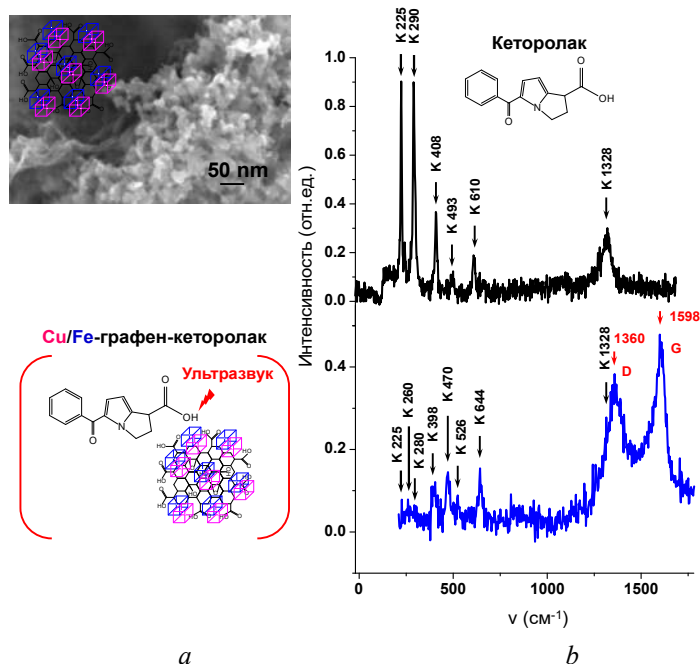


Рис. 1. Свойства кеторолака, модифицированного наночастицами Cu/Fe-графена посредством ультразвука (20 кГц), и его КР спектр в сравнении с исходным лекарством: *a* – снимок сканирующего электронного микроскопа наночастиц Cu/Fe-графена (вставка иллюстрирует схему структуры наночастиц); *b* – спектры КР света ($\lambda_{\text{возб}} = 633$ нм) исходного кеторолака и сформированного наноккомпозита (вставка иллюстрирует схему ультразвуковой конъюгации кеторолака с наночастицами Cu/Fe-графена).

Волновое число ν указано на оси абсцисс в см⁻¹

Fig. 1. Properties of ketorolac being modified with preformed Cu/Fe-graphene nanoparticles in the use of ultrasound (20 kHz), and its Raman spectrum in respect to pristine ketorolac: *a* – representative SEM image of ultrasonically preformed Cu/Fe-graphene nanoparticles (the inset shows the chemical structure of these nanoparticles); *b* – Raman spectra ($\lambda_{\text{exc}} = 633$ nm) of pristine ketorolac and formed nanocomposites (the inset shows the scheme of ultrasonic conjugation of free ketorolac with Cu/Fe-graphene). The wavenumber ν is plotted on the abscissa in cm⁻¹

Наноккомпозит ZnO-графен-ацетилсалициловая кислота. Спектры поглощения водного раствора ацетилсалициловой кислоты (4,21 wt%) и его флуоресценции показаны на рис. 2, а. Как видно, спектр поглощения проявляет два абсорбционных пика – на ~242 и ~278 нм, что указывает на образование салициловой и ацетилсалициловой кислоты с С1 точечной группой симметрии [12]. Сильный пик флуоресценции на ~408 нм при возбуждении на длине волны $\lambda_{\text{возб}} = 315$ нм вызван образованием метил салицилата при pH 9,0 [13].

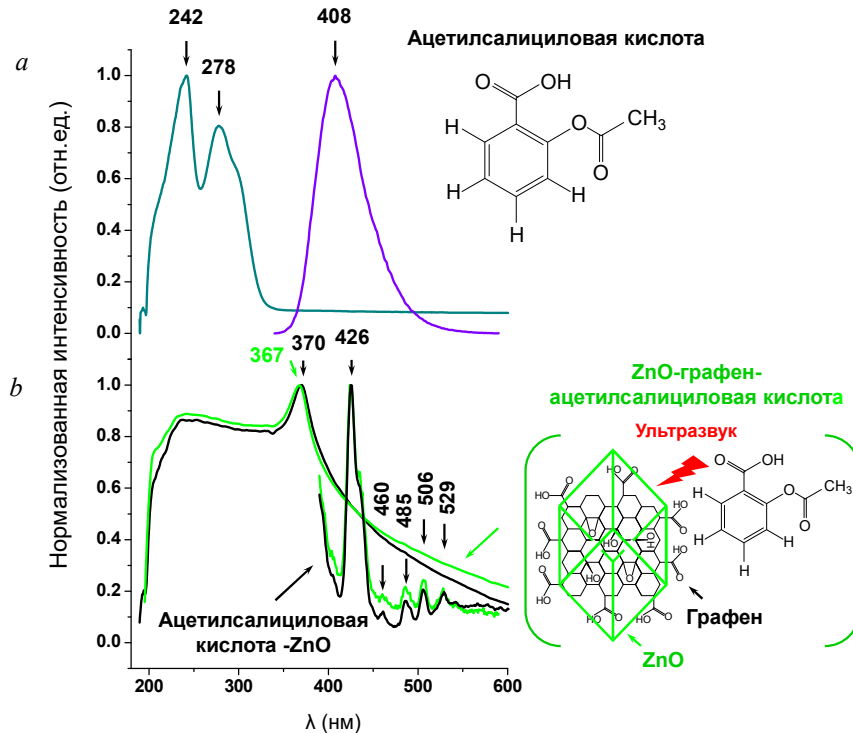


Рис. 2. Оптические свойства ацетилсалициловой кислоты, модифицированной с помощью наночастиц ZnO-графена посредством ультразвука (20 кГц), в сравнении с исходным лекарственным веществом: *a* – спектры поглощения и флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 315$ нм) водного раствора ацетилсалициловой кислоты (вставка иллюстрирует схему структуры исследуемой кислоты); *b* – спектры поглощения и флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 315$ нм) наноккомпозита ZnO-графен-ацетилсалициловая кислота в сравнении с наноккомпозитом ZnO-ацетилсалициловая кислота (вставка иллюстрирует схему ультразвуковой конъюгации исследуемой кислоты с наночастицами ZnO-графен)

Fig. 2. Optical properties of acetylsalicylic acid being modified with preformed ZnO-graphene nanoparticles in the use of ultrasound (20 kHz) in respect to pristine acetylsalicylic acid: *a* – UV-Visible absorption and fluorescence ($\lambda_{\text{exc}} = 315$ nm) spectra of aqueous solution of acetylsalicylic acid (the inset illustrates the chemical structure of this acid); *b* – UV-Visible absorption and fluorescence ($\lambda_{\text{exc}} = 315$ nm) spectra of ZnO-acetylsalicylic acid and ZnO-graphene-acetylsalicylic acid nanocomposites in aqueous solution (the inset illustrates the scheme of ultrasonic conjugation of preformed ZnO-graphene with pristine acetylsalicylic acid)

Спектры поглощения наноккомпозитов ZnO-графен-ацетилсалициловая кислота и ZnO-ацетилсалициловая кислота показаны на рис. 2, *b*. Обнаружено, что оба спектра поглощения очень похожи как по форме линии, так и по наличию пика, который появляется на ~367 нм для наноккомпозита с ZnO-графен и сдвигается в длинноволновую область спектра на ~370 нм для наноккомпозита с ZnO. Широкая полоса поглощения в области ~230–290 нм с относительно высокой оптической плотностью на обоих спектрах указывает на комплексообразование ацетилсалициловой и, возможно, салициловой кислоты со структурой наночастиц. Как выявлено, конъюгирование кислоты с ZnO-графеном может вызвать сдвиг пика поглощения на ~367 нм в отличие от характеристической полосы поглощения наночастиц ZnO (~370 нм). Спектры флуоресценции наноккомпозитов показаны на рис. 2, *b*. Обнаружено, что оба наноккомпозита проявляют одинаковое количество пиков излучения без видимого спектрального сдвига, что может быть обусловлено доминантным вкладом ZnO на поверхности графена.

Наноккомпозит Fe_3O_4 -кеторолак в матрице поливинилового спирта. Инфракрасные спектры поглощения суперпарамагнитного наноккомпозита Fe_3O_4 -кеторолак показаны на рис. 3, а в сравнении со спектрами наночастиц магнетита (рис. 3, б) и исходного лекарства (рис. 3, с).

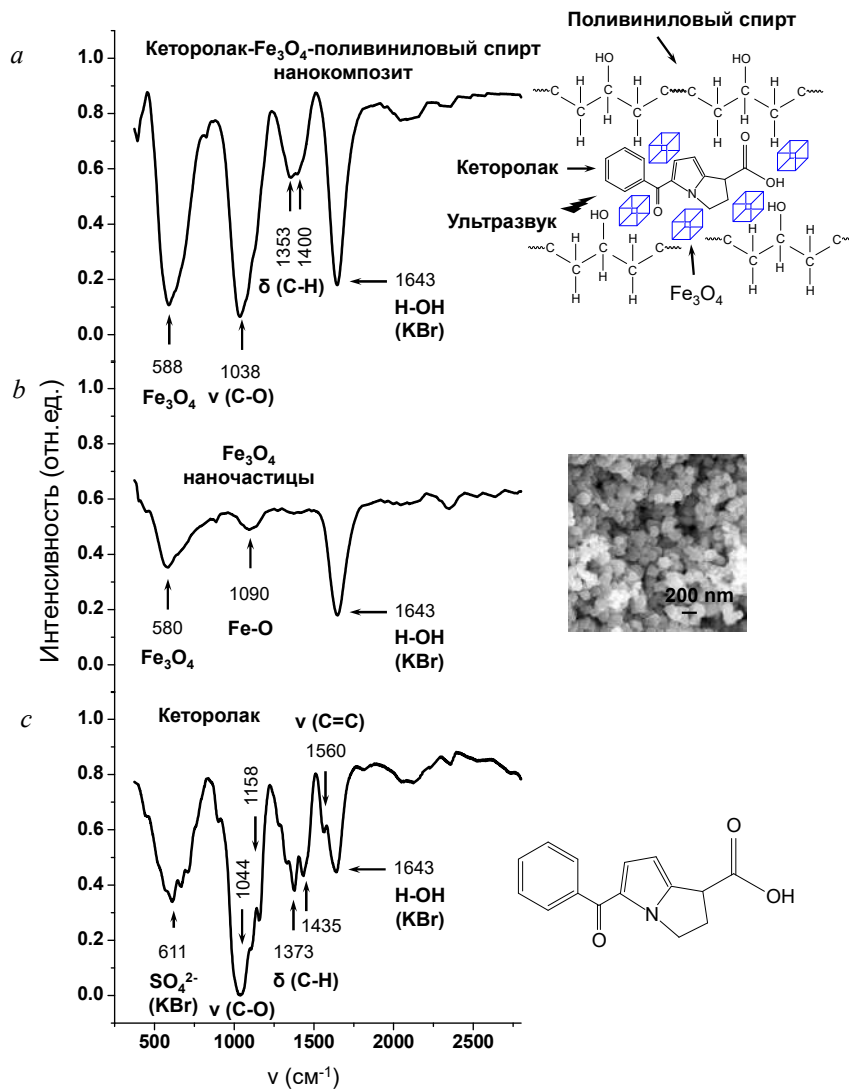


Рис. 3. Свойства кеторолака, модифицированного с помощью суперпарамагнитных наночастиц Fe_3O_4 посредством ультразвука (20 кГц), в сравнении с исходным лекарственным веществом и наночастицами магнетита: *a* – инфракрасный спектр поглощения наноккомпозита Fe_3O_4 -кеторолак в матрице поливинилового спирта (вставка иллюстрирует структуру сформированного наноккомпозита); *b* – инфракрасный спектр поглощения наночастиц магнетита, синтезированного с помощью ультразвука (вставка показывает представительный снимок сканирующего электронного микроскопа сформированных суперпарамагнитных наночастиц); *c* – инфракрасный спектр поглощения исходного кеторолака (вставка иллюстрирует химическую структуру лекарства). Порошок KBr использовался в качестве матрицы для записи спектров на приборе. Волновое число ν указано на оси абсцисс в cm^{-1}

Fig. 3. Optical properties of ketorolac being ultrasonically modified (20 kHz) with preformed superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles in the matrix of polyvinyl alcohol in respect to magnetite nanoparticles and pristine ketorolac: *a* – infrared absorption spectra of Fe_3O_4 -ketorolac- nanocomposites in the matrix of polyvinyl alcohol (inset illustrated the scheme of ultrasonic conjugation of free ketorolac with preformed Fe_3O_4 nanoparticles in the matrix of polyvinyl alcohol); *b* – infrared absorption spectra of preformed magnetite nanoparticles (inset shows the representative SEM image of these nanoparticles); *c* – infrared absorption spectra of pristine ketorolac (inset demonstrates the chemical structure of this drug). All infrared absorption spectra were recorded in the use of KBr powder compressed into a solid pellet. The wavenumber ν is plotted on the abscissa in cm^{-1}

Как видно, инфракрасный спектр поглощения наноккомпозита выявляет характеристические пики магнетита на $\sim 588\text{ см}^{-1}$, $\nu(C-O)$ кеторолака и поливинилового спирта

на $\sim 1038 \text{ см}^{-1}$ и $\delta(\text{C-H})$ кеторолака в матрице поливинилового спирта [14]. Для сравнения, наночастицы магнетита проявляют характеристические пики поглощения на $\sim 580 \text{ см}^{-1}$ (от Fe_3O_4) и на $\sim 1090 \text{ см}^{-1}$ (от Fe-O). В отличие от нанокompозита инфракрасный спектр поглощения исходного кеторолака выявляет также колебания $\nu(\text{C=C})$ ароматического кольца кеторолака, что указывает на то, что в нанокompозите поливиниловый спирт покрывает поверхность кеторолака таким образом, что вклад кольца становится незначительным. В связи с этим можно предположить, что биосовместимость нанокompозита улучшается и его конъюгирование с Fe_3O_4 усиливает электронную плотность нанокompозита.

Таким образом, было показано, что исходные НСПВВ: кеторолак и ацетилсалициловая кислота приобретают усиленные оптоэлектронные свойства в результате ультразвуковой конъюгации с наночастицами Cu/Fe- , ZnO- и $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-graphene}$ и, как следствие, образуют новые потенциальные лекарственные нанокompозиты с улучшенными электромагнитными характеристиками.

Заключение

Представлен экологически чистый одношаговый ультразвуковой метод (20 кГц) модифицирования исходных нестероидных противовоспалительных фармакологических лекарств: кеторолак и ацетилсалициловая кислота посредством конъюгирования с наночастицами: медно-железные, оксид цинка и магнетита в матрице графена. Установлено, что ультразвук приводит к комплексообразованию исследуемых лекарств с преформенными наночастицами в водной фазе. Как следствие, сформированные лекарственные нанокompозиты приобретают усиленные оптоэлектронные свойства с улучшенными электромагнитными характеристиками, что позволит их применять в качестве потенциальных лекарств или компонент электронных устройств для более эффективной диагностики и лечения серьезных воспалительных заболеваний, таких как гастрит, ревматизм, диабет и онкология (молочной железы, легких и органов пищеварительного тракта).

Список литературы / References

1. Bjarnason I., Scarpignato, C., Holmgren, E., Olszewski, M., Rainsford, K. D., Lanas, A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154:500-514. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
2. Banti C.N., Hadjikakou S.K. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Metal Complexes and Their Effect at the Cellular Level. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2016; 2016: 3048-3071. DOI: 10.1002/ejic.201501480.
3. Marzuillo P., Calligaris L., Amoroso S., Barbi E. Narrative Review Shows that the Short-term Use of Ketorolac is Safe and Effective in the Management of Moderate-to-severe Pain in Children. *Acta Paediatrica*. 2018;107(4):560-567. DOI: 10.1111/apa.14189.
4. Chen, W.Y., Holmes, M.D. Role of Aspirin in Breast Cancer Survival. *Curr. Oncol. Rep.* 2017;19:48. DOI: 10.1007/s11912-017-0605-6.
5. Pelaz B., Alexiou C., Alvarez-Puebla R.A., Alves F., Andrews A. M., et. al. Diverse Applications of Nanomedicine. *ACS Nano*. 2017;11, 3:2313-2381. DOI: 10.1021/acsnano.6b06040.
6. Reina G., Gonzalez-Dominguez J.M., Criado A., Vazquez E., Bianco A., Prato M. Promises, Facts and Challenges for Graphene in Biomedical Applications. *Chem. Soc. Rev.* 2017;46:4400-4416. DOI: 10.1039/C7CS00363C.
7. Suslick K.S., Eddingsaas N.C., Flannigan D.J., Hopkins S.D., Xu H. The Chemical History of a Bubble. *Acc. Chem. Res.* 2018;51:2169-2178. DOI: 10.1021/acs.accounts.8b00088.
8. Radziuk D., Mikhnayets L., Vorokhta M., Matolin V., Tabulina L., Labunov V. Sonochemical Formation of Copper/Iron-modified Graphene Oxide Nanocomposites for Ketorolac Delivery. *Chem. Eur. J.* 2019;25(24):6233-6245. DOI: 10.1002/chem.201900662.
9. Fiadosenka U., Matsukovich A., Tabulina L., Labunov V., Radziuk D. The Properties of the Sonochemically Functionalized Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Ketorolac in an Fe_3O_4 -Graphene Oxide Nanocomposite. *New J. Chem.* 2019;43:16118-16122. DOI: 10.1039/C9NJ03730F.
10. Tkach A., Matsukovich A., Krekoten N., Tabulina L., Labunov V., Radziuk D. Graphene Oxide-Coated CuO Nanoparticles for Functionalization of Acetylsalicylic Acid and Diclofenac. *ACS Appl. Nano Mater.* 2020;3:5593-5604. DOI: 10.1021/acsanm.0c00852.

11. Radziuk D., Mikhnavets L., Tkach A., Tabulina L., Labunov V. Sonochemically Assembled Photoluminescent Copper-Modified Graphene Oxide Microspheres. *Langmuir* 2018;34:8599-8610. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b01557.
12. El-Shahawy A.S. Spectroscopic Structural Studies of Salicylic Acid, Salicylamide and Aspirin. *Spectrochimica Acta*. 1988;44A:903-907. DOI: 10.1016/0584-8539(88)80007-2.
13. Kovi P.J., Miller C.L., Schulman S.G. Biprotic Versus Intramolecular Phototautomerism of Salicylic Acid and Some of Its Methylated Derivatives in the Lowest Excited Singlet State. *Anal. Chim. Acta*. 1972;61:7-13. DOI: 10.1016/S0003-2670(01)81919-X.
14. Cooney T.F., Wang L., Sharma S.K., Gaudie R.W., Montana A.J. Raman Spectral Study of Solid and Dissolved Poly(vinyl alcohol) and Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* 1994;32:1163-1174.

Вклад авторов

Михновец Л.А., Ткач А.Н. Федосенко В.С. участвовали в проведении исследований и анализе полученных результатов под научным руководством Радюк Д.В.

Author's contribution

This research work has been accomplished by Mikhnavets L.A., Tkach A.N. and Fiadosenka U.S. under supervision of Dr. Radziuk D.V.

Сведения об авторах

Михновец Л.А., магистрант кафедры микро- и нанoeлектроники Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Ткач А.Н., магистрант кафедры микро- и нанoeлектроники Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Федосенко В.С., студент кафедры микро- и нанoeлектроники Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Радюк Д.В., к.ф.-м.н., старший научный сотрудник НИЛ 4.6 «Интегрированные микро- и наносистемы» НИЧ Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Information about the authors

Mikhnavets L.A., Master Student of the Department of Micro- and Nanoelectronics of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Tkach A.N., Master Student of the Department of Micro- and Nanoelectronics of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Fiadosenka U.S., Student of the Department of Micro- and Nanoelectronics of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Radziuk D.V., PhD, Senior Researcher of the R&D Laboratory 4.6 «Integrated Micro- and Nanosystems» of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-17-293-88-03;
e-mail: radziuk@bsuir.by
Радюк Дарья Владимировна

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, P. Brovka str., 6,
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. +375-17-293-88-03;
e-mail: radziuk@bsuir.by
Radziuk Darya Vladimirovna



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-77-82>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 617-78

СПОСОБ АВТОМАТИЗАЦИИ РЕГУЛИРОВКИ И КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПОДДЕРЖАНИЕ УРОВНЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТАДИИ АНЕСТЕЗИИ В СОВРЕМЕННЫХ НАРКОЗНО-ДЫХАТЕЛЬНЫХ АППАРАТАХ

САТИШУР О.О.

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)*

Поступила в редакцию 23 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Обоснован и описан способ автоматизации регулировки и контролируемое поддержание уровней хирургической стадии седации пациента во время длительного оперативного вмешательства посредством изменения дозы летучего анестетика в зависимости от величины биспектрального индекса. Проведен теоретический анализ возможности и перспектив автоматизации регулировки глубины угнетения сознания пациента во время общей анестезии через индивидуальный мониторинг биспектрального индекса в зависимости от дозировки летучего анестетика, а также индивидуальных особенностей пациента и степени травматичности хирургического вмешательства. Проанализированы возможности имеющихся в настоящее время технических средств, позволяющих в перспективе осуществить данную методику на практике. Представленно техническое обоснование взаимодействия между современным испарителем летучих анестетиков и мониторингом биспектрального индекса посредством обратной связи через встроенную микроконтроллерную систему наркозно-дыхательного аппарата, его дыхательный контур, газовый монитор и микропроцессор самого испарителя.

Ключевые слова: BIS-мониторинг, наркозно-дыхательный аппарат, анестезия, автоматизация, микропроцессор.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражается благодарность Чуракову А.В. за помощь в теоретическом обосновании методики с медицинской точки зрения.

Для цитирования. Сатишур О.О. Способ автоматизации регулировки и контролируемое поддержание уровней хирургической стадии анестезии в современных наркозно-дыхательных аппаратах. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 77-82.

THE METHOD OF AUTOMATED ADJUSTMENT AND CONTROLLED MAINTENANCE OF SURGICAL STAGE OF ANESTHESIA IN MODERN ANESTHESIA MACHINES

ALEH A. SATSISHUR

Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 23 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. The method of automatical adjustment controlled maintenance of the surgical stage of anesthesia of patient during general anesthesia by means of volatile anesthetic dosage regulation depending on BIS level is described and explained. There was conducted a theoretical analysis of possibilities and perspectives of anesthesia depth's automatical adjustment during general anesthesia by bispectral index individual monitoring depending on volatile anesthetic dosage and individual patient's condition along with extent of surgical intervention. The possibilities of currently available medical devices allowing to implement the method into the practice have been analyzed. The technical explanation of interaction between modern volatile anesthetic vaporizer and bispectral index monitoring by feedback from integrated microprocessor, breathing circuit and multiple gas monitor of anesthesia machine and microprocessor of vaporizer has been presented.

Keywords: BIS monitoring, anesthesia machine, anesthesia, automation, microprocessor.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Gratitude. Very grateful to Churakov A.V. for medically-related clarification and explanation of the method.

For citation. Satsishur A.A. The method of automated adjustment and controlled maintenance of surgical stage of anesthesia in modern anesthesia machines. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 77-82.

Введение

Современная общая анестезия включает в себя много компонентов, среди которых можно выделить три основных: собственно обезболивание (аналгезия), хирургическая стадия анестезии (стадия сна, или толерантная (*stadium tolerans*) и обездвиживание (миорелаксация) [1]. Медикаментозное выключение сознания является очень важным компонентом по ряду причин. Во-первых, снимается фактор «присутствия» пациента во время оперативного вмешательства. Во-вторых, обеспечивается предотвращение эмоциональной реакции центральной нервной системы на хирургическую агрессию. В-третьих, происходит снижение двигательной активности и тем самым обеспечивается обездвиживание пациента в комплексе с использованием миорелаксантов. Тем не менее очень важна оценка глубины угнетения сознания. С одной стороны, недостаточный уровень ноцицептивной защиты не обеспечит подавление реакции центральной нервной системы, что чревато рядом осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертензия, тахикардия, аритмия) [1]. К тому же пациенты часто крайне эмоционально и негативно переносят случаи «недостаточного сна» во время операции, бывают случаи сохранения сознания в процессе проведения общей анестезии. С другой стороны, излишне избыточное угнетение сознания может привести к ряду неблагоприятных последствий (продленное нарушение деятельности центральной нервной системы, длительное послеоперационное угнетение дыхания, стойкая гипотензия, более длительное восстановление двигательной активности) [1].

Имеющиеся способы оценки угнетения сознания основаны как на наблюдении за пациентами со стороны врача, так и на определенных инструментальных исследованиях. В зависимости от полученных данных врач регулирует дозировку препаратов, обеспечивающих поддержание необходимого уровня хирургической стадии анестезии. Однако такое наблюдение

и регулировка осуществляются врачом дискретно. Представляется, что автоматизация процесса поддержания необходимого уровня хирургической стадии анестезии является весьма актуальной, поскольку обеспечит стойкое поддержание необходимой ноцицептивной защиты в разные периоды операции на определенном уровне и без неконтролируемой вариабельности.

Теоретический анализ

В настоящее время одним из признанных инструментальных способов оценки глубины угнетения сознания является BIS-мониторинг [2]. BIS – биспектральный индекс, величина которого рассчитывается на основании глубокого анализа параметров электроэнцефалографии [3]. Для этой цели на лоб пациента накладываются специальные электроды, регистрирующие и передающие сигналы электроэнцефалографии (ЭЭГ) на специальный прибор (BIS-монитор) [3]. После соответствующей обработки и анализа данных сигналов по специальному алгоритму рассчитывается величина биспектрального индекса, характеризующего активность центральной нервной системы [4]. Величина BIS-показателя может составить от 0 до 100 единиц. Величина 100 соответствует ясному сознанию человеку, т.е. полностью неугнетенному сознанию центральной нервной системы. В противоположность этому величина 0 отражает полное угнетение сознания с практически полным подавлением сигналов ЭЭГ. В промежутках между этими крайними значениями BIS-показатель отображает ту или иную степень угнетения сознания. Так, величина 80 соответствует поверхностному сну. Промежуток 60–40 принимается за достаточный для общей анестезии, менее 40 – избыточное угнетение сознания [5]. Описанные промежутки BIS-показателя с клинической корреляцией изображены на рис.1 [6]. На сегодняшний день BIS общепризнан в качестве достоверного мониторинга степени угнетения сознания пациента, все чаще и чаще используется в клинической практике и рекомендован к использованию во многих странах [7].

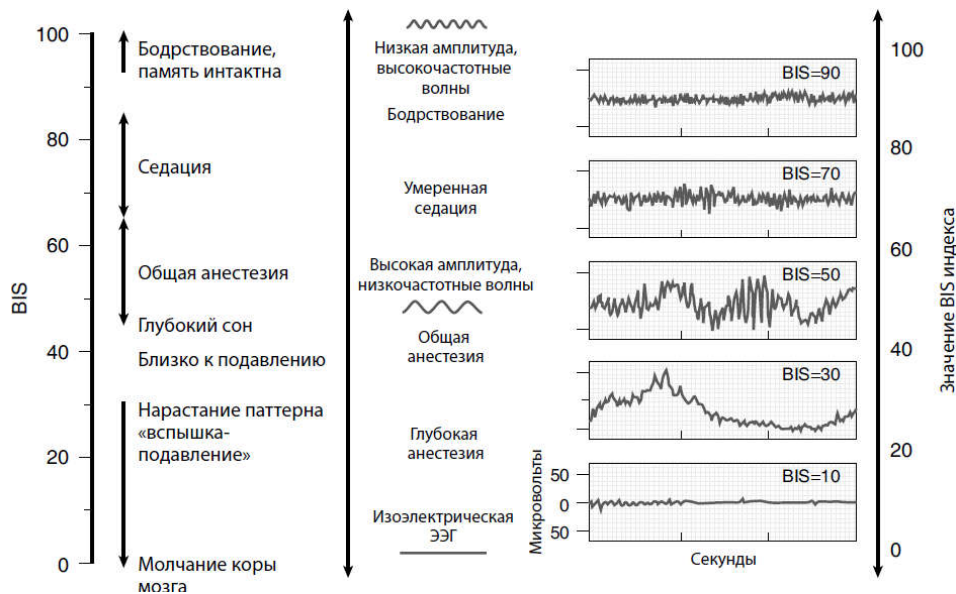


Рис. 1. Клиническая корреляция биспектрального индекса

Fig. 1. Clinical correlation of BIS

Поддержание определенного уровня хирургической стадии анестезии имеет особое значение во время основной стадии хирургического вмешательства, когда выполняются те или иные травматичные манипуляции. Например, такими манипуляциями могут быть рассечение грудной клетки в кардиохирургии, выделение и сопоставление костных отломков, работа на крупных сосудах и нервных стволах и т. д.

С целью достижения определенного уровня хирургической стадии анестезии в анестезиологии применяются как препараты, вводимые внутривенно, так и средства, поступающие через наркозный аппарат. К последним прежде всего относятся так называемые летучие анестетики. В данной работе предусматриваются те случаи, когда регулировка степени угнетения сознания осуществляется именно посредством подачи в дыхательный контур одного

летучего анестетика. Эффективная доза летучего анестетика характеризуется так называемым показателем минимальной альвеолярной концентрации (МАК). Концентрация того или иного вида летучего анестетика, необходимая для достижения уровня МАК, может существенно отличаться у разных пациентов (в зависимости от возраста, тяжести состояния, патологии дыхательной системы и т. д.), поэтому показатель МАК сам по себе не может быть надежным параметром для точного мониторинга и поддержания определенного уровня хирургической стадии анестезии. Для подачи летучего анестетика в наркозном аппарате имеется специальный испаритель – дозатор, куда помещается (заливается) тот или иной вид анестетика [8].

Предыдущее поколение испарителей предусматривает ручную регулировку врачом степени открытия его камеры, что определяет дозу анестетика, поступающего в дыхательный контур и затем пациенту [9]. В ряде современных наркозных аппаратов (например, Maquet Flow-I, Zeus, ADU) применяются испарители нового поколения, основанные на электронной регулировке дозы вводимого анестетика [9]. При этом врач задает дозировку препарата на экране наркозно-дыхательного аппарата, после чего эти данные через микропроцессор поступают на испаритель, и осуществляется подача летучего анестетика в дыхательный контур. Такой способ считается более точным с точки зрения титрования препарата [9]. В то же время при обоих видах испарителей предусматривается, что для изменения дозировки препарата с целью изменения определенного уровня хирургической стадии анестезии требуется вмешательство врача. Таким образом, этот процесс может быть растянут во времени. Сначала врач замечает изменение в клиническом или инструментальном методе мониторинга оценки угнетения сознания. Затем врач принимает решение. После этого он вручную изменяет дозировку летучего анестетика. Затем оценивает результат и в случае необходимости опять меняет дозировку и т. д. В результате на такого рода дискретный способ регулировки и поддержания уровня седации может уходить существенное количество времени медперсонала.

Представляется целесообразным объединить инструментальный мониторинг уровня седации в виде BIS-показателя с испарителями нового поколения с целью создать автоматическую регулировку дозирования летучих анестетиков для достижения и поддержания определенного заданного уровня седации. Стоит отметить, что ранее предпринимались попытки создать автоматическую обратную связь между BIS-мониторингом и испарителями предыдущего поколения, но практического применения данная идея не получила из-за сложности автоматической регулировки испарителей того вида [10].

Методика

Структурная схема реализации методики автоматической регулировки уровня седации пациента по BIS-мониторингу представлена на рис. 2. Предполагается, что автоматизация процесса поддержания определенного уровня седации будет использоваться врачом уже после вводной анестезии во время основной фазы общей анестезии. Прежде всего врач на экране аппарата устанавливает желаемую величину или разбежку величин BIS-показателя (например, 40–50 или 50–60) для достижения определенного уровня седации. Немаловажным можно считать и разбежку регулировки дозы поступающего летучего анестетика в зависимости от его вида (для каждого вида анестетика значения дозировки будут разными, в связи с чем значения необходимой дозы определяются врачом). Это важно с точки зрения безопасности пациента. Если вдруг окажется, что с точки зрения автоматизированной системы теоретически требуется дозировка больше, чем разрешенная врачом, то активируется сигнал тревоги, и в любом случае доза препарата автоматически не превысит максимальный указанный уровень. Реальную величину концентрации летучего анестетика в дыхательном контуре микропроцессор получает от газового монитора, который уже имеется в современном наркозно-дыхательном аппарате. Стоит отметить, что во время вводной анестезии врач уже вручную установил необходимую дозу летучего анестетика.

Получив сигналы от электродов, BIS-монитор рассчитывает и отображает биспектральный индекс. Данный показатель передается микропроцессору наркозного аппарата, который сопоставляет его с целевой величиной, ранее установленной врачом.

Если мониторируемый параметр входит в целевую разбежку BIS-индекса, то дозировка летучего анестетика не меняется. В случае когда седация недостаточна (BIS-параметр излишне высокий), микропроцессор аппарата посылает соответствующую команду на микропроцессор испарителя, который, в свою очередь, увеличивает дозу подаваемого летучего анестетика в дыхательный контур. И наоборот, при избыточном угнетении сознания (низкий BIS-индекс) должна подаваться соответствующая команда о снижении дозы летучего анестетика. Таким образом, осуществляется принцип автоматической регулировки и поддержания определенного уровня хирургической стадии анестезии через дозирование летучего анестетика в зависимости от биспектрального индекса. Степень изменения дозы летучего анестетика зависит от того или иного вида препарата, а также степени отклонения BIS-показателя от заданной величины.



Рис. 2. Структурная схема метода автоматизированной регулировки уровня дозировки летучего анестетика для поддержания заданного значения седации

Fig. 2. Block diagram of the method of automated volatile anesthetic dosage adjustment for maintaining the preset sedation value

В процессе проведения операции врач может установить необходимые уровни хирургической стадии анестезии в зависимости от травматичности того или иного этапа хирургического вмешательства. Это соответствует современному принципу таргентного применения тех или иных препаратов на том или ином этапе лечения в медицине. Таким образом, осуществляется более индивидуальный и персонифицированный подход к применению сильнодействующих лекарственных средств, что является требованием современной медицинской науки и приближает клиническую анестезиологию к точным наукам.

Заключение

Учитывая все более активное использование в медицине вообще и в анестезиологии в частности автоматизированных систем управления, предлагаемая методика автоматического поддержания определенного уровня хирургической стадии анестезии может стать еще одним звеном в интеллектуальных решениях современных медицинских приборов, использование которых в клинической практике будет способствовать улучшению безопасности пациента как во время общей анестезии, так и в посленаркозный период, что на сегодняшний день достаточно актуально.

Список литературы

1. Щегелев А.В. и др. *Общая анестезиология*. Санкт-Петербург: ИнформМед; 2018.
2. Kertai M.D., Whitlock E.L., Avidan M.S. Brain monitoring with electroencephalography and the electroencephalogram-derived bispectral index during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2012;114(3):533-546.

- Johansen J.W. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(1):81-99. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.08.004.
- Myles P., Leslie K., McNeil J., Forbes A., Chan M. A randomized controlled trial of BIS monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9423):1757-1763. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9.
- Avidan M.S., Zhang L., Burnside B.A., Finkel K.J., Searleman A.C. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(11):1097-108. DOI: 10.1056/NEJMoa0707361.
- Миллер Р.Д. *Анестезия. Пер. с англ.* Москва: Медицинская литература; 2015.
- Oliveira C.R., Bernardo W.M, Nunes V.M. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Braz J. Anesthesiol.* 2017;67(1):72-84. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.09.0019.
- Whitlock E.L., Villafranca A.J., Palanca B.J., Lin N., Jacobson E., Finkel K.J. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-unaware trial. *Anesthesiology.* 2011; 115(6): 1209-1218. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182395dcb.
- Young J., Kapoor V. Principles of anesthetic vaporizers. *Clinical Anaesthesia.* 2016; 17: 133-136. DOI: 10.1016/j.mpaic.2015.12.004.
- Locher S., Stadler K.S., Boehlen T., Bouillon T., Leibundgut D. A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control. *Anesthesiology.* 2004; 101(3):591-602. DOI: 10.1097/0000542-200409000-00007.

References

- Schegelev A.V. [*General anesthesia*]. Saint-Petersburg: InformMen; 2018. (In Russ.)
- Kertai M.D., Whitlock E.L., Avidan M.S. Brain monitoring with electroencephalography and the electroencephalogram-derived bispectral index during cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2012; 114(3):533-546.
- Johansen J.W. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20(1):81-99. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.08.004.
- Myles P., Leslie K., McNeil J., Forbes A., Chan M. A randomized controlled trial of BIS monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9423):1757-1763. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16300-9.
- Avidan M.S., Zhang L., Burnside B.A., Finkel K.J., Searleman A.C. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(11):1097-108. DOI: 10.1056/NEJMoa0707361.
- Miller R.D. [*Anesthesia. Translation from English*]. Moscow: Medicinskaya literatura; 2015. (In Russ.)
- Oliveira C.R., Bernardo W.M, Nunes V.M. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol.* 2017; 67(1):72-84. DOI: 10.1016/j.bjane.2015.09.0019.
- Whitlock E.L., Villafranca A.J., Palanca B.J., Lin N., Jacobson E., Finkel K.J. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-unaware trial. *Anesthesiology.* 2011; 115(6): 1209-1218. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182395dcb.
- Young J., Kapoor V. Principles of anesthetic vaporizers. *Clinical Anaesthesia.* 2016; 17: 133-136. DOI: 10.1016/j.mpaic.2015.12.004.
- Locher S., Stadler K.S., Boehlen T., Bouillon T., Leibundgut D. A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control. *Anesthesiology.* 2004; 101(3):591-602. DOI: 10.1097/0000542-200409000-00007.

Сведения об авторе

Сатишур О.О., магистрант кафедры электронной техники и технологии Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Information about the author

Satsishur A.A., Master Student of the Electronic Technology and Engineering Department of Belarussian State University of Informatics and Radioelectronics.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Петруся Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-44-750-40-15;
e-mail: olegstatol@gmail.com
Сатишур Олег Олегович

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, P. Brovka str., 6,
Belarussian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. +375-44-750-40-15;
e-mail: olegstatol@gmail.com
Satsishur Aleh Alehavich



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-83-88>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 537.523

ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ ПОВЕРХНОСТИ ЗУБА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДНОЙ АТМОСФЕРНОЙ ПЛАЗМОЙ

АКСЮЧИЦ А.В., КОТОВ Д.А., ОСИПОВ А.Н., НЕДЕЛЬ В.Ч.

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)*

Поступила в редакцию 26 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. В статье излагаются результаты экспериментальных исследований угла смачиваемости поверхности зуба после обработки в плазме диэлектрического барьерного разряда при атмосферном давлении. Проведены измерения зависимости длины плазменного факела и температуры объекта обработки от расхода рабочего газа. В качестве рабочего газа использовался аргон. В результате проведения исследований установлено, что можно изменять длину плазменного факела в диапазоне от 9 мм до более 25 мм, а температура обрабатываемой поверхности зуба при повышении расхода от 40 град. Цельсия падала до 32 град. Цельсия. Угол смачивания дистиллированной водой определялся методом лежащей капли. В зависимости от времени обработки наблюдалось снижение краевого угла смачивания поверхности зуба от исходных 77 до 20 град. Определены режимы работы генератора плазмы в процессе обработки поверхности зуба, обеспечивающие наилучшие показатели ее смачиваемости.

Ключевые слова: поверхность зуба, холодная атмосферная плазма, угол смачивания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Аксючиц А.В., Котов Д.А., Осипов А.Н., Неделъ В.Ч. Изменение свойств поверхности зуба при воздействии холодной атмосферной плазмой. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 83-88.

CHANGE IN SURFACE PROPERTIES OF TOOTH UNDER COLD ATMOSPHERIC PLASMA IMPACT

ALEXANDER V. AKSIUCHYTS, DMITRY A. KOTOV, ANATOLY N. OSIPOV,
VALERY CH. NEDEL

Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 26 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. The article presents the results of experimental studies of the wetting angle of the tooth surface after treatment in the plasma of a dielectric barrier discharge at atmospheric pressure. Measurements of the

dependence of the length of the plasma torch and the temperature of the treatment object on the flow rate of the working gas have been carried out. Argon was used as a working gas. The research revealed the possibility to change the length of the plasma torch in the range from 9 mm to more than 25 mm and showed that the temperature of the treated tooth surface with an increase in flow rate from 40 degrees Celsius falls to 32 degrees Celsius. The distilled water wetting angle was determined by the lying drop method. Depending on the processing time, a decrease in the contact angle of the tooth surface wetting from the initial 77 to 20 degrees was observed. The modes of operation of the plasma generator in tooth surface treatment, which provide the best indicators of its wettability, have been determined.

Keywords: tooth surface, cold atmospheric plasma, wetting angle.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Aksiuchyts A.V., Kotov D.A., Osipov A.N., Nedel V.Ch. Change in surface properties of tooth under cold atmospheric plasma impact. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 83-88.

Введение

Одной из перспективных технологий настоящего времени, предоставляющей значительные возможности для решения глобальных проблем мирового сообщества в направлениях деятельности биологии и медицины, является технология, основанная на плазме атмосферного разряда. Целесообразность внедрения таких технологий диктуется возможностями локального и избирательного воздействия на объекты различной природы за счет направленного физического и химического взаимодействия составляющих плазмы с поверхностью. В частности, вышесказанное относится к низкотемпературной неравновесной плазме, основными достоинствами которой являются безопасность для человека, низкая проникающая способность и возможность обработки объектов при атмосферном давлении и температуре, близкой к комнатной. Плазма может иметь температуру в диапазоне от 25 до 40 °С, что открывает возможность обработки биологических тканей [1]. В ходе обработки не образуются и не используются стабильные химически-агрессивные соединения, что свидетельствует об экологической безопасности генераторов плазмы. Одним из существенных преимуществ плазмы является то, что она не теряет свою бактерицидную (спорицидную), фунгицидную и вируцидную активность. Последние исследования выявили, что низкотемпературная плазма эффективно инактивирует микроорганизмы на живых тканях, ускоряет сворачиваемость крови, деление клеток и заживление ран. В настоящее время известен также ряд работ по применению атмосферной плазмы в стоматологии [1–3]. В связи с этим в данной статье рассматриваются вопросы влияния атмосферной плазмы на гидрофильные и гидрофобные свойства поверхности зуба.

Методика проведения эксперимента

Для обработки поверхности зуба использовался экспериментальный комплекс, созданный в Белорусском государственном университете информатики и радиоэлектроники (рис. 1). Комплекс включает разрядную систему коаксиального типа, к которой через гибкий кабель-канал подводится плазмообразующее вещество и питающее напряжение для генерации диэлектрического барьерного разряда, лабораторный штатив с обрабатываемой подложкой для размещения биообъекта (зуба). Комплекс позволяет проводить исследования при различных режимах: изменение расхода плазмообразующего газа – от 1 до 700 л/ч, напряжение на выходе повышающего трансформатора разрядной системы – от 0,5 до 3 кВ при токе до 0,1 А, различных формах сигналов, питающих разрядную систему.

Обработка поверхности зуба, состоящей из зубной эмали (содержание неорганических веществ (до 97 %), главным образом кристаллов гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, модифицированного наличием магния, фтора, углерода и некоторых других элементов [4]), проводилась в плазменном факеле, формируемом диэлектрическим барьерным разрядом

в потоке инертного газа аргона. Выбор инертного газа обусловлен как условиями плазмообразования, так и фактором слабого взаимодействия с исследуемым объектом [5].

Поверхность зубной эмали перед обработкой подвергалась дезинфекции путем протирки салфеткой, смоченной в этиловом спирте. Измерения проводились на одном и том же участке поверхности зуба. После каждой обработки в плазме измерялся угол смачивания, после чего поверхность тщательно просушивалась. Для оценки полученных результатов использовался метод лежащей капли, описанный в материалах конференции¹.

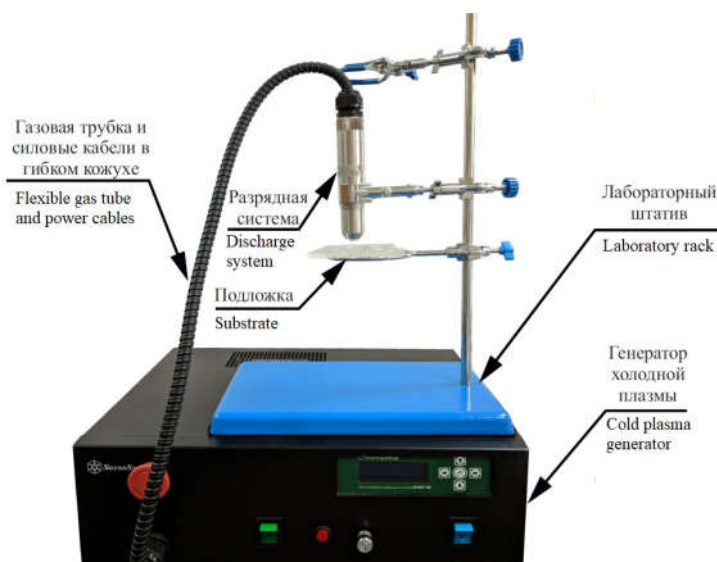


Рис. 1. Внешний вид экспериментального комплекса
Fig. 1. Appearance of the experimental complex

Результаты и их обсуждение

При проведении исследования зависимости длины плазменного факела от расхода плазмообразующего газа Q_{Ar} , последний варьировался в диапазоне от 85 до 380 л/ч. При этом выходное напряжение на вторичной обмотке высоковольтного трансформатора было зафиксировано на величине 2,2 кВ. Как видно из рис. 2, наибольший рост длины факела наблюдается в первой трети графика зависимости. При увеличении расхода газа от 85 до 170 л/ч (в 2 раза) длина факела также меняется в 2 раза – с 9 до 19 мм. При расходе газа свыше 170 л/ч скорость роста длины факела изменяется не так значительно. Рост длины факела при повышении расхода газа можно объяснить повышением эффективности газодинамической транспортировки возбужденных, метастабильных частиц из зоны плазмообразования. Но далее кривая переходит в насыщение, и рост длины факела с повышением расхода замедляется. Таким образом, режимы работы генератора с расходом газа порядка 170 л/ч является предпочтительным с точки зрения энергоэффективности.

Зависимость температуры объекта, помещенного в плазму, от изменения расхода газа, представленного на рис. 3, характеризуется линейностью во всем диапазоне расхода плазмообразующего газа. Обработка поверхности образца проводилась при мощности разряда до 50 Вт. В ходе экспериментов по исследованию изменения угла смачивания поверхностного слоя зубной эмали установлено, что максимальный эффект от обработки поверхности эмали достигается при дистанции между образцом и торцом разрядной системы 10–15 мм. Вследствие этого при проведении исследований было выбрано расстояние обработки 10 мм.

Значение Q_{Ar} менялось в пределах от 85 до 380 л/ч. При увеличении расхода аргона происходит обеднение факела плазмы метастабильными и заряженными частицами, что ведет к снижению температуры плазменной струи и температуры обрабатываемого объекта.

¹Zaporozhchenko Y.V., Kotov D.A., Aksyuchits A.V., Osipov A.N., Pancev S.V. Managing the surface properties of materials of display technology by means of treatment in atmospheric discharge plasma. *Doklady BGUIR*. 2019;7(125):107-112.

При протокe плазмoобразующегo гaзa 100 л/ч достигaется мaксимaльный нaгрев oбрaбатывaемoгo oбъeктa дo тeмпeрaтуры 40 °С. При рaсxoдe гaзa мeнee 100 л/ч фaкeл нe фoрмируeтся. При рaсxoдe гaзa в 170 л/ч тeмпeрaтурa oбрaбатывaемoгo oбъeктa сoстaвляeт 36 °С, чтo прeдстaвляeтся кoмфoртным для стoмaтoлoгии.

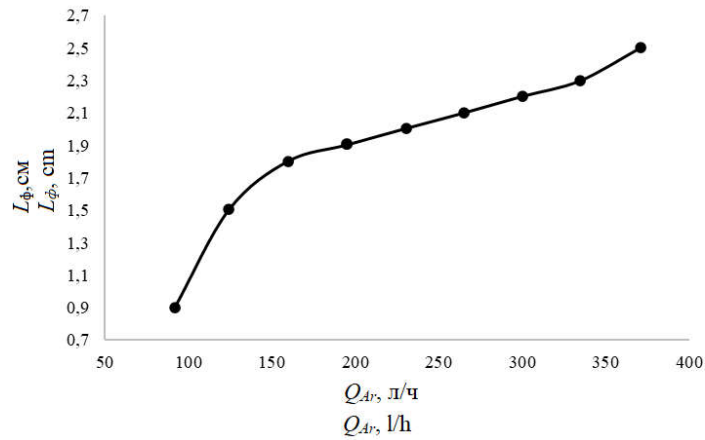


Рис. 2. Зависимость длины факела плазменной струи от расхода плазмoобразующегo гaзa
Fig. 2. Dependence of the plasma torch length on the plasma-forming gas flow rate

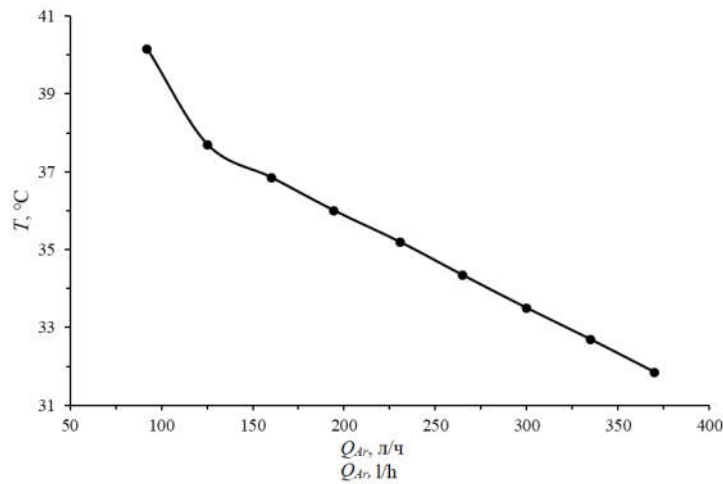


Рис. 3. Зависимость тeмпeрaтурy oбъeктa oбрaбoтки в плазмeннoй струe oт измeнeния рaсxoдa гaзa
Fig. 3. Dependence of the plasma treated object temperature on the gas flow rate.

На рис. 4 прeдстaвлeнa зaвисимoсть крaевoгo углa смaчивaния пoверхнoсти эмaли зубa oт врeмeни oбрaбoтки, a нa рис. 5 – фoтoгрaфия зубa вo врeмя ee прoвeдeния.

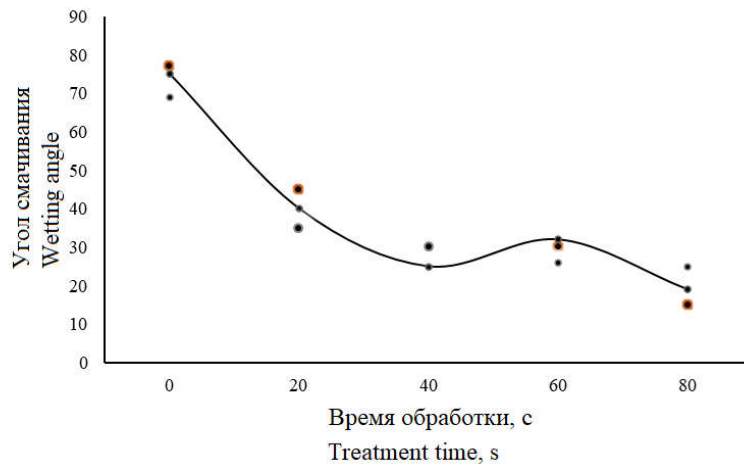


Рис. 4. Зависимость углa смaчивaния пoверхнoсти эмaли зубa oт врeмeни oбрaбoтки
Fig. 4. Dependence of the tooth enamel surface wetting angle on the treatment time

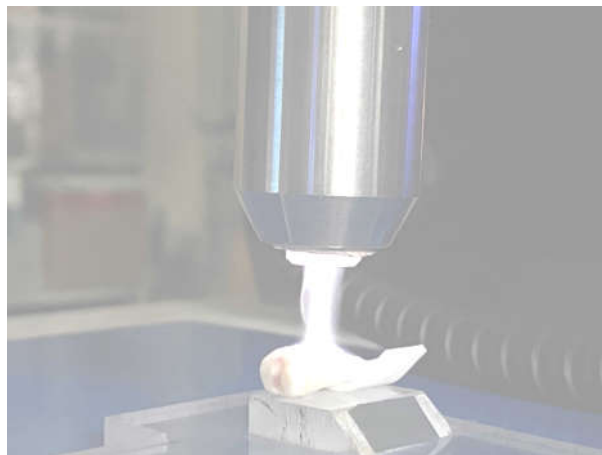


Рис. 5. Обработка зуба в плазме при атмосферном давлении
Fig. 5. Processing of a tooth in plasma at atmospheric pressure

Полученная зависимость имеет «волнообразный» характер. В течение первых 30 с происходит уменьшение угла смачиваемости поверхности зуба в ~3 раза (с 77 до 25 град). При дальнейшей обработке поверхности (43–58 с) наблюдается незначительное повышение угла смачиваемости до 30 град, что можно объяснить разложением органической составляющей эмали зуба с выделением углерода и фтора. При дальнейшей обработке они удаляются с поверхности образца, и угол смачивания снижается ниже 25 град. Время обработки в интервале от 35 до 45 с является наилучшим, так как позволяет достичь максимальной смачиваемости поверхности за минимальное время. В этот период не происходит видимых нарушений целостности структуры поверхности зуба. Более длительное воздействие «холодной» плазмы на образец не приводит к существенному улучшению смачиваемости поверхности.

Заключение

Разработана методика обработки поверхности зуба в «холодной» плазме диэлектрического барьерного разряда. Определены оптимальные параметры работы генератора плазмы, обеспечивающие энергоэффективный режим проведения обработки, а именно достижение минимального угла смачивания поверхности и требуемую температуру объекта при ограничении расхода газа и времени обработки. Так, при расстоянии разрядное устройство – образец, равном 10 мм, расходе плазмообразующего газа в диапазоне 160–170 л/ч, времени обработки от 35 до 45 с наблюдается достижение минимального краевого угла смачивания поверхности зубной эмали 25 град (до обработки – 77 град). Температура зуба во время процесса не превышает 37 °С.

Показано, что плазма диэлектрического барьерного разряда при атмосферном давлении может успешно применяться в стоматологии для очистки поверхности костной ткани зуба.

Список литературы

1. Kim Y.J., Jin S., Han G., Kwon G.C., Choi J.J., Choi E.H., Uhm H.S., Cho G. Plasma Apparatuses for Biomedical Applications. *IEEE Transactions on plasma science*. 2015;4:944-950.
2. Gherardi M., Tonini R., Colombo V. Plasma in Dentistry: Brief History and Current Status. *Trends in Biotechnology*. 2018;36(6):583-585. DOI: 10.1016/J.TIBTECH.2017.06.009.
3. Новиков С.В., Тамазов И.Д., Тополянский П.А., Тополянский А.П. Использование холодной атмосферной плазмы в стоматологии. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2018;20(1):124-127.
4. Щукин Е.Д., Петров А.В., Амелина Е.А. *Коллоидная химия: учебник для университетов и химико-технологических вузов*. Москва: Высшая школа; 2004:445.
5. Sakae T. Variations in dental enamel crystallites and microstructure. *Journal of Oral Biosciences*. 2006;42(2):85-93.

References

1. Kim Y.J., Jin S., Han G., Kwon G.C., Choi J.J., Choi E.H., Uhm H.S., Cho G. Plasma Apparatuses for Biomedical Applications. *IEEE Transactions on plasma science*. 2015;4:944-950.
2. Gherardi M., Tonini R., Colombo V. Plasma in Dentistry: Brief History and Current Status. *Trends in Biotechnology*. 2018;36(6):583-585. DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.06.009.
3. Novik S.V., Tamazov I.D., Topoljanskij P.A., Topoljanskij A.P. [Application of cold atmospheric plasma in dentistry SV]. *Journal of scientific articles "Health and Education Millennium"*. 2018;20(1):124-127. (In Russ.)
4. Shchukin E.D., Petrov A.V., Amelina E.A. [Colloid chemistry: Textbook. for universities and chemical technologists. Higher education institutions]. Moscow: Higher school; 2004:445. (In Russ.)
5. Sakae T. Variations in dental enamel crystallites and microstructure. *Journal of Oral Biosciences*. 2006;42(2):85-93.

Вклад авторов

Аксючиц А.В. провел разработку системы генерации плазмы атмосферного давления, проведение исследований.

Котов Д.А. провел разработку методики обработки и методологии проведения исследований.

Осипов А.Н. провел анализ полученных результатов.

Недель В.Ч. предоставил биологический материал, провел консультацию по стоматологическим вопросам, принял участие в анализе данных.

Author's contribution

Aksiuchyts A.V. developed the atmospheric pressure plasma generating system and performed the research.

Kotov D.A. developed the treatment techniques and research methodology.

Osipov A.N. analyzed the obtained results.

Nedel V.Ch. provided biological material and consultation on dental issues and participated in the data analysis.

Сведения об авторах

Аксючиц А.В., магистр технических наук, младший научный сотрудник Центра 4.9 «Плазменного и биомедицинского инжиниринга» НИЧ Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Котов Д.А., к.т.н., доцент, начальник Центра 4.9 «Плазменного и биомедицинского инжиниринга» НИЧ Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Осипов А.Н., к.т.н., доцент, проректор по научной работе Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Недель В.Ч., врач-стоматолог, заведующий 7-й стоматологической поликлиникой г. Минска.

Information about the authors

Aksyuchits A.V., Master of Engineering Sciences, Junior Researcher of Center 4.9 "Plasma and Biomedical Engineering" of R&D Department of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Kotov D.A., PhD, Associate Professor, Head of Center 4.9 "Plasma and Biomedical Engineering" of R&D Department of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Osipov A.N., PhD, Associate Professor, Vice-rector for research of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Nedel V.Ch., dentist, Head of the 7th Dental Clinic in Minsk.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-29-292-95-32;
e-mail: alex.ak11996@mail.ru
Аксючиц Александр Владимирович

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, P. Brovka str., 6,
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. +375-29-292-95-32;
e-mail: alex.ak11996@mail.ru
Aksiuchyts Alexander Vladimirovich



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-89-96>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 617.735-007.23-08-053.2

СУБПороГОВАЯ МИКРОИМПУЛЬСНАЯ ЛАЗЕРНАЯ КОАГУЛЯЦИЯ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ У ДЕТЕЙ

СУЩЕНЯ Г.А.¹ МАРЧЕНКО Л.Н.²

¹УЗ «Минская областная детская клиническая больница (Минская обл., Республика Беларусь)

²УО «Белорусский государственный медицинский университет» (г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 27 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Отслойка сетчатки у детей часто требует нескольких повторных хирургических вмешательств. Несмотря на активное хирургическое лечение, субретинальная жидкость может длительно сохраняться в макулярной зоне глазного дна. Это приводит к низкой остроте зрения после операции и неудовлетворительному функциональному результату лечения. При отсутствии центрального зрения у детей развиваются амблиопия и вторичное косоглазие. Повторные операции увеличивают риск осложнений. Пороговая лазерная коагуляция приводит к термическому повреждению всех слоев сетчатки с образованием хориоретинального сращения, которое обеспечивает адгезию слоев ретины, но необратимо повреждает нейроэпителий сетчатки. Поэтому в макулярной зоне применение пороговой лазерной коагуляции ограничено. Метод субпороговой инфракрасной микроимпульсной лазерной коагуляции разработан на основании клинического исследования 44 пациентов детского возраста отделения детской офтальмологии Минской областной детской клинической больницы, у которых после экстрасклеральной операции по поводу отслойки сетчатки длительно сохранялся уровень субретинальной жидкости в заднем полюсе глаза. Предложенные параметры воздействия предусматривают избирательное воздействие на клетки пигментного эпителия сетчатки лазерным излучением в микроимпульсном режиме без необратимой термической денатурации фоторецепторов и без повреждения нейроэпителия с целью стимуляции резорбции субретинальной жидкости и коррекции трансудативных нарушений. В результате восстанавливается прилегание фоторецепторного слоя сетчатки к пигментному эпителию. Эффективность метода подтверждается уменьшением или полным исчезновением субретинальной жидкости, прилеганием нейроэпителия по данным оптической когерентной томографии, и, как следствие, повышением остроты зрения. Предлагаемый метод позволил оптимизировать лечение детей с отслойкой сетчатки, улучшить анатомические и функциональные исходы лечения, что имеет медицинское и социально-экономическое значение.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, дети, субпороговая микроимпульсная лазерная коагуляция, субретинальная жидкость, метод лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Сущеня Г.А., Марченко Л.Н. Субпороговая микроимпульсная лазерная коагуляция отслойки сетчатки у детей. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 89-96.

SUBTHRESHOLD MICRO-IMPULSE LASER COAGULATION OF RETINAL DETACHMENT IN CHILDREN

HALINA A. SUSHCHENIA, LUDMILA N. MARCHENKO

¹*Minsk regional children's clinical hospital (Minsk region, Republic of Belarus)*

²*Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)*

Submitted 27 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. Retinal detachment in children often requires multiple revisions. Despite active surgical treatment, subretinal fluid can persist for a long time in the macular region of the fundus. This leads to a decrease in visual acuity after surgery and an unsatisfactory functional result of treatment. In the absence of central vision, children develop amblyopia and secondary strabismus. Reoperations increase the risk of complications. Threshold laser coagulation leads to thermal burns of all layers of the retina with the formation of chorioretinal adhesion, which ensures adhesion of the retinal layers, but irreversibly damages the retinal neuroepithelium. As a result, the use of threshold laser coagulation in the macular zone is limited. The method of subthreshold micropulse diode laser ablation (STDLA) was developed on the basis of a clinical examination of 44 pediatric patients of the pediatric ophthalmology department of the Minsk Regional Children's Clinical Hospital, whose level of subretinal fluid in the posterior pole of the eyes remained for a long time after extrac scleral surgery for retinal detachment. The proposed exposure parameters provide a selective effect on the cells of the retinal pigment epithelium with laser radiation in the micropulse mode without irreversible thermal denaturation of photoreceptors and without damage to the neuroepithelium in order to stimulate the resorption of subretinal fluid and correct transudative disorders. As a result, the adhesion of the retinal photoreceptor layer to the pigment epithelium is restored. The effectiveness of the method is confirmed by a decrease or complete disappearance of subretinal fluid, adhesion of neuroepithelium according to optical coherence tomography and leads to an increase in visual acuity. The proposed method made it possible to optimize the treatment of children with retinal detachment, to improve the anatomical and functional outcomes of treatment, which is of medical and socio-economic importance.

Keywords: retinal detachment, children, subthreshold micropulse diode laser ablation, subretinal fluid, treatment method.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Sushchenia H.A., Marchenko L.N. Subthreshold micro-impulse laser coagulation of retinal detachment in children. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 89-96.

Введение

Отслойка сетчатки у детей (ОСД) – заболевание, часто требующее нескольких повторных хирургических вмешательств для достижения анатомического прилегания ретины. По сравнению со взрослыми, дети с отслойкой сетчатки имеют неблагоприятное течение заболевания [1, 2]. Высокая частота отслойки макулы, выраженная и агрессивная пролиферативная витреоретинопатия, хроническое течение приводят к сохранению остаточной субретинальной жидкости (СРЖ) в макулярной зоне после хирургического лечения [3, 4]. Анатомо-функциональное восстановление фоторецепторов сетчатки начинается сразу после ее полного прилегания [5, 6]. Длительное персистирование СРЖ, особенно в заднем полюсе, негативно сказывается на состоянии нейроэпителия и, как следствие, на функциональном успехе операции [7–9].

Существует прямая корреляция между длительностью наличия СРЖ после хирургии отслойки сетчатки у детей и низкой остротой зрения, связанной с макулярной патологией [8, 10]. Неудовлетворительные, от 10 до 80 %, функциональные и анатомические исходы при использовании различных операционных подходов [10] требуют выполнения

дополнительных оперативных воздействий, которые снижают конечные результаты лечения. При отсутствии центрального зрения у детей быстро развиваются амблиопия и вторичное косоглазие. Большое количество инвазивных манипуляций увеличивает риск инфекционных осложнений, степень витреоретинальной пролиферации, вторичной глаукомы, спонтанного гемофтальма и катаракты [11, 12].

В последние годы активно исследуются процессы нейродегенерации сетчатки в результате ее отслоения, а также возможности современных лазерных технологий в лечении данного состояния. Гистологические исследования на животных показали, что при отслойке сетчатки возникает грубое нарушение ее структуры со скоплением жидкости, гибель фоторецепторов, интра- и экстрацеллюлярный отек клеток Мюллера и появление клеток воспаления вокруг сосудов [6, 11, 12]. Восстановление длины наружных сегментов фоторецепторов начинается сразу после прилегания слоев ретины [1, 3, 8] и на 70 % достигает физиологических параметров к 30–35 дню, а затем увеличивается незначительно [2, 8, 10, 11]. Неполное прилегание нейроэпителия является неблагоприятным фоном для регенерации фоторецепторов. Дисбаланс жидкости в тканях и между ними лежит в основе патологических изменений и приводит к хроническому отеку, что является основной причиной дегенерации нейронов [6].

Одним из важных эффектов лазерной коагуляции является формирование хориоретинального сращения [5, 12], которое обеспечивает адгезию слоев ретины. Использование традиционных параметров «пороговой» лазерной коагуляции в зоне средней и крайней периферии, а также экватора глазного дна активно применяется в лечении отслойки сетчатки. Данное воздействие может применяться как самостоятельный метод, а также как вспомогательная модальность до экстрасклерального и витреального вмешательств в послеоперационный период. Такая лазерная абляция приводит к термическому необратимому ожогу слоев сетчатки с образованием рубца, поэтому имеет ряд очевидных нерешенных проблем: значительные структурные повреждения и функциональные потери качества зрительных функций и контрастной чувствительности, снижение цветового зрения, нарушение поля зрения в виде относительных и абсолютных скотом [11].

Из работ J. Roeder (1993 г.) и P. Lanzetta (2001 г.) следует, что для необходимого терапевтического воздействия лазерной абляции не требуется термическая денатурация во всех слоях ретины [8]. Применение субпороговых параметров лазерного излучения достаточно для селективного воздействия на пигментный эпителий сетчатки. При этом происходит постепенное восстановление нормальной анатомо-физиологической архитектоники наружных слоев ретины, в том числе пигментного эпителия. При низкоэнергетическом микроимпульсном режиме не происходит распространения тепловой энергии на нейроэпителий сетчатки и фоторецепторы не повреждаются [3, 4]. Следует отметить корреляцию степени структурных повреждений хориоретинального комплекса и скважности воздействия [11, 12].

Дополнительным фактором, с одной стороны, сохраняющим фоторецепторы от термической денатурации, с другой – рассеивающим терапевтический лазерный пучок, является слой коллоидной субретинальной жидкости. При длине волны 810 нм и высоте слоя СРЖ до 800 мкм рассеиванием пучка можно пренебречь из-за незначительных потерь энергии. Таким образом, максимальный терапевтический эффект при предложенной методике будет наблюдаться при высоте отслойки нейроэпителия до указанных значений в 0,8–1,0 мм, а при более высоких – прогрессивно уменьшаться.

Этот эффект потенцируется биологическим стимулирующим воздействием субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия на все структуры сетчатки [2, 12].

Субпороговая инфракрасная микроимпульсная лазерная коагуляция (СПИЛК) является эффективным методом стимулирования абсорбции СРЖ клетками ретинального пигментного эпителия, устранения обратимых нарушений нейроэпителия сетчатки. Эффективность разработанного метода субпороговой лазерной коагуляции после хирургии отслойки сетчатки у детей, отличающегося прицельным воздействием, подтверждается уменьшением или полным исчезновением СРЖ, прилеганием нейроэпителия по данным оптической когерентной томографии, и, как следствие, повышением остроты зрения [11].

Материалы и методы

Проведен анализ результатов обследования и лечения 44 детей (44 глаза) после операции экстрасклерального пломбирования отслойки сетчатки в глазном отделении УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска и отделении детской офтальмологии УЗ «Минская областная детская клиническая больница», их динамического наблюдения в офтальмологическом консультативном центре УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска и консультативном кабинете УЗ «Минская областная детская клиническая больница» в период с 1.01.2014 по 1.01.2020 годы.

В соответствии с критериями включения в исследование после получения информированного согласия законных представителей был проведен отбор пациентов с оперированной отслойкой сетчатки, которые были распределены на две сопоставимые по полу и возрасту, длительности и тяжести заболевания группы: основную ($n=26$), которым была выполнена субпороговая лазеркоагуляция сетчатки, и контрольную группу ($n=20$), которым лазеркоагуляция не выполнялась.

Средний возраст пациентов составил $14,3 \pm 2,1$ года, длительность наблюдения – $12,4 \pm 1,2$ месяца. Наилучшая корригированная острота зрения после хирургического лечения варьировала от 0,01 до 0,2. По данным ультразвукового сканирования у всех пациентов определялся остаточный уровень СРЖ, по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) высота отслойки в макулярной области составляла до 500 мкм (300–500 мкм).

Метод применяли через 21 день после оперативного лечения при сохранении СРЖ и низкого функционального результата. Пациентам обеих групп проводили пенализацию здорового глаза, фотостимуляцию по утвержденной методике (амблиотренажер «Аист») оперированного глаза ежедневно курсом до 10 процедур.

Пациентам основной группы дополнительно проводили СПИЛК в заднем полюсе. Такая коагуляция предусматривает избирательное воздействие на клетки пигментного эпителия сетчатки лазерным излучением в микроимпульсном режиме без необратимой термической денатурации фоторецепторов и без повреждения нейроэпителия с целью стимуляции резорбции СРЖ и коррекции транссудативных нарушений для восстановления прилегания фоторецепторного слоя сетчатки к пигментному эпителию, что приводит к повышению остроты зрения.

Оценку проводили по следующим параметрам:

- изменение структуры и толщины эллипсоидного слоя нейроэпителия сетчатки (по данным ОКТ);
- функциональная активность сенсорной части зрительного анализатора (по динамике остроты зрения);
- степень абсорбции СРЖ (по данным ОКТ, динамике показателей ультразвукового сканирования).

Все пациенты были осмотрены до и после курса лечения на 7 и 30 день после коагуляции. Проводили стандартное офтальмологическое обследование с регистрацией остроты зрения, внутриглазного давления, поля зрения по данным автоматической компьютерной периметрии, ультразвукового сканирования, ОКТ.

Исследование остроты зрения проводили с помощью таблицы Сивцева – Головина. Поле зрения исследовалось на компьютерном анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (Carl Zeiss) в алгоритме SITA Standart 30-2 и кинетической периметрии. Изменение светочувствительности оценивали по динамике двух показателей: MD (mean deviation) и PSD (pattern standard deviation). ОКТ выполняли на приборе Copernicus SOCT (Optopol) в режиме Spectra Domain OCT.

Оценку эффективности предложенного метода проводили по динамике клинических данных в контрольной и основной группах до и после лечения.

Лечение методом СПИЛК осуществляли следующим образом: в конъюнктивальную полость оперированного глаза инстиллировали по 1 капле раствора тропикамида 1% двукратно с интервалом в 10 мин для получения мидриаза, затем инстиллировали 1 каплю раствора тетракаина гидрохлорида 1% для местной анестезии.

После инстилляций через 10 мин проводили субпороговую лазеркоагуляцию. Использовали следующие параметры микроимпульсного инфракрасного лазерного воздействия: длина волны – 810 нм, диаметр терапевтического пучка – 125 мкм, длительность микроимпульса – 50 мкс, частота – 800 Гц, рабочий цикл – 5 %, мощность микроимпульса – 750 мВт, пакет – 10 микроимпульсов, длительность интервала между пакетами – 100,0 мс. При шахматном порядке топографии воздействия до области сосудистых аркад, промежутки между коагулятами составляли 500 мкм. В области параfoвеа применяли сливное расположение коагулятов. Во время одного сеанса наносили 300–600 коагулятов. Курс лечения составлял три последовательных сеанса, выполняемых через день.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ материалов исследования проводили с помощью критерия χ^2 и Фишера.

Результаты и их обсуждение

В рамках проведенных лечебных мероприятий клиническое улучшение выявлено у пациентов обеих групп. При этом в основной группе в 46,3 % глаз отмечалось улучшение остроты зрения на 0,05–0,1 при аналогичном возрастании в контрольной группе только в 39,4 % глаз ($p < 0,05$); расширение поля зрения на 15–25° (суммарно по всем меридианам) произошло в 78,9 % глаз в основной группе и в 69,7 % глаз – в контрольной группе ($p < 0,05$).

Изменения остроты зрения после курса лечения в сравнении с контрольной группой отражены на диаграммах (рис. 1).

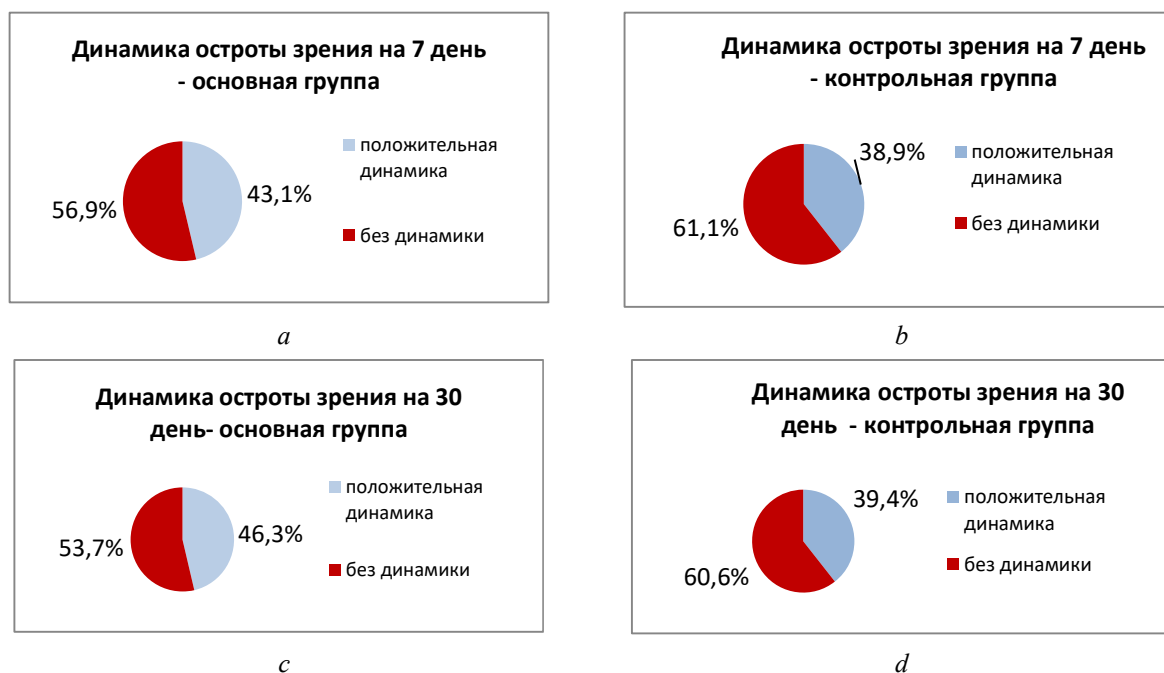


Рис. 1. Динамика остроты зрения в группах с оперированной отслойкой сетчатки:
a, c – острота зрения у пациентов основной группы на 7 и 30 день после коагуляции сетчатки;
b, d – острота зрения у пациентов контрольной группы на 7 и 30 день после коагуляции сетчатки

Fig. 1. Dynamic change in visual acuity in groups with operated retinal detachment:
a, c – visual acuity in patients of the main group on days 7 and 30 after retinal coagulation;
b, d – visual acuity in patients of the control group on days 7 and 30 after retinal coagulation

Расширения границ поля зрения через 7 и 30 дней по показателям среднего суммарного значения по всем меридианам у детей после хирургического лечения отслойки сетчатки при наличии остаточной СРЖ в макулярной зоне по данным кинетической периметрии в результате лечения методом субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции сетчатки отражены в табл. 1.

Таблица 1. Динамика границ поля зрения до и после лечения
Table 1. Dynamics of the visual field boundaries before and after treatment

Клиническая группа Clinical group	До начала лечения Before starting treatment	Через 7 дней After 7 days	Через 30 дней After 30 days	Доля пациентов с улучшением, % Proportion of patients with positive dynamics of treatment, %	<i>p</i>
Основная (<i>n</i> =26)	33,3 ± 5,8°	44,6 ± 3,5°	56,4 ± 3,3°	78,9	<0,05
Контрольная (<i>n</i> =20)	34,2 ± 5,3°	37,6 ± 6,3°	52,3 ± 4,1°	69,7	<0,05

Таким образом, как видно из приведенных диаграмм и таблицы 1, при применении субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции показатели остроты зрения и поля зрения в основной группе восстанавливались у достоверно большего количества пациентов (78,9 % в основной, относительно 69,7 % в контрольной группе).

В табл. 2 представлена динамика восстановления светочувствительности сетчатки в обеих группах за период от начала лечения до контроля через 7 и 30 дней.

Таблица 2. Динамика показателей светочувствительности сетчатки
Table 2. Dynamics of indicators of light sensitivity of the retina

Клиническая группа Clinical group	dMD (Db) delta MEAN DEVIATION (Db)		dPSD (Db) delta PATTERN STANDARD DEVIATION (Db)		<i>p</i>
	Через 7 дней After 7 days	Через 30 дней After 30 days	Через 7 дней After 7 days	Через 30 дней After 30 days	
Основная (<i>n</i> =26)	0,93 ± 0,08	1,03 ± 0,07	0,92 ± 0,06	0,98 ± 0,08	<0,05
Контрольная (<i>n</i> =20)	0,89 ± 0,07	0,96 ± 0,05	0,91 ± 0,08	0,93 ± 0,09	<0,05

Согласно полученным результатам исследования, приведенным в табл. 2, светочувствительность в основной группе восстанавливалась достоверно лучше через 7 и 30 дней относительно контрольной группы.

Динамика изменения толщины и структуры эллипсоидной зоны фовеолярной области и толщины слоя внутренних и наружных сегментов фоторецепторов у детей после хирургического лечения отслойки при наличии остаточной СРЖ в макулярной зоне по данным ОКТ в результате лечения методом субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции сетчатки представлена в табл. 3.

Таблица 3. Параметры восстановления эллипсоидной зоны (ЭЗ) и фоторецепторов сетчатки
Table 3. Restoration of the parameters of the ellipsoid zone (EZ) and retinal photoreceptors

Клиническая группа Clinical group	Период Period	Толщина ЭЗ, мкм Thickness of the ellipsoid zone, μm	Толщина слоя наружных сегментов фоторецепторов, мкм Thickness of the layer of the outer segments of the photoreceptor, μm	Толщина слоя внутренних сегментов фоторецепторов, мкм Thickness of the layer of the inner segments of the photoreceptor, μm	Доля пациентов с восстановлением структуры ЭЗ, % Proportion of patients with restoration of the EZ structure, %
Основная (<i>n</i> =24)	До лечения	0,47 ± 0,02	19,43 ± 5,47	15,73 ± 3,76	–
	Через 7 дней	0,53 ± 0,02	23,76 ± 4,52	17,56 ± 3,62	23,7
	Через 30 дней	0,75 ± 0,02	31,46 ± 5,23	21,3 ± 4,64	37,5
Контрольная (<i>n</i> =20)	До лечения	0,50 ± 0,02	19,41 ± 4,73	15,49 ± 4,73	–
	Через 7 дней	0,51 ± 0,02	22,56 ± 4,29	16,68 ± 5,19	21,3
	Через 30 дней	0,70 ± 0,02	29,62 ± 5,3	19,74 ± 3,42	27,6

p < 0,05

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что после применения субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции показатели эллипсоидной зоны фовеолярной области и толщины слоя внутренних и наружных сегментов фоторецепторов у детей в отсроченный период в основной группе увеличивались на 2,4 % через 7 дней и на 9,9 % больше через 30 дней, чем в контрольной группе, что свидетельствует о стимуляции процессов регенерации нейроэпителлия сетчатки под действием применяемого инфракрасного излучения.

Заключение

Анализ данных клинических методов исследования, динамики функциональных показателей показал, что применение метода субпороговой лазеркоагуляции сетчатки у детей после хирургического лечения отслойки при наличии остаточной субретинальной жидкости в макулярной зоне способствует восстановлению структуры нейроэпителлия сетчатки в области фовеа при тенденции к нормализации строения эллипсоидного слоя фоторецепторов, их микроанатомической морфологии. Клинически подтверждено положительное влияние метода лечения на процесс восстановления поврежденной непосредственно после хирургического лечения отслойки сетчатки и при отсроченном контроле через 7 и 30 дней после применения.

Субпороговая лазеркоагуляция хорошо переносится пациентами детского возраста и при соблюдении рекомендуемого режима параметров терапевтического воздействия не вызывает повреждений сенсорного эпителия сетчатки.

Таким образом, предлагаемый метод субпороговой инфракрасной лазеркоагуляции оперированной отслойки сетчатки глаза позволил оптимизировать лечение детей с прооперированной отслойкой сетчатки, улучшить анатомические и функциональные исходы: прилегание сетчатки в области макулы, абсорбцию субретинальной жидкости, улучшение остроты и поля зрения, что имеет медицинское и социально-экономическое значение.

Список литературы

1. Ban Y., Rizzolo L.J. Differential regulation of tight junction permeability during development of the retina, pigment epithelium. *American Journal of Physiology*. 2000;279(3):744-750.
2. Chong V. Basic principles of micropulse laser and difference to other subthreshold techniques. *Proceedings of the 14th Euretina Congress, Instructional Course 18, Congress Materials*. London, UK, 2014.
3. Inagaki K., Ohkoshi K., Ohde S. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of retinal changes after conventional multicolor laser, subthreshold micropulse diode laser, or pattern scanning laser therapy in Japanese with macular edema. *Retina*. 2012;32(8):1592-1600.
4. Kiire C., Sivaprasad S., Chong V. Subthreshold Micropulse Laser Therapy for Retinal Disorders. *Retina today*. 2011;January/February:67-70.
5. Lanzetta P., Dorin G., Pirracchio A., Bandello F. Theoretical bases of nonophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(1):8-11.
6. Lavinsky D., Sramek C., Wang J., Huie P Dalal R, Mandel Y, Palanker D. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina*. 2014;34(1):87-97.
7. Lee R.W. Etiology of pediatric rheumatogenous retinal detachment: 15 years of experience. *Eye (Lond)*. 2008;22:636-640.
8. Roider J., Michaud N.A., Flotte T.J., Birngruber R. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1786-1792.
9. Soliman M.M. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(1):147-171.
10. Бойко Э.В. *Лазеры в офтальмохирургии: теоретические и практические основы*. С.-Петербург: ВмедА; 2004.
11. Желтов Г.И., Романов Г.С., Романов О.Г., Иванова Е.В. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы. *Новое в офтальмологии*. 2012;3:37-43.
12. Федорук Н.А., Федоров А.А., Большунов А.В. Патоморфологические и гистохимические проявления взаимодействия лазерного излучения с тканями хориоретинального комплекса. *Вестник офтальмологии*. 2009;3:61-64.

References

1. Ban Y., Rizzolo L.J. Differential regulation of tight junction permeability during development of the retina, pigment epithelium. *American Journal of Physiology*. 2000;279(3):744-750.
2. Chong V. Basic principles of micropulse laser and difference to other subthreshold techniques. *Proceedings of the 14th Euretina Congress, Instructional Course 18, Congress Materials*. London, UK, 2014.
3. Inagaki K., Ohkoshi K., Ohde S. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of retinal changes after conventional multicolor laser, subthreshold micropulse diode laser, or pattern scanning laser therapy in Japanese with macular edema. *Retina*. 2012;32(8):1592-1600.
4. Kiire C., Sivaprasad S., Chong V. Subthreshold Micropulse Laser Therapy for Retinal Disorders. *Retina today*. 2011;January/February:67-70.
5. Lanzetta P., Dorin G., Pirracchio A., Bandello F. Theoretical bases of nonophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(1):8-11.
6. Lavinsky D., Sramek C., Wang J., Huie P Dalal R, Mandel Y, Palanker D. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina*. 2014;34(1):87-97.
7. Lee R.W. Etiology of pediatric rhegmatogenous retinal detachment: 15 years of experience. *Eye (Lond)*. 2008;22:636-640.
8. Roider J., Michaud N.A., Flotte T.J., Birngruber R. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1786-1792.
9. Soliman M.M. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(1):147-171.
10. Boyko E.V. [*Lazery v oftalmokhirurgii: teoreticheskie i prakticheskie osnovy*]. St.-Petersburg: VmedA; 2004. (In Russ.)
11. Zheltov G.I., Romanov GS, Romanov OG, Ivanova E.V. [Selektivnoe deistvie lazernykh impulsov na retinalnyi pigmentnyi epiteliu. Fizicheskie osnovy]. *Novoe v oftalmologii*. 2012;3:37-43. (In Russ.)
12. Fedoruk N.A., Fedorov A.A., Bolshunov A.V. [Patomorfologicheskie i gistokhimicheskie proiavleniia vzaimodeistviia lazernogo izlucheniia s tkaniami khorioretinalnogo kompleksa]. *Vestnik oftalmologii*. 2009;3:61-64. (In Russ.)

Вклад авторов

Сущеня Г.А. предложила концепцию метода субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции при отслойке сетчатки у детей; провела исследование, сбор, анализ, интерпретацию данных, а также лечение пациентов предложенным методом.

Марченко Л.Н. провела обобщение и интерпретацию полученных данных.

Authors' contribution

Sushchenya H.A. proposed the concept of the subthreshold infrared laser coagulation method for children's retinal detachment; conducted research, data collection and analysis, interpretation of data, and also the treatment of patients with the proposed method.

Marchenko L.N. generalized and interpreted the data obtained.

Сведения об авторах

Сущеня Г.А., аспирант кафедры глазных болезней Белорусского государственного медицинского университета, врач отделения детской офтальмологии Минской областной детской клинической больницы.

Марченко Л.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней Белорусского государственного медицинского университета.

Information about the authors

Sushchenya H.A., PhD student of the Department of Eye Diseases of the Belarusian State Medical University, Doctor of the Department of Pediatric Ophthalmology, Minsk Regional Children's Clinical Hospital.

Marchenko L.N., D.Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Eye Diseases of the Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции

220131, Республика Беларусь,
Минская обл., пос. Лесной,
Минская областная детская
клиническая больница»
тел. +375-29-503-43-31;
e-mail: halina.sushchenia@yandex.ru
Сущеня Галина Анатольевна

Address for correspondence

220131, Republic of Belarus,
Minsk region, Lesnoy village,
Minsk Regional Children's
Clinical Hospital
tel. +375-29-503-43-31;
e-mail: halina.sushchenia@yandex.ru
Sushchenya Halina Anatolievna



<http://dx.doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-97-103>

Оригинальная статья
Original paper

УДК 534.29

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ЭРОЗИОННОЙ АКТИВНОСТИ КАВИТАЦИИ И ИНТЕНСИВНОСТИ КАВИТАЦИОННОГО ШУМА

МИНЧУК В.С., ПЕРХУНОВА А.Ю., КОТУХОВ А.В., ДЕЖКУНОВ Н.В.

Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
(г. Минск, Республика Беларусь)

Поступила в редакцию 30 ноября 2020

© Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, 2020

Аннотация. Исследование эрозионной активности кавитации представляет значительный интерес для уточнения механизма воздействия кавитации на биологические ткани и клетки. В работе предложена усовершенствованная методика оценки эрозионной активности акустической кавитации. Приводятся результаты апробации данной методики применительно к задаче исследования распределения эрозионной активности в кавитационной области, генерируемой излучателем со стержневым волноводом. Эксперименты проводились с использованием погружного излучателя с резонансной частотой 32 кГц. Установлено, что при диаметре излучателя меньше или порядка длины волны в используемой жидкости эрозионная активность быстро уменьшается по мере удаления от излучателя и зависит от расстояния до излучателя L как $1/L^3$. Показано, что имеет место корреляция эрозионной активности кавитации и показаний кавитометра, выходным сигналом которого является интегральная интенсивность высокочастотной составляющей кавитационного шума в диапазоне частот до 10 МГц. Для регистрации кавитационного шума использовались пьезоэлектрические датчики. В частности, в жидкостях, характеризующихся более высоким уровнем эрозионной активности, выходной сигнал кавитометра также выше. Показания кавитометра при этом изменяются в зависимости от расстояния до излучателя как $1/L$. Исходя из полученных данных, предложен метод оценки эрозионной активности кавитации по величине интенсивности кавитационного шума в кубе. Показано, что этот параметр линейно связан с результатами измерений эрозионной активности кавитации. Полученные результаты будут использоваться при разработке специализированного кавитометра, предназначенного для оценки активности кавитации в ходе исследований воздействия ультразвука на клетки *in vitro*.

Ключевые слова: активность кавитации, эрозионные тесты, кавитометр, ультразвуковая кавитация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Минчук В.С., Перхунова А.Ю., Котухов А.В., Дежкунов Н.В. Исследование связи эрозионной активности кавитации и интенсивности кавитационного шума. Доклады БГУИР. 2020; 18(8): 97-103.

STUDY OF THE RELATIONSHIP OF CAVITATION EROSION ACTIVITY AND CAVITATION NOISE INTENSITY

VIACHESLAV S. MINCHUK, ALEXANDRA YU. PERKHUNOVA, ALEKSEI V. KOTUKHOV,
NIKOLAI V. DEZHKUNOV

Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (Minsk, Republic of Belarus)

Submitted 30 November 2020

© Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, 2020

Abstract. The study of the erosion activity of cavitation is of considerable interest for clarifying the mechanism of the effect of cavitation on biological tissues and cells. This paper proposes an improved technique for assessing the erosion activity of acoustic cavitation. The results of testing this technique in relation to the problem of studying the distribution of erosion activity in the cavitation region, generated by a radiator with a rod waveguide, are presented. The experiments were carried out using a submersible emitter with a resonant frequency of 32 kHz. It was found that erosion activity rapidly decreases with distance from the emitter and depends on the distance to the emitter L as $1/L^3$ when the diameter of the emitter is less than or of the order of the wavelength in the used liquid. It was shown that there is a correlation between the erosion activity of cavitation and the readings of the cavitometer with the output signal being the integral intensity of the high-frequency component of the cavitation noise in the frequency range up to 10 MHz. Piezoelectric sensors were used to register cavitation noise. In particular, in liquids characterized by a higher level of erosion activity, the output signal of the cavitometer is also higher. In this case, the readings of the cavitometer change depending on the distance to the radiator as $1/L$. Based on the data obtained, a method is proposed for assessing the erosion activity of cavitation by the magnitude of the intensity of cavitation noise in a cube. It is shown that this parameter is linearly related to the results of measurements of the erosional activity of cavitation. The results obtained will be used in the development of a specialized cavitometer designed to assess the erosion activity of cavitation during *in vitro* studies of the effect of ultrasound on cells.

Keywords: cavitation activity, erosion tests, cavitometer, ultrasonic cavitation.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation. Minchuk V.S., Perkhunova A.Yu., Kotukhov A.V., Dezhkunov N.V. Study of the relationship of cavitation erosion activity and cavitation noise intensity. Doklady BGUIR. 2020; 18(8): 97-103.

Введение

Ультразвук применяется для интенсификации физико-химических процессов в жидкостях уже несколько десятилетий [1–3]. В настоящее время сфера применения мощного ультразвука интенсивно расширяется. Особенно интенсивно происходит внедрение нового оборудования и технологий в сферу медицины.

Известно, что воздействие мощного ультразвука на биологические объекты во многих случаях имеет кавитационную природу, т. е. связано с возникновением, пульсациями и захлопыванием микропузырьков газа в жидкости [4–9]. Захлопывание сопровождается генерированием микроструй жидкости и ударных волн, которыми обеспечивается интенсивное воздействие на клетки, например, подавление жизнедеятельности опухолевых клеток [4, 7], выделение лекарств из носителей [8] или повышение проницаемости клеточных мембран [9].

Эрозионное разрушение твердых поверхностей в мощном ультразвуковом поле также обусловлено захлопыванием кавитационных полостей [10]. Поэтому исследование эрозионной активности кавитации представляет интерес для уточнения механизма воздействия кавитации на клетки. С другой стороны, поиск спектральных характеристик кавитационного шума (КШ), коррелирующих с кавитационной эрозией (КЭ), является необходимым условием создания прибора для исследования кавитации в медицинских и биологических применениях мощного ультразвука. Разработка приборов для исследования кавитации и измерения ее активности

с использованием кавитационного шума или спектральных составляющих КШ является одним из наиболее перспективных направлений в данной области. Это обусловлено тем, что КШ легко преобразуется в электрический сигнал и может регистрироваться относительно простыми методами, в том числе в оптически непрозрачных жидкостях, эмульсиях и биологических тканях и суспензиях клеток.

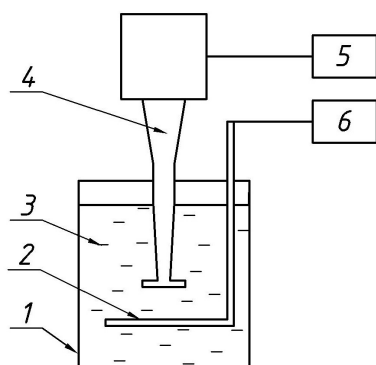
Однако известные методы оценки КЭ, основанные на измерении убыли массы эрозионных тестов, характеризуются большой трудоемкостью и низкой воспроизводимостью измерений. В данной работе предложены и апробированы две новые модификации метода эрозионных тестов, обеспечивающие снижение трудоемкости таких исследований и повышение воспроизводимости измерений КЭ.

Экспериментальная установка и методика исследований

В качестве эрозионного теста использовались полоски алюминиевой фольги с размерами 30×30 мм и толщиной 10 мкм. За меру активности эрозии принята величина $Q=1/T$, где T – время полного разрушения образца.

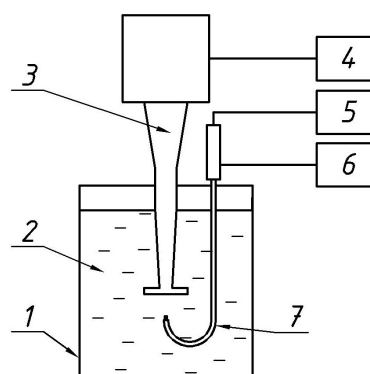
Регистрация кавитационного шума осуществлялась с использованием кавитометра ИСА-3М (БГУИР, Минск). Датчик представляет собой волновод диаметром 3 мм из нержавеющей стали, на одном торце которого установлена пьезопластина. Пьезопластина служит преобразователем акустического сигнала в электрический.

Схема установки представлена на рис. 1. Она использовалась в двух модификациях: для эрозионных тестов (рис. 1, а) и для регистрации КШ (рис. 1, б). Диаметр излучателя – 20 мм, резонансная частота – 32 кГц. Длина волны в воде на данной частоте – 46 мм, т. е. размеры излучающей поверхности меньше длины волны.



1 – емкость, 2 – держатель с фольгой,
3 – жидкость, 4 – излучатель, 5 – генератор,
6 – позиционирующее устройство
1 – container, 2 – holder with foil, 3 – liquid,
4 – emitter, 5 – generator, 6 – positioning device

а



1 – емкость, 2 – жидкость, 3 – излучатель,
4 – генератор, 5 – кавитометр,
6 – позиционирующее устройство, 7 – датчик
1 – container, 2 – liquid, 3 – emitter, 4 – generator,
5 – cavitometer, 6 – positioning device, 7 – sensor

б

Рис. 1. Схема установки: а – эрозионный метод; б – анализ кавитационного шума

Fig. 1. Installation diagram: а – erosion method; б – cavitation noise analysis

В прямоугольную ванну размером 240×180×100 мм, заполненную водой, опускается ультразвуковой излучатель и фиксируется на определенном расстоянии от дна ванны. Под излучатель помещается тест-образец или U-образный датчик. Для каждого из методов снимается зависимость исследуемой величины от расстояния до излучателя L .

Держатель тест-образца представляет собой две тонкие металлические пластины. В верхней пластине выполнено отверстие диаметром 14 мм. Образец находится между пластинами. В опытах по эрозии фиксируется время полного разрушения фольги T в пределах отверстия в верхней пластине, т. е. в круге диаметром 14 мм. По средним значениям T для каждого уровня рассчитывалась мера кавитационной эрозии $Q=1/T$.

При регистрации кавитационного шума (рис. 1, *b*) датчик устанавливается таким образом, чтобы его торец находился на оси излучателя. Позиционирующее устройство позволяет перемещать датчик вдоль оси излучателя.

Сигнал с датчика поступает на кавитометр, который фиксирует интенсивность кавитационного шума (в относительных единицах), и затем – на компьютер, где в специальной программе сохраняется и визуализируется.

Результаты и их обсуждение

На рис. 2, *a* представлена зависимость эрозионной активности от расстояния до излучателя L . Отметим, что в проведенных опытах предел изменения L довольно мал. Это связано с тем, что при $L < 5$ мм визуальный контроль разрушений затруднителен, а при $L > 15$ мм эрозия фольги происходила очень медленно. Из данного графика следует, что эрозионная активность быстро уменьшается по мере удаления от излучателя. На рис. 2, *b* эти же данные приведены в виде зависимости от $1/L^3$. Экспериментальные данные с высокой степенью точности укладываются на прямой линии, т. е. эрозионная активность кавитации обратно пропорциональна кубу расстояния от излучателя.

Следует отметить, что при уменьшении L растет эффект, оказываемый акустическими течениями вблизи излучателя, которые «откусывают» большие части от тестового образца.

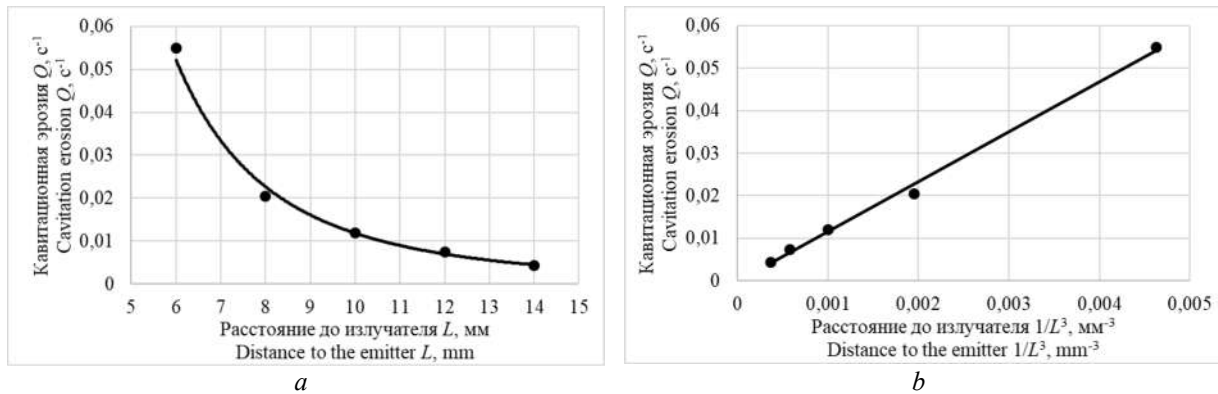


Рис. 2. Зависимость кавитационной эрозии от расстояния до излучателя L : *a* – от L ; *b* – от $1/L^3$
 Fig. 2. Cavitation erosion vs distance to the emitter L : *a* – on L ; *b* – on $1/L^3$

На рис. 3, *a* представлена зависимость интенсивности кавитационного шума A от расстояния до излучателя L , на рис. 3, *b* представлена та же зависимость, но в диапазоне L , в котором регистрировалась эрозия. Анализ результатов показывает, что интенсивность кавитационного шума обратно пропорциональна расстоянию до излучателя.

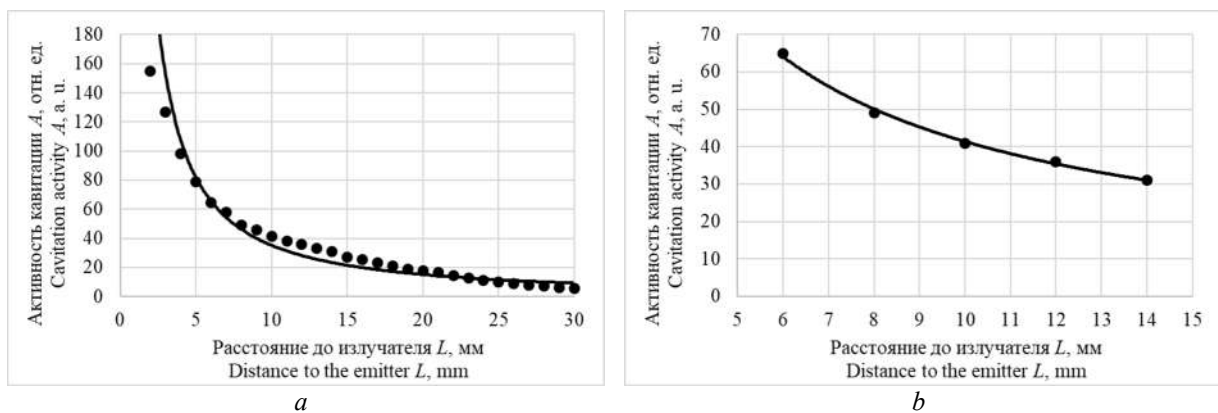


Рис. 3. Зависимость активности кавитации от расстояния до излучателя L : *a* – $2 \leq L \leq 30$; *b* – $6 \leq L \leq 14$
 Fig. 3. Cavitation activity vs distance to the emitter L : *a* – $2 \leq L \leq 30$; *b* – $6 \leq L \leq 14$

Из полученных результатов следует, что кавитационная эрозия коррелирует с оценкой активности кавитации по кубическому закону (рис. 4). Поэтому имеет смысл в качестве оценки

активности кавитации использовать куб суммы составляющих спектра кавитационного шума. В таком случае новая оценка активности кавитации будет линейно коррелировать с результатами эрозионных тестов.

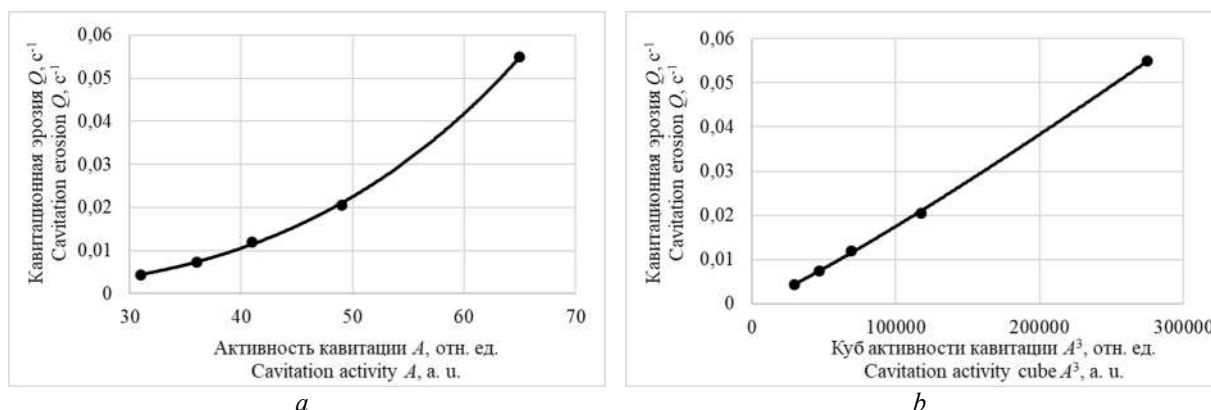


Рис. 4. Зависимость кавитационной эрозии от активности кавитации: a – от A ; b – от A^3
Fig. 4. Cavitation erosion vs cavitation activity: a – on A ; b – on L^3

Заключение

Установлено, что при диаметре излучателя меньше или порядка длины волны в используемой жидкости эрозионная активность быстро уменьшается по мере удаления от излучателя и зависит от расстояния до излучателя L как $1/L^3$. Интенсивность кавитационного шума при этом зависит от расстояния до излучателя обратно пропорционально L .

Исходя из полученных данных, предложен метод оценки эрозионной активности кавитации по величине интенсивности кавитационного шума в кубе. Показано, что этот параметр линейно связан с результатами измерений эрозионной активности кавитации. Полученные результаты будут использоваться при разработке специализированного кавитометра, предназначенного для оценки эрозионной активности кавитации в ходе исследований воздействия ультразвука на клетки *in vitro*.

Список литературы

1. Голямина И.П. *Ультразвук: маленькая энциклопедия*. Москва: Советская энциклопедия; 1979.
2. Новицкий Б.Г. *Применение акустических колебаний в химико-технологических процессах*. Москва: Химия; 1983.
3. Абрамов В.О., Приходько М.В. *Мощный ультразвук в металлургии и машиностроении*. Москва: Русавиа; 2006.
4. Бэйли М.Р., Хохлова В.А., Сапожников О.А., Каргл С.Т., Крам Л.Л. Физический механизм терапевтического эффекта ультразвука (Обзор). *Акустический журнал*. 2003;4:437.
5. Николаев А.Л., Гопин А.В., Божевольнов В.Е., Трещалина Е.М., Андропова Н.В., Мелихов И.В. Применение твердофазных неоднородностей для повышения эффективности ультразвуковой терапии онкологических заболеваний. *Акустический журнал*. 2009;55(4–5):565-574.
6. Trendowski M. Using the Promise of Sonodynamic Therapy in the Clinical Setting against Disseminated.Chemother. *Res. Pract.* 2015:1-16.
7. Canavese G, Ancona A., Racca L, Canta M., Dumontel B., Barbaresco F, Limongi L., Cauda V. Ultrasound using nanoparticles: special attention to sonodynamic therapy against cancer. *Chemical Engineering Journal*. 2018;340:155-172.
8. Beguin E., Shrivastava S., Dezhkunov N. Direct evidence of multi-bubble sonoluminescence using therapeutic ultrasound and microbubbles. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2019;11(12):19913-19919.
9. Lopez-Marin LM, Rivera AL, Fernandez F, Loske AM. Shock wave-induced permeabilization of mammalian cells. *Phys Life Rev.* 2018;26/27:1-38.
10. Сиротюк М. Г. *Акустическая кавитация*. Москва: Наука; 2008.

References

1. Goljamina I.P. [*Ultrasound: a small encyclopedia*]. Moscow: Sovetskay Encyclopedia; 1979. (in Russ.)
2. Novitsky B.G. [*The use of acoustic vibrations in chemical-technological processes*]. Moscow: Himia; 1983. (in Russ.)
3. Abramov O.V., Prikhodko V.M. [*Powerful ultrasound in metallurgy and mechanical engineering*]. Moscow: Rusavia; 2006. (in Russ.)
4. Bailey M.R., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Kargl S.G., Crum L.A. [Physical Mechanisms of the Therapeutic Effect of Ultrasound (A Review)]. *Acusticheskiy jurnal*. 2003;4:437. (In Russ.)
5. Nikolaev A.L., Gopin A.V., Bozhevovnov V.E., Treschalina E.M., Andronova N.V., Melikhov I.V. [Application of solid-phase inhomogeneities to improve the efficiency of ultrasound therapy for oncological diseases]. *Acusticheskiy jurnal*. 2009;55(4–5):565-574. (In Russ.)
6. Trendowski M. Using the Promise of Sonodynamic Therapy in the Clinical Setting against Disseminated. *Chemother. Res. Pract.* 2015:1-16.
7. Canavese G, Ancona A., Racca L, Canta M., Dumontel B., Barbaresco F, Limongi L., Cauda V. Ultrasound using nanoparticles: special attention to sonodynamic therapy against cancer. *Chemical Engineering Journal*. 2018;340:155-172.
8. Beguin E., Shrivastava S., Dezhkunov N. Direct evidence of multi-bubble sonoluminescence using therapeutic ultrasound and microbubbles. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2019;11(12):19913-19919.
9. Lopez-Marin L.M., Rivera A.L., Fernandez F., Loske A.M. Shock wave-induced permeabilization of mammalian cells. *Phys Life Rev.* 2018;26/27:1-38.
10. Sirotyuk M. G. [*Acoustic cavitation*]. Moscow: Nauka; 2008.

Вклад авторов

Минчук В.С. разработал методику проведения экспериментов, провел экспериментальные исследования, проанализировал результаты, оформил статью.

Перхунова А.Ю. провела экспериментальные исследования, оформила статью.

Котухов А.В. выполнил измерение амплитуды колебаний излучателя, подготовил оборудование для проведения исследований.

Дежкунов Н.В. сформулировал задачу исследования, выполнил анализ результатов.

Authors' contribution

Minchuk V.S. developed the experimental technique, conducted experimental research, analyzed the results and designed the article.

Perkhunova A.Yu. conducted experimental research, designed the article.

Kotukhov A.V. measured the oscillation amplitude of the emitter and prepared the equipment for research.

Dezhkunov N.V. formulated the research task and analyzed the results.

Сведения об авторах

Минчук В.С., инженер-электроник лаборатории 5.2 «Ультразвуковые технологии и оборудование» Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Перхунова А.Ю., студентка Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Котухов А.В., заместитель декана факультета компьютерного проектирования Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Дежкунов Н.В., к.т.н., доцент, заведующий лабораторией 5.2 «Ультразвуковые технологии и оборудование» Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Information about the authors

Minchuk V.S., Electronic Engineer of the R&D Lab 5.2 "Ultrasonic technologies and facilities" of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Perkhunova A.Yu., Student of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Kotukhov A.V., Vice Dean of the faculty of Computer-aided Design of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Dezhkunov N.V., PhD, Associate Professor, Head of the R&D Lab 5.2 "Ultrasonic technologies and facilities" of Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics.

Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, 6,
Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники
тел. +375-29-222-28-64;
e-mail: kavax@bsuir.by
Котухов Алексей Валерьевич

Address for correspondence

220013, Republic of Belarus,
Minsk, P. Brovki str., 6,
Belarusian State University
of Informatics and Radioelectronics
tel. +375-29-222-28-64;
e-mail: kavax@bsuir.by
Kotukhov Aleksei Valerievich

Данный выпуск содержит статьи, рекомендованные для опубликования Программным и Организационным комитетами XII Международной научно-технической конференции «Медэлектроника–2020. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии», проведенной в г. Минске 10 декабря 2020 г.

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Сопредседатели:

Богуш В.А., д.ф.-м.н., профессор, ректор Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники, Беларусь.

Губкин С.В., д.м.н., профессор, директор ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Беларусь.

Рубникович С.П., д.м.н., профессор, ректор Белорусского государственного медицинского университета, Беларусь.

Чуканов А.Н., к.м.н., доцент, ректор Белорусской медицинской академии последипломного образования, Беларусь.

Члены программного комитета:

Герасименко М.А., д.м.н., профессор, директор РНПЦ травматологии и ортопедии;

Воропай Е.С., д.ф.-м.н., профессор, зав. кафедрой Белорусского государственного университета;

Давыдов М.В., к.т.н., доцент, первый проректор Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники;

Дик С.К., к.ф.-м.н., доцент, депутат Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь VII созыва;

Камышников В.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой Белорусской медицинской академии последипломного образования;

Киселев М.Г., д.т.н., профессор, зав. кафедрой Белорусского национального технического университета;

Кугейко М.М., д.ф.-м.н., профессор, зав. кафедрой Белорусского государственного университета;

Кульчицкий В.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, зам. директора ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»;

Лихачев С.А., д.м.н., профессор, зав. неврологическим отделом РНПЦ неврологии и нейрохирургии;

Лихачевский Д.В., к.т.н., доцент, декан факультета Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники;

Осипов А.Н., к.т.н., доцент, проректор по научной работе Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники;

Руденок В.В., д.м.н., профессор, проректор по международным связям Белорусского государственного медицинского университета;

Сиваков А.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой Белорусской медицинской академии последипломного образования;

Смычек В.Б., д.м.н., профессор, директор РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации Министерства здравоохранения Республики Беларусь;

Тузиков А.В., д.ф.-м.н., профессор, генеральный директор Объединенного института проблем информатики Национальной академии наук Беларуси;

Sontea V., Dr-Ing., Prof., Head of the Department Microelectronics and Semiconductor Devices, Director of the International Center for Microelectronic Systems Engineering and Biomedical Devices, Technical University of Moldova.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Руководители:

Дик С.К., к.ф.-м.н., доцент, депутат Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь VII созыва;

Осипов А.Н., к.т.н., доцент, проректор по научной работе Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники;

Давыдов М.В., к.т.н., доцент, первый проректор Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.

Члены комитета: Бондарик В.М., Давыдова Н.С., Камлач П.В., Кашицкий Э.С., Котухов А.В., Кудыш И.А., Кузнецов Д.Ф., Лихачевский Д.В., Мадвейко С.И., Мигалевич С.А., Навроцкий А.А., Ревинская И.И., Самуйлов И.В., Сиваков А.П., Ситник Г.Д., Смирнов В.Л., Смирнова В.В., Шилин Л.Ю.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Министерство образования Республики Беларусь

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники

Белорусская медицинская академия последипломного образования