

Міністерство освіти і науки України
Вінницький національний технічний університет

ХОЛІН ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ



УДК 681.784.7:615.849.19

**МЕТОД І ОПТИКО-ЕЛЕКТРОННИЙ ПРИЛАД
ДЛЯ ОКСИМЕТРИЧНО-КОРЕГОВАНОЇ ФОТОДИНАМІЧНОЇ
ТЕРАПІЇ ПУХЛИН**

05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Вінниця – 2021

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Робота виконана у Вінницькому національному технічному університеті Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник:

доктор технічних наук, професор
Павлов Сергій Володимирович,
Вінницький національний технічний університет,
професор кафедри біомедичної інженерії

Офіційні опоненти:

доктор технічних наук, професор
Аврунін Олег Григорович
Харківський національний університет радіоелектроніки,
завідувач кафедри біомедичної інженерії

доктор технічних наук, професор
Тимчик Григорій Семенович,
Національний технічний університет України “Київський
політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”,
декан приладобудівного факультету.

Захист відбудеться 30 вересня 2021 р. о 12³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.052.06 у Вінницькому національному технічному університеті за адресою: 21021, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 95, ауд. 210, ГНК,

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного технічного університету за адресою: 21021, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 95.

Автореферат розісланий «28» серпня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. В. Тимчик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Онкологічні захворювання залишаються одною з найбільш поширених проблем здоров'я населення в усьому світі. Частота їх неухильно зростає в країнах з середнім і низьким рівнем доходів населення, що є притаманним і Україні. За даними міжнародного агентства моніторингу раку GLOBOCAN, число нових випадків і смертей від онкопатології оцінюється понад 18 мільйонів та близько 10 мільйонів відповідно. Впродовж наступних 10 років смертність від раку перевищить від інших поширених захворювань, на кшталт цукрового діабету. Отже, незважаючи на суттєві досягнення онкології за останні десятиліття, боротьба з онкологічними захворюваннями потребує негайного втілення новітніх методів і засобів діагностики та протипухлинної терапії.

Онкологічні захворювання є мультифакторіальними за своєю природою, тому навіть нещодавно втілені засоби хемо - та імунотерапії виявилися не здатними забезпечити оптимістичний прогноз щодо віддалених результатів лікування хворих на рак. Проте новітні методи лікування стають все більш безпечними щодо побічних несприятливих ефектів завдяки специфічній модуляції низки імунних та біохімічних процесів, які здійснюють цілеспрямований вплив на пухлинні клітини, ініціюючи їх елімінацію шляхом програмованої загибелі (наприклад, апоптозу), притаманним фізіологічним механізмам підтримання структурного гомеостазу біологічних тканин.

Одним з найперспективніших методів лікування в сучасній онкології вважається фотодинамічна терапія (ФДТ), яка є неінвазивним високоспецифічним лікувальним засобом терапії пухлин, що базується на використанні фотофізичних принципів для спричинення оксидативного ураження в пухлинній тканині на субструктурному рівні. Саме цей механізм, що здатен безпосередньо ініціювати процеси програмованої загибелі пухлин, є головною перевагою, яка робить ФДТ найбільш багатообіцяючим напрямком серед новітніх методів лікування в онкології.

Для здійснення фотохімічних реакцій в певній тканині необхідні три складові: здатні до активації світлом молекули фотосенсибілізатора; світло відповідного спектру та достатньої для їх збудження інтенсивності; молекулярний кисень.

Коли ці нешкідливі компоненти поєднуються, починається генерація активних форм кисню (АФК), зокрема, синглетного кисню, які саме й спричиняють пошкодження клітин та/або судин мікроциркуляторного русла, що супроводжуються запуском системних адаптаційних процесів, в тому числі імунної відповіді.

Підвищення ефективності ФДТ можна досягти лише через цілеспрямований контроль кожного з цих компонентів, а в ідеалі – всієї цієї тріади в цілому, тому що внаслідок недостатньої доставки світла можуть залишатися життєздатні залишкові злоякісні клітини, які зумовлюють рецидив, а надлишкова потужність опромінення може призвести до занадто глибокого проникнення світла та пошкодження здорових тканин.

Крім джерела випромінювання важливим є спосіб застосування світла, оскільки різні протоколи опромінення з використанням одного й того ж джерела призводять до різних результатів ФДТ. Тому актуальними є подальші розробки новітніх джерел випромінювання та оптично-волоконних систем його доставки, а також удосконалених технологій дозиметрії, що надаватимуть можливості запровадження індивідуалізованих протоколів. Саме в цьому напрямку полягають перспективи розробки й втілення новітніх технологій для покращення ефективності ФДТ в цілому.

Утворення АФК призводить до виснаження наявного в тканині молекулярного кисню під час ФДТ в залежності від щільності потужності випромінювання. До того ж колапс судин внаслідок ФДТ зменшує оксигенацію пухлини. Зважаючи на обмежений радіус дії АФК і, особливо, синглетного кисню, накопичення та локалізація фотосенсибілізатора поряд з оксигенацією тканини мають критичний вплив на ефективність ФДТ. Тому контроль за локалізацією фотосенсибілізатора впродовж процедури може значно підвищити потенціал ФДТ.

Таким чином, найбільш актуальними для подальшого розвитку одного з найсучасніших і найперспективніших методів лікування онкологічних захворювань – фотодинамічної терапії є: розробка та втілення методів і засобів контролю лазерного опромінення *Locus morbi* в режимі реального часу, систем лазерного випромінювання з використанням зворотного зв'язку по динаміці оксиметричних параметрів, а також накопичення та деградації фотосенсибілізатора в *Locus morbi*, а також розробка оптико-волоконних систем для лазерної медицини, здатних забезпечувати оптимальні режими опромінення та здійснювати моніторинг стану *Locus morbi*.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Тематика дисертації відповідає пріоритетним напрямам розвитку науки в Україні. Основний зміст роботи складають результати досліджень, які проводилися на кафедрі біомедичної інженерії Вінницького національного технічного університету. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень та Міністерства освіти і науки України за держбюджетними темами: «Створення інформаційних діагностичних технологій для оцінювання стану і визначення індексу здоров'я людини» (номер державної реєстрації 0108U000656); «Система автоматизованої багатофункціональної лазерної поляриметрії плівок плазми крові людини для діагностики патологічних змін молочних залоз» (номер державної реєстрації 0116U004709), «Аналіз теоретичних засад побудови інтелектуалізованої системи зображувальної поляриметрії біологічних тканин та її базових блоків» (номер державної реєстрації 0118U000207).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є підвищення ефективності проведення фотодинамічної терапії пухлин за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла і розроблення оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі **задачі**:

1. Провести аналіз методів неінвазивної медичної спектrophотометрії систем мікроциркуляції і приладів для їх реалізації в контексті проведення ФДТ.
2. Розробити математичну модель, що відображає зміни стану оксигенації тканини при фотодинамічному впливі.
3. Провести математичне моделювання поведінки системи гомеостазу, що забезпечує оксигенацію тканини в залежності від функціонального стану, для визначення параметрів оксиметричного моніторингу, які необхідні для ефективного проведення фотодинамічної терапії.
4. Провести імітаційне комп'ютерне моделювання для формалізації технічних рекомендацій при розробці приладу для ФДТ, а також експлуатаційних характеристик окремих його компонентів.
5. Розробити алгоритм введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла.
6. Розробити оптико-електронний прилад для проведення оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.
7. Провести експериментальні дослідження для визначення ефективності оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

Об'єкт дослідження — фотодинамічний процес за умов різного стану оксигенації тканин.

Предмет дослідження — енергетичні параметри лазерного випромінювання, методи оптичної тканинної оксиметрії, оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

Методи дослідження. У дисертаційній роботі для отримання основних наукових і практичних результатів використано методи, що базуються на основних положеннях системного аналізу й теорії біомедичних приладів, математичного моделювання для аналізу і схемотехнічної реалізації, комп'ютерної обробки біомедичної інформації, спектrophотометричні методи; методи експериментальної онкології; методи фотодинамічної та фототермічної протипухлинної терапії з використанням лазерного обладнання; статистичні методи.

Аналітичні методи базувалися на застосуванні аналітичних виразів із розділів оптики каламутних середовищ, теорії оптико-електронних приладів. Чисельні методи застосовувались для математичного моделювання адаптивної відповіді системи гомеостазу при екзогенних впливах, оптимізації лазерних приладів. Експериментальні методи були використані при проведенні лабораторних досліджень з метою визначення ефективності використання розробленого методу для проведення ФДТ в онкології.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна отриманих результатів полягає у вирішенні актуального науково-технічного завдання — удосконалення методу ФДТ за рахунок ефективного використання лазерного випромінювання шляхом розробки оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

У роботі отримано такі наукові результати:

1. Отримав подальший розвиток метод оптичної тканинної оксиметрії з реєстрацією спектроскопії дифузного відбиття біологічним середовищем *in vivo* видимого та ближнього інфрачервоного діапазону, який реалізується в межах неузгодженості осей випромінюючого та приймального волокна, що дозволяє при необхідності оптимізувати в досліджуваній патологічній зоні необхідну кількість прийомних оптичних волокон або змінювати процес фотодетектування.

2. Вперше розроблено математичну модель поведінки системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини при імпульсній дії стресора, і визначено граничні умови її адаптивної реакції, що стосовно ФДТ висвітлює залежність між щільністю потужності опромінення та спроможністю підтримувати адекватну оксигенацію тканини.

3. Вперше запропоновано математичну модель в системі імітаційного комп'ютерного моделювання SIMULINK програмного середовища MATLAB, що дозволило сформулювати технічні вимоги щодо формалізації технічних рекомендацій при розробці оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин, а також експлуатаційних характеристик окремих його компонентів.

Практичне значення отриманих результатів полягає у комплексній прикладній спрямованості отриманих результатів, що використовуються для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла з подальшою оксиметрично-корегованою фотодинамічною терапією пухлин.

Практичне значення одержаних результатів роботи:

1. Розроблено алгоритм проведення стресорної проби для попереднього визначення енергетичних параметрів лазерного опромінення при ФДТ на основі оксиметричних критеріїв відгуку на ініціацію фотоокислювальних процесів.

2. Розроблено оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

3. Удосконалено методику проведення ФДТ за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла.

4. Результати дисертаційної роботи рекомендовані до впровадження в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (акт від 10.12.2020 р.) та впроваджено у ПП «Фотоніка Плюс» (акт впровадження від 24.12.2020 р.), а саме оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин та алгоритм роботи, що підтвердило раціональність поєднання терапевтичної та діагностичної частин у межах одного приладу.

Окремі теоретичні результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі біомедичної інженерії ВНТУ (акт впровадження від 16.12.2020 р.) в межах спеціальності «Біомедична інженерія» під час викладання таких дисциплін, як: «Нанотехнології в біології та медицині», «Біомедичні прилади, апарати і

комплекси. Діагностична техніка», Впровадження підтверджуються відповідними актами.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджується правильною постановкою задачі, коректним використанням програмного апарату для оброблення оптичних сигналів, збігом результатів, отриманих аналітичними методами, з результатами експериментальних досліджень, зокрема із використанням комп'ютерного моделювання.

Особистий внесок здобувача. Основні результати дисертаційної роботи отримані автором особисто. Основні ідеї та розробки, які виносяться на захист, належать авторові.

Особистий внесок здобувача в роботах, написаних у співавторстві, полягає в наступному: розробка флюоресцентно-коригованого методу опромінення пухлин [1], [2], [9], [25]; розробка оптичного блоку приладу для вибіркового лазерного опромінення шляхом сканування із попереднім визначенням зони [3], [11], [12]; розробка критерію та перевірка ефективності розробленого скануючого лазерного приладу для фотодинамічної терапії пухлин *in vivo* [4], [9], [10]; проведення експериментальних досліджень для визначення ефективності запропонованого методу і системи порівняно із традиційними методами проведення ФДТ [5], [8]; розробка математичної моделі на основі дифузної теорії переносу випромінювання, яка дозволила оптимізувати процес визначення оптичних характеристик розподілу інтенсивності випромінювання в біотканині [6]; перевірка рівня накопичення ФС та визначення оптимального часу між введенням ФС та опроміненням конкретної пухлини для проведення фотодинамічної терапії [7], [16], [20], [21]; аналіз можливості використання волоконно-оптичних спектрометрів для діагностики у ФДТ [13], [15]; розробка засобів для контролю рівня потужності лазерного випромінювання в зоні обробки [14], [19], [22]; розробка нових волоконно-оптичних засобів для передачі лазерного випромінювання від приладу в зону обробки [17], [18]; розробка методу моніторингу рівня оксигенації пухлинної тканини при ФДТ [22], [23], [24].

Апробація матеріалів дисертації. Результати досліджень, викладено в дисертаційній роботі, доповідалися та обговорювалися на таких конференціях: Науково-практичній конференції «Лазерна хірургія» (Черкаси, 1–2 березня 2012 р.), Науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Експериментальні та клінічні аспекти фотодинамічної терапії» (м. Черкаси, 2013 р.), The Second Ukrainian-Swedish Workshop «Translational oncology: old and new paradigms» (Kyiv, May 20–21, 2013 p.), XXXIX, XXXXI, XLIII, XLIV, XLVI, XLVII Міжнародна науково-практична конференція «Застосування лазерів у медицині та біології» (м. Харків, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 pp.), Науково-практична конференція «Впровадження сучасних інноваційних технологій при малоінвазивних лазерних втручаннях: клінічні економічні та технічні аспекти» (м. Черкаси, 28–29 листопада 2014 р.), XII, XIII Міжнародна науково-технічна конференція «Приладобудування: стан та перспективи» (м. Київ, 2014, 2015 pp.), VII Міжнародна конференція з оптико-електронних інформаційних технологій «Photonika ODS 2015» (м. Вінниця, 2015 р.), Науково-практична конференція «Малоинвазивные оперативные

вмешательства в лазерной медицине» (м. Черкаси, 8-9 квітня 2016 р.). Міжнародна науково-технічна конференція «Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах (ВОТТП-2018)», (м. Одеса, Затока), 8-13 червня 2018 р.)

Публікації: Результати роботи відображені в 25 опублікованих працях, у тому числі: 6-ти, що входять до переліку фахових видань ДАК України; 5-ти у зарубіжних виданнях, що входять у наукометричну базу дану Scopus; 13-ти матеріалах у збірниках наукових праць і тезисах доповідей на конференціях різних рівнів; отриманий 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота містить вступ, чотири розділи, загальний висновок, список використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 185 сторінок, з яких основний зміст викладено на 134 сторінках друкованого тексту, дисертація містить 65 рисунків, 4 таблиці, 4 додатки. Список використаних джерел складається з 165 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми дослідження, її наукова і практична значущість для розроблення нових методів і технічних комплексних засобів, сформульовано мету та основні задачі роботи, відображено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, визначено особистий внесок здобувача, наведено дані про структуру дисертації, наведено відомості про публікації та апробацію результатів дисертаційних досліджень.

У першому розділі систематизовані ключові аспекти проведення ФДТ, проаналізовано взаємозв'язок основних факторів ФДТ та можливості їх взаємної кореляції. Проведено аналіз технічних засобів для проведення ФДТ. Наведені особливості проведення неінвазивної медичної спектrophотометрії в рамках фотодинамічного процесу.

Зокрема, під час літературного пошуку та аналітичного огляду, які розкривають проблематику порушуваних у дисертації задач, встановлено, що набутий десятиріччями досвід застосування ФДТ свідчить про високу гетерогенність реакції пухлин на ФДТ, проте в клініці як і раніше, застосовуються протоколи ФДТ, створені виключно емпіричним шляхом. Таким чином, є гостра необхідність у вдосконаленні методів проведення ФДТ та створенні відповідних апаратних комплексів, здатних в реальному часі реєструвати ефективність проведення ФДТ за рахунок моніторингу її ключових параметрів, і по можливості автоматично коригувати схему проведення процедури, сприяючи створенню індивідуалізованого підходу в лікуванні новоутворень.

У другому розділі розроблено математичну модель поведінки системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини за рахунок вазомоторної регуляції при імпульсній дії стресора та проведено комп'ютерне моделювання отриманої математичної моделі з використанням пакету SIMULINK програмного середовища MATLAB.

Завдяки гомеостатичним механізмам оксигенація тканини, що зазнає впливу різноманітних екзо- і ендогенних чинників, підтримується на фізіологічному рівні.

Головним чином це відбувається завдяки адитивної взаємодії двох регуляторних систем: перфузії тканини та сатурації гемоглобіна киснем. Виходячи із стохастичної моделі кровотока в мікроциркуляторному руслі, діапазон регуляції перфузії може сягати 8-разової величини. До того ж сатурація гемоглобіну впродовж пересування еритроциту через судини мікроциркуляторного русла може змінюватися від 1,5 – 3 разів і до 15 разів при екстремальних потребах тканини. Фотодинамічні реакції завдають потужного впливу на обидві системи регуляції, оскільки, по-перше, фотоокислення значно підвищує локальні витрати кисню, по-друге, його продукти – активні форми кисню – є надзвичайно вазоактивними речовинами.

Було проведено моделювання поведінки системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини за рахунок вазомоторної регуляції при імпульсній дії стресора. Для визначення граничних умов адаптивної реакції в залежності від потужності дії стресора була вирішена задача оптимізації, враховуючи три градації функціонального стану системи мікроциркуляції (стаціонарний стан, активований стан, декомпенсований стан) і імовірність переходів між ними згідно зі стохастичною моделлю регуляції кровотоку (рис. 1).



Рисунок 1 – Динаміка потоків переходу між трьома пулами судин системи мікроциркуляції, які характеризуються різним станом вазомоторної регуляції, де $I(t)$ – інтенсивність стресора число мікросудин, які в даний момент знаходяться: $S(t)$ – в стаціонарному стані, $A(t)$ – в стані активації, $F(t)$ – в стані декомпенсації, α , k , ϕ , ε – коефіцієнти, які відображають імовірності переходів системи мікроциркуляції до іншого стану, $\zeta = \alpha + \phi$ – імовірність виходу із стаціонарного стану, $\eta = k + \varepsilon$ – імовірність виходу із стану активації

В результаті математичного моделювання отримано співвідношення між першою похідною по часу інтенсивності дії стресора і коефіцієнтами, що відображають імовірності переходів системи з кожного стану до іншого:

$$\frac{\eta^2}{4(\zeta\varepsilon + k\phi)} < \dot{I} < \frac{4(\zeta\varepsilon + k\phi)}{\zeta^2}. \quad (1)$$

Це співвідношення характеризує діапазон, в межах якого система мікроциркуляції спроможна підтримувати адекватну оксигенацію тканини залежно від щільності потужності опромінення, що ініціює процеси фотоокиснення.

Очевидно, що безпосереднє визначення приведених вище коефіцієнтів в реальній біологічній тканині не є можливим, а для непрямой оцінки потрібні спостереження в режимі реального часу за динамікою локального кровотоку в мікроциркуляторному руслі після імпульсного впливу. Оскільки вхідним сигналом для системи гомеостазу, що підтримує рівень оксигенації тканини є градієнт

сатурації гемоглобіну киснем, ми можемо розглядати еритроцит як датчик, що конвертує цей сигнал в ефекторні впливи в вигляді низки вазодилаторних факторів. Водночас еритроцит уявляється елементом, через який відбувається сполучення між двома складовими цієї системи гомеостазу: гемоглобіновою та вазомоторною.

Виходячи з цього, нами запропонована модель управління біологічної системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини за рахунок вазоконстрикторних $v_k(t)$ та вазодилаторних $v_o(t)$ ефектів, що змінюють частку відкритих мікрокапілярів $n_o(t)$: рис. 2, а – нелінійна система з двома входами; рис. 2, б – її лінеаризація з припущенням незмінності вазоконстрикторного ефекту впродовж спостереження, що відображається схемою.

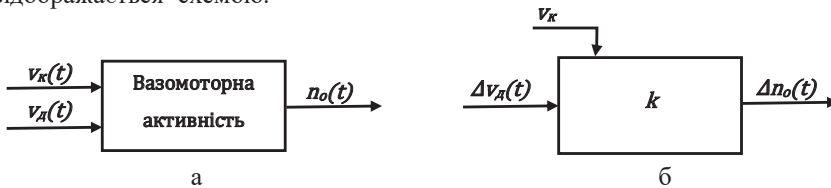


Рисунок 2 – Модель біологічної системи управління

Еритроцитарний сенсор, що має адаптивні властивості й дає на виході тільки вазодилаторний сигнал, можна розглядати як пропорційний (по чутливості до амплітуди стимулу) і однобічний (по чутливості до частоти) датчик похідної, передавальна функція якого описується такою математичною моделлю:

$$H(s) = \frac{y}{x}(s) = k + \Phi \frac{k_{Er}s}{T_{Er}s + 1}, \quad (2)$$

де k_{Er} і T_{Er} – параметри, що характеризують його реакцію на зміну рівню сатурації гемоглобіну, а Φ – оператор з властивостями:

$$\begin{cases} \Phi = 1, & \text{коли } \frac{dx}{dt} \leq 0; \\ \Phi = 0, & \text{коли } \frac{dx}{dt} > 0. \end{cases} \quad (3)$$

Комп'ютерне моделювання поведінки адаптивної біологічної системи, що описана викладеною вище математичною моделлю, було проведено з використанням пакету SIMULINK програмного середовища MATLAB. Для врахування запізнення процесу віддачі кисню гемоглобіном по відношенню до дії лазерного імпульсу, що ініціює фотодинамічну реакцію, додатково введена ще одна аперіодична ланка, тому передавальна функція має вигляд

$$T_1 \cdot \frac{d^2 x_{out}}{dt^2} + T_2 \cdot \frac{dx_{out}}{dt} + x_{out} = k \cdot x_{in}, \quad (4)$$

де x_{in} і x_{out} – вхідні й вихідні сигнали, відповідно; k – передавальний коефіцієнт; T_1 і T_2 – періоди ініціації фотодинамічної реакції і процесу деоксигенації гемоглобіну, відповідно.

Нижче наведена структурна схема реалізації отриманої моделі (рис. 3):

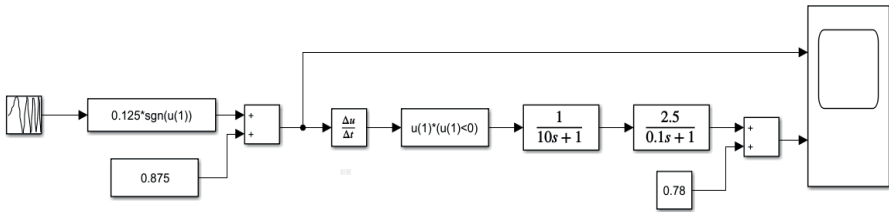


Рисунок 3 – Структурна схема реалізації комп'ютерної моделі з двома аперіодичними ланками за допомогою SIMULINK

При поданні на вхід системи імпульсів однакової амплітуди та тривалості, зростання потужності вхідного сигналу через підвищення частоти імпульсів призводить до майже лінійної (крім початкової ділянки) форми вихідного сигналу, що відображає зменшення рівню сатурації гемоглобіну при зростанні щільності потужності опромінення (рис. 4).

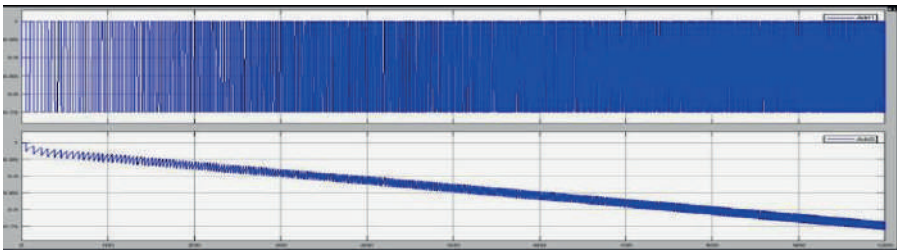


Рисунок 4 – Реакція системи на опромінення імпульсами однієї амплітуди та тривалості (потужність імпульсу відповідає миттєвій деоксигенації гемоглобіну на 25%, що є середнім значенням для фізіологічного стану тканини)

Нелінійність початкової ділянки пояснюється чутливістю системи до частоти збуджуючого впливу, що продемонстровано моделюванням за умов подання на вхід сигналу однієї амплітуди з різною частотою (рис. 5).

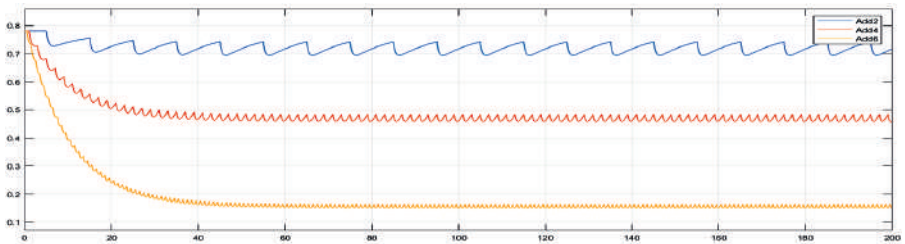


Рисунок 5 – Залежність величини зсуву вихідного сигналу від частоти збуджуючого впливу (початковий рівень відповідає 78% сатурації гемоглобіну)

Якщо використовувати тест-опромінення з потужністю імпульсу, що викликає відповідний фізіологічному рівню миттєвий градієнт оксигенації гемоглобіну, можна оцінити межі діапазону адаптивної відповіді, варіюючи частоту імпульсів. Очевидно, що початкова частота (f_{min}) має бути меншою, ніж $1/T_2$, тобто порядку $0,1 \text{ с}^{-1}$. Кінцеву частоту (f_{max}) можна встановити за ділянкою, на якій крива вихідного сигналу сягатиме мінімального рівня.

Реалізація математичної моделі в системі імітаційного комп'ютерного моделювання SIMULINK дозволила сформулювати технічні вимоги щодо формалізації технічних рекомендацій апаратного комплексу для фотодинамічної терапії, а також задати експлуатаційні характеристики окремих його компонентів.

У третьому розділі розроблено алгоритм реалізації додаткового прогностичного навантаження (стресорної проби) в процесі фотодинамічного впливу.

Алгоритм працює за наступною послідовністю: опромінення патологічної зони здійснюється оптичним випромінюванням з довжинами хвиль, які відповідають довгохвильовим пікам поглинання ФС. Тип випромінювання – імпульсний. Імпульси випромінюються у вигляді неперивної послідовності імпульсів. Амплітуда всіх імпульсів – однакова. Амплітуда імпульсів (вихідна потужність) обирається емпірично з розрахунку забезпечення щільності потужності оптичного випромінювання в межах опромінюваної патологічної зони вище середньопотокольних значень. Тривалість всіх імпульсів в межах безперервної послідовності - однакова. Вибір тривалості імпульсу пов'язується з амплітудою і параметрами використовуваного джерела оптичного випромінювання. Частота проходження імпульсів в межах послідовності безперервно змінюється від мінімальних значень на початку послідовності до максимальних в кінці. Максимальна частота імпульсів послідовності повинна значно перевищувати мінімальну. Паралельно з обробкою пухлини оптичним випромінюванням, що відповідає піку поглинання ФС, проводиться моніторинг мікроциркуляторного русла шляхом контролю тканинної сатурації за допомогою спектроскопії дифузного відображення, який реалізується оптичним тканинним оксиметром. Довжини хвиль оптичного впливу для спрощення реалізації моніторингу мікроциркуляторного русла обираються відмінними від піку поглинання ФС.

Припинення стресорної проби здійснюється в разі досягнення порогових значень співвідношень амплітуд оптичного відгуку або розрахованих на їх основі параметрів тканинної сатурації.

Параметри останнього імпульсу, що призвів до припинення стресового впливу, беруться за вихідні при розрахунку щільності потужності оптичного випромінювання при фотодинамічній дії (рис. 6, рис. 7).

Удосконалено методику проведення ФДТ пухлин за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла. При цьому стресорна проба проводиться при досягненні максимального рівня накопичення фотосенсибілізатора в патологічній зоні, контроль кінетики якого здійснюється за

допомогою моніторингу інтенсивності флуоресценції ФС в часі при опроміненні патологічної зони оптичним випромінюванням з довжинами хвиль, які відповідають короткохвильовим пікам поглинання ФС.

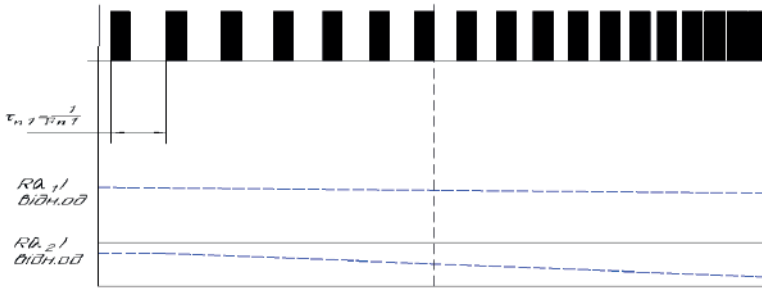


Рисунок 6 – Проведення стресорної проби

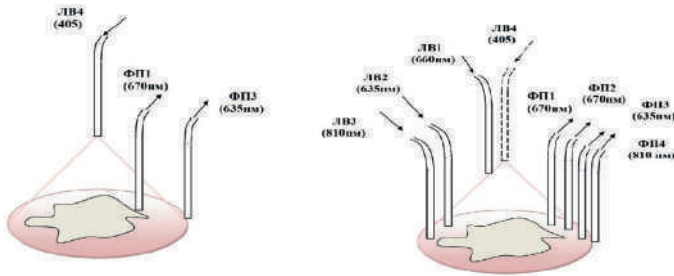


Рисунок 7 – Схема проведення стресорної проби на прикладі ФС з хлорином

Розроблено оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії (ФТД) пухлин та рекомендації щодо виконання окремих каскадів:

- проведено розрахунок та спроектовано фотоприймальний пристрій;
- розроблена принципова схема та конструкція термостабілізованого лазерного випромінювача, що має модифікації за довжинами хвиль;
- реалізовано оптикоелектронний блок;
- реалізовано мікропроцесорний каскад для синхронізації роботи окремих каскадів;
- реалізовано дистальну ділянку волоконно-оптичного блоку.

На рис. 8 зображена функціональна схема реалізації оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин з фотосенсибілізатором на основі хлорину.

Як джерела світла для лікувального впливу при ФДТ, так і для діагностики, в даній установці використовуються діодні лазерні випромінювачі (ЛВ). Передача випромінювання здійснюється за допомогою оптичних волокон.

Розроблена установка, створена на основі принципів оптичного моніторингу параметрів ФДТ з урахуванням наступних фактів:

- після внутрішньовенного введення ФС (в дозах, пропорційних масі тіла пацієнта) немає можливості впливати на його кількість в організмі. Однак, використовуючи флуоресцентні властивості ФС або так званий флуоресцентний іміджінг, можна відстежувати фармакокінетику і біорозподіл фотосенсибілізатору.

- мультиспектральний вплив світлом (дві та більше довжини хвилі оптичного випромінювання у видимому і ближньому ІЧ діапазоні) на зону пухлини дозволяє, з урахуванням зворотного дифузного відбиття, аналізувати зміну вмісту кисню в пухлинній тканині під час ФДТ.

Оптико-електронний прилад забезпечує оптичний контроль на всіх етапах ФДТ наступних процесів і показників: кінетики накопичення і поточного рівня ФС в пухлинній зоні, а також контрасту накопичення зі здоровими тканинами, ступеня оксигенації тканин в пухлинній зоні, впливу на пухлину оптичним випромінюванням з довжиною хвилі, яка відповідає довгохвильового піку поглинання застосовуваного ФС, з тимчасовими і енергетичними параметрами, що враховують показники оптичного контролю з подальшою оксиметрично-корегованою фотодинамічною терапією пухлин.

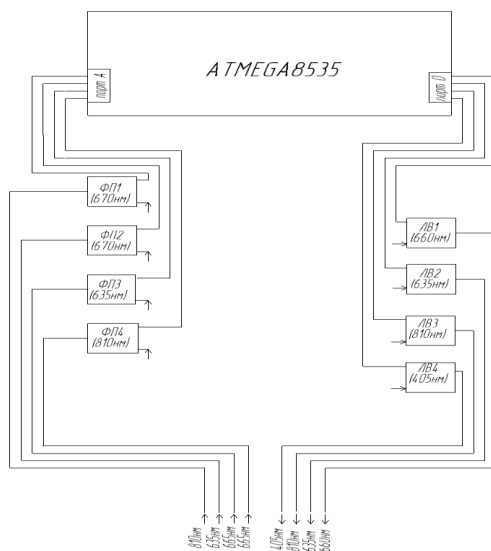


Рисунок 8 – Функціональна схема реалізації оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин

Часові діаграми одного з можливих варіантів функціонування оптико-електронного приладу, адаптованого під ФС хлоринового ряду «Фотолон», наведені на рис. 9.

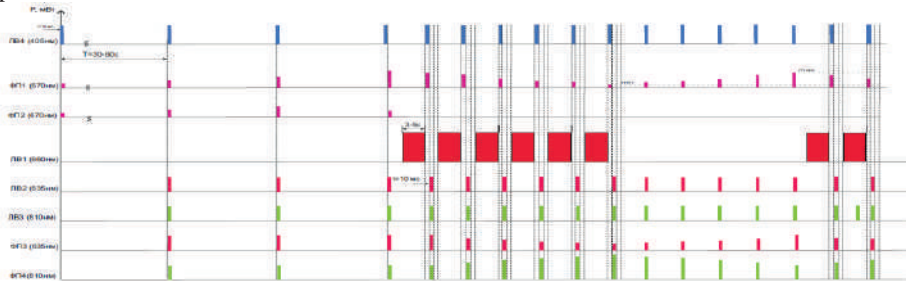


Рисунок 9 – Часові діаграми одного з можливих варіантів функціонування оптико-електронного приладу

У четвертому розділі представлено експериментальні дослідження. В рамках експериментів вирішувалися найрізноманітніші (як принципові, так і тактичні) завдання, які були об'єднані спільною метою - вдосконаленням методу проведення ФДТ пухлин за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного руслу.

Було експериментально підтверджено, що оптична тканинна оксиметрія біологічних тканин методом спектроскопії дифузного відбиття дозволяє простежити динаміку зміни параметрів мікроциркуляторного руслу в процесі проведення холодних навантажувальних проб. На рис. 10, рис. 11 зображені графіки залежності потужності від часу оптичного впливу в процесі без холодової проби та в процесі проведення холодової проби відповідно.

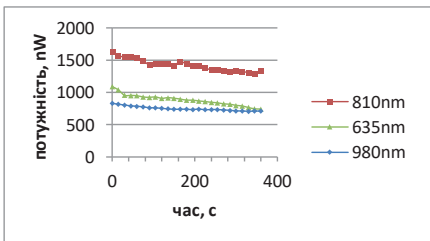


Рисунок 10 – Графік залежності потужності від часу без холодової проби

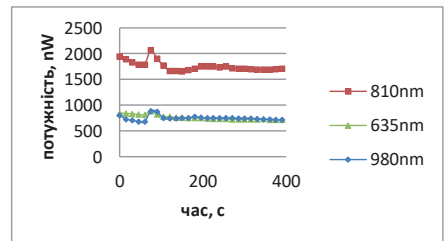


Рисунок 11 – Графік залежності потужності від часу в процесі проведення холодової проби

Проведено серію експериментів для підтвердження принципової можливості реалізації оптичної оксиметрії пухлинної зони методом спектроскопії дифузного

відбиття в процесі фотодинамічного впливу на експериментальній установці (рис. 12, рис. 13). Результати змін потужності дифузно-відбитого випромінювання на довжині хвилі 635 нм для всіх мишей з щепленими пухлинами та контрольної миші наведені на рис. 14.

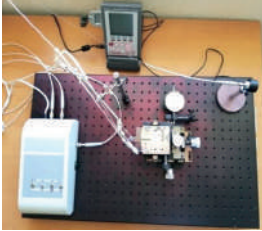


Рисунок 12 – Вигляд експериментальної установки

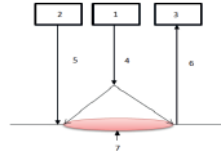


Рисунок 13 – Схема експериментальної установки (1 - лазер для активації ФДВ в пухлинній зоні (660 нм), 2 - лазер для проведення зонduючого опромінювання (635 нм), 3 - ПЗС-спектрометр, 4,5,6 - оптичні волокна, 7 - зона впливу)

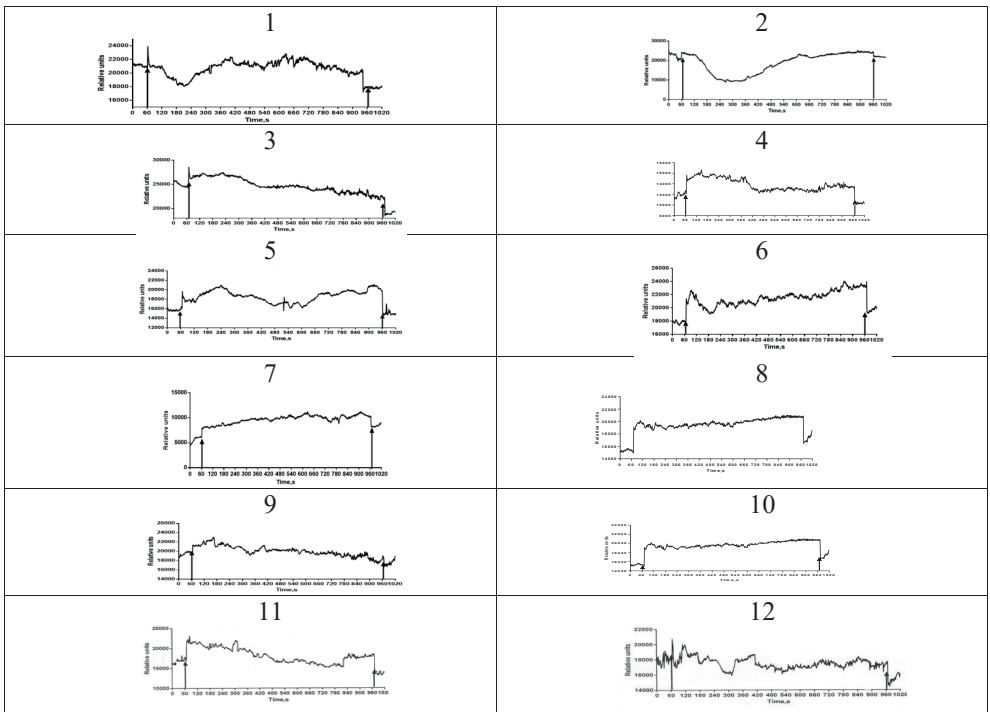


Рисунок 14 – Результати зміни потужності зворотного дифузного випромінювання протягом сеансу ФДТ

У більшості тварин спостерігалось зменшення потужності зворотного дифузно випромінювання на початковому етапі після включення лазера 1. При цьому у 1, 2, 6, 7, 8, 10 миші спостерігається зменшення потужності до 240 с-300 с впливу з подальшим зростанням до початкового рівня. Пояснити цей ефект можна локальним підвищенням температури і перфузії в гетерогенному мікрооточенні пухлинної тканини та подальшим можливим мікротромбозом, як результатом ефективного перебігу ФДТ.

Проведено серію експериментів для перевірки ефективності модульованого лазерного випромінювання при фотодинамічній терапії пухлин в порівнянні зі звичайним методом безперервного лазерного опромінення (рис. 15). Пухлини опромінювали з використанням модульованого (інтервали імпульсу - 1 з і паузи - 1 с) або безперервного режиму. В обох режимах випромінювання використовувався лазер з довжиною хвилі $\lambda = 660$ нм, щільністю потужності лазерного випромінювання на оброблюваній поверхні $P = 50 \text{ мВт} / \text{см}$. Загальний час оптичного впливу в обох випадках $t = 30 \text{ хв}$.

Як видно з рис. 15, обидві схеми лікування привели до пригнічення росту експериментальних пухлин. Таким чином, на восьмий день після лікування, розмір обробленої пухлини вже значно відрізнявся від контрольної групи. На 17-й день ступінь інгібування росту пухлини в групах, підданих режимам модульованого або безперервного опромінення, становила 51 % і 33 %, відповідно. Отримана доза опромінення пухлини в безперервному режимі становила 90 Дж/см^2 , а в режимі модуляції – 45 Дж/см^2 .

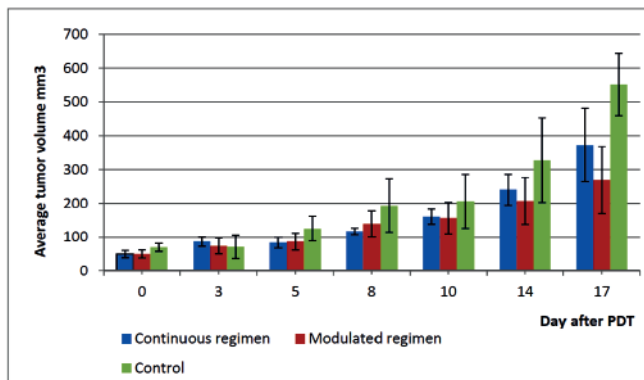


Рисунок 15 – Динаміка зростання карциноми легені Льюїса після ФДТ при різних режимах опромінення.

Отримані результати при модульованому режимі опромінення були краще в порівнянні з постійним режимом. При цьому доза оптичного випромінювання модульованого режиму впливу була в два рази нижча.

Проведено серію експериментальних досліджень щодо динаміки накопичення ФС в пухлині у порівнянні зі здоровою тканиною (подушечка задньої кінцівки

тварини без пухлини) та його рівень після ФДТ. На рис. 16 показано динаміку накопичення ФС та його рівень після ФДТ в пухлині і нормальних тканинах. Проведено динамічний моніторинг концентрації ФС в пухлині та нормальних тканинах, що дає можливість індивідуалізованого визначення в режимі реального часу максимального накопичення ФС у тканині-мішені, а також контрасту його флюоресценції відносно здорових тканин.

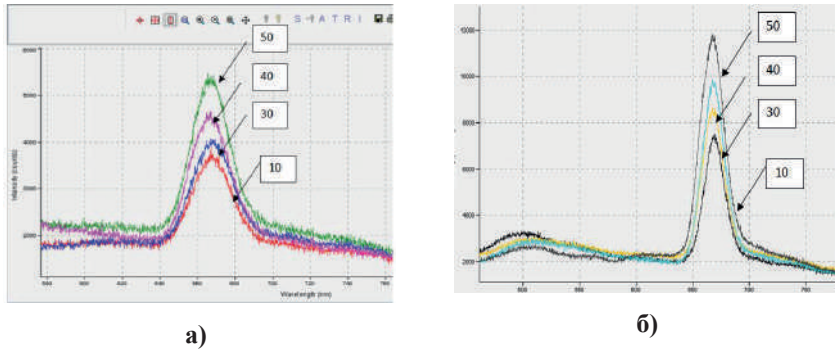


Рисунок 16 – Динаміка накопичення ФС в пухлині та здорових тканинах
а) здорова тканина; б) пухлинна тканина

Представлені результати свідчать про можливість використання оптичної спектроскопії з застосуванням світловодів для оцінки динаміки накопичення ФС в пухлині та нормальних тканинах, а також для визначення рівня його фотодеструкції під час лазерного опромінення при ФДТ.

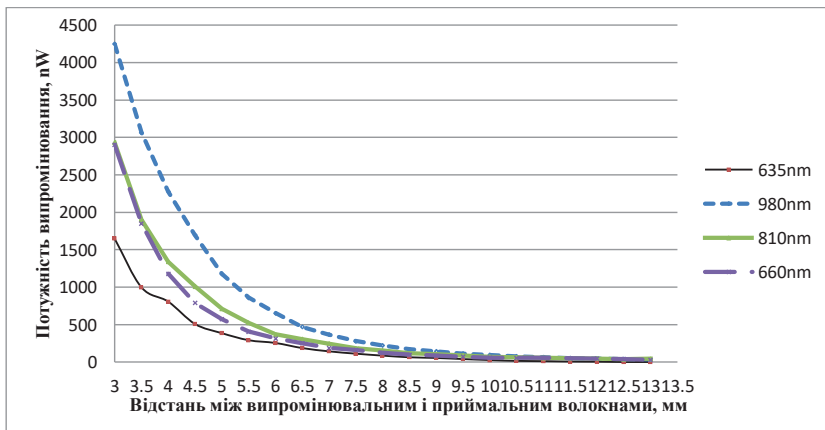


Рисунок 17 – Залежність потужності дифузно-відбитого випромінювання біологічною тканиною на виході приймального волокна від відстані між випромінювальним і приймальним оптичними волокнами

Проведена серія експериментів дослідження залежності потужності дифузно-відбитого випромінювання, прийнятого оптичним волокном, від відстані між випромінюючим і приймальним оптичними волокнами (рис. 17), дозволила констатувати, що запропонований метод реєстрації зворотного дифузного випромінювання біологічним середовищем *in vivo* видимого та ближнього інфрачервоного діапазону можна реалізувати в межах неузгодженості осей випромінюваного і приймального волокна не більше 10-15 мм. У разі великих лінійних розмірів досліджуваної патологічної зони необхідно збільшувати кількість приймальних оптичних волокон, встановлювати приймальне волокно в межах патологічної зони або змінювати принципи фотодетектування.

Проведено серію експериментів вивчення залежності щільності потужності зворотного дифузного випромінювання від величини щільності потужності випромінювання, яка підводиться до біологічної зони *in vivo*. Проведено експериментальну оцінку зміни потужності введенного в оптичне волокно відбитого біологічною поверхнею оптичного випромінювання в залежності від рівня освітленості цієї поверхні. Проведено експериментальну оцінку динамічного діапазону фотоприймача для оптичної тканинної оксиметрії.

Зроблено висновок, що у разі великих лінійних розмірів досліджуваної патологічної зони необхідно збільшувати кількість приймальних оптичних волокон, встановлювати приймальне волокно в межах патологічної зони або змінювати процес фотодетектування.

ВИСНОВКИ

1. Для проведення діагностики найбільш оптимальними визначено методи оптичної тканинної оксиметрії із необхідним програмним забезпеченням. Такі методи оптичної неінвазивної медичної спектрофотометрії добре поєднуються з різними функціональними тестами – стресорними пробами (холодова, оптично-енергетична і т.п.), які дозволяють оцінювати можливі реакції мікроциркуляторного русла на подібні дії.

2. З використанням запропонованої математичної моделі системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини після імпульсної дії стресора визначені граничні умови адаптивної реакції, що стосовно ФДТ висвітлює залежність між щільністю потужності опромінення та спроможністю підтримувати адекватну оксигенацію тканини.

3. На основі реалізації розробленої математичної моделі в системі імітаційного комп'ютерного моделювання SIMULINK програмного середовища MATLAB сформульовані вимоги щодо формалізації технічних рекомендацій при розробці оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин, а також викладені експлуатаційні характеристики окремих його компонентів.

4. Запропонований метод проведення додаткового прогностичного навантаження (проби) з використанням оксиметричного критерію оцінки відгуку на

фотодинамічний вплив дає можливість автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів випромінювання при ФДТ, що підвищує її ефективність.

5. Розроблено оптико-електронний прилад, що забезпечує на основі поєднання методів флюоресцентної діагностики і оптичної тканинної оксиметрії оптичний моніторинг зони пухлини на всіх етапах проведення ФДТ, автоматизовано визначає момент початку додаткового прогностичного навантаження (проби), автоматизовано визначає початкові енергетичні параметри оптичного випромінювання при ФДТ з подальшим проведенням оксиметрично корегованої фотодинамічної терапії.

6. Експериментально підтверджено суттєвість змін вимірюваних коефіцієнтів дифузного відбиття для різних довжин хвиль в процесі проведення навантажувальних проб, що доводить можливість застосування методів спектроскопії дифузного відбиття та оптичної тканинної оксиметрії для відстеження динаміки параметрів мікроциркуляції в процесі проведення навантажувальних проб супроводжуючих ФДТ.

7. Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес Вінницького національного технічного університету, у ПП «Фотоніка Плюс» — оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин та алгоритм роботи, що підтвердило раціональність поєднання терапевтичної та діагностичної частин у межах однієї системи, також результати дисертаційної роботи рекомендовані до впровадження в Державній установі "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України".

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. V.V. Kholin, Cherpurna O.M., Shton I.O., Voytsehovich V.S., Pavlov S.V., Gamaleia N., and etc. «Determination of oxygen saturation and photosensitizer accumulation in the tumor with the help of LED and laser diode based irradiation sources and fiber-optics probes», *Przegląd Elektrotechniczny*, 2017, Vol. 1, №. 5, P. 122–124. DOI: 10.15199/48.2017.05.25
2. V.V Kholin, V. Voytsehovich, V. Popov, S. Pavlov, N. Gamaleia, and etc. «Photodynamic therapy with laser scanning mode of tumor irradiation», *Proc. International Society for Optics and Photonics. Optical Fibers and Their Applications*, 2015, Vol. 9816, P. 1-4.
3. V.V. Kholin, I.O. Shton, V.S. Voytsehovich, S.V. Pavlov, and etc. «Selective irradiation of superficial tumours depending on the photosensitiser fluorescence in the tissue», *Information Technology in Medical Diagnostics II. CRC Press / Balkema book, 2019 Taylor & Francis Group, London, UK*, 6 P. 53-58.
4. V.V. Kholin, I.O. Shton, V.S. Voytsehovich, S.V. Pavlov, and etc. «In-vivo monitoring of oxygen saturation in murine carcinoma during PDT by diode laser light diffuse reflectance», *Proc. SPIE 10445, Photonics Applications in Astronomy*,

Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments, 2017, 104453N (7 August 2017); <https://doi.org/10.1117/12.2280980>.

5. V.V. Kholin, I.O. Shton, V.S. Voytsekhovich, S.V. Pavlov, and etc. «Methods and fiber optics spectrometry system for control of photosensitizer in tissue during photodynamic therapy», *Proc. SPIE 10031, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments*, 2016, 1003138 (28 September 2016); <https://doi.org/10.1117/12.2249259>.

Роботи [1]-[5] входять до наукометричної бази Scopus.

6. В.В. Холін, Я.Г. Скорюкова, С.М. Марков, О.М. Чепурна «Сегментація біомедичних зображень для оцінювання структурних змін біооб'єктів під час флуоресцентного аналізу», *Вісник Хмельницького національного університету*, 2016, № 233, С. 7-12.
7. В.В. Холін, О.М. Чепурна, Т.С. Завадська, П.В. Єрмак, В.С. Войцехович «Методи контролю динаміки вмісту фотосенсибілізатора в пухлинній тканині за допомогою спектрометричної техніки», *Вісник Національного університету України «Київський політехнічний інститут». Серія приладобудування*, 2013, №45, С.190-197.
8. В.В. Холін, О.М.Чепурна, І.О. Штонь, В.С. Войцехович, В.В. Холін, Р.У. Ровіра, О.С. Камінський, М.Ф. Гамалія, «Розробка і перша апробація нового варіанту методу фотодинамічної терапії пухлин із застосуванням лазерного скануючого пристрою», *Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології*, 2014, Т № 1(27), С. 128-131.
9. В.В. Холін, С.В. Павлов, С.Є. Тужанський, О.М. Чепурна, В.С. Войцехович, О.С. Камінський, А.М. Сахно, В.Д. Попов, С.О. Магдебурга, І.О. Штонь, М.Ф. Гамалія «Дослідження та розробка нових методів проведення фотодинамічної терапії з використанням лазерного випромінювання», *Фотобіологія та фотомедицина*, 2014, №1-2, С. 101-104.
10. В.В. Холін, О.М.Чепурна, І.О. Штонь, С.В. Павлов, С.Є. Тужанський, А. Утрерас, В.С. Войцехович, В.Д. Попов, Є.В. Каптановський, М.Ф.Гамалія «Підвищення ефективності фотодинамічної терапії шляхом вибіркового лазерного сканування пухлини, залежно від наявності флуоресценції», *Фотобіологія та фотомедицина*, 2014, №3-4, С. 109-114.
11. В. В. Холін, В. С. Войцехович, Р. В. Егоров та ін. «К вопросу о повышении эффективности фотодинамической терапии опухолей на базе мультиспектральной лечебно-диагностической установки», *Фотобіологія та фотомедицина*, 2018, №25, С. 55–62.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

12. V.V. Kholin, N.F. Gamaleia, E.D. Shishko, G.A. Dolinsky «Photodynamic Activity of hematoporphyrin conjugates with gold nanoparticles: experiments in vivo», *Experimenttal oncology*, 2010, V.32, №1, P.44-48.

13. V.V. Kholin, Yermak P.V, Gamaleia N.F., Shalamay A.S., Saienko T.V, Kholin.V.V «Hyperflav – perspective photosensitizer for PDTt: cell studies», *Experimevtal oncology*, 2010, V.32(4), P.233-236
14. V.V. Kholin, N.F.Gamaleia, I.A.Lisniak, E.D.Shishko, A.A.Mamchur, I.V.Prokopenko. «Chronobiological approaches to antiangiogenic photodynamic therapy of tumors: the first experimental evaluation», *Experimevtal oncology*, 2012, P. 364-366.
15. В.В. Холин, В.С. Войцехович, Н.Ф. Гамалея, О.М. Чепурна, «Лазерное сканирование в фотодинамической терапии», *Материалы 7-й международной студенческой конференции «Новые направления развития приборостроения»*, 23-25 апреля 2014 г., Белорусь, Минск, БНТУ 2014, С. 248-249.
16. В.В. Холін, В.С. Войцехович, М.Ф. Гамалія, О.М. Чепурна. «Пристрій для проведення фотодинамічної терапії шляхом лазерного сканування», *Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXXI Международной научно-практической конференции*, м.Харьков 28-31 мая, 2014 г., Харків, 2014, С.89-91
17. В.В. Холін, О.М. Чепурна, І.О. Штонь, В.С. Войцехович, С.В. Павлов. «Визначення динаміки накопичення фотосенсибілізатора в пухлині методом волоконно-оптичної спектроскопії», *Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XLIII Международной научно-практической конференции*, г. Харьков, 27-30 мая, 2015 г. – Харьков, 2015 – С. 156-158.
18. В.В. Холін, В.М. Биченко, Л.В. Грищенко, О.М. Чепурна, «Індикатор потужності лазерного випромінювання», *Лазерна хірургія: матеріали науково- практичної конференції*, Черкаси, 1-2 березня 2012 р., Черкаси, 2012., С.250-253
19. В.В. Холін, О.М. Чепурна, І.О. Штонь, В.С. Войцехович, С.В. Павлов. «Можливості моніторингу оксигенації пухлинної тканини методом спектроскопії зворотнього дифузного відбиття», *«Применение лазеров в медицине и биологии»: материалы XLIII Международной научно-практической конференции*, г. Харьков, 27-30 мая, 2015 г., Харьков, 2015, С.153-155.
20. В.В. Холін, В.С. Войцехович, С.В. Павлов, Н.Т. Петраш, Ю.А. Петрушко та інш. «Мультиспектральная лечебно-диагностическая установка для фотодинамической терапии опухолей», *Матеріали XVIII-міжнародної науково-технічної конференції «Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах (ВОТПП-2018)»*, Одеса (Затока), 8-13 червня 2018 р., С. 135-138.
21. В.В. Холін, О.М. Чепурна, І.О. Штонь, В.С. Войцехович, С.В. Павлов. «Експериментальна перевірка методу фотодинамічної терапії із модульованим режимом лазерного опромінювання», *XLVI Міжнародної науково-практичної конференції «Застосування лазерів у медицині та біології»*, Харків, 25-27 травня 2017 р., С. 96-98.

22. В.В. Холін, О.М. Чепурна, Ю.В. Петрушко, В.В. Холін, С.В. Павлов. «Розробка та дослідження багатоспектральної світлодіодної системи для експериментальних робіт», *XLVII Міжнародної науково-практичної конференції «Застосування лазерів у медицині та біології»*, Харків, 25-27 травня 2017 р., С.96-98.
23. V.V. Kholin, I.V Komarov, O.M. Chepurna, I.O. Shton, S.V. Pavlov. «Monitoring of oxygen concentration changes by diode laser light diffuse reflectance». *Матеріали XLVII Міжнародної науково-практичної конференції «Застосування лазерів у медицині та біології»*, 12-14 жовтня 2017 р., Харків, С.104-105.
24. В.В. Холін, О.М. Чепурна, І.О. Штонь, В.С. Войцехович, В.В. Холін, С.В. Павлов. «Можливість визначення рівня сатурації в пухлині із використанням світлодіодних та лазерних джерел випромінювання», *Матеріали XLIV Міжнародної науково-практичної конференції «Застосування лазерів у медицині та біології»*, 26-28 травня 2016 р., С.193-194.
25. В.В.Холін, В.Д.Попов, В.С. Войцехович, М.Ф. Гамалія, О.М. Чепурна «Спосіб опромінення пухлини методом лазерного сканування», *МПК A61N 5/06(2006.01). № 89226, № U 2013 13795, заявл. 27.11.13, опубл. 10.04.14, бюл.№7.*

АНОТАЦІЯ

Холін В.В. Метод і оптико-електронний прилад для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 «Біологічні та медичні прилади і системи». – Вінницький національний технічний університет, Вінниця, 2021.

Дисертація присвячена актуальному завданню - підвищенню ефективності проведення фотодинамічної терапії пухлин за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) для автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного випромінювання шляхом оцінювання відгуку мікроциркуляторного русла і розроблення оптико-електронного приладу для оксиметрично-корегованої фотодинамічної терапії пухлин.

У роботі розроблено математичну модель поведінки системи гомеостазу підтримання оксигенації тканини при імпульсній дії стресора, і визначено граничні умови її адаптивної реакції, що стосовно ФДТ висвітлює залежність між щільністю потужності опромінення та спроможністю підтримувати адекватну оксигенацію тканини. Вперше запропоновано математичну модель в системі імітаційного комп'ютерного моделювання SIMULINK програмного середовища MATLAB, що дозволило сформулювати технічні вимоги щодо формалізації технічних рекомендацій. Удосконалено метод проведення ФДТ пухлин за рахунок введення додаткового прогностичного навантаження (проби) з метою автоматизованого визначення початкових енергетичних параметрів оптичного опромінення по прогнозованому критерію оптичного відгуку мікроциркуляторного русла на

фотодинамічний вплив в зоні пухлин, а також контрасту накоплення і здоровими тканинами, ступеню оксигенації тканин. Розроблено оптико-електронний прилад, що забезпечує оптичний контроль на всіх етапах ФДТ кінетики накопичення і поточного рівня ФС в зоні пухлини, випромінювання при ФДТ, що підвищує її ефективність.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотодинамічний процес, фотосенсибілізатор, оптико-електронний прилад, волоконно-оптичний канал, методи оптичної тканинної оксиметрії, оптичне випромінювання, щільність потужності, оксигенація

АННОТАЦИЯ

Холин В.В. Метод и оптико-электронный прибор для оксиметрически-корректируемой фотодинамической терапии опухолей – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 «Биологические и медицинские приборы и системы». - Винницкий национальный технический университет, Винница, 2021.

Диссертация посвящена актуальной задаче - повышению эффективности проведения фотодинамической терапии опухолей за счет введения дополнительной прогностической нагрузки (пробы) для автоматизированного определения начальных энергетических параметров оптического излучения путем оценки отклика микроциркуляторного русла и разработки оптико-электронного прибора для оксиметрически-корректируемой фотодинамической терапии опухолей.

В работе разработана математическая модель поведения гомеостатической системы поддержания оксигенации ткани при импульсном воздействии стрессора, и определены граничные условия ее адаптивной реакции, что относительно ФДТ освещает зависимость между плотностью мощности облучения, которое инициирует процессы фотоокиснения и способностью поддерживать адекватную оксигенацию ткани. Впервые предложена математическая модель в системе имитационного компьютерного моделирования SIMULINK программной среды MATLAB, что позволило сформулировать технические требования к формализации технических рекомендаций при разработке оптико-электронного прибора оксиметрически-корректируемой фотодинамической терапии опухолей, а также эксплуатационных характеристик отдельных его компонентов. Разработан оптико-электронный прибор, который обеспечивает оптический контроль на всех этапах ФДТ кинетики накопления и текущего уровня ФС в опухолевой зоне, а также контраста накопления со здоровыми тканями, степени оксигенации тканей.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотодинамический процесс, фотосенсибилизатор, оптико-электронный прибор, волоконно-оптический канал, методы оптической тканевой оксиметрии, оптическое излучение, плотность мощности, оксигенация

ABSTRACT

Kholin V.V. Method and optoelectronic device for oximetric-corrected photodynamic therapy of tumors. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for a scientific degree of the candidate of technical sciences in specialty 05.11.17 – Biological and Medical Devices and Systems. Vinnytsia National Technical University, Vinnytsia, 2021.

The dissertation is devoted to the actual problem - to increase the efficiency of photodynamic therapy of tumors by introducing additional prognostic load (sample) in order to automatically determine the initial energy parameters of optical radiation according to the predicted criterion of optical response of the microcirculatory tract on the photodynamic influence and development of optoelectronic device for oximetrically corrected photodynamic therapy of tumors.

The mathematical model of behavior of the homeostatic system of maintenance of oxygenation of fabric due to vasomotor regulation at pulse action of optical and energy loading (stressor) is developed in the work, to determine the limiting conditions of the adaptive response depending on the power of the stressor, the optimization problem was solved within which the microcirculation system is able to maintain adequate tissue oxygenation depending on the power density of the irradiation that initiates photooxidation.

For the first time a mathematical model was proposed in the computer simulation system SIMULINK of the MATLAB software environment, which allowed to formulate technical requirements for the formalization of technical recommendations for the development of optoelectronic device for oximetric-corrected photodynamic therapy of tumors and performance of its components.

The method of PDT of tumors is improved due to the introduction of additional prognostic load (sample) in order to automatically determine the initial energy parameters of optical irradiation according to the predicted criterion of the optical response of the microcirculatory tract to the photodynamic effect.

An optoelectronic device has been developed that provides optical control at all stages of PDT of the kinetics of accumulation and the current level of PS in the tumor zone, as well as the contrast of accumulation with healthy tissues, the degree of tissue oxygenation in the tumor zone, exposure of the tumor to optical radiation with a wavelength corresponding to the long-wavelength the absorption peak of the applied PS, with time and energy parameters, taking into account the indicators of optical control with subsequent oximetric-corrected photodynamic therapy of tumors.

An experimental evaluation of the dependence of the power of the reverse diffuse-reflected radiation on the power supplied to the biological zone of laser radiation was performed, namely the experimental study of the received power of the reverse diffuse-reflected radiation on the power supplied to the biological zone of laser radiation. This series of experiments allows us to state that the optical tissue oximetry of biological tissues by the method of inverse diffuse reflection allows us to trace the dynamics of changes in the parameters of microcirculatory tissue systems in the process of cold loading tests.

The results of the dissertation recommended for execution in the The State Institution Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine; in PE "Photonics Plus" - optoelectronic device for oximetrically adjusted photodynamic therapy of tumors and an algorithm that confirmed the rationality of combining medical and diagnostic parts within one system..

Some theoretical results of the dissertation are introduced into the educational process at the departments of biomedical engineering and laser and optoelectronic technology of Vinnytsia National Technical University within the specialty "Biomedical Engineering". Implementations are confirmed by relevant documents.

Keywords: laser radiation, photodynamic therapy, photosensitizer, optoelectronic device, methods of optical tissue oximetry, photodynamic process

Підписано до друку 26.08.2021 р.
Формат 21×29.7 1/4. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman.
Друк різнографічний
Наклад 100 прим. Зам. № 2021 - 164375

Віддруковано у ПП «ТД «Едельвейс і К»
21100, м. Вінниця, 600-річчя, 17.
Тел. (0432) 55-03-33
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серія ДК № 3736