

На правах рукописи

Сатаненко Артем Алексеевич

РАЗРАБОТКА МЕТОДА И СРЕДСТВ КОНТРОЛЯ БИОПСИИ
НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ИЗМЕРЕНИЯ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСА

Специальность 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук



Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)».

Научный руководитель: **Кудашов Иван Александрович**,
кандидат технических наук.

Официальные оппоненты: **Обухов Юрий Владимирович**, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук, главный научный сотрудник;
Седанкин Михаил Константинович, кандидат технических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», заведующий лабораторией инновационных медицинских технологий управления клинической и радиационной медицины.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники», г. Москва, г. Зеленоград.

Защита диссертации состоится «25» марта 2026 г. в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 24.2.331.09 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого совета по адресу: 105005, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана и на сайте www.bmstu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просьба направлять по адресу: 105005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1, МГТУ им. Н.Э. Баумана, ученому секретарю диссертационного совета 24.2.331.09.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.т.н., доцент



Самородов Андрей
Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Злокачественные новообразования занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в списке основных причин смертности в России (Старинский В.В. и др., 2024). При этом ежегодная общемировая статистика за последнее десятилетие показывает медленный, но стабильный рост числа новых выявленных случаев (Bray F. и др., 2024). В России опухоли молочных желез являются ведущей онкологической патологией у женского населения (Каприн А.Д. и др., 2024) по количеству выявленных случаев и по уровню смертности, составляя 22,5 % или 82,5 тыс. случаев в год и 15,9 % или 18,6 тыс. случаев в год соответственно.

Наиболее распространенным новообразованием молочной железы является аденокарцинома (Makki J., 2015). Опасность аденокарциномы связана со способностью быстро развиваться и формировать метастазы (Nathanson D. и др., 2022). Клетки опухоли активно распространяются, поскольку молочная железа содержит густую сосудистую сеть (Drake R. и др., 2023). Поэтому ключевым фактором, влияющим на повышение уровня выживаемости, становится диагностика новообразований на ранней стадии развития (Hesabgar S.M. и др., 2017), а именно на первой стадии, согласно международной системе классификации стадий онкологических заболеваний – TNM, когда размер опухоли молочной железы составляет от 3 до 20 мм, лимфоузлы целы, метастазы отсутствуют (Brierley J. и др., 2016).

Процедура диагностики аденокарциномы молочной железы делится на два этапа. Это первичная локализация опухоли и подтверждение диагноза с помощью цитологического или гистологического исследования образца ткани (Bick U. и др., 2020, приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 116н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях», 2021).

Золотым стандартом диагностики молочной железы являются маммография, МРТ и УЗИ. Выбор метода зависит от возраста, симптомов и задач диагностики. Многообразие возможных вариантов локализации новообразования и необходимость подтверждения диагноза с помощью биопсии отражает тот факт, что каждый из этих методов имеет определенные недостатки и ограничения, не позволяющие считать его универсальным (Sardanelli F. и др., 2017, Evans A. и др., 2018, Mann R. и др., 2015).

В результате чрескожной пункционной биопсии получают образец ткани под контролем УЗИ. Чаще всего проводят тонкоигльную аспирационную биопсию с использованием игл малого калибра (27-18G). Однако чувствительность метода составляет 68 % (Wang M. и др., 2016, Sani I.-H. и др., 2024), что требует разработки дополнительных вспомогательных методов контроля.

Основной проблемой становится упущенное время, необходимое на подготовку и начало лечения. В России у трети всех зарегистрированных

аденокарцином продолжительность жизни пациентки составляет не более 1 года с момента постановки диагноза (Ройтберг Г.Е. и др., 2020).

Одним из наиболее перспективных подходов для повышения точности малоинвазивной диагностики новообразований является метод на основе измерения электрического импеданса. Результаты многих исследований (Chaudhary S. и др., 1984, Surowiec A. и др., 1988) подтвердили возможность различать аденокарциному и здоровые ткани молочной железы на основе их электрофизических свойств. Однако анализ публикационной активности демонстрирует сдержанное развитие данной области в мире. К основным сдерживающим факторам можно отнести отсутствие универсального критерия обнаружения аденокарциномы. В литературе (Hesabgar S. и др., 2017) упоминаются в качестве критерия относительная диэлектрическая проницаемость или удельная электропроводность ткани, контактирующей с электродной системой. Однако такой подход требует больших вычислительных ресурсов для расчета сложных математических моделей в реальном времени, чтобы преобразовать измеренные значения импеданса в значения электрофизических свойств ткани.

Следствием отсутствия универсального критерия обнаружения аденокарциномы также становится малое число исследований, посвященных разработке схем и средств измерений, обеспечивающих максимальную чувствительность к проколу аденокарциномы. На практике это приводит к отсутствию в том числе и стандартизации размеров и форм электродных систем, требований к измерительному преобразователю, методики измерений.

Согласно исследованиям (Halter R. и др., 2009, Gabriel C., 1996), электрофизические свойства здоровых тканей и аденокарциномы под воздействием низкочастотных электрических полей различаются сильнее, чем под воздействием высокочастотных полей, и имеют большой потенциал для внедрения в медицинскую практику. Таким образом, в результате проведенного анализа были сформулированы цель и задачи настоящей диссертационной работы.

Целью исследования является разработка метода и средств контроля биопсии новообразования молочной железы на основе измерений электрического импеданса.

Для достижения поставленной цели в работе были сформулированы и решены следующие **задачи**:

1. Исследование возможности обнаружения аденокарциномы молочной железы при использовании электроимпедансной спектроскопии.
2. Разработка математической модели дисперсии электрофизических свойств аденокарциномы молочной железы под воздействием низкочастотных электрических полей.
3. Обоснование и выбор критерия обнаружения аденокарциномы молочной железы при использовании электроимпедансной спектроскопии и определение параметров измерительного преобразователя.

4. Обоснование схемы и средств измерений, обеспечивающих максимальную чувствительность к проколу аденокарциномы молочной железы.

5. Апробация разработанного метода и средств контроля биопсии на тест-объекте молочной железы, содержащей аденокарциному.

Научная новизна работы.

1. Установлены электрофизические свойства аденокарциномы и железистой ткани молочной железы на частоте 22 кГц под воздействием низкочастотных электрических полей на основе релаксационной модели Коула-Коула.

2. Впервые определен критерий обнаружения аденокарциномы молочной железы, основанный на измерении фазового угла зондирующего тока при использовании электроимпедансной спектроскопии.

3. Установлены геометрические характеристики коаксиальной электродной системы, обеспечивающие максимальную чувствительность к проколу аденокарциномы молочной железы.

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. Апробирована технология изготовления электродной системы, позволяющая интегрировать её в стандартную иглу для тонкоигольной аспирационной биопсии.

2. Разработана трехмерная численная модель молочной железы с учетом анатомических особенностей строения, размеров и содержащихся в ней тканей, позволяющая оценить распределение электрических токов с использованием коаксиальной электродной системы во время биопсии.

3. Создан экспериментальный стенд, позволяющий имитировать электрофизические свойства аденокарциномы и железистой ткани молочной железы на основе растворов хлорида натрия в различных концентрациях.

4. Результаты диссертационного исследования использованы в учебном процессе факультета Биомедицинской техники МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Установлено, что измерение фазового угла зондирующего тока в диапазоне частот 13-25 кГц с использованием коаксиальной электродной системы, обладающей наружным диаметром 1,27 мм, внутренним диаметром 0,5 мм, толщиной электродов 0,1 мм и углом концевой среза иглы 30° позволяет обнаружить аденокарциному молочной железы.

2. По результатам теоретических и экспериментальных исследований установлено, что коаксиальная электродная система с наружным диаметром 1,27 мм, с углом концевой среза иглы 30° и толщиной электродов 0,1 мм обладает максимальной чувствительностью к проколу аденокарциномы молочной железы.

3. Измерение фазового угла зондирующего тока с использованием разработанной электродной системы на частоте 23 кГц позволяет определить

попадание иглы в модель аденокарциномы тест-объекта молочной железы с относительной частотой обнаружения 96,7 %.

Методы исследования. В работе использованы методы математического моделирования и визуализации электрических полей на основе метода конечных элементов, методы обработки и анализа данных, методы математической статистики, элементы теории биотехнических систем.

Достоверность результатов основывается на использовании в работе основных положений теории биотехнических систем, методов математического моделирования, методов математической статистики и других известных методов исследования. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, не противоречат общепризнанным принципам и результатам исследований, которые опубликованы в работах отечественных и зарубежных авторов.

Личный вклад соискателя. Все исследования, результаты которых изложены в диссертационной работе, проведены лично соискателем в процессе научной деятельности. Заимствованный материал обозначен в работе ссылками.

Внедрение и использование. Результаты диссертационной работы использованы при выполнении научных исследований ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»; использованы в научно-практической деятельности АО «Нейрореволюция» и ООО «МЕДПРОМГРУПП»; использованы в учебном процессе кафедры «биомедицинской безопасности» МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Апробация материалов диссертации. Основные положения и результаты работы обсуждались на конференциях: «2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT)» (Екатеринбург, 2023); «2024 Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (ElConRus)» (2024, Санкт-Петербург); XV конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине» (2023, Москва).

Публикации. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 6 научных работах, включая 3 статьи в рецензируемых журналах и изданиях из перечня ВАК РФ. Общий объем 3,15 п.л.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показана актуальность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна и защищаемые положения, представлены общие сведения о работе.

В первой главе проведено исследование особенностей формирования и развития злокачественного новообразования – аденокарциномы молочной железы, определены пациент-специфичность и основные морфологические признаки целевой патологии. Введены базовые понятия, определен ключевой фактор, влияющий на повышение уровня выживаемости: диагностика новообразования на ранней стадии развития. На основе международной системы классификации стадий злокачественных новообразований TNM

показано, что выявление аденокарциномы на ранней стадии – это обнаружение новообразования не позднее первой стадии развития.

Систематизированы данные о современных методах диагностики новообразований молочных желез, оценены их преимущества и недостатки. Приведен стандартный алгоритм диагностики новообразования молочной железы, основанный на приказе Министерства Здравоохранения № 116н «об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» и соответствующий ведущим международным практикам. Алгоритм разделяется на два этапа: первичная локализация опухоли с помощью маммографии, МРТ или УЗИ и подтверждение диагноза с помощью цитологического или гистологического исследования образца ткани, полученного в результате чрескожной пункционной биопсии. Исследована чувствительность и специфичность основных видов биопсии, обоснован выбор тонкоигольной аспирационной биопсии как наиболее перспективного способа извлечения образца ткани. Показано, что использование электроимпедансного метода для контроля биопсии новообразования молочной железы потенциально способно повысить чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии. Приведены примеры неинвазивных и малоинвазивных устройств электроимпедансной диагностики новообразований молочных желез. Отмечены требования, предъявляемые к геометрическим характеристикам электродной системы. Исследованы электрофизические свойства здоровых тканей молочной железы, изложены основные принципы построения биотехнической системы контроля биопсии новообразований молочной железы на основе измерения электрического импеданса.

Вторая глава посвящена разработке математической модели дисперсии электрофизических свойств аденокарциномы молочной железы и поиску критерия её обнаружения на основе электроимпедансной спектроскопии. В результате проведенных исследований также обоснованы схема и средства измерений, обеспечивающие максимальную чувствительность к проколу аденокарциномы.

В результате анализа существующих моделей дисперсии удельной электрической проводимости и относительной диэлектрической проницаемости аденокарциномы молочной железы под воздействием низкочастотных электрических полей в диапазоне 100 Гц – 1 МГц выбрана двухполюсная релаксационная модель Коула-Коула (1):

$$\varepsilon_r(\omega) = \varepsilon_\infty + \sum_{n=1}^2 \frac{\Delta\varepsilon_n}{1 + (j \cdot \omega \cdot \tau_n)^{(1-\alpha_n)}} - j \cdot \frac{\sigma_{dc}}{\omega \cdot \varepsilon_0} \quad (1)$$

где ε_r – комплексная относительная диэлектрическая проницаемость, ε_∞ – относительная диэлектрическая проницаемость на верхней границе исследуемого частотного диапазона, $\Delta\varepsilon_n$ – n-я амплитуда дисперсии, равная разнице между относительной диэлектрической проницаемостью ε_s по

постоянному току и ε_∞ на верхней границе исследуемого частотного диапазона, τ_n – n-я постоянная времени релаксации диполя, σ_{dc} – удельная электрическая проводимость по постоянному току (статическая), ε_0 – диэлектрическая проницаемость вакуума, α_n – n-ый параметр широты распределения времени релаксации, ω – угловая частота.

Метод оптимизации роя частиц (Yilmaz T. и др., 2016) использован для нахождения параметров модели Коула-Коула путем минимизации функций погрешности электрофизических свойств.

В главе отмечено, что ограниченное количество экспериментальных частот, на которых проводились измерения, не приводит к потере исходных данных. Электрофизические свойства биологических тканей изменяются в зависимости от частоты непрерывно и прогнозируемо, что позволяет определить границы пространства поиска параметров двухполюсной релаксационной модели Коула-Коула, представленные в Таблице 1.

Таблица 1.

Интервалы поиска значений параметров модели Коула-Коула

Параметр	ε_∞	Δ_1	τ_1	α_1	Δ_2	τ_2	α_2	σ_{dc} (См/м)
Мин.	1	10^5	10^{-5}	0	10^3	10^{-8}	0	10^{-18}
Макс.	10^5	10^9	10^{-1}	1	10^6	10^{-3}	1	1

Разработанная модель дисперсии электрофизических свойств была использована на наборах данных тканей молочной железы из исследований, находящихся в открытом доступе: аденокарциномы in-vivo и ex-vivo, железистой ткани, жировой ткани, крови. Согласно литературным данным, экспериментально полученные значения среднеквадратического отклонения электрофизических свойств различны для каждой частоты. Однако максимальная погрешность относительной диэлектрической проницаемости ε_r' при многократных измерениях среди всех образцов и во всем частотном спектре составила $\pm 17\%$ – аденокарцинома, $\pm 22\%$ – железистая ткань, $\pm 20\%$ – жировая ткань и кровь соответственно. Их значения СКО удельной электропроводности σ' аденокарциномы составляют $\pm 66\%$, железистой ткани – $\pm 46\%$, жировой ткани и крови – $\pm 56\%$.

Суммарная погрешность электрофизических свойств тканей связана с особенностями измерений и аппроксимацией экспериментальных данных. Пациент-специфичные случайные погрешности, объясняющиеся индивидуальными анатомо-морфологическими, структурными и физиологическими особенностями молочных желез конкретного пациента, и неоднородности в образцах тканей являются факторами, вносящими основной вклад в погрешность измерений (Gabriel C. и др., 2009). Аппроксимация считается эффективной, если величина погрешности во всем исследуемом частотном диапазоне меньше, чем погрешность измерений.

Проведенный анализ электрофизических свойств тканей, полученных в результате аппроксимации двухполюсной релаксационной моделью Коула-

Коула (Рисунок 1), показал возможность обоснования критерия обнаружения аденокарциномы молочной железы.

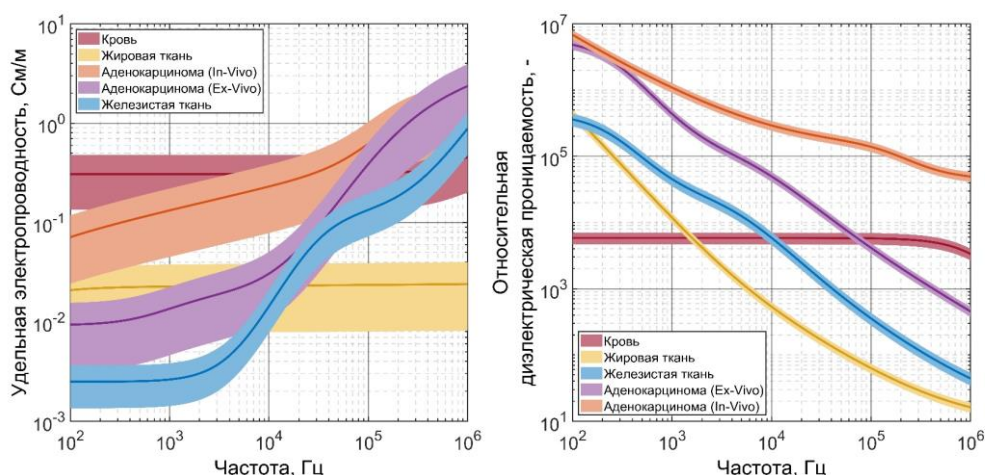


Рисунок 1. Аппроксимация экспериментальных данных с учетом погрешности двухполюсной моделью Коула-Коула

Для этого разработана численная модель (Рисунок 2), которая включает в себя электродную систему, погруженную в однородную среду по своим электрофизическим свойствам эквивалентную ткани молочной железы.

Выбор коаксиальной электродной системы обусловлен необходимостью её интергации в иглы, уже применяющиеся в медицинской практике для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии. А значит необходимо использовать минимальное количество электродов такой формы, чтобы обеспечивалась максимальная чувствительность к проколу аденокарциномы, установленная в результате проведенных теоретических исследований. Требования, предъявляемые к геометрическим характеристикам электродной системы, приведены в Таблице 2.

Таблица 2.

Требования к геометрическим характеристикам электродной системы

Параметр	Значение
Длина иглы L , мм	50 – 250
Наружный диаметр D_{out} , мм	$\leq 1,27$
Внутренний диаметр D_{in} , мм	$\geq 0,51$
Угол среза острого конца иглы α , °	25 / 30 / 35
Толщина электродов $W_{in/out}$, мм	0,10 – 0.30

Внутреннему и наружному электродам в модели заданы электрофизические свойства, эквивалентные нержавеющей стали AISI304, а изолирующему слою – эквивалентные полиимиду АД-9103. Выбор материалов обоснован широким применением стали в хирургии, а также биосовместимостью и безопасностью для использования в биологических системах полимеров. Амплитуда зондирующего тока выбрана равной 100 мкА, что соответствует международным стандартам безопасности медицинских электрических изделий (Dalziel C., 1972).

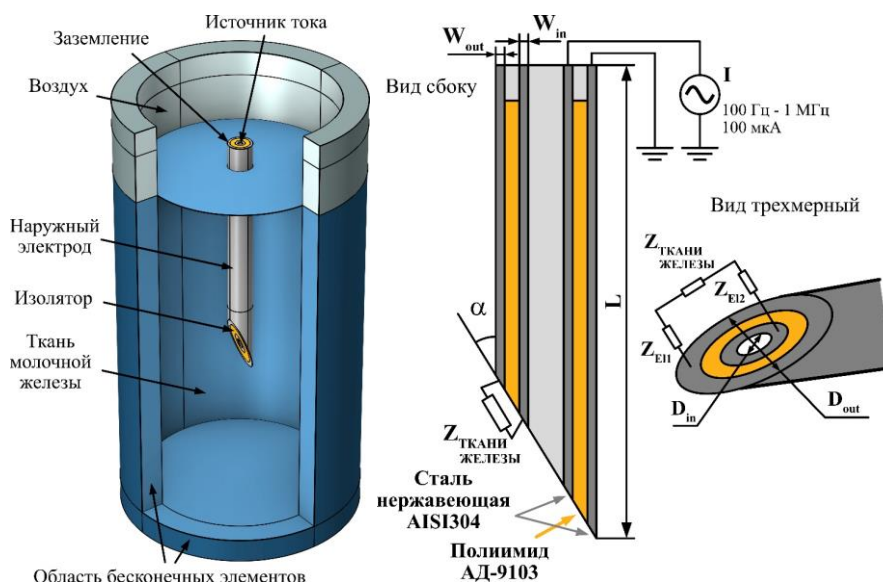


Рисунок 2. Численная модель, содержащая коаксиальную электродную систему

Для количественной оценки физических явлений, таких как распространение электрического поля, применяется метод конечных элементов. Однако метод требует проведения проверки на сеточную сходимость для подтверждения адекватности модели. В результате оптимизации сеточного разбиения модели и проверки на сеточную сходимость установлено, что 600 тысяч элементов достаточно, чтобы расчетная погрешность модели не превышала 0,2 %. При этом погрешность измерений, вносимая самой электродной системой, не превышала расчетной погрешности. Физическая задача решена с использованием уравнений Максвелла в формулировках гармонических колебаний во временной области, закона Ома в дифференциальной форме и фундаментальных материальных соотношений.

Проведенный анализ рассчитанных значений импеданса в исследуемой модели показал отсутствие возможности установить диапазон частот, в котором аденокарцинома отлична от других типов ткани молочной железы. Поэтому в качестве критерия обнаружения аденокарциномы был выбран фазовый угол зондирующего тока в диапазоне от 13 до 25 кГц (Рисунок 3, б).

Для определения частоты, на которой зарегистрировано наибольшее отличие фазового угла зондирующего тока при введении электродной системы в аденокарциному относительно других тканей молочной железы, рассчитана чувствительность (2) к исследуемому типу ткани:

$$\delta_0(\omega_i) = \frac{(\varphi_{\text{аден.мин}}(\omega_i) - \varphi_{\text{жир/жел.макс}}(\omega_i))}{\varphi_{\text{жир/жел.макс}}(\omega_i)} \cdot 100\% \quad (2)$$

где $\varphi_{\text{аден.мин}}$ – минимальное значение фазового угла зондирующего тока для аденокарциномы на частоте ω_i , $\varphi_{\text{жир/жел.макс}}$ – максимальное значение

фазового угла зондирующего тока для жировой и железистой тканей на частоте ω_i .

Полученные результаты позволили сформулировать требования к частоте и амплитуде зондирующего тока измерительного преобразователя.

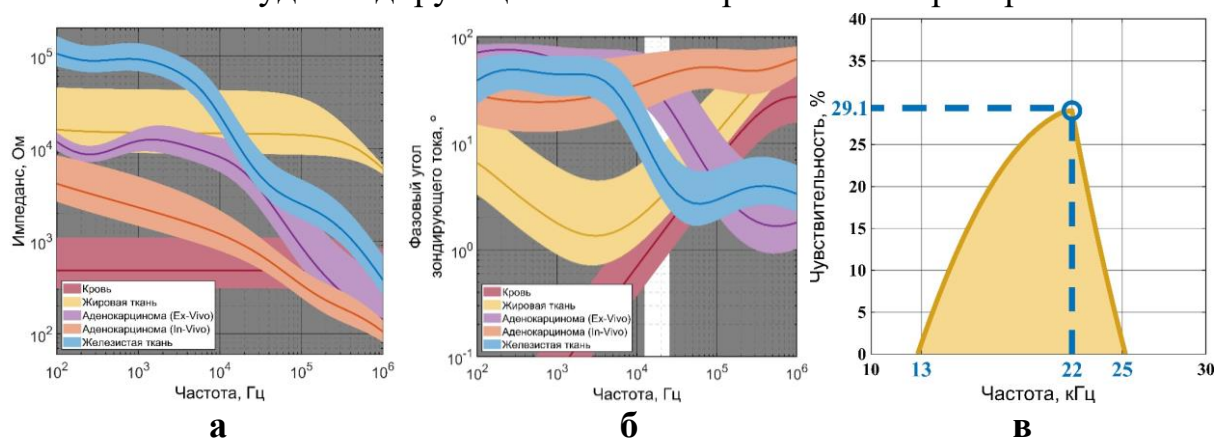


Рисунок 3. Рассчитаны значения импеданса (а) и фазового угла зондирующего тока (б) для численной модели; определена максимальная чувствительность к типу ткани – аденокарциноме (в)

Для обоснования схемы и средств измерений, обеспечивающих максимальную чувствительность к проколу аденокарциномы молочной железы, проведено исследование двух численных моделей. Первая модель представляет собой коаксиальную электродную систему, погруженную в однородную среду по своим электрофизическим свойствам эквивалентную тканям молочной железы. Вторая модель – коаксиальная электродная система в гомогенной среде со сферическим включением, электрофизические свойства которых эквивалентны тканям молочной железы и аденокарциноме. Диаметр включения соответствовал минимальному размеру новообразования на первой стадии развития – 3 мм. При этом концевой срез иглы полностью погружался в моделируемую аденокарциному.

В главе отмечено, что на чувствительность электродной системы к проколу аденокарциномы молочной железы влияют такие геометрические характеристики, как: наружный и внутренний диаметры иглы, угол концевого среза иглы и толщина электродов. В результате проведенных параметрических исследований установлено, что для достижения максимальной чувствительности к проколу аденокарциномы необходимо, чтобы наружный диаметр иглы был максимальным, угол концевого среза иглы и толщина электродов – минимальны. Также проведено исследование влияния слоя поверхностной изоляции наружного электрода. В результате определено, что такой подход не только технически сложно реализуем на практике, но и приводит к уменьшению чувствительности (Рисунок 4). Поэтому дополнительная изоляция не требуется.

Таким образом, установлено, что электродная система на базе иглы для тонкоигольной аспирационной биопсии обеспечивает максимальную чувствительность к проколу аденокарциномы, если: её наружный диаметр – 1,27 мм, угол концевого среза – не более 30° , толщина электродов – 0,1 мм.

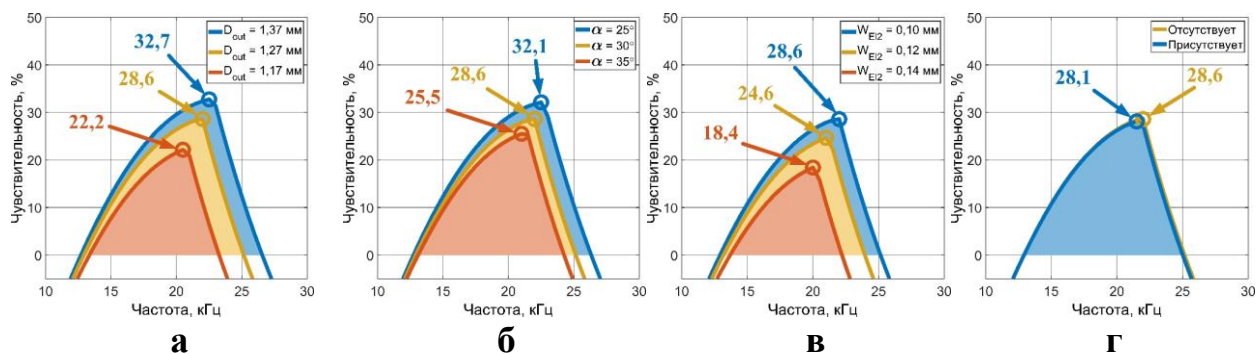


Рисунок 4. Варьирование геометрических характеристик электродной системы; а – наружный диаметр иглы, б – угол концевого среза иглы, в – толщина электродов, г – дополнительный слой поверхностной изоляции наружного электрода

Для верификации рассчитанных геометрических параметров электродной системы проведено моделирование процесса обнаружения аденокарциномы диаметром 3 мм. В результате анализа существующих подходов к реализации геометрических расчетных моделей, использующихся в медицинских приложениях, разработана трехмерная модель молочной железы, содержащей аденокарциному. Электродная система вводилась в модель с шагом 0,1 мм, и регистрировались значения фазового угла зондирующего тока. Результаты представлены на Рисунке 5. Установлено, что аденокарцинома может быть обнаружена при введении концевого среза иглы в сферическое включение на глубину 1,2 мм с точностью 100 %.

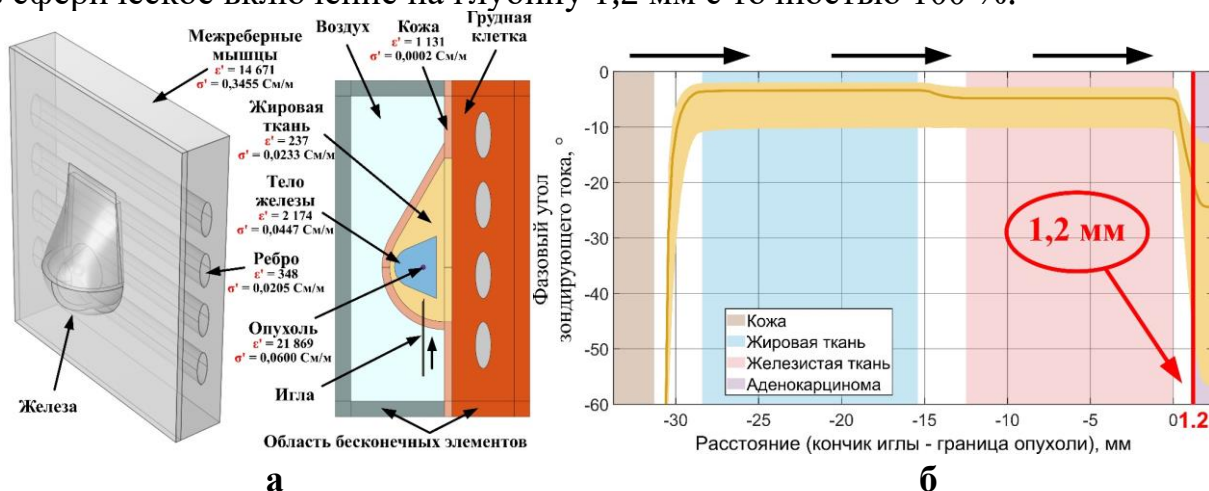


Рисунок 5. Трехмерная модель молочной железы (а), содержащей аденокарциному на первой стадии развития, и значения фазового угла зондирующего тока (б), полученные при введении в модель коаксиальной электродной системы

В результате анализа полученной зависимости фазового угла зондирующего тока от глубины введения иглы установлено, что изменения начинают проявляться при приближении концевого среза иглы к границе раздела двух сред, обладающих различными электрофизическими свойствами. Полученные результаты позволили утверждать, что ткани, находящиеся на расстоянии, превышающем несколько миллиметров от концевого среза иглы, слабо влияют на регистрируемые значения фазового угла зондирующего тока.

Более 90 % всего протекающего между электродами тока ограничивалось полусферой высотой $H = 0,78$ мм и радиусами полуосей $R_1 = 0,80$ мм и $R_2 = 1,32$ мм у концевго среза иглы (Рисунок 6).

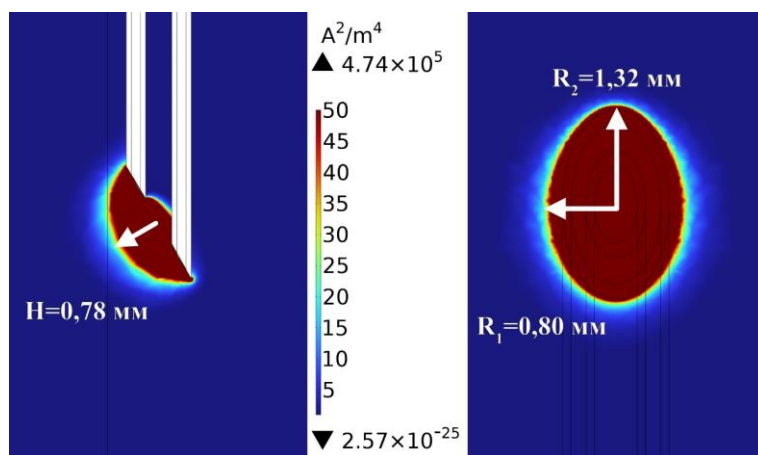


Рисунок 6. Область видимости электродной системы по распределению плотности токов

Третья глава посвящена разработке электродной системы и лабораторного стенда для получения электрофизических свойств тест-объекта, аналогичных тканям молочной железы, содержащей аденокарциному.

Разработка прототипа коаксиальной электродной системы проводилась на базе научно-исследовательского института вакуумной техники «НИИВТ им. С.А. Векшинского». За основу для прототипа была взята игла из нержавеющей стали калибром 21G.

На поверхность иглы с помощью метода ионно-плазменного напыления, как одного из современных и перспективных методов, наносился изолирующий слой из полиимида АД-9103, карбид кремния и проводящий слой из нержавеющей стали AISI304 толщиной 0,1 мм. Материалы безопасны для взаимодействия с биологическими тканями (Берлин Е.В. и др., 2014). При этом основным ограничивающим фактором метода ионно-плазменного напыления является время, необходимое на подготовку оборудования и нанесение слоев (не более 1-2 мкм/час).

За все время разработки и модификации конструкции иглы, содержащей коаксиальную электродную систему, изготовлено 12 образцов. В результате работы сформулированы требования, предъявляемые к технологии изготовления электродной системы и создан прототип, представленный на Рисунке 7. Ключевым критерием успешного изготовления прототипа иглы являлось соблюдение условий электробезопасности, согласно которым изолирующий слой должен обеспечивать импеданс разомкнутого контура не менее 400 кОм (Fluke AC Measurement Standard, 2015).

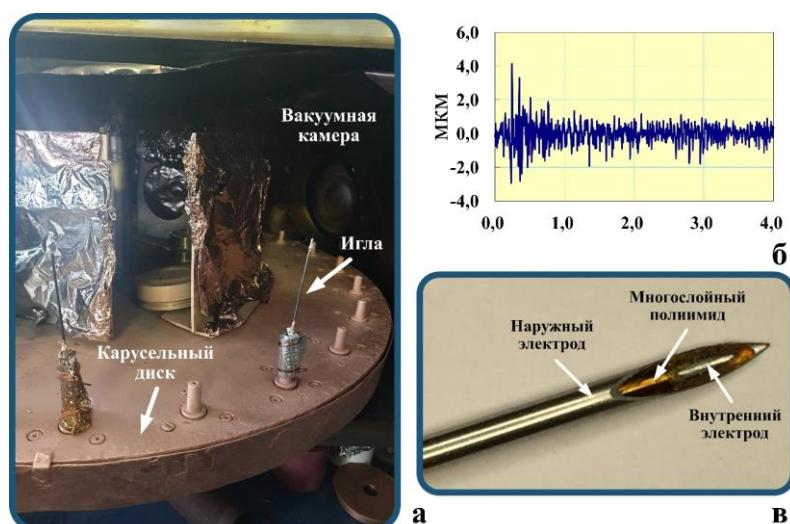


Рисунок 7. Нанесения ионно-плазменного напыления (а) на поверхность иглы с известной шероховатостью (б). Прототип иглы (в)

Прототип электродной системы апробирован на разработанном лабораторном стенде, который включает в себя тест-объект и электроимпедансный спектрометр Eliko Quadra (Рисунок 8). Спектрометр имеет сертификационные документы для клинических испытаний на биологических тканях (Yu Y. и др., 2023), способен одновременно измерять до 15 фиксированных частот в диапазоне от 1 до 349 кГц со скоростью 1000 измерений в секунду с помощью АЦП разрядностью 12 бит, при этом погрешность измерений не превышает 0,1 %.

Тест-объект представляет собой желатиновый матрикс на основе дистиллированной воды и хлорида натрия в различных концентрациях с целью имитировать электрофизические свойства тканей молочной железы. Материалы, из которых изготавливался тест-объект, были определены в ходе литературного обзора.

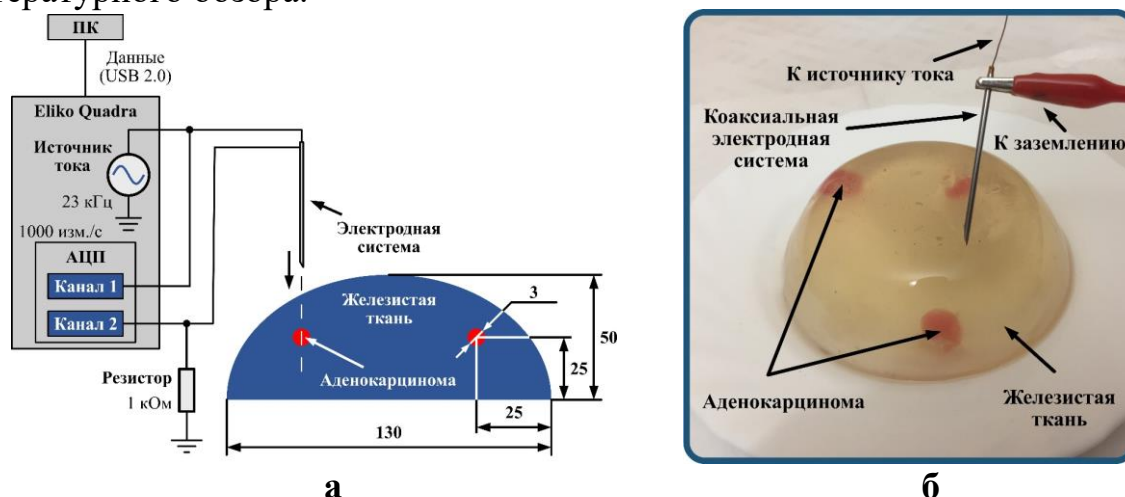


Рисунок 8. Лабораторный стенд: схема эксперимента (а) и тест-объект (б).

Размеры указаны в мм

Исследование тест-объекта в составе разработанного стенда проводилось на базе МГТУ им. Н.Э. Баумана. В результате экспериментальных исследований с использованием лабораторного стенда получены зависимости фазового угла зондирующего тока от расположения

электродной системы на частоте 23 кГц, соответствующие результатам моделирования (Рисунке 9). Средние значения и среднеквадратическое отклонение для железистой ткани составили $-7,3^\circ$ и $\pm 2,5^\circ$, для аденокарциномы получено $-24,9^\circ$ и $\pm 5,7^\circ$ соответственно.

Предложен способ классификации доброкачественного и злокачественного новообразований по инкапсулированному признаку. Аденокарцинома в тест-объекте молочной железы была смоделирована в органической оболочке, имитирующей соединительнотканную капсулу доброкачественной опухоли. В результате во время прокола оболочки получены нетипичные зависимости фазового угла зондирующего тока, содержащие характерные импульсы. Полученные данные представлены на Рисунке 9 и позволяют экспериментально определить характер новообразования во время биопсии.

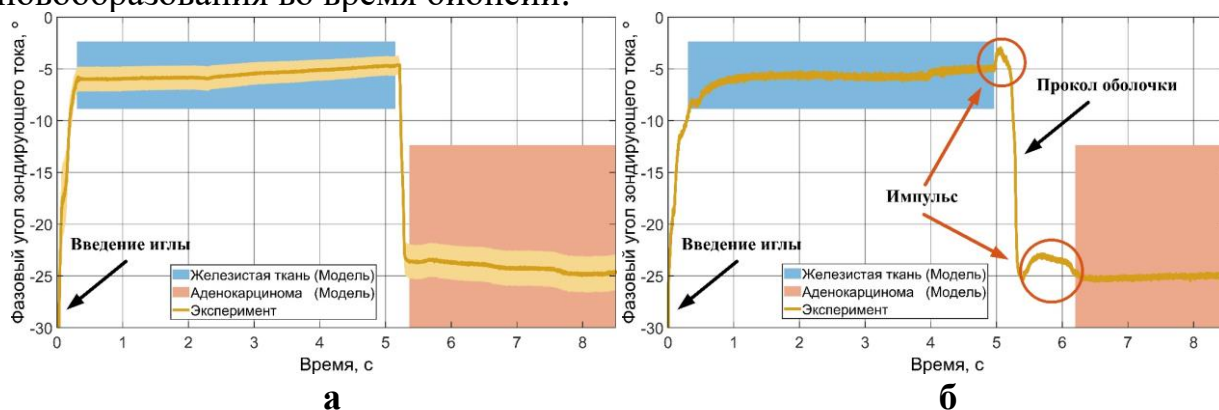


Рисунок 9. Экспериментальное исследование лабораторного стенда (а) и определение характера новообразования во время биопсии (б)

Для экспериментального определения области видимости изготовленной коаксиальной электродной системы проведено поисковое исследование (Рисунок 10). В результате установлено, что относительная частота обнаружения составляет 96,7 % при среднем значении и среднеквадратическом отклонении площади контакта поверхности концевой среза иглы с моделью аденокарциномы, составившими 50 % и 10 % соответственно.

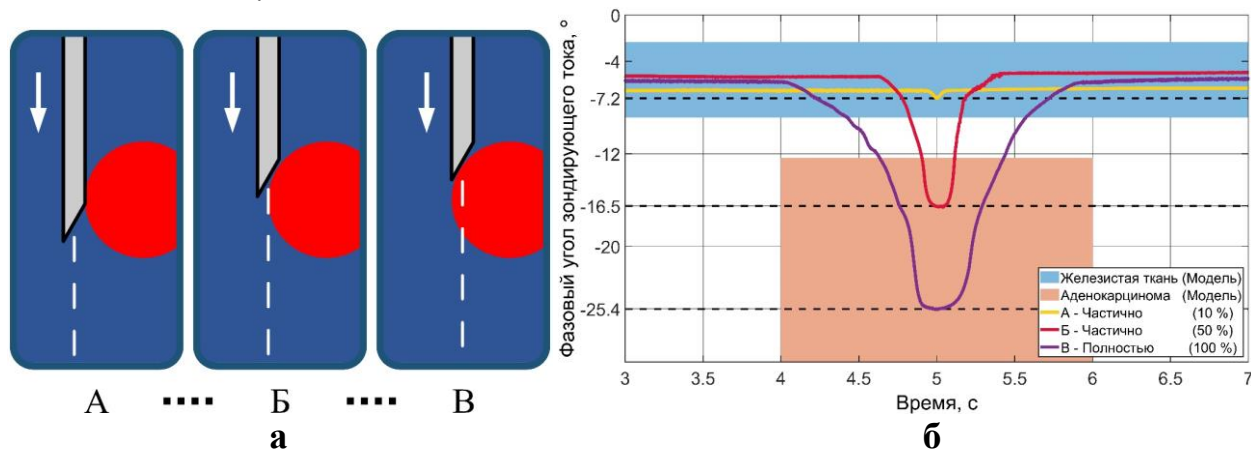


Рисунок 10. Поисковое исследование области видимости коаксиальной электродной системы. Схема эксперимента (а) и значения фазового угла зондирующего тока (б)

Четвертая глава посвящена исследованию факторов, влияющих на погрешность измерения, и разработке алгоритма обработки сигналов с целью получения точных значений и воспроизводимости результатов.

Разработан алгоритм обработки измеренных значений амплитуды и фазового угла зондирующего тока, представленный на Рисунке 11. Алгоритм включает три этапа.



Рисунок 11. Алгоритм обработки измеренных значений амплитуды и фазового угла зондирующего тока

На первом этапе проводится предварительная обработка данных, включающая в себя первичное преобразование амплитуды и фазового угла зондирующего тока в значения импеданса ткани. Для компенсации погрешности измерения, вносимой собственной емкостью (9 ± 1 пФ) и индуктивностью ($0,2 \pm 0,1$ мкГн) электродной системы и соединительных проводов, была выведена формула на основе эквивалентной электрической схемы.

На втором этапе для компенсации погрешности измерений, вносимой помехами и шумами, проведена фильтрация с использованием цифрового целочисленного фильтра низких частот с бесконечной импульсной характеристикой типа Баттерворт. Для определения параметров фильтра исходный сигнал с четным количеством измерений во временной области был преобразован в частотную область с помощью быстрого преобразования Фурье и проанализирован. Установлено, что полезный сигнал находится в диапазоне до 30 Гц.

На третьем этапе проводилась оценка погрешности, вносимой поляризацией электродов. Влияние этого эффекта для биполярной электродной системы на результат измерения может быть максимальным среди всех источников погрешности при работе с низкочастотными электрическими полями. Использование тетраполярной электродной системы вместо биполярной позволяет устранить погрешность, вносимую поляризацией электродов. На основании проведенного литературного анализа определены погрешности электрофизических свойств тканей на примере аденокарциномы в зависимости от типа используемой электродной системы, представленные на Рисунке 12 и составившие на частоте 23 кГц для удельной электропроводности и относительной диэлектрической проницаемости аденокарциномы 1 % и 5 %. Таким образом, в рамках разрабатываемого алгоритма погрешность, вносимая поляризацией электродов, была учтена за счет её включения в диапазон избыточных значений в 17 % и 66 %

погрешностей соответственно, использованных при моделировании и связанных с индивидуальными анатомо-морфологическими, структурными и физиологическими особенностями молочных желез конкретного пациента.

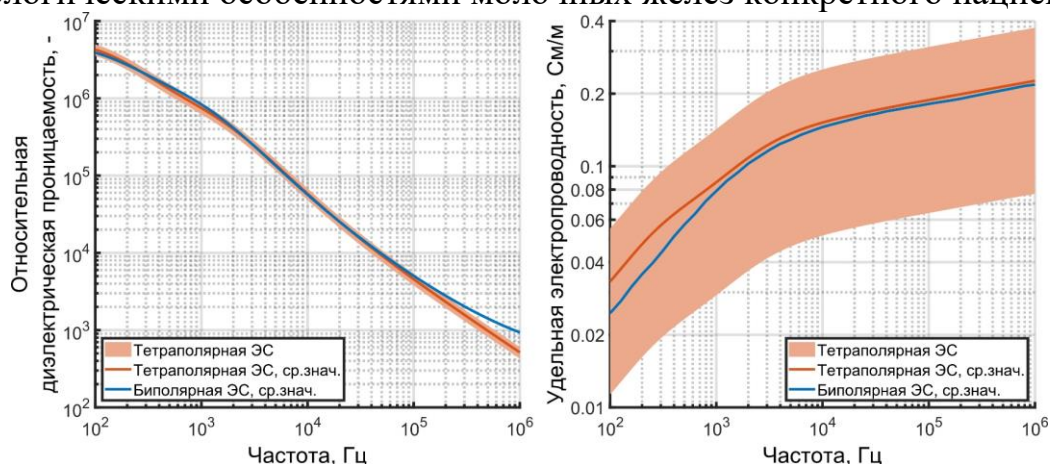


Рисунок 12. Погрешность измерения электрофизических свойств аденокарциномы, вносимая биполярной электродной системой

Сочетание электроимпедансного и ультразвукового методов контроля биопсии молочной железы позволит повысить точность наведения иглы на область, содержащую новообразование. Это связано с тем, что взаимное влияние методов отсутствует, диапазоны зондирующих частот не пересекаются, а принципы измерений различаются. На основе полученных данных разработан алгоритм совместного контроля биопсии с помощью электроимпедансного и ультразвукового методов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработана модель дисперсии электрофизических свойств аденокарциномы и железистой ткани молочной железы под воздействием низкочастотных электрических полей в виде двухполюсной релаксационной модели Коула-Коула, параметры которой были определены индивидуально для каждого типа ткани методом оптимизации роя частиц.

2. Разработанная модель позволяет аппроксимировать относительную диэлектрическую проницаемость и удельную электропроводность тканей молочной железы со значениями среднеквадратической ошибки 2 % и 7 %, что на порядок меньше, чем погрешность измерений, связанная с неоднородностью исследуемой ткани или индивидуальными особенностями молочных желез конкретного пациента и составляющая 17 % и 66 % соответственно.

3. Разработана трехмерная численная модель молочной железы, которая позволила установить критерий обнаружения аденокарциномы, основанный на измерении фазового угла зондирующего тока, и определить параметры измерительного преобразователя.

4. Разработанная трехмерная численная модель позволила обосновать геометрические характеристики коаксиальной электродной

системы, обеспечивающие максимальную чувствительность к проколу аденокарциномы.

5. Разработан экспериментальный стенд, состоящий из тест-объекта и электроимпедансного спектрометра Eliko Quadra, использующегося в качестве измерительного преобразователя. Материал тест-объекта представляет собой желатиновый матрикс на основе дистиллированной воды и хлорида натрия в различных концентрациях и позволяет имитировать электрофизические свойства аденокарциномы и железистой ткани молочной железы.

6. Разработанные метод и средства позволяют решить задачу контроля биопсии новообразования молочной железы на основе измерения электрического импеданса.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Разработка электродной системы для навигации в биологических тканях в реальном времени / Сатаненко А.А. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2022. Т. 25. № 5. С. 20-31. (0,63 п.л./0,60 п.л.)

2. Моделирование процесса выявления опухоли молочной железы при электроимпедансной спектроскопии / Сатаненко А.А. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2023. Т. 26. № 5. С. 75-84. (0,65 п.л./0,61 п.л.)

3. Разработка оптимальной электродной системы контроля биопсии с максимальной чувствительностью к аденокарциноме молочной железы / Сатаненко А.А. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2024. Т. 27. № 6. С. 67-76. (0,66 п.л./0,63 п.л.)

4. Measurement Error Generated by the Electrode System in Impedance Spectroscopy / Satanenko A. [et al.] // 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBREIT). 2023. 4 с. doi: 10.1109/USBREIT58508.2023.10158860 (0,42 п.л./0,40 п.л.)

5. Searching for the Optimal Frequency to Identify Breast Tumors Using Impedance Spectroscopy / Satanenko A. [et al.] // 2024 Conference of Russian Young Researchers in Electrical and Electronic Engineering (ElConRus). 2024. 6 с. doi: 10.1109/ElCon61730.2024.10468462 (0,71 п.л./0,69 п.л.)

6. Моделирование биоимпедансных исследований опухоли молочной железы / Сатаненко А.А. [и др.] // XV конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине». 2023. 3 с. URL: <https://dodo.inm.ras.ru/biomath/conf15/pres> (0,25 п.л./0,22 п.л.)