

На правах рукописи



КУБЛАНОВ

Владимир Семенович

**БИОТЕХНИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ АДЕКВАТНОГО
УПРАВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

05.11.17 - Приборы, системы и изделия медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ

**на соискание ученой степени
доктора технических наук**

Москва – 2009

Работа выполнена в Центре организации специализированных видов
медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий».

Официальные оппоненты: академик РАН, д.ф.-м.н., профессор Гуляев Ю.В.

д.ф.-м.н., профессор Селищев С.В.

д.т.н., профессор Гудков А.Г.

Ведущая организация: Федеральное государственное научное учреждение
«Научно-исследовательский и конструкторско-технологический институт

биотехнических систем» У1888745

Кубланов В.С.

Биотехническая система для
адекватного управления
функциональными

У 1888745

на заседании
государственного
совета по адресу:

ВОЗВРАТИТЕ КНИГУ НЕ ПОЗЖЕ
обозначенного здесь срока

адресу.

И.Э. Бау

А.В.

НТБ МГТУ им. Н.Э. Баумана



1888745

Кубланов В. С. Биотехническ

Актуальность проблемы

Несмотря на то, что в соответствии с Уставом (Конституцией) Всемирной организации здравоохранения здоровье относится к стратегическому потенциалу любой страны, в России в настоящее время сложилась крайне тревожная ситуация: в последнее время ежегодно умирают свыше двух миллионов человек, из которых 600 тысяч - люди до 60 лет. В структуре заболеваемости и смертности населения прогрессируют социально зависимые и профессионально обусловленные дефекты здоровья, в которых доминирующими являются сердечно-сосудистая и онкологическая патологии. Большая часть смертей от болезней системы кровообращения приходится на ишемическую болезнь сердца и сосудистые поражения мозга, основными причинами которых являются различные виды стресса и экологические загрязнения, приводящие к синдромам дезадаптации, а затем и к хроническим заболеваниям.

Адаптация к изменяющимся условиям достигается перестройкой функциональных систем организма в рамках определённого физиологического коридора и обеспечивается системой регуляторных механизмов. Если резервные возможности организма недостаточны для решения этих задач, происходит нарушение адаптационного механизма.

В соответствии с современной Концепцией развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации эта проблема должна решаться методами восстановительной медицины, которая, в первую очередь, адресована к лицам, имеющим функциональные нарушения, отличительной чертой которых является их обратимость.

Ключевое значение в регуляции функциональных процессов в организме человека принадлежит вегетативной нервной системе (ВНС), которая обеспечивает поддержание гомеостаза внутренней среды организма и различные формы психической и физической деятельности. Однако в современном здравоохранении методы коррекции нарушений ВНС не получили достаточного развития. Причиной этого является, с одной стороны, то, что вегетативная стигматизация, сопутствующая какому-либо патологическому процессу, часто воспринимается как обязательный его компонент, присущий и клинической симптоматике наблюдаемой болезни, и ее патогенезу, а с другой – отсутствие эффективных немедикаментозных систем коррекции функциональных нарушений и методов мониторингирования этих процессов в реальном времени.

Сформулированная академиком Ю.В. Гуляевым и Э.Э. Годиком гипотеза о параметрической модуляции собственных физических полей человека биохимическими и биофизическими процессами организма позволяет рассматривать это направление как перспективное для мониторинга функциональных изменений головного мозга. Однако до настоящего времени не создано доступных неинвазивных технических систем для исследования этих процессов. Для головного мозга – это, в первую очередь, метаболические и гуморальные процессы. Недостаточно изучено влияние на них изменений ВНС.

Указанные выше обстоятельства дают основания считать, что тематика исследований, представленная в диссертации, является актуальной для

современного здравоохранения и медицинского приборостроения как в научном, так и прикладном аспектах.

Цель работы

Целью работы является разработка теоретической базы и развитие новых технических, методических и программно-алгоритмических подходов для создания приборов, систем и изделий медицинского назначения, обеспечивающих организацию вегетативной регуляции для адекватного управления функциональными процессами головного мозга.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Научно обосновать организацию биотехнической системы (БТС) для адекватного управления функциональными процессами головного мозга с помощью физического поля, при которой мишенью воздействия является вегетативная нервная система.
2. На основе современных технических решений разработать комплекс базовых технических систем и изделий медицинского назначения для аппаратно-программной реализации биотехнической системы.
3. Провести модельные и экспериментальные исследования информационных особенностей биомедицинских сигналов и изменений на организменном, органном, молекулярном и клеточном уровнях биологических объектов в задаче вегетативного управления функциональными процессами головного мозга с помощью поля электрических импульсов тока.
4. Получить алгоритмические и программные решения, обеспечивающие мониторинг изменений ВНС и функциональных процессов в тканях головного мозга в режиме реального времени.
5. Разработать методический материал для адекватного управления функциональными процессами головного мозга.
6. Провести верификационные экспериментальные и клинические исследования БТС.

Методы исследования

Поставленные задачи решались с использованием теории биотехнических систем, системного анализа, математического и физического моделирования, СВЧ радиометрии, методов анализа биомедицинских сигналов на основе теории случайных процессов и математической статистики, организации и планирования эксперимента.

Научная новизна работы заключается в разработке БТС нового типа.

Результаты, полученные впервые:

1. Принципы организации нового типа БТС, в котором для адекватного управления функциональными процессами головного мозга в качестве мишени воздействия физическим полем используют ВНС.
2. Теоретически обоснованный метод фазовой коррекции, формирующий необходимые условия для минимизации информационных потерь открытой динамической системы, а также структура оригинального алгоритма для реализации этого метода в задаче управления функциональными процессами головного мозга с помощью воздействия физическим полем в проекции шейных ганглиев симпатического отдела ВНС.

3. Теоретическое обоснование принципов организации, структуры и параметров низкочастотного вращающегося пространственно-распределенного поля электрических импульсов тока (ФВП), предназначенного для управления функциональными процессами головного мозга.

4. Базовые технические решения аппаратной реализации БТС для управления активностью симпатической нервной системы.

5. Гипотеза о природе флуктуаций собственного электромагнитного излучения глубинных структур головного мозга в диапазоне частот от 650 до 850 МГц: для этого диапазона излучения флуктуации преимущественно отражают динамику транспорта жидкости в межклеточных и внутриклеточных пространствах ткани мозга. Результаты верификационных исследований на пациентах-добровольцах, которые подтвердили справедливость этой гипотезы для заданных условий.

6. Получены новые результаты в теории контактной сверхвысокочастотной (СВЧ) радиотермометрии, обеспечивающие при мониторингировании функциональных изменений головного мозга инвариантность результатов измерения радиояркостной температуры головного мозга к различным дестабилизирующим факторам. В отличие от известной схемы К.М. Ludeke, которая корректирует влияние на результат измерения согласования антенны-аппликатора с телом, в предложенных решениях дестабилизирующими факторами являются еще и изменения потерь в антенне, кабеле, соединяющим ее со входом радиометрического приемника, и в СВЧ элементах схемы термобаланса входного тракта приемника. В этих решениях результат достигается или за счет параметрической компенсации, или с помощью формирования нескольких режимов авторегулирования, для реализации которых применяется перестройка структурной. схемы термобаланса либо управление потерями управляемого аттенюатора, включенного в тракт схемы термобаланса.

7. Разработка радиофизического комплекса МРПРС, не имеющего аналогов в мире, которая обеспечивает мониторингирование функциональных процессов головного мозга и анализ изменений ВНС.

8. Новый алгоритм базисного вейвлета (модифицированный вейвлет Morlet), который обеспечивает эффективное обнаружение локальных неоднородностей в биомедицинских сигналах при нестационарных состояниях организма, и программный комплекс «Вейвлет-анализ биомедицинских сигналов».

9. Алгоритм для формирования новых медицинских методик, использующих методологию динамической коррекции активности симпатической нервной системы (ДКАСНС) для лечения заболеваний, сопровождающихся функциональными нарушениями вегетативной нервной системы, метаболических и гуморальных механизмов головного мозга, сенсорных и поведенческой функций. Медицинские методики, реализующие этот алгоритм, и результаты их клинических испытаний.

Практическое значение работы:

1. Решена задача оптимизации открытых динамических систем по информационному критерию. Полученные решения, позволяющие уменьшить «информационный беспорядок», позволили сформулировать требования к структурно-информационной организации управления функциональными

процессами головного мозга.

2. Сформулированы принципы структурных и технических решений формирования ФВП. Разработаны аппараты типа «СИМПАТОКОР», реализующие эти принципы.

3. Сформулированы принципы структурных и технических решений радиофизического комплекса для исследования изменений ВНС, метаболических и гуморальных процессов головного мозга в режиме реального времени, основными информационными каналами которого являются многоканальный СВЧ радиотермограф и анализатор variability сердечного ритма (ВСР). Разработан радиофизический комплекс МРТРС, реализующий эти принципы.

4. Разработана и применяется в медицинской практике методика ДКАСНС, которая обеспечивает эффективное управление функциональными процессами головного мозга.

5. Разработана модель пространственного распределения радиояркостной температуры тканей головного мозга, которая позволяет выбирать диапазон электромагнитного излучения исходя из требований задачи исследования, а также основные тактико-технические характеристики многоканальных СВЧ радиотермографов.

6. Разработаны новые структурные и технические решения контактных СВЧ радиотермографов.

7. Сформулирована гипотеза о физиологической природе флуктуаций собственного электромагнитного излучения головного мозга в диапазоне частот от 650 до 850 МГц, которые преимущественно отражают медленные изменения объемов жидкости в межклеточных пространствах. Гипотеза используется для интерпретации результатов измерений электромагнитного излучения.

8. Разработан модифицированный базисный вейвлет Morlet и на его основе программный комплекс «Вейвлет-анализ биомедицинских сигналов», который обеспечивает обработку биомедицинских сигналов при нестационарных состояниях организма. Комплекс может применяться для решения других задач, в том числе в технических системах.

9. Опытная эксплуатация радиофизического комплекса МРТРС в условиях Центра организации специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий», Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн и Республиканского клинического госпиталя ветеранов войн республики Марий Эл (г. Йошкар-Ола) показала, что комплекс можно рекомендовать для клинических испытаний.

10. Аппарат «СИМПАТОКОР-01» включен в государственный реестр медицинских изделий России (регистрационные удостоверения 29/03051097/1267-00 от 30.11.2000 и ФСР 2007 / 00757 от 28.09.2007).

11. На основе идей, предложенных автором, разработаны и применяются в клинической практике различные способы реализации алгоритма управления функциональными процессами головного мозга при лечении заболеваний, сопровождающихся функциональными нарушениями головного мозга и ВНС, таких как мигрень, вегето-сосудистая дистония, последствия закрытых черепно-мозговых травм и сотрясений мозга, синдромы гипергидроза и ортостатической гипотензии и постуральной тахикардии, вестибулопатический синдром,

фармакорезистентная эпилепсия, состояние алкогольной и наркотической абстиненций, гипертоническая болезнь (в том числе стойкая артериальная гипертензия, резистентная к обычной терапии), восстановление слуховой и зрительной функций, поведенческих функций больных с когнитивными нарушениями головного мозга, а также при реабилитации после инсультов и для эффективной замены инвазивным блокадем.

Положения, выносимые на защиту:

1. Принципы организации нового класса БТС, в которой для адекватного управления функциональными процессами головного мозга в качестве мишени воздействия физическим полем используют ВНС.
2. Доказательная база организации управления функциональными процессами головного мозга с помощью воздействия ФВП в проекции шейных ганглиев симпатической нервной системы (СНС).
3. Метод динамической коррекции активности симпатической нервной системы (ДКАСНС) в задаче управления метаболическими и гуморальными процессами в тканях головного мозга, сенсорными и поведенческой функциями.
4. Новые технические решения аппаратной реализации БТС для управления активностью СНС.
5. Гипотеза о природе флуктуаций собственного электромагнитного излучения глубинных структур головного мозга в диапазоне частот от 650 до 850 МГц. Результаты верификационных исследований.
6. Новые результаты в теории контактной СВЧ радиотермометрии.
7. Принципы построения и техническая реализация радиофизического комплекса МРTPС.
8. Модифицированный вейвлет Morlet и программный комплекс «Вейвлет-анализ биомедицинских сигналов» в задаче обнаружения локальных неоднородностей в биомедицинских сигналах при нестационарных состояниях организма.
9. Алгоритм для формирования новых медицинских методик, использующих методологию динамической коррекции активности симпатической нервной системы при лечении заболеваний, сопровождающихся функциональными нарушениями вегетативной нервной системы, метаболических и гуморальных механизмов головного мозга, сенсорных и поведенческой функций. Медицинские методики, реализующие этот алгоритм, и результаты их клинических испытаний.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих научно-технических конференциях, съездах, симпозиумах и семинарах: научном семинаре «Биомедицинская техника» (МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2009), 10-й научно-технической конференции «Медико-технические технологии на страже здоровья. МЕДТЕХ-2008» (Тунис, 2008), 4th Russian-Bavarian Conference on Biomedical Engineering (Москва, 2008), 4-м Всероссийском симпозиуме «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение» (Ижевск, 2008), 6-м Сибирском съезде физиологов (Барнаул, 2008), 7-й Международной конференции «Цифровая обработка сигналов и ее применение» (Москва, 2005), 7 th European Neuro-ophthalmology Society (Москва, 2005), 10-й Международной научно-технической

конференции «Радиолокация, навигация, связь» (Воронеж, 2004), 2-й Международной научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных» (Пенза, 2004), 18-м съезде физиологического общества имени И.П. Павлова (Казань, 2000), 19-м съезде физиологического общества имени И.П. Павлова (Екатеринбург, 2004), 3-й Уральской научно-практической конференции «Математические методы в медицине и биологии» (Екатеринбург, 2001), Всероссийской научной конференции «Алгоритмический анализ неустойчивых задач» (Екатеринбург, 2001), Международном симпозиуме «Ишемия мозга» (Санкт-Петербург, 1997), Международном симпозиуме по транскраниальной доплерографии и интраоперативном мониторинге (Санкт-Петербург, 1995), Междисциплинарном рабочем совещании Научного Совета по физиологическим наукам РАН по проблемам мозгового кровообращения (Санкт-Петербург, 1995), Всероссийской научно-технической конференции по микроволновым технологиям «МВТ-95» (Казань, 1995), 11-й Международной конференции по нейрокибернетике «Проблемы нейрокибернетики» (Ростов-на-Дону, 1995).

Реализация результатов

1. Аппарат «СИМПАТОКОР-01» выпускается серийно ФГУП «Производственное объединение «Октябрь» (г. Каменск-Уральский).
2. Аппарат «СИМПАТОКОР-01» эксплуатируется более чем в 200 лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждениях России.
3. На ФГУП «Производственное объединение «Октябрь» проведена технологическая подготовка производства для изготовления опытных образцов радиофизического комплекса МРТРС.
4. Материалы диссертационной работы использованы при выполнении 7 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.
5. Автором на основе материалов диссертационной работы:
 - в 2003 г. разработан лекционный курс «Радиоэлектронные системы в информационных измерительных комплексах» для студентов по направлению 230200 «Информационные системы», обучающихся на кафедре «Радиоэлектроника информационных систем» Радиотехнического института ГОУ ВПО «Уральский государственный технический университет-УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;
 - в 2007 г. организован научно-исследовательский практикум по направлению 014000 «Медицинская физика» на кафедре «Общая и молекулярная физика» ГОУ ВПО «Уральский государственный университет имени А.М. Горького».
6. По материалам диссертации опубликовано 110 работ: 91 статья, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ; издано учебное пособие «Основы радиотеплолокации»; автором получено 18 авторских свидетельств и патентов на изобретения по теме диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 383 страницах машинописного текста, иллюстрируется 118 рисунками, содержит 20 таблиц. Список использованной литературы содержит 325 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи работы, раскрыты научная новизна и практическая ценность, приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе приводятся материалы аналитического обзора методов управления функциональными процессами головного мозга и мониторингирования их изменений.

Основные результаты анализа этих материалов:

1. Большинство известных методов управления функциональными процессами в организме используют в качестве концептуальной схемы кибернетическую теорию функциональных систем, которая отражает взаимодействие многих систем, имеющих однотипную архитектуру и направленных на формирование приспособительного результата как системообразующего фактора.
2. Анализ интегративной деятельности головного мозга позволил определить исключительную роль в этих процессах вегетативного регулирования.
3. Обзор известных электрофизических методов, применяемых при электростимуляции головного мозга, показал, что при их использовании функциональные изменения в тканях мозга формируются либо в результате чрескожного воздействия на все структуры мозга, либо – выборочно на те его отделы, в которые имплантируются электроды электростимулятора. Первая группа методов не обеспечивает избирательности воздействия. Методы второй являются инвазивными.
4. Рассмотрены требования к организации функциональных исследований головного мозга.
5. Проведен анализ технических систем и методов, применяемых при нейрофизиологических исследованиях, и показано, что для исследования функциональных изменений головного мозга представляют наибольший интерес следующие решения:
 - неинвазивные или минимально инвазивные;
 - потенциально позволяющие мониторировать процессы в режиме реального времени на заданном интервале;
 - не использующие зондирующих сигналов и физических полей, которые изменяют электрофизические характеристики тканей мозга и влияют на изменение активности его отделов.
6. Показано, что наиболее полно сформулированным выше требованиям для исследования функциональных изменений головного мозга отвечают БТК, в которых реализуется измерение (или мониторингирование) собственных физических полей головного мозга.

Во второй главе на основе анализа морфофункциональных особенностей ВНС приводится обоснование метода управления функциональными процессами головного мозга. В качестве мишени воздействия выбраны шейные ганглии симпатического отдела ВНС, которые наиболее близко расположены к головному мозгу и участвуют в организации сегментарной и надсегментарной регуляции процессов внутренней среды организма на клеточном, молекулярном, органном и организменном уровнях.

Показано, что для управления функциональными процессами головного

мозга перспективным является воздействие в проекции этих ганглиев пространственно распределенным вращающимся полем электрических импульсов тока (ФВП).

Для исследования эффективности воздействия ФВП в проекции шейных ганглиев СНС проведены:

1. Моделирование распределения тока в области шеи при организации ФВП.
2. Анализ функциональных изменений в тканях головного мозга пациентов-добровольцев.
3. Изучение возможности нейрогенной регуляции физического гомеостаза внутренней среды головного мозга.
4. Экспериментальные исследования на лабораторных крысах (на клеточном, тканевом и органном уровнях).

Исследование распределения тока в зоне шейных ганглиев выполнено средствами компьютерного моделирования трехмерного распределения тока между электродами, установленными в области шеи.

На рис. 1 изображена схема расположения электродов при моделировании.

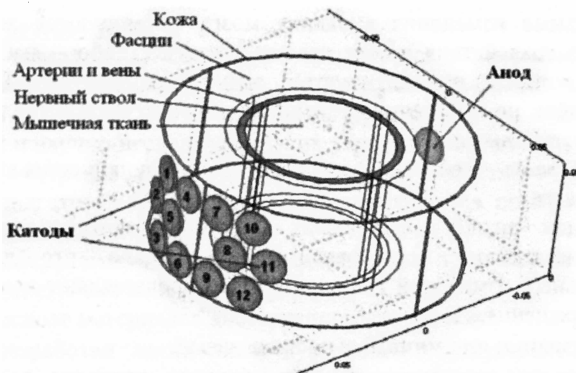


Рис. 1. Схема расположения электродов при моделировании распределения тока в области шеи

При моделировании выбраны следующие геометрические, физические и анатомические параметры: диаметр шеи – 130 мм; пространство между анодом и катодами в модели представлено 5 слоями, которые отличаются толщиной и проводимостью σ : кожа (толщина 1 мм, $\sigma = 0,2 \frac{\text{См}}{\text{м}}$), фасции (толщина 25 мм, $\sigma = 0,3 \frac{\text{См}}{\text{м}}$), кровь (толщина 7 мм, $\sigma = 0,7 \frac{\text{См}}{\text{м}}$), нервная ткань (толщина 3 мм, $\sigma = 0,1 \frac{\text{См}}{\text{м}}$), мышечная ткань (толщина 31 мм, $\sigma = 0,25 \frac{\text{См}}{\text{м}}$); геометрические размеры электродов (тип А – диаметр 15 мм, тип В – диаметр 10 мм); толщина электродов – 1 мм; материал электродов – латунь; электроды размещены на поверхности шеи (тип А в пределах – 850×450 мм, тип В – 600×300 мм).

Напряженность электрического поля, создаваемого в рассматриваемой структуре между электродами, на которые подан потенциал $\varphi(t)$, зависящий от времени, является решением неоднородного уравнения Гельмгольца, которое в рассматриваемом случае имеет следующий вид:

$$\nabla^2 \vec{E} + k_k^2 \vec{E} = i\omega\mu_0 \vec{J}, \quad (1)$$

где $k_k = \omega\sqrt{\varepsilon_0\mu_0}\sqrt{\varepsilon - i\frac{\sigma}{\varepsilon_0\omega}}$, – волновое число,

μ_0 – магнитная проницаемость вакуума ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$ Гн · м⁻¹),

ε_0 – диэлектрическая проницаемость вакуума ($\varepsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12}$ Ф · м⁻¹),

σ – проводимость рассматриваемой структуры,

$\vec{J}$ – плотность внешних токов.

Если в качестве парциальных импульсов тока ФВП выбирается монополярная последовательность импульсов тока с амплитудой A , длительностью τ , период следования которых T , то разложение этого импульса в ряд Фурье имеет следующий вид:

$$\varphi(t) = \frac{A\tau}{T} + 2A \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\sin k\pi\frac{\tau}{T}}{k\pi} \cos \frac{2k\pi}{T}t \quad (2)$$

Из уравнения (2) следует, что потенциал $\varphi(t)$, подаваемый на электроды, а, следовательно, и внешний ток в уравнении (1), прямо пропорциональный ему, может быть представлен в виде постоянной составляющей и набора гармоник с

амплитудами $a_k = \frac{2A}{k\pi} \sin k\pi\frac{\tau}{T}$, убывающими обратно пропорционально

номеру гармоники, и частотами $\omega_k = \frac{2\pi}{T}k$.

В соответствие с принципом суперпозиции, результирующее электромагнитное поле, возбуждаемое в рассматриваемой структуре, будет линейной комбинацией статического поля, создаваемого постоянной составляющей потенциала $\varphi(t)$, и электромагнитных полей, возбуждаемых периодическими составляющими.

Переменная составляющая электромагнитного поля может быть найдена как линейная комбинация решений уравнения (1) для каждой из частот $\omega_k = \frac{2\pi}{T}k$.

Численные оценки показали, что если длительность импульса $\tau = 50$ мкс, а период их повторения $T > 10$ мс, то для тканей, расположенных в области шеи, переменная составляющая электромагнитного поля уменьшается минимум в $e^{13,4}$ раз. Поэтому это поле практически не проникает внутрь изучаемых

структур и можно считать, что ткани шеи обнаруживают свойства проводника.

С вычислительной точки зрения это означает, что потенциал, приложенный к электродам, можно считать постоянным, а для вычисления распределения потенциала внутри рассматриваемой структуры достаточно найти решения уравнения Лапласа с заданным распределением на границах рассматриваемой структуры:

$$\Delta \varphi(\vec{r}) = 0$$

В качестве рабочего инструмента при моделировании распределения тока в области шеи использован пакет программ FEMLAB (Comsol Multiphysics 3.4.0.248 2007/10/10), реализующий с помощью дифференциальных уравнений в частных производных (PDE) решение задач электродинамики.

В нашем случае полная модель распределения токов в исследуемой среде представляется следующей системой уравнений:

$$\begin{aligned} \nabla (\sigma \nabla \varphi) &= 0 \\ V_{e1} &= \varphi + R_{c1} + \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} \\ I_1 &= \int_S \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} dS \\ V_{e2} &= \varphi + R_{c2} + \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} \\ I_2 &= - \int_S \sigma \frac{\partial \varphi}{\partial n} dS \\ I_1 + I_2 &= 0 \end{aligned} \quad (3)$$

Здесь S – площадь каждого электрода, R_c – его контактное сопротивление, I – подводимый к электродам входной ток, V_e – потенциал электрического поля, а нижние индексы относятся к номеру электрода в паре.

При моделировании исследовалось влияние на распределение плотности тока в тканях шеи формы, размеров и пространственного расположения электродов, а также амплитуды входного тока.

Результаты моделирования показали следующее:

1. В зонах углов квадратных электродов, выполняющих функцию анода, плотность тока возрастает по сравнению с круглым электродом примерно в 4 раза, а катода – примерно в 2 раза. Поэтому применять электроды квадратной формы при воздействии током в области шеи нельзя, так как возможен ожог кожи.
2. Плотность тока в зоне нервного ствола в области анода и катодов не зависит от геометрических размеров электродов, а определяется только входным током I . При этом для электродов с диаметром 1,5 см плотность тока в зоне нервного ствола составляет примерно 3,5 % от плотности тока на электродах, определяемой входным током I , а для электродов с диаметром 1,0 см - 1,6 %.

3. Предложенная схема организации ФВП позволяет сформировать в области анода пространственно сосредоточенную токовую структуру, в то время как в области катодов – пространственно распределенную. Эта особенность поля позволяет одновременно воздействовать в шейной зоне как на миелинизированные, так и на немиелинизированные нервные волокна.

На рис. 2 приведен график изменения плотности тока в нервной ткани для входного тока $I = 5$ мА при изменении угла относительно оси, соединяющей анод с катодами. Из графиков, приведенных на рис. 2, видно, что максимальная плотность тока в нервной ткани соответствует углу отклонения в 0° от оси, соединяющей анод с соответствующим катодом, а минимальная – углу 90° .

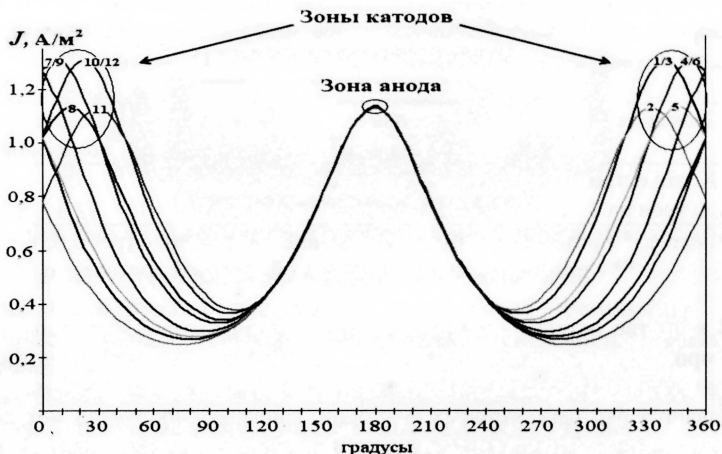


Рис. 2. График изменения плотности тока в нервной ткани при изменении угла относительно оси, соединяющей анод с катодами

Результаты моделирования позволили определить зависимость плотности тока в нервной ткани шеи от входного тока и геометрических характеристик электродов, что является важным при организации сегментарной и надсегментарной регуляции функциональных процессов головного мозга.

Пилотные исследования и исследования на группе практически здоровых пациентов-добровольцев показали, для каждого пациента можно подобрать биотропные параметры ФВП, обеспечивающие требуемые изменения биоэлектрической активности головного мозга, периферического кровотока и вариабельности сердечного ритма (ВСР) как при воздействии ФВП, так и в режиме последействия.

Экспериментальные исследования на лабораторных крысах (на клеточном, тканевом и органном уровнях) позволяют ответить на вопрос: является ли сегментарная и надсегментарная регуляции ВНС следствием изменения активности СНС после воздействия ФВП в проекции ее шейных ганглиев. Для этого исследовались последствия этого воздействия при моделировании патологических процессов в организме, развивающихся при хроническом и

остром действии повреждающих факторов. Хроническое повреждающее действие изучали на модели ишемии задних конечностей голени лабораторных крыс при перерезке бедренной артерии. Данная патология может компенсироваться прорастанием новых кровеносных сосудов под действием нервной и гуморальной регуляции. В отсутствие восстановления кровоснабжения развивается некроз тканей и гангрена конечности.

В «хроническом» эксперименте были задействованы три группы животных: интактные крысы; крысы, у которых моделировалась ишемия бедренной мышцы; крысы, у которых моделировалась ишемия бедренной мышцы и проводилось 5 процедур воздействия ФВП по методике ДКАСНС в проекции шейных ганглиев СНС.

Обнаружено, что у животных третьей группы количество капилляров в ишемизированной области достоверно выше, чем у контрольных животных второй группы, не подвергавшихся воздействию ФВП (табл. 1).

Таблица 1.

Показатель	Интактная мышца	Ишемия (контроль)	Ишемия после курса воздействия ФВП
Количество капилляров на 1 мм ²	138,82 ± 25,98	30 ± 3,54 *	72,3 ± 2,31 *, **

Примечание: * - различие с интактной мышцей достоверно ($p < 0,05$);

** - различие с ишемизированной мышцей достоверно ($p < 0,05$).

В качестве острого воздействия был выбран иммобилизационный стресс, при котором, как при любом стрессовом воздействии, повышается потребность в энергетических субстратах. Изменяется двигательная активность. В крови накапливается ряд регуляторных факторов, конечных продуктов метаболизма и продуктов распада структурных компонентов клеток – веществ низкой и средней молекулярной массы (МСМ), которые организм не успевает утилизировать. Часть МСМ осаждается на мембранах эритроцитов и других форменных элементов крови, вызывая нарушение их функций, что расценивают как проявление эндогенной интоксикации – отравления продуктами обмена, образующимися в самом организме.

В «остром» эксперименте также были задействованы три группы крыс: интактные; крысы, у которых моделировался иммобилизационный стресс фиксацией животных на 6 часов; крысы, у которых после иммобилизационного стресса проводили однократную процедуру воздействия ФВП по методике ДКАСНС.

При исследовании возможности коррекции патологических процессов в организме, развивающихся при остром действии повреждающих факторов, изучались двигательная активность крыс в установке «Открытое поле», оснащенной системой технического зрения, а также некоторые биохимические показатели.

На рис. 3 приведены оценки двигательной активности крыс, которая характеризуется временем нахождения крысы в соответствующей зоне полигона.

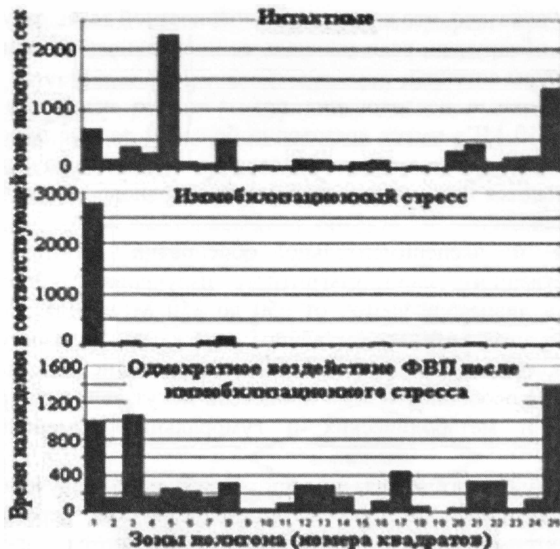


Рис. 3. Показатели двигательная активность крыс в остром эксперименте

Обнаружено, что по сравнению с интактными животными:

- у крыс второй группы существенно сужается зона их перемещения;
- у крыс третьей группы двигательная активность практически восстанавливается.

Исследования биохимических показателей показали, что у крыс третьей группы происходит нормализация уровня глюкозы и МСМ в крови.

Таким образом, наблюдаемые у пациентов-добровольцев изменения биоэлектрической активности головного мозга, периферического кровотока и ВСР, а также изменения при моделировании на лабораторных животных патологических процессов в организме, развивающихся при хроническом и остром действии повреждающих факторов, возможны только вследствие изменения параметров системы, которая участвует в организации процессов на интегративном (организменном), органном, молекулярном и клеточном уровнях. Такой системой может быть только ВНС, а воздействие в проекции шейных ганглиев ее симпатического отдела – являться запускающим механизмом наблюдаемых изменений.

В третьей главе приведены результаты исследования характеристик собственного электромагнитного излучения головного мозга как индикатора функциональных изменений в его тканях.

1. Получены оценки вклада различных слоев тканей головного мозга в результирующее значение излучения, которые позволили выбрать диапазон излучения от 650 до 850 МГц в качестве перспективного для исследования функциональных процессов в структурах головного мозга, находящихся на глубине более 4-5 см.

2. Исследованы пространственные характеристики излучения в выбранном

диапазоне частот: показано, что контраст радиояркой температуры локальной зоны может быть обнаружен, если площадь ее поперечного сечения превышает 0,2 площади апертуры антенны.

3. Экспериментальные исследования показали, что излучение в диапазоне частот от 650 до 850 МГц имеет достаточно большой радиус пространственной корреляции: поэтому для получения независимых оценок во многих случаях достаточными являються измерения в двух зонах головного мозга, находящихся в разных полушариях.

4. Предложена и экспериментально обоснована гипотеза о природе флуктуаций собственного электромагнитного излучения глубинных структур головного мозга в диапазоне частот от 650 до 850 МГц. Для этого диапазона излучения флуктуации преимущественно отражают динамику транспорта жидкости в межклеточных и внутриклеточных пространствах тканей мозга, а частотно-временные особенности этих процессов могут являться предпосылками для идентификации метаболических и гуморальных изменений в тканях головного мозга.

5. Разработана математическая модель флуктуаций излучения в виде N связанных осцилляторов, которые в пространстве не пересекаются. Если флуктуации электромагнитного излучения определяются преимущественно динамикой транспорта жидкости в межклеточных и внутриклеточных пространствах тканей мозга $X(t) \equiv \frac{\Delta \chi(t)}{\chi(t)}$, которая определяет изменение их

коэффициента поглощения, то при $N = 2$ система уравнений для $X_1(t)$ и $X_2(t)$ описывает два связанных осциллятора, подвергающихся случайным толчкам $f_1(t)$ и $f_2(t)$, и имеющих одинаковые средние частоты ω_0 и коэффициент затухания γ .

$$\frac{d^2 X_1(t)}{dt^2} + \gamma \frac{dX_1(t)}{dt} + \omega_0^2 X_1(t) + s \cdot X_2(t) = f_1(t) \quad (4)$$

$$\frac{d^2 X_2(t)}{dt^2} + \gamma \frac{dX_2(t)}{dt} + \omega_0^2 X_2(t) + s \cdot X_1(t) = f_2(t)$$

Решение этой системы относительно $X_1(t)$ и $X_2(t)$ позволило установить:

- в начальный момент времени значение взаимной корреляционной функции может изменять знак в зависимости от соотношения ω_0 , S и γ ;
- следует ожидать, что внутриполушарные корреляционные связи флуктуационных процессов здорового мозга должны быть большими по сравнению с межполушарными вследствие более сильных связей, определяемых значениями коэффициента связи S ;
- с увеличением расстояния между зонами мозга корреляционные связи должны уменьшаться из-за увеличения затухания среды γ .

Проведены экспериментальные измерения излучения в различных зонах левого и правого полушарий головного мозга, которые подтвердили результаты теоретических исследований.

характеристики многоканальных СВЧ радиотермографов, предназначенных для функциональных исследований головного мозга (число каналов, динамические характеристики, флуктуационная чувствительность т.д.).

В четвертой главе приведены результаты синтеза открытых динамических систем по информационному критерию, которые позволили разработать алгоритм управления функциональными процессами головного мозга, обеспечивающий фазовые условия минимизации информационных потерь в базовой функциональной системе биологического объекта, и предложить структурную схему реализации этого алгоритма (рис. 4).



Рис. 4. Алгоритм управления функциональными процессами головного мозга

Анализ полученных в главе 2 результатов показал, что при организации формирования поля импульсов тока, схема которой представлена на рис. 1, по сравнению с известными решениями обеспечивается пространственная избирательность воздействия одновременно на разные группы нервных волокон: миелинизированных (A_β - и В - волокна) в зоне катодов и немиелинизированных (С-волокна) в зоне анода. На рис. 5 представлена структурная схема такой системы, а на рис. 6 - структурная схема технической реализации формирования ФВП.

При изменении биотропных характеристик ФВП (амплитуды, частоты и длительности импульсов тока, а также структуры формируемого ими поля), удастся в достаточно широких пределах изменять параметры функциональных процессов в организме. Эти возможности позволили разработать для клинического применения методику ДКАСНС, которая обеспечивает управление функциональными процессами в организме, определяемыми состоянием ВНС, метаболических и гуморальных механизмов головного мозга, а также сенсорными и поведенческими функциями.

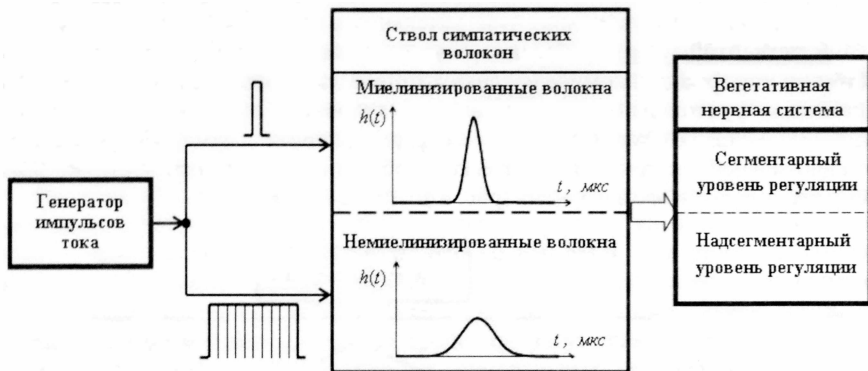


Рис. 5. Структурная схема формирования ФВП для воздействия на ствол симпатических волокон

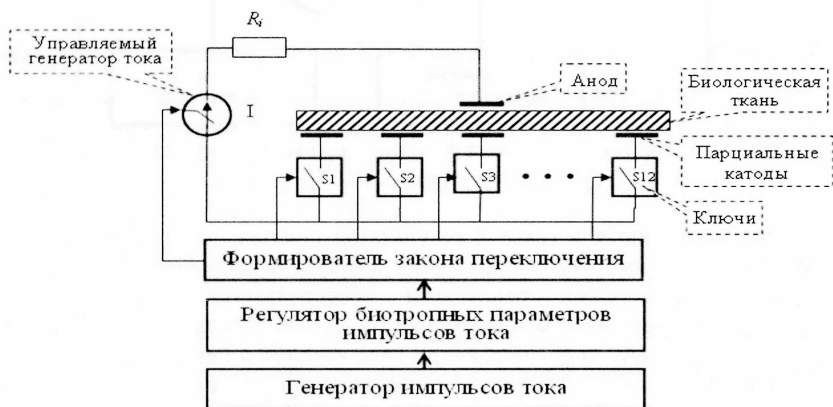
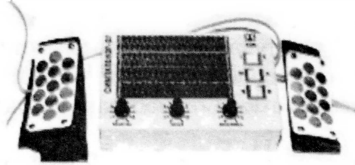
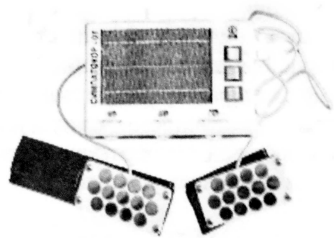


Рис. 6. Структурная схема формирования ФВП

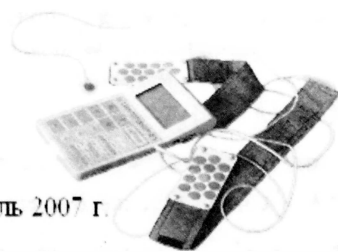
Разработаны оригинальные структурные схемы формирования ФВП, которые реализованы в аппаратах типа «СИМПАТОКОР» (рис. 7).



Модель 1997 г.



Модель 2000 г.



Модель 2007 г.

Рис. 7. Аппараты «СИМПАТОКОР-01»

До 2007 г. в аппаратах использовалась жесткая схемотехническая организация. В аппарате «СИМПАТОКОР-01» модификации 2007 г. впервые применены решения с программной схемотехнической организацией, которые позволяют формировать ФВП, производить установку и отсчет времени воздействия и паузы, прием и обработку сигналов биологической обратной связи, оценивать изменения параметров этих сигналов при воздействии и в паузе, принимать решения об адекватности биотропных параметров ФВП текущему состоянию ВНС, устанавливать значения биотропных параметров ФВП, а также представлять на дисплее графическую информацию.

В пятой главе приведены материалы по разработке радиофизического комплекса для неинвазивного мониторинга функциональных процессов головного мозга, обеспечивающей измерение собственного электромагнитного излучения головного мозга и изменений ВСР.

1. Получены новые результаты в теории контактной радиотермометрии, позволяющие при мониторингировании функциональных изменений головного мозга измерять радиояркостную температуру T_x биологической ткани, ошибка измерения которой инвариантна не только к изменениям температуры окружающей среды и согласованию антенны-аппликатора с телом, но и к изменениям потерь в СВЧ элементах схемы термобаланса входного тракта радиометрического приемника, включая кабель, соединяющий антенну-аппликатор со входом радиометрического приемника. Эти решения основаны на использовании следующих принципов:

- формирование двух или более режимов авторегулирования, для реализации которых применяется перестройка схемы термобаланса;
- формирование двух или более режимов авторегулирования, для реализации которых применяется управление потерями управляемого затенюатора, введенного в состав схемы термобаланса;

- параметрическая компенсация потерь в элементах схемы термобаланса.

В первых двух случаях режимы авторегулирования описываются системой независимых уравнений, при решении которой получают оценки изменений радиоярких температур СВЧ элементов схемы термобаланса входного тракта радиометрического приемника.

На рис. 8 представлена структурная схема нулевого СВЧ радиотермографа, реализующая первый принцип.

Рассмотрим работу этой схемы при двух режимах авторегулирования. Первое уравнение авторегулирования реализуется при подстройке радиояркой температуры первой согласованной нагрузки $T_{сн1}$ таким образом, чтобы выполнялось условие

$$T_B^{(1)} = T_B^{(2)}, \quad (5)$$

где $T_B^{(1)}$ - сигнал в точке В схемы термобаланса при нахождении СВЧ переключателя в положении 1, а $T_B^{(2)}$ - сигнал в точке В в его нейтральном положении, как изображено на рис. 8.

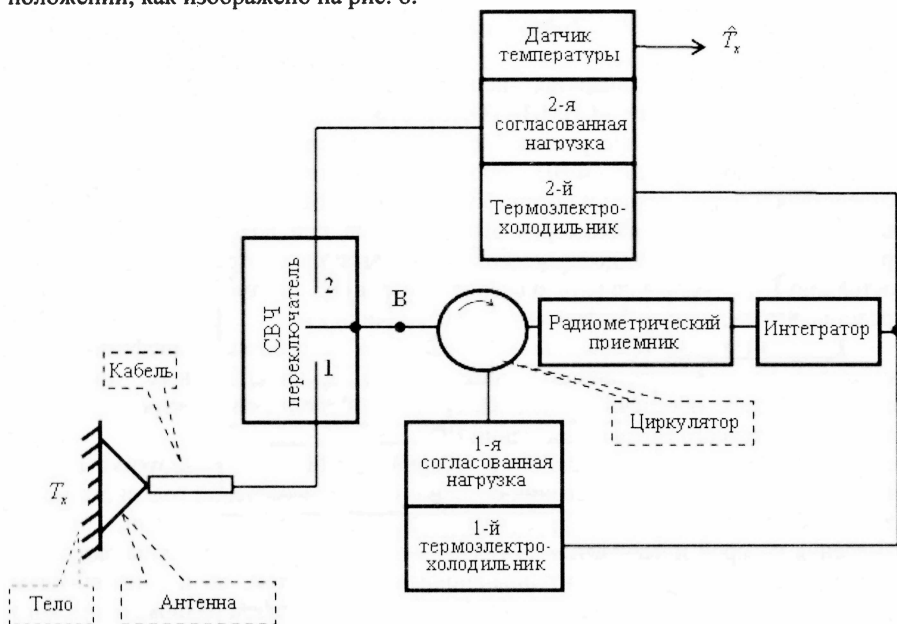


Рис. 8. Структурная схема СВЧ радиотермографа с двумя режимами авторегулирования

Если пренебречь потерями в модуляторе и антенне, то уравнение (5) может быть представлено следующим образом

$$T_x(1 - \Gamma_x^2) + [T_k(1 - \gamma_k) + T_y(1 - \gamma_y)\gamma_k + T_{сн1}\gamma_k\gamma_y]\Gamma_x^2 = T_k(1 - \gamma_k) + T_y(1 - \gamma_y)\gamma_k + T_{сн1}\gamma_k\gamma_y, \quad (6)$$

где Γ_x^2 - коэффициент согласования антенны с телом; $\gamma_\kappa, \gamma_\psi$ - коэффициенты потерь в кабеле и циркуляторе, T_κ, T_ψ - их термодинамические температуры.

Из уравнения (6) получаем

$$T_x = T_\kappa (1 - \gamma_\kappa) + T_\psi (1 - \gamma_\psi) \gamma_\kappa + T_{\text{сн1}} \gamma_\kappa \gamma_\psi \quad (7)$$

Во втором режиме авторегулирования СВЧ переключатель находится в положении 2 и в радиометре осуществляется подстройка радиояркостной температуры $T_{\text{сн2}}$ 2-й согласованной нагрузки к величине суммарного шумового излучения кабельной системы, циркулятора и первой согласованной нагрузки в соответствии с уравнением

$$T_{\text{сн2}} = T_\kappa (1 - \gamma_\kappa) + T_\psi (1 - \gamma_\psi) \gamma_\kappa + T_{\text{сн1}} \gamma_\kappa \gamma_\psi \quad (8)$$

Из уравнений (7) и (8) следует, что

$$T_x = T_{\text{сн2}} = \hat{T}_x, \quad (9)$$

т.е. погрешность оценок $\hat{T}_x$, формируемая на выходе датчика температуры, конструктивно совмещенного со 2-й согласованной нагрузкой, инвариантна не только к изменениям коэффициента согласования антенны с телом Γ_x^2 , но и к изменениям потерь в циркуляторе и в кабеле, соединяющем антенну с СВЧ переключателя схемы термобаланса.

На рис. 9 представлена структурная схема нулевого СВЧ радиотермографа, реализующая второй принцип.

В этом случае уравнение (5) трансформируется к виду:

$$T_B^{(1)} = g_i \cdot T_B^{(2)}, \quad (10)$$

где коэффициенты g_i являются характеристическими параметрами режимов авторегулирования и определяются потерями управляемого аттенюатора.

Запишем уравнение авторегулирования анализируемой системы как

$$T_{\text{зд}(i)} \cdot (g_i - X) - Y \cdot (1 - g_i) = Z \quad (11)$$

Здесь введены обозначения:

$$U = \frac{(1 - \gamma_\psi)^2}{\Gamma_m^2}; \quad K_1 = \frac{1 - \gamma_a}{(1 - \gamma_\psi)(1 - \gamma_m)}; \quad K_2 = \frac{\gamma_a}{(1 - \gamma_\psi)(1 - \gamma_m)}; \quad K_3 = \frac{\gamma_\psi}{1 - \gamma_\psi}; \quad K_4 = \frac{1}{\Gamma_m^2(1 - \gamma_\psi)} \quad (12)$$

$$X = U \cdot \Gamma_x^2 \quad (13)$$

$$Y = T_m (K_4 - 1) + (T_\psi - T_m) K_3 + T_{\text{нрм}} K_4 \quad (14)$$

$$Z = [K_1(T_x - T_m) + K_2(T_a - T_m) - K_3(T_\psi - T_m)](U - X) + T_m(1 - X) + K_3(T_\psi - T_m)(U - 1) \quad (15)$$

$T_{прм}$ - шумовая температура радиометрического приемника.

Система уравнений (11) имеет единственное решение

$$X = \frac{\Delta_X}{\Delta}, \quad Y = \frac{\Delta_Y}{\Delta}, \quad Z = \frac{\Delta_Z}{\Delta}, \quad (16)$$

где

$$\begin{aligned} \Delta_X &= g_1(g_3 - g_2)T_{ци1} + g_2(g_1 - g_3)T_{ци2} + g_3(g_2 - g_1)T_{ци3} \\ \Delta_Y &= (g_2 - g_1)T_{ци1}T_{ци2} + (g_3 - g_2)T_{ци2}T_{ци3} + (g_1 - g_3)T_{ци1}T_{ци3} \\ \Delta_Z &= (1 - g_3)(g_1 - g_2)T_{ци1}T_{ци2} + (1 - g_1)(g_2 - g_3)T_{ци2}T_{ци3} + (1 - g_2)(g_3 - g_1)T_{ци1}T_{ци3} \\ \Delta &= (g_3 - g_2)T_{ци1} + (g_1 - g_3)T_{ци2} + (g_2 - g_1)T_{ци3} \end{aligned} \quad (17)$$

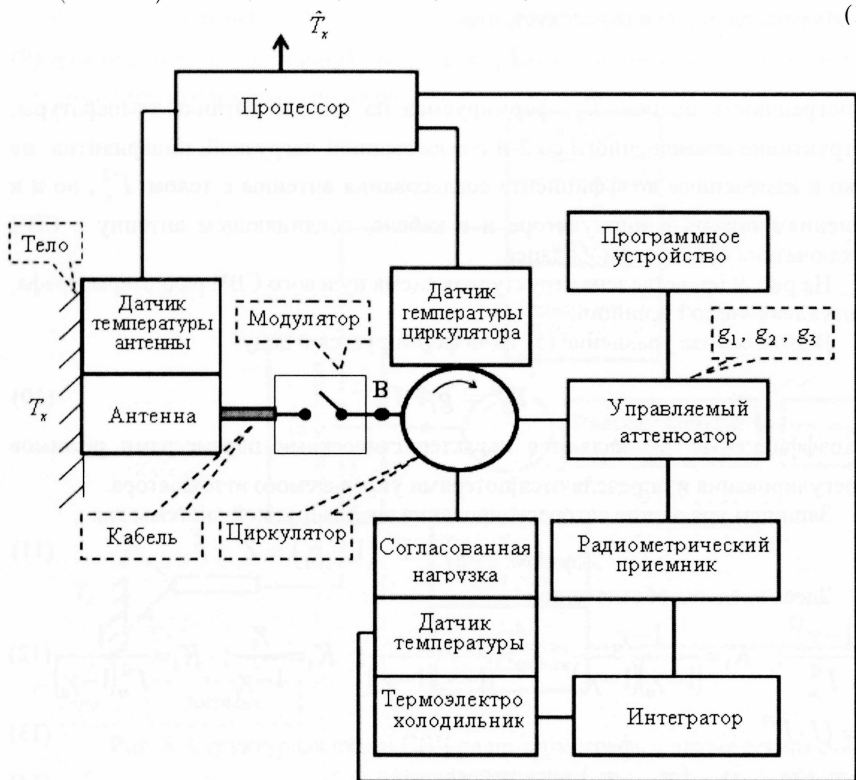


Рис. 9. Структурная схема СВЧ радиотермографа с управляемым аттенуатором в схеме термобаланса

Если циркулятор и модулятор конструктивно входят в один моноблок, то $T_{ци} = T_{м}$ и выражение (15) упрощается

$$Z = [K_1(T_x - T_m) + K_2(T_a - T_m)](U - X) + T_m(1 - X) \quad (18)$$

Благодаря организации нескольких режимов авторегулирования удается вычислить радиояркостную температуру тела T_x при априори неизвестных значениях термодинамических температур и потерь антенны T_a , модулятора T_m , циркулятора T_c и т.д. Действительно, из (11) следует, что при выполнении условия (5) для каждого из значений коэффициента g_i имеет место уравнение

$$[(T_x - T_m)K_1 + (T_a - T_m)K_2] \frac{U - X}{1 - X} = T_{\text{ши}}^{(i)} - T_m, \quad (19)$$

откуда

$$T_x = a_1 (T_{\text{ши}}^{(i)} - T_m) - a_2 (T_a - T_m) + T_m, \quad (20)$$

где

$$a_1 = \frac{1 - X}{K_1(U - x)}, \quad a_2 = \frac{K_2}{K_1} \quad (21)$$

На рис. 10 представлена структурная схема нулевого СВЧ радиотермографа с параметрической компенсацией потерь в элементах схемы термобаланса.

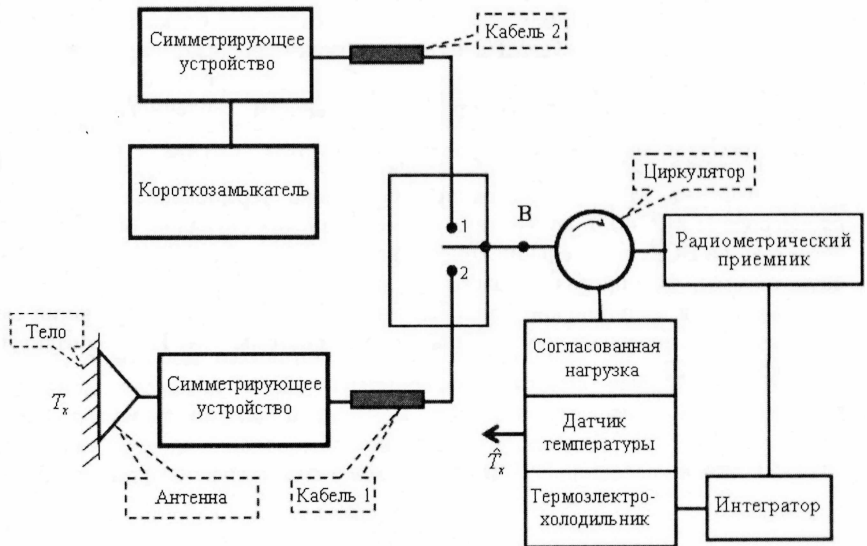


Рис. 10 . Структурная схема СВЧ радиотермографа с параметрической компенсацией потерь в элементах схемы термобаланса

В этом случае уравнение авторегулирования в схеме термобаланса СВЧ радиотермографа имеет следующий вид:

$$T_x(1-\Gamma_x^2)(1-\gamma_a)(1-\gamma_{\kappa 1}) + T_{\kappa 1}(1-\gamma_y)(1-\gamma_{\kappa 1})^2(1-\gamma_a)^2\Gamma_x^2 + T_a\gamma_a(1-\gamma_{\kappa 1}) + T_{\kappa 1}\gamma_{\kappa 1} =$$

$$T_{\kappa 1}(1-\gamma_y)(1-\gamma_{\kappa 2})^2(1-\gamma_{\kappa 3})^2 + T_{\kappa 2}\gamma_{\kappa 2} + T_{\kappa 3}\gamma_{\kappa 3}(1-\gamma_{\kappa 2}) \quad (22)$$

Если $T_{\kappa 1} = T_{\kappa 2} = T_a = T_{\kappa 3}$, $\gamma_{\kappa 1} = \gamma_{\kappa 2}$ и пренебречь изменениями потерь в антенне и короткозамыкателе, то из уравнения (22) получаем

$$T_x = T_{\kappa 1}(1-\gamma_y) \quad (23)$$

т.е. оценкой $\hat{T}_x$ собственного электромагнитного излучения головного мозга является радиояркость температура согласованной нагрузки, которая равна ее термодинамической температуре. Изменения в шкале температур, определяемые множителем $(1-\gamma_y)$, учитываются при калибровке радиотермографа.

2. Сформулированы принципы построения радиофизического комплекса, который обеспечивает регистрацию в реальном времени биомедицинских сигналов, формируемых многоканальным СВЧ радиотермографом и анализатором ВСР. Структурная схема радиофизического комплекса МРТРС, в которой реализуются эти принципы, представлена на рис. 11.

Здесь приняты следующие обозначения: 1 – экранированная кабина, 2 – входной шлюз экранированной кабины, 3 – носилки, 4 – антенный блок, 5 – блок термобаланса БТ МРТ40, 6 – экранированный отсек для блока термобаланса БТ МРТ40, 7 – процессор П МРТ40, 8 – датчики анализатора variability сердечного ритма, 9 – блок проходных СВЧ фильтров, 10 – усилительно-преобразующие блоки анализатора variability сердечного ритма, 11 – персональный компьютер.

В состав системы МРТРС входят многоканальный медицинский СВЧ радиотермограф МРТ-40, состоящий из блока термобаланса БТ МРТ40 и процессора П МРТ40, и измерители биомедицинских сигналов, обеспечивающие регистрацию ВСР, дыхательной кривой, кожно-гальванической реакции, электроокулограммы, фотоплетизмограммы и т.п. В качестве этих измерителей могут использоваться медицинские приборы, интерфейс передачи информации между которыми и персональным компьютером системы МРТРС соответствует протоколу RS-232.

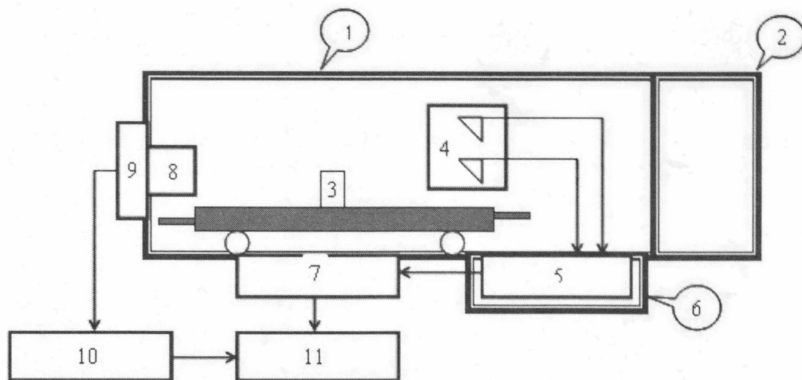


Рис. 11. Структурная схема радиофизического комплекса МРТРС

Основные тактико-технические характеристики многоканального СВЧ радиотермографа МРТ-40:

- диапазон измеряемых радиоярких температур, К от 298 до 323;
- диапазон измеряемых частот, МГц, не менее от 650 до 850;
- нормированная флуктуационная чувствительность, К, не менее 0,05;
- время формирования одного независимого отсчета, сек 1.

Конструктивные и схемотехнические решения позволяют включать в состав многоканального медицинского СВЧ радиотермографа МРТ-40 от 2 до 16 блоков термобаланса БТ МРТ40, который является двухканальным модуляционным радиометрическим приемником. При этом формируется от 2 до 16 полностью автономных радиометрических приемников. Блок процессора П МРТ40 обеспечивает вторичную обработку выходных сигналов этих приемников независимо от их количества в составе радиотермографа МРТ-40.

Так как исследования функциональных нарушений головного мозга, особенно в острых периодах заболевания, далеко не всегда можно провести вне отделения, в котором находится пациент, то комплекс МРТРС реализован в передвижном варианте, когда экранированная кабина выполняется в виде капсулы, размещаемой на подвижном носителе (тележке), что позволяет исследования проводить непосредственно в этом отделении.

Общий вид радиофизического комплекса МРТРС приведен на рис. 12.

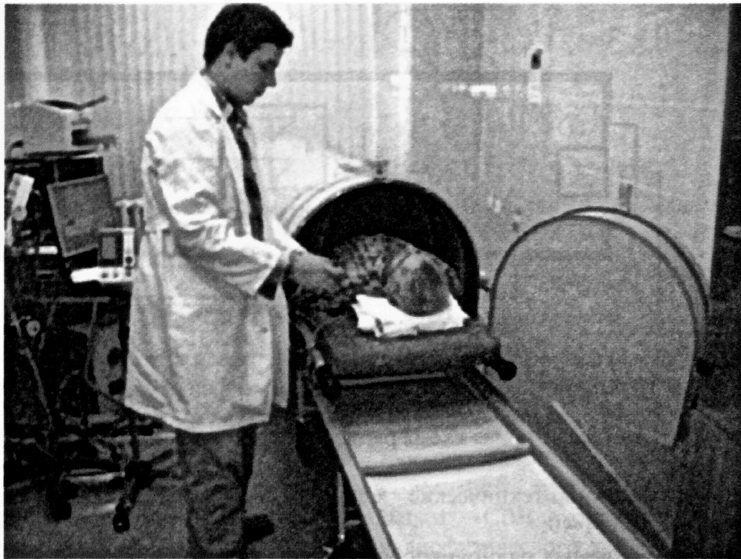


Рис. 12. Общий вид радиофизического комплекса МРТРС

Так как исследования функциональных нарушений головного мозга, особенно в острых периодах заболевания, далеко не всегда можно провести вне отделения, в котором находится пациент, то комплекс МРТРС реализован в передвижном варианте, когда экранированная кабина выполняется в виде капсулы, размещаемой на подвижном носителе (тележке), что позволяет исследования проводить непосредственно в этом отделении.

3. Показано, что при частотно-временном анализе инфранизочастотных биомедицинских сигналов может оказаться необходимой модификация базисных вейвлетов. Предложена модификация стандартного вейвлета Morlet $\psi_{\text{mod}}(x)$, обеспечивающая эффективную локализацию частотно-временных неоднородностей в таких сигналах:

$$\psi_{\text{mod}}(x) = \psi(x) + \xi(x), \quad (24)$$

$$\xi(x) = C \cdot \theta^q(x), \quad (25)$$

$$\theta(x) = \begin{cases} 0, & \text{если } \cos(mx) \cdot F(x; \mu, \sigma) < 0 \\ \cos(mx) \cdot F(x; \mu, \sigma), & \text{если } \cos(mx) \cdot F(x; \mu, \sigma) \geq 0 \end{cases}$$

$$C = \frac{-\int \psi(x) dx}{\int \theta^q(x) dx}, \quad (26)$$

где $\psi(x)$ – стандартный комплексный вейвлет Morlet, $\psi(x) = e^{i\omega_0 x - \frac{x^2}{2}}$;

$F(x; \mu, \sigma)$ – функция плотности нормального распределения Гаусса, определяемая математическим ожиданием μ и среднеквадратическим отклонением σ ;
 $m, q > 0$.

В уравнениях (25) и (26) параметры m, μ, σ и q определяют уровень боковых лепестков модифицированного вейвлета Morlet.

Проведенные численные исследования позволили установить области существования этих параметров, в пределах которых можно существенно уменьшить краевые эффекты и улучшить качество частотно-временной локализации неоднородностей при нестационарных состояниях пациента:

$$5 < m < 20 \ (m \equiv \omega_0), \quad \sigma = \frac{1}{\sqrt{2}}, \quad q > 0, \quad \mu \rightarrow 0$$

4. Разработан программный комплекс «Вейвлет анализ биомедицинских сигналов», адаптированный для анализа биомедицинских сигналов радиофизического комплекса МРТРС в режиме реального времени.

В известных работах частотно-временной анализ ВСР проводится для последовательности равноотстоящих дискретных отсчетов R - R -интервалов (рис. 13), что принципиально не позволяет анализировать в режиме реального времени несколько биомедицинских сигналов, отражающих функциональные изменения в организме.

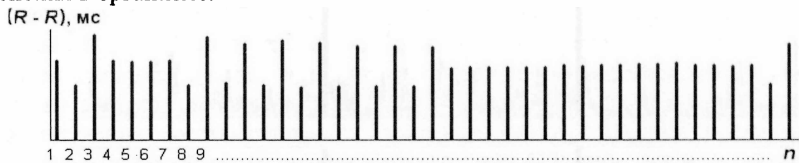


Рис. 13. Последовательность равноотстоящих дискретных отсчетов $(R-R)$ -интервалов

В программном комплексе «Вейвлет анализ биомедицинских сигналов» анализируются любые последовательности дискретных отсчетов биомедицинских сигналов, соответствующие изменениям их параметров в реальном времени (на рис. 14 представлен динамический ряд $(R-R)$ -интервалов, который отражает их изменения во времени).



Рис. 14. Динамический ряд $(R-R)$ -интервалов в реальном времени

При частотно-временном анализе биомедицинских сигналов рассматриваются их информационные особенности в частотных диапазонах: HF от 0,4 до 0,15 Гц, LF от 0,15 до 0,04 Гц и VLF от 0,04 до 0,003 Гц. При этом, если при анализе ВСР интенсивность флуктуаций в области HF связана с дыхательными

движениями и отражает модулирующее влияние на сердечный ритм со стороны парасимпатического отдела ВНС, в области LF – преимущественно с изменениями активности СНС, а области VLF – степень активации церебральных, симпатoadреналовых или эрготропных систем, то при анализе электромагнитного излучения головного мозга (в соответствии с гипотезой о медленных спонтанных «пульсациях» клеток мозга как механизме транспорта жидкости в нервной ткани) интенсивность спектральных составляющих в диапазоне HF преимущественно отражает изменения гемодинамических процессов, LF – гуморальных, а VLF – метаболических в тканях мозга.

Вейвлет-анализ динамических рядов (R - R)-интервалов позволил выявить некоторые информационные особенности модифицированного функционала $F\left[\frac{LF}{HF}(t)\right]$. На рис. 15 приведены графики изменения этого функционала при исследовании ВСР практически здорового пациента Ш. (а) и больного Б. (б). Исследования проведены в режиме функционального покоя (ФП), при ортостатической (О) и клиностатической (К) нагрузках.

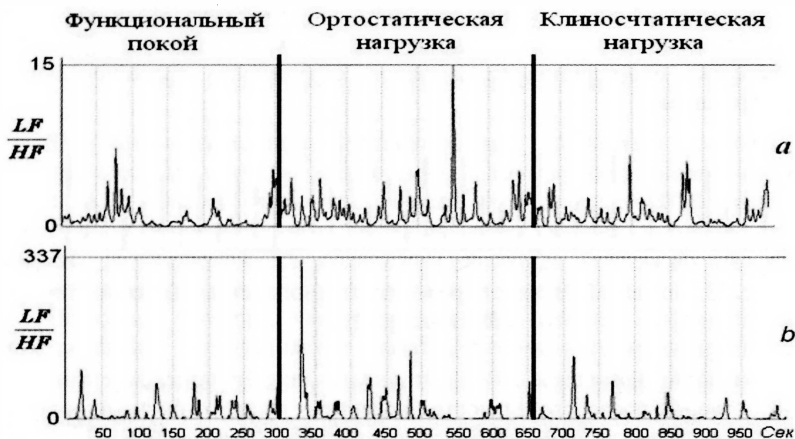


Рис. 15. Графики функционала $F\left[\frac{LF}{HF}(t)\right]$ пациента Ш. (а) и больного Б. (б)

Рассматриваемый функционал не является гладкой функцией, а параметры его «выбросов» (или локальных дисфункций) изменяются при функциональных нагрузках и в зависимости от клинического статуса пациента. В качестве параметров локальных дисфункций используются их количество N , максимальное значение $A_{\max}$ амплитуды и интенсивность $\tilde{A}$ на интервале наблюдения.

В табл. 2 приведены значения параметров локальных дисфункций функционала $F\left[\frac{LF}{HF}(t)\right]$ для графиков, приведенных на рис. 15.

Таблица 2.

Пациенты	ФП			О			К		
	N	$A_{\text{макс}}$	$\tilde{A}$	N	$A_{\text{макс}}$	$\tilde{A}$	N	$A_{\text{макс}}$	$\tilde{A}$
Ш.	0	7	0	1	15	15	0	6	0
Б.	21	216	264	14	55	114	22	268	195

Программный комплекс позволяет анализировать динамические изменения интенсивностей флуктуаций в диапазонах частот HF, LF и VLF, которые характеризуют адаптационные характеристики организма к функционально-нагрузочным пробам.

В качестве примера возможностей программного комплекса «Вейвлет анализ биомедицинских сигналов» на рис. 16 и в табл. 3 приведены результаты одновременного исследования изменений спектральных оценок ВСР и излучения головного мозга практически здорового пациента И. в состоянии функционального покоя (ФП), при гипервентиляции (ГВ) и последействии (П).

Анализ данных приведенных в табл. 3, показывает следующее:

- При гипервентиляции в обоих полушариях уменьшается интенсивность излучения в частотной области *VLF*. Причем, если в левом полушарии уровень этого излучения восстанавливается примерно через 2 минуты после начала функциональной пробы, то в правом – только через 4-5 минут после ее окончания.

- При гипервентиляции происходит смещение вегетативного баланса в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС, что также является свидетельством формирования артериальной вазоконстрикции сосудов разного калибра.

- При гипервентиляции увеличивается количество, амплитуда и интенсивность дисфункций функционала $F\left[\frac{LF}{HF}(t)\right]$, причем количество

дисфункций определяется темпом дыхания. Параметры дисфункций этого функционала в состоянии последействия восстанавливаются до уровня их значений при функциональном покое практически без временной задержки.

5. Приведены результаты опытной апробации радиофизического комплекса МРТРС при исследовании функциональных процессов головного мозга.

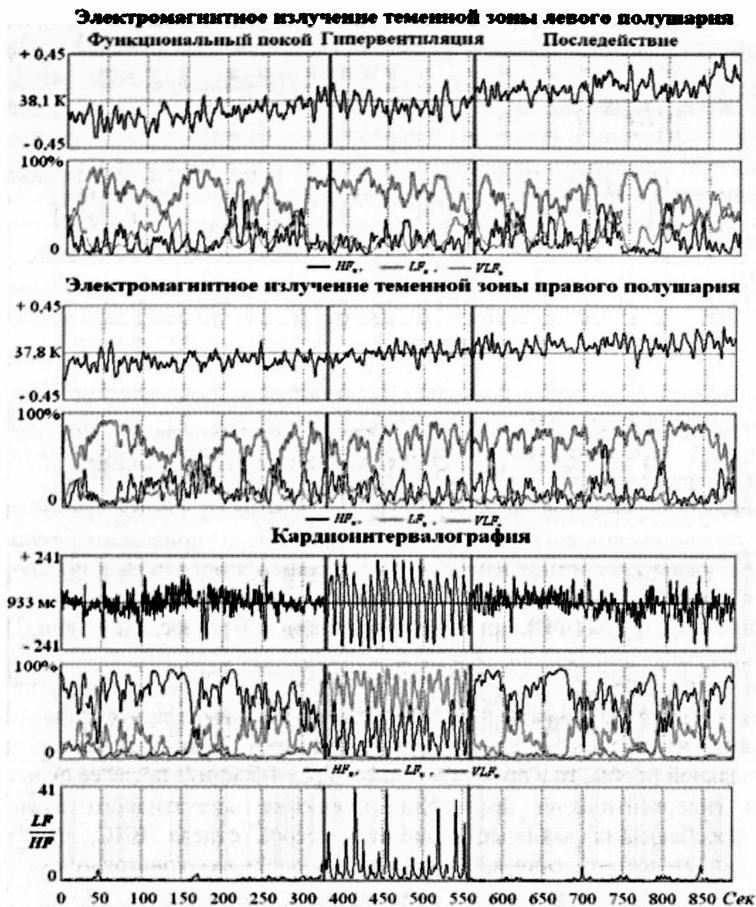


Рис. 16 . Исследование ВСР и излучения головного мозга при гипервентиляции

Таблица 3.

Параметры	Излучение головного мозга						ВСР		
	Левое полушарие			Правое полушарие					
	ФП	ГВ	П	ФП	ГВ	П	ФП	ГВ	П
HF_n	16,0	15,6	18,6	19,9	19,3	17,6	67,7	27,0	68,4
LF_n	65,3	68,3	54,4	63,8	68,1	71,2	26,1	71,8	27,8
VLF_n	18,8	16,1	26,9	16,4	12,7	11,2	6,2	1,2	3,8
$\frac{LF}{VLF}$	3,5	4,2	2,0	3,9	5,4	6,4	-	-	-
$\frac{LF}{HF}$	-	-	-	-	-	-	0,39	2,66	0,41

В шестой главе рассмотрены вопросы применения БТС в лечебном процессе. Здесь представлены некоторые материалы испытаний технических звеньев БТС, проведенных в клинических и научно-исследовательских учреждениях России с 1994 г. по 2008 г.

Клинические испытания проводились в два этапа. На первом этапе оценивались терапевтические возможности аппарата «СИМПАТОКОР-01», на втором – диагностические возможности радиофизического комплекса МРТРС в лечебном процессе, в том числе при коррекции ВНС.

Медицинские испытания аппарата «СИМПАТОКОР-01».

Приемочные клинические испытания аппарата «СИМПАТОКОР-01» проводились в соответствии с решением комиссии по физиологическим приборам и аппаратам Комитета по новой медицинской технике Министерства здравоохранения России (протокол № 4 от 11.06.1997). Клинической базой этих испытаний являлись отдел нервно-мышечной патологии НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Всероссийский научно-исследовательский центр традиционной народной медицины «ЭНИОМ» и кафедра нервных болезней и нейрохирургии Уральской государственной медицинской академии.

По результатам лабораторных и клинических испытаний аппарат «СИМПАТОКОР-01» рекомендован для серийного производства и применения в медицинской практике (протокол № 5 от 22.09.1997).

Аппарат включен в государственный реестр медицинских изделий России (регистрационные удостоверения 29/03051097/1267–00 от 30.11.2000 и ФСР 2007 / 00757 от 28.09.2007). Инструкция по применению аппарата, базовым элементом которой является методика ДКАНС, утверждена Минздравом России 10.08.1999.

На основании приемочных, пилотных и клинических испытаний аппарата «СИМПАТОКОР-01» определены противопоказания к его применению: наличие имплантированного электрокардиостимулятора; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; некомпенсированная глаукома; инфекционно-воспалительные заболевания кожи в зонах установки электродов; онкологические заболевания.

Медицинские испытания радиофизического комплекса МРТРС.

Клинические испытания радиофизического комплекса МРТРС в соответствии с планом научно-исследовательских работ и подготовки научных кадров проводились в Свердловском областном клиническом психоневрологическом госпитале для ветеранов войн и Республиканском клиническом госпитале ветеранов войн Республики Марий Эл.

При проведении этих работ автор участвовал в разработке планирования эксперимента, программ и методик испытаний и методов обработки данных, в обсуждении результатов и выработке стратегии развития работ.

Результаты испытаний отражены в трех диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В настоящее время идет накопление клинического и экспериментального материалов с целью детализации модели формирования электромагнитного излучения головного мозга на следующих группах пациентов: практически

здоровых; перенесших инсульт; страдающих заболеваниями, при лечении которых применяется аппарат «СИМПАТОКОР-01» и методика ДКАСНС.

В Приложении приведены результаты медицинских испытаний аппарата «СИМПАТОКОР-01» и программного комплекса «Вейвлет-анализ биомедицинских сигналов».

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ:

1. Организация БТС, в которой для управления функциональными процессами головного мозга в качестве мишени используют сегментарный и надсегментарный отделы вегетативной нервной системы.
2. Результаты теоретических и экспериментальных исследований, подтвердивших возможность адекватного управления функциональными процессами в головном мозге при использовании технических, методических и программно-алгоритмических решений, полученных в работе.
3. Структурные и схемотехнические решения аппаратов типа «СИМПАТОКОР», обеспечивающие формирование пространственно распределенного вращающегося поля электрических импульсов тока для управления функциональными процессами головного мозга.
4. Новые результаты в теории контактной СВЧ радиотермометрии, которые позволили получить оригинальные структурные и технические решения многоканальных СВЧ радиотермографов.
5. Гипотеза о физиологической природе флуктуаций собственного электромагнитного излучения головного мозга в диапазоне частот от 650 до 850 МГц и применение ее для интерпретации результатов мониторингирования собственного электромагнитного излучения головного мозга.
6. Разработка принципов построения приборных комплексов для исследования функциональных процессов в тканях головного мозга на основе системы регистрации собственного электромагнитного излучения головного мозга и изменений вегетативной нервной системы и их реализация в опытных образцах радиофизического комплекса МРПС.
7. Оригинальные технические решения БТС, не имеющие аналогов в мире. По теме диссертации автором получено 18 авторских свидетельств и патентов на изобретения. На 48 Международном Салоне «Brussels Eureka'99» (1999 г.) и на 1 Международном Московском Салоне инноваций и инвестиций (2001 г.) технические решения, реализованные в БТС, и способы их применения в медицинских задачах отмечены дипломами и золотыми медалями, а на 28 Международном Салоне в г. Женева (2000 г.) – дипломом и серебряной медалью.
8. Разработанный на основе предложенного в работе модифицированного вейвлета Morlet программный комплекс «Вейвлет-анализ биомедицинских сигналов», который позволяет обнаруживать и оценивать параметры локальных неоднородностей при частотно-временном анализе биомедицинских сигналов, характеризующих нестационарное состояние функциональных процессов в организме.
9. Новые медицинские методики для лечения заболеваний, сопровождающихся функциональными нарушениями вегетативной нервной системы, метаболических и гуморальных механизмов, сенсорных и поведенческой функций.

10. Результаты клинической апробации технических решений БТС, которые подтверждают актуальность и значимость развиваемого в работе направления. В конкурсе «Лучшая диагностическая и оздоровительная технология восстановительной медицины-2003», проведенном Минздравом России в 2004 г. в рамках отраслевой программы «Охрана и укрепление здоровья здоровых на 2003-2010 г.г.», дипломом отмечена разработка и внедрение аппарата «СИМПАТОКОР-01», а медицинский многоканальный радиотермограф МРТ40 включен в перечень перспективных изделий медицинской техники.

11. Результаты практического использования материалов работы:

- Аппарат «СИМПАТОКОР-01» выпускается серийно ФГУП «Производственное объединение «Октябрь».
- Аппараты «СИМПАТОКОР-01» эксплуатируются более чем в 200 лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждениях России.
- Изготовлены опытные образцы радиофизического комплекса МРТРС и проведена их опытная эксплуатация, которая показала его готовность для серийного производства.
- Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке научных кадров для технического, медицинского и биологического направлений.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кубланов В.С. Аппаратно-программный комплекс для диагностики и коррекции вегетативных дисфункций // Медицинская техника. – 2008. – № 4. – С. 40-46
2. Кубланов В.С. Электрофизический способ коррекции нарушений системы регуляции кровоснабжения головного мозга // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1999. – № 4. – С. 12-15
3. Кубланов В.С. О некоторых возможностях электрофизического метода коррекции активности симпатической нервной системы // Физиотерапевт. – 2007. – № 9. – С. 39-43
4. Патент № 2235565 (RU), МПК⁷ А 61 N 1/32, 2/06. Способ воздействия на организм человека / В.С. Кубланов // Бюллетень изобретений. – 2004. – № 25
5. Патент № 2131274 (RU), МПК⁷ А 61 N 1/00, 1/32. Электрофизический способ лечения головной боли / А.Л.Азин, В.С. Кубланов // Бюллетень изобретений. – 1999. – № 16
6. Патент № 2091805 (RU), МПК⁷ G 01 R 29/08, G 01 S 13/95. Нулевой радиометр / В.С. Кубланов, В.А. Дорофеев, А.И. Пальцев и др. // Бюллетень изобретений. – 1997. – № 27
7. Патент № 2262956 (RU), МПК⁷ А 61 N 1/32. Способ лечения эпилепсии / В.С. Кубланов, С.А. Лаврова, А.С. Шершевер // Бюллетень изобретений. – 2005. – № 30
8. Патент № 2301085 (RU), МПК⁷ А 61 N 1/32, А 61 В 5/02. Электрофизический способ коррекции нарушений системы регуляции мозгового кровообращения / В.С. Кубланов, Я.Е. Казаков // Бюллетень изобретений. – 2007. – № 17
9. Патент 2356445 (RU), МКИ⁷ А61В 5/0205. Способ анализа variability сердечного ритма / В.С. Кубланов, В.Б. Костоусов, А.А. Попов, А.И. Вершинин // Бюллетень изобретений. – 27.05.2009. – № 15

10. Кубланов В.С. О некоторых возможностях коррекции информационных процессов в функциональных системах биологических объектов // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника». – 2006. – № 5-6. – С. 15-22
11. Кубланов В.С., Довгопол С.П., Азин А.Л. Исследование функционального состояния головного мозга методами многоканальной СВЧ-радиотермографии // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1998. - № 3. – С. 42-49
12. Кубланов В.С. Многоканальная СВЧ радиотермография в задаче исследования функционального состояния головного мозга // Радиолокация, навигация и связь: Материалы 10 международной научно-технической конференции. – Воронеж. 2004. – Т. 1 – С. 721-734
13. Анализ вариабельности сердечного ритма с применением вейвлет-анализа в задаче оценки адаптационных характеристик человека / В.С. Кубланов, В.Б. Костоусов, Я.Е. Казаков, А.А. Попов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2008. – № 1-2. – С. 13-25
14. Лечение эпилепсии с применением пространственно распределенных вращающихся полей импульсов тока / В.С. Кубланов, С.А. Лаврова, А.С. Шершевер и др. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2004. – № 5-6. – С. 4-15
15. Азин А.Л., Груздев Д.В., Кубланов В.С. Динамика межклеточного транспорта в ткани головного мозга (радиофизический подход к исследованию) // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т. 9, № 4. – С. 74-79
16. Применение системного анализа при разработке методик восстановления функционирования сенсорных систем / В.С. Кубланов, А.Г. Васильев, С.А. Коротких, А.В. Телегин // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2001. – № 10. – С. 12-20
17. Mobile radio-physical system for the functional researches of brain / V.S. Kublanov, V.A. Dorofeev, V.B. Kostousov et al. // Proceedings of the 4th Russian-Bavarian Conference on Biomedical Engineering. – М.: 2008. – P. 258-262
18. Кубланов В.С., Гасилов В.Л. Применение методологии вейвлет-анализа при функциональных исследованиях головного мозга // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2001. – № 11. – С. 14-20
19. Кубланов В.С., Гасилов В.Л., Казаков Я.Е. Особенности частотно-временных распределений интенсивности флуктуаций электромагнитного излучения глубинных структур головного мозга» // Биомедицинская радиоэлектроника. – 1999. – № 5. – С. 13-25
20. Анализ вариабельности сердечного ритма с применением вейвлет-анализа в задаче оценки адаптационных характеристик человека / В.С. Кубланов, В.Б. Костоусов, Я.Е. Казаков, А.А. Попов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2008. – № 1-2. – С. 13-25
21. Применение методологии вейвлет-анализа при исследовании функционального состояния головного мозга / В.С. Кубланов, В.Б. Костоусов, А.А. Попов, А.Л. Азин // Труды Российского НТО радиотехники, электроники и связи им. А.С. Попова. Серия: Цифровая обработка сигналов и ее применение. – М.: Инсвязиздат. – 2005. – Вып. 7. – С. 489-494

Подписано в печать 10.06.2009. Формат 60х84 $\frac{1}{16}$
Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная.
Бумага ВХИ. Усл. печ. листов 1,86. Тираж 100. Заказ 1395.

Отпечатано в ОАО «Полиграфист»
620075, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 22