

Міністерство освіти і науки України
Вінницький національний технічний університет

ЧЕПУРНА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

УДК 681.784.7:615.849.19

**МЕТОД ТА СИСТЕМА ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНО-
КОРИГОВАНОГО ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ ПОВЕРХНЕВО
РОЗТАШОВАНИХ НОВОУТВОРЕНЬ**

Спеціальність 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор технічних наук, професор
Павлов Сергій Володимирович,
Вінницький національний технічний університет, проректор з наукової роботи.

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Тимчик Григорій Семенович,
Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”, декан приладобудівного факультету;

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

Захист відбудеться «8» грудня 2016 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.052.06 у Вінницькому національному технічному університеті за адресою: 21021, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 95, ГНК, ауд. 210.

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

Автореферат розісланий «7» листопада 2016 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. В. Тимчик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Зростання ракових захворювань в сучасному світі стимулює пошук нових прогресивних підходів до вирішення онкологічних проблем. У сучасній онкології все більшого поширення набувають методи малоінвазивного лікування, які мають селективну дію на патологічно змінені тканини. До таких методів лікування належить фотодинамічна терапія (ФДТ). Однією з головних особливостей ФДТ є можливість поєднання флюоресцентної діагностики та світлолікування онкологічних захворювань в межах однієї процедури.

З часу винаходу в 1900 р. методу ФДТ у світі накопичився значний досвід в експериментальній онкології. Новий етап розвитку ФДТ новоутворень в останні сорок років пов'язаний зі стрімким розвитком лазерної біомедичної техніки. Існує велика кількість публікацій, присвячених аналізу ефективності лазерної ФДТ новоутворень різної природи і локалізації (Т. Dougherty, J. Kennedy, E. Master, Є. Ф. Странадко, J. Moan, А. В. Іванов, Н. Є. Мешалкін, М. Ф. Гамалія, Т. Кару, В. С. Сергієвський, С. А. Скопінов, В. М. Чудновський, В. А. Мостовніков та інші).

Традиційні методи лікування при ФДТ базується на опроміненні пухлин розфокусованим лазерним пучком в неперервному режимі одночасно всієї площі пухлини. Щільність потужності повинна відповідати вимогам лікувальної ефективності процедури ФДТ (від 100 мВт/см² до 2 Вт/см² для дерматології). Однак при опроміненні пухлин великого розміру потрібно збільшувати потужність лазера, що призводить до зростання енергетичних витрат та вартості апаратури. Крім того, після опромінення концентрація молекулярного кисню в пухлині під час його взаємодії зі збудженим фотосенсибілізатором (ФС) (з утворенням синглетного кисню) різко спадає. Відновлення необхідної концентрації молекулярного кисню напряму залежить від кровообігу та потребує певного періоду часу, протягом якого опромінення втрачає сенс (недоцільне вигорання ФС). Опромінення прилеглих зон здорових тканин із частково накопиченим ФС при цьому може призвести до їх пошкодження та некрозу.

Отже, на сучасному етапі розвитку медичної техніки існує гостра необхідність створення автоматизованих систем ФДТ із точним визначенням зони ураження біотканини (БТ) та рівнів флюоресценції в її межах. Таким чином, розроблення методів і засобів ФДТ, в яких опромінення поверхневих новоутворень здійснюється вибірково сканувальним лазерним пучком малого перерізу лише в межах попередньо визначеної зони ураження з урахуванням рівня флюоресценції у відповідних ділянках зони, є актуальною науково-технічною задачею. Використовуючи такий підхід, можна отримати: зменшення загальної енергетичної дози опромінення пухлини (зі збереженням потрібної щільності потужності); зменшення потужності лазерного випромінювача; більш раціональне використання ФС (витрати ФС узгоджені з наявністю у БТ молекулярного кисню).

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами

Тематика дисертації відповідає пріоритетним напрямкам розвитку науки в Україні. Основний зміст роботи складають результати досліджень, які

проводилися на кафедрі біомедичної інженерії. Робота виконувалася відповідно до плану наукових досліджень Вінницького національного технічного університету та Міністерства освіти і науки України за держбюджетними темами: «Розробка неінвазивних оптико-електронних систем двовимірної поляризаційної томографії фазово-неоднорідних біологічних об'єктів» (№ державної реєстрації 0112U001368, 2012-2013 роки); «Двовимірні лазерні поляризаційні методи та оптико-електронні технології діагностики структурних змін біологічних тканин при онкологічних захворюваннях» (№ державної реєстрації 0114U003461, 2014-2015 роки).

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є підвищення віддаленої ефективності протипухлинної ФДТ поверхнево розташованих новоутворень м'яких БТ шляхом розробки методу і автоматизованої системи ФДТ для флюоресцентно коригованого вибіркового опромінення поверхнево розташованих новоутворень в межах контуру флюоресценції пухлини.

У дисертаційній роботі необхідно вирішити такі задачі.

1. Провести аналіз методів і систем для проведення ФДТ та флюоресцентної діагностики.
2. Удосконалити метод візуалізації та диференціальної діагностики поверхнево розташованих новоутворень із використанням флюоресцентного RGB-зображення з підвищеною точністю визначення меж пухлини та точок опромінення.
3. Розробити метод проведення ФДТ м'яких БТ із поверхнево розташованими новоутвореннями шляхом опромінення пухлини з використанням вибіркового лазерного опромінення в межах попередньо визначених флюоресцентних точок.
4. Розробити лазерну систему для флюоресцентно коригованого покрокового опромінення поверхнево розташованих новоутворень м'яких БТ та проект медико-технічних вимог до лазерної системи ФДТ.
5. Впровадити метод та провести експериментальні дослідження для визначення віддаленої ефективності ФДТ порівняно з традиційним методом та системою.

Об'єкт дослідження — процес фотобіохімічної взаємодії лазерного випромінювання з поверхнево розташованою пухлиною м'якої БТ при накопиченні фотосенсибілізатора.

Предмет дослідження — параметри лазерного випромінювання, методи аналізу і обробки флюоресцентних зображень, лазерна система ФДТ із флюоресцентно коригованим опроміненням пухлин.

Методи дослідження. У дисертаційній роботі для отримання основних наукових і практичних результатів використано методи, що базуються на основних положеннях теорій фотобіології та лазерних медичних технологій, математичного моделювання для аналізу і схемотехнічної реалізації; методи комп'ютерного аналізу і обробки зображень; методи фотодинамічної лазерної терапії злоякісних новоутворень; статистичні методи.

Використані аналітичні методи, засновані на рівняннях оптики біотканин, лазерної медицини і теорії оптико-електронних приладів. Чисельні методи застосовувались для аналізу і комп'ютерної обробки зображень при

флюоресцентній діагностиці патології БТ. Статистичні методи були використані при проведенні експериментальних лабораторних досліджень з метою визначення віддаленої ефективності лікування запропонованого методу ФДТ в онкології.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна одержаних результатів полягає у вирішенні актуального наукового медико-технічного завдання — підвищення віддаленої ефективності протипухлинної ФДТ шляхом удосконалення методу ФДТ та розробки лазерної системи для флюоресцентно коригованого поточкового опромінення поверхнево розташованих злоякісних новоутворень.

У роботі одержано такі наукові результати:

1. Отримав подальший розвиток метод флюоресцентної діагностики морфологічних змін поверхнево розташованих новоутворень у м'яких БТ шляхом візуалізації флюоресцентних зображень пухлин, який відрізняється поетапною сегментацією зображень із використанням RGB-фільтрації флюоресцентного зображення, що дозволило підвищити точність визначення координатних точок для опромінення при ФДТ за рахунок контрастного виділення фону, уражених зон та областей відблиску.

2. Удосконалено математичну модель поглинання лазерного випромінювання плоским однорідним шаром м'якої БТ із поверхневим новоутворенням на основі дифузної теорії переносу випромінювання, яка на відміну від існуючих враховує індекси селективності накопичення ФС (S_s) та його поглинання (ϵBD) в пухлині, що дозволило спростити процес визначення енергетичних характеристик лазера в БТ для флюоресценції, оптимізувати вибір параметрів випромінювача та значення концентрації ФС для процедур ФДТ.

3. Вперше запропоновано метод ФДТ поверхнево розташованих новоутворень м'яких біотканин, який, на відміну від існуючих, використовує вибіркоче опромінення ураженої зони пухлини за принципом растрового розгортання колімованим лазерним пучком малого перерізу зі зменшенням енергетичної дози при збереженні робочої щільності потужності (пучок за допомогою оптичного дефлектора переміщується у площині в межах границь флюоресцівної області пухлини з фіксованим часом затримки у кожній точці опромінення залежно від рівня флюоресценції). Це дозволило підвищити віддалену ефективність протипухлинної ФДТ з мінімізацією пошкоджень прилеглих до пухлини областей БТ (рівень гальмування росту карциноми Льюїс для контрольної групи мишей лінії C57Bl/6 після опромінення на 10-у добу збільшився на 14,4% порівняно з традиційною ФДТ в неперервному режимі, $p < 0,05$).

Практичне значення одержаних результатів полягає у комплексній прикладній спрямованості отриманих результатів, що використовуються для флюоресцентної діагностики патологій та лазерної терапії м'яких БТ із злоякісними поверхневими новоутвореннями.

Практичне значення одержаних результатів роботи:

1. Розроблено автоматизовану систему вибіркового флюоресцентно коригованого лазерного опромінення поверхнево розташованих пухлин у

м'яких БТ при ФДТ, що дозволяє проводити ефективну протипухлинну терапію новоутворень із зменшенням апаратних затрат (потужність і енергетична доза лазерного випромінювання, вартість випромінювача тощо); розроблено проект медико-технічних вимог до системи;

2. Удосконалено методику проведення процедури протипухлинної ФДТ із використанням лазерного поточкового випромінювання, яка полягає в інтерстиціональному або місцевому введенні у пухлину барвника, після накопичення якого у БТ на основі флюоресцентного аналізу визначають геометричні розміри зони ураження з подальшим опроміненням цієї області колімованим лазерним пучком малого поперечного перерізу із заданою щільністю потужності, який переміщується у площині пухлини в межах флюоресцентної зони із фіксованою затримкою в кожній точці залежно від рівня флюоресценції, причому повторне сканування зони починається з тієї ж вихідної точки до закінчення заданого часу процедури.

3. Розроблено програмне забезпечення для дослідження флюоресцентної інтенсивності пухлини та вибору зони опромінення, яке дозволяє виявляти зону накопичення ФС у реальному режимі часу та передавати координати точок для опромінення терапевтичним лазером.

4. Розроблено алгоритм попиксельної обробки флюоресцентних зображень пухлин при ФДТ із використанням цифрових фільтрів із підсиленням контрастності, що дозволяє більш точно визначити зони ураження БТ та передавати інформацію для системи вибіркової ФДТ пухлин.

5. Проведено експериментальні дослідження удосконаленого методу ФДТ із використанням розробленої системи на зразках контрольної групи мишей лінії C57Bl/6 із перещепленою у стопу задньої кінцівки карциномою Льюїс, за результатами яких енергетичну дозу опромінення знижено в 60 раз при ефективності лікування, як при традиційній ФДТ.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в Інституті експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.Є. Кавецького — впроваджена у практику методика проведення ФДТ з використанням розробленої лазерної системи, що експериментально підтвердило переваги розробленої системи в порівнянні із традиційними методами та системами (акт від 12.05.15); у ПМВП «Фотоніка Плюс» — лазерна система та алгоритм роботи, що підтвердило раціональність поєднання терапевтичної та діагностичної частин у межах однієї системи (акт від 14.02.16 р.).

Окремі теоретичні результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі біомедичної інженерії ВНТУ, що сприяло поглибленню знань студентів у напрямку створення медичних систем для вибіркового лазерного сканування та підвищенню якості визначення уражених тканини методом флюоресцентної діагностики (акт від 02.05.2016 р.).

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

Особистий внесок здобувача в роботах, написаних у співавторстві, полягає в такому: розробка флюоресцентно коригованого методу опромінення поверхнево розташованих новоутворень [1, 2, 9]; розробка системи для вибіркового

лазерного опромінення шляхом сканування із попереднім визначенням зони [3, 11, 12, 14]; розробка математичної моделі для диференціальної діагностики злоякісних пухлин, що відрізняється додатковим використанням флюоресцентного RGB-зображення новоутворень [5]; перевірка ефективності розробленої системи для фотодинамічної терапії пухлин *in vivo* [4, 10, 13]; експериментальне порівняння методу сканування поверхневих новоутворень та традиційних методів [7]; перевірка методів контролю за рівнем фотосенсибілізатора та визначення оптимального часу для проведення фотодинамічної терапії [6, 17, 18]; аналіз можливості використання волоконно-оптичних спектрометрів для діагностики у ФДТ [8, 15, 22, 23]; розробка засобів для контролю рівня потужності лазерного випромінювання в зоні обробки [16, 21]; розробка нових волоконно-оптичних засобів для передачі лазерного випромінювання від прилада в зону обробки [19, 20]; розробка методу перевірки рівня оксигенації пухлинної тканини в ФДТ [24], розробка способу опромінення пухлини методом лазерного сканування в ФДТ [25].

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, які викладено в дисертаційній роботі, доповідалися та обговорювалися на таких конференціях: Научно-практическа конференция «Лазерная хирургия» (м. Черкаси, 2012), Научно-практический семинар с международным участием «Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии» (м. Черкаси, 2013), The Second Ukrainian-Swedish Workshop «Translational oncology: old and new paradigms» (м. Київ, 2013), XXXVIII, XXXIX, XXXX, XXXXI, XLIII Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии» (м. Харків, 2013, 2014, 2015; м. Ялта 2012, 2013), 7-я международная конференция «Новые направления развития приборостроения» (г. Минск, 2014), Научно-практическа конференция «Внедрение современных инновационных технологий при малоинвазивных лазерных вмешательствах : клинические, экономические и технические аспекты» (м. Черкаси, 2014), Міжнародна науково-технічна конференція «Приладобудування: стан та перспективи» (м. Київ, 2012, 2013, 2014), VII Міжнародна конференція з оптико-електронних інформаційних технологій «Photonics ODS 2015» (м. Вінниця, 2015), Научно-практическа конференция «Малоинвазивные оперативные вмешательства в лазерной медицине» (м. Черкаси, 2016).

Публікації. Результати роботи відображені в 25 опублікованих працях, у тому числі: 6-у фахових виданнях, затверджених ДАК України; 1 у зарубіжному виданні, що входять у наукометричну базу дану Scopus; 17 - у матеріалах і тезах доповідей на конференціях різних рівнів; отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота містить вступ, чотири розділи, загальний висновок, список використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 170 сторінок, з яких основний зміст викладено на 115 сторінках друкованого тексту, дисертація містить 48 рисунків, 6 таблиць, 4 додатки. Список використаних джерел складається з 154 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертаційного дослідження та наведено вихідні теоретичні положення. Формулюється мета та завдання дослідження, а також наукова та практична цінність роботи.

У першому розділі проведено аналіз методів і систем для проведення ФДТ та флюоресцентної діагностики (ФД).

У спектральному діапазоні джерел світла для ФДТ (з довжиною хвиль 600–760 нм) середня потужність випромінювання складає 1,5–3 Вт, ширина лінії генерації 5–10 нм, режим роботи переважно безперервний. Проведений аналіз показав, що найчастіше в ролі джерела використовуються лазерні діоди, лінії генерації яких збігаються із більшістю створених фотосенсибілізаторів.

Для ФДТ рекомендується використання діагностичної системи, яка складається з відповідного джерела світла для збудження флюоресценції, CCD-камери для отримання цифрового зображення, комп'ютера для реєстрації зображення, спостереження за процесом у режимі реального часу та обробки відповідно заданих цифрових фільтрів. Приклад обробки зображення пухлини показано на рис. 1.

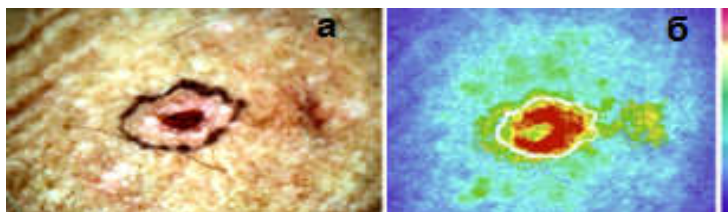


Рисунок 1 – Приклад флюоресцентної діагностики та обробки зображення системою *Dyaderm*: а) нормальне зображення пухлини; б) зображення після виявлення меж і застосування фільтрів

Програмне забезпечення в такому разі є інструментом для відбору візуально не помітних злоякісних пухлин. Переваги системи, що складається з джерела світла для збудження флюоресценції, прилада для реєстрації сигналу флюоресценції та програмного забезпечення, спонукають до створення нових розробок з удосконалення існуючих методів ФДТ.

У другому розділі удосконалено математичну модель на основі моделювання процесів взаємодії лазерного випромінювання з плоскими шарами біотканин з новоутвореннями, яка враховує оптичні характеристики розподілу інтенсивності та щільності потужності лазерного випромінювання в біотканині. Розроблено багатоспектральний метод візуалізації і диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень.

Для розрахунку розподілу щільності потужності світла і питомих втрат енергії отримано рівняння, які характеризують інтенсивність протікання фотодинамічної реакції в шкірі, пухлині та у нормальній тканині під пухлиною.

Розподіл оптичної потужності в шкірі ($0 \leq x \leq l$) розраховують за формулою:

$$P(x) = P_0 (1 - R) \exp \left[- \left(\mu_s^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) x \right], \quad (1)$$

де R – коефіцієнт відбиття світла від поверхні шкіри; P_0 – щільність потужності світла на зоні, що опромінюється; T – час опромінення, B – біологічний фактор, D – доза ФС.

Розподіл питомої енергії W світлових втрат на поглинання молекули ФС в шкірі:

$$W(x) = \frac{\varepsilon BD}{S_s} TP_0 (1 - R) \exp \left[- \left(\mu_s^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) x \right]. \quad (2)$$

Аналогічно для пухлини: ($l \leq x \leq L$):

$$P(x) = P_0 (1 - R) \frac{\exp \left[- \left(\mu_s^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) l \right]}{\exp \left[- (\mu_t^a + \varepsilon BD) l \right]} \exp \left[- (\mu_s^a + \varepsilon BD) x \right], \quad (3)$$

$$W(x) = \varepsilon BD TP_0 (1 - R) \frac{\exp \left[- \left(\mu_s^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) l \right]}{\exp \left[- (\mu_t^a + \varepsilon BD) l \right]} \exp \left[- (\mu_s^a + \varepsilon BD) x \right]. \quad (4)$$

Для нормальної шкіри під пухлиною: ($L \leq x \leq \infty$);

$$P(x) = P_0 (1 - R) \exp \left[- \left(\mu_s^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) l \right] \exp \left[(\mu_s^a + \varepsilon BD) H \right] \frac{\exp \left[- \left(\mu_n^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) x \right]}{\exp \left[- (\mu_n^a + \varepsilon BD) l \right]}, \quad (5)$$

$$W(x) = \frac{\varepsilon BD}{S_s} TP_0 (1 - R) \exp \left[- \left(\mu_s^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) l \right] \exp \left[- (\mu_s^a + \varepsilon BD) H \right] \times \frac{\exp \left[- \left(\mu_n^a + \frac{\varepsilon BD}{S_s} \right) x \right]}{\exp \left[- (\mu_n^a + \varepsilon BD) l \right]}. \quad (6)$$

На рисунку 2 показано розподіл щільності потужності (А) і питомої енергії (Б) світлових втрат на поглинання молекулами ФС по глибині ділянки опромінення при товщині шкіри $l=0,1$ см; товщині пухлини $H=0,9$ см; час опромінення $T=3000$ с; щільність потужності, в місці опромінення $P_0 (1 - R)=50$ мВт/см²; власне поглинання біотканин $\mu^a=0,5$ см⁻¹.

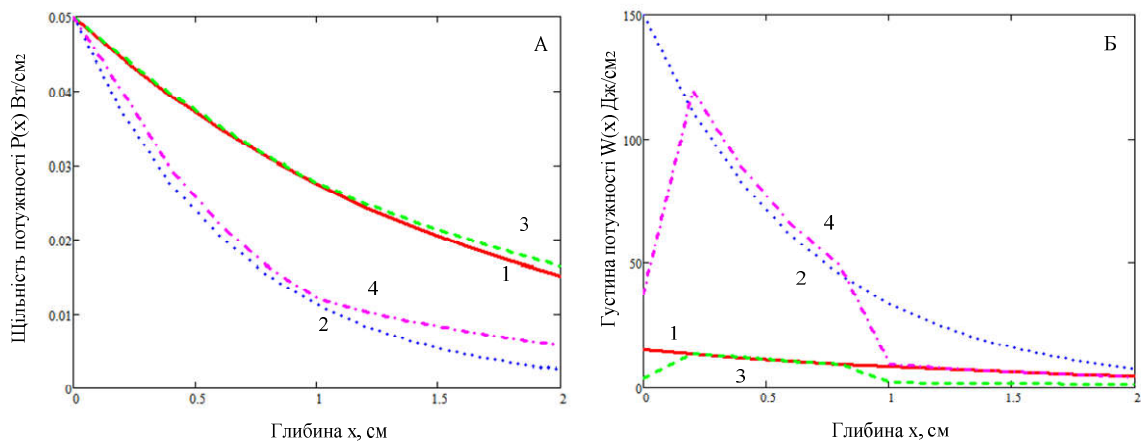


Рисунок 2 – Розподіл щільності потужності (А) і питомої енергії (Б) світлових втрат на поглинання молекулами ФС при різних значеннях селективності накопичення ФС в пухлині S і його поглинання в біотканині εBD :
1- $S=1$; $\varepsilon BD=0,1$ см⁻¹; 2- $S=1$; $\varepsilon BD=1$ см⁻¹; 3- $S=4$; $\varepsilon BD=0,1$ см⁻¹; 4- $S=4$; $\varepsilon BD=1$ см⁻¹

Проведені згідно з рівняннями (1-5) розрахунки показують, що високе поглинання ФС призводить до швидкого спаду щільності потужності та

питомої енергії світлових втрат. Тому можна зробити висновки, що ефективність використання терапевтичного випромінювання при ФДТ глибоко розташованих шарів пухлини збільшується при зниженні власного поглинання біотканини.

Розроблено багатоспектральний метод візуалізації і диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень, що відрізняється поєднанням процесів діагностики та візуалізації новоутворень з використанням для діагностики флюоресцентних RGB-зображень пухлини, а також більш точним відтворенням меж новоутворення.

Вхідне флюоресцентне зображення являє собою цифровий файл фрагмента тканини, що уражена пухлинними клітинами. Об'єкт дослідження освітлюють світлом ультрафіолетового спектра (405 нм) для отримання флюоресценції у видимій області спектра (670нм). Отримане зображення є кольоровим та складним за своєю структурою, оскільки містить зображення об'єкта та фону, на які, у свою чергу, накладаються тіні та відблиски. Для виділення корисної інформації застосовується інтерференційний фільтр. Це дає змогу провести сегментацію, тобто виділити ту ділянку, яка відповідає ураженим клітинам, або в ручному режимі, або з використанням сегментації за пороговим обмеженням.

Приклад зображення виділених областей ураженої тканини з областями відблиску та відповідних функцій міжзрізової та внутрішньозрізової зв'язності наведений на рис. 3.

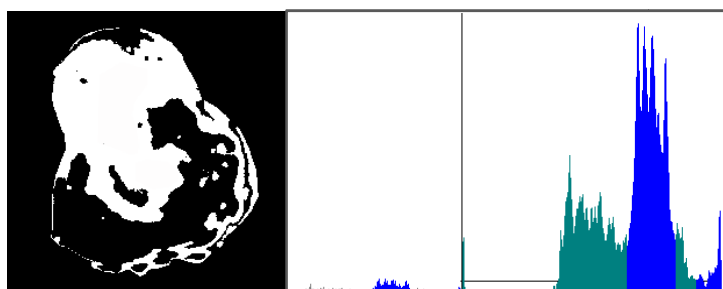


Рисунок 3 – Приклад зображення виділених областей ураженої тканини з областями відблиску та відповідних функцій міжзрізової та внутрішньозрізової зв'язності

Сегментація проводиться у декілька етапів. Спочатку виділяється зображення об'єкта зразка тканини від зображення фону. Потім відбувається виділення зображення ураженої тканини від зображення здорової тканини. Останнім етапом є об'єднання областей відблиску з областю зображення ураженої тканини. Внаслідок такої обробки було визначено рівень флюоресценції пухлинної та здорової тканин та експериментально встановлено їхнє значення в режимі RGB.

Розроблено алгоритм визначення точок опромінювання з урахуванням рівня флюоресценції: 1) після поділу зони на квадрати визначається кількість пікселів у квадраті; 2) мітка ставиться, якщо кількість пікселів у квадраті відповідає значенню «Point for search», де «Point for search» – найменша кількість пікселів для встановлення мітки про сканування, що відповідає

значенню R . R – рівень червоного за градацією RGB в кожному пікселі (поріг чутливості системи), визначений експериментальним шляхом. Наприклад: визначено, що кількість пікселів у квадраті – 20, вибираємо значення «Point for search» – 5 (пікселі, що відповідають умові чутливості R). У такий спосіб межа визначається, якщо у квадраті $\min 5$ пікселів $\geq R$. Якщо фільтри вибрані, то після проходження обов'язкової умови зображення буде оброблене фільтрами із заданими нами параметрами. На рис. 4 показано приклад визначення точок сканування запропонованим методом.

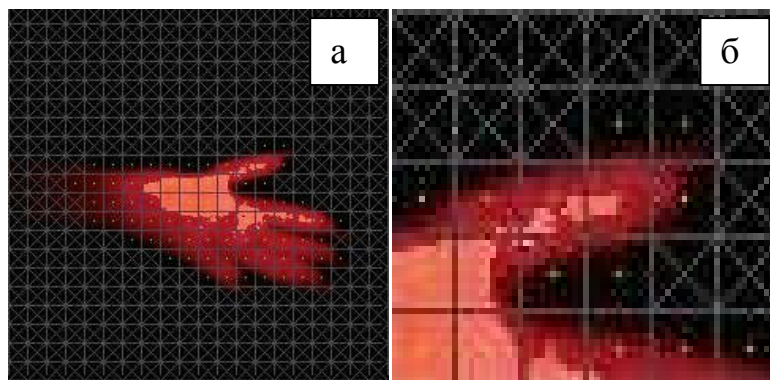


Рисунок 4 – Зони флюоресценції після обробки: а) загальний вигляд; б) збільшене зображення межі визначеної зони сканування

Для більш чіткого виділення зони флюоресценції пухлини та збільшення чутливості методу нами передбачена можливість програмної обробки фотографій цифровими фільтрами за градаціями RGB (0–255). У разі вибору фільтра «Special filter» для кожного піксела застосовуються перетворення: червоний складник збільшується на 20, якщо значення перебуває в діапазоні від 150 до 230 (інакше не змінюється), зелений складник розраховується $green = red - (green + blue)$, синій складник розраховується $blue = red - (green + blue)$. У додатково розробленому фільтрі «Special filter 2» перевіряється умова: якщо червоного більше, ніж зеленого, помноженого на вибраний коефіцієнт, і більше синього, помноженого на коефіцієнт, і водночас більше за 150, то в такому випадку червоний збільшується до 235, а сині й зелені складники автоматично знижуються.

Розробка методу флюоресцентно коригованого лазерного опромінення. Опромінення пухлини методом вибіркового сканування, з огляду на спектральні характеристики обраного ФС, здійснюється основним лазерним випромінюванням із довжиною хвилі 660 нм. Промінь малої потужності та малого поперечного перерізу поточно сканує пухлину, захоплюючи тільки ділянки, де попередньо була виявлена флюоресценція. Для збудження флюоресценції ФС застосовується допоміжне розфокусоване лазерне випромінювання з довжиною хвилі 405 нм. Для реєстрації флюоресценції використовується камера на базі ПЗЗ-матриці. Програмне забезпечення системи (обробка зображення, визначення зон опромінення та інше) реалізується у вигляді розробленого програмного пакета «ControLS», який інсталується на

персональний комп'ютер і працює в операційному середовищі Windows. Алгоритм методу проведення ФДТ показано на рис. 5.

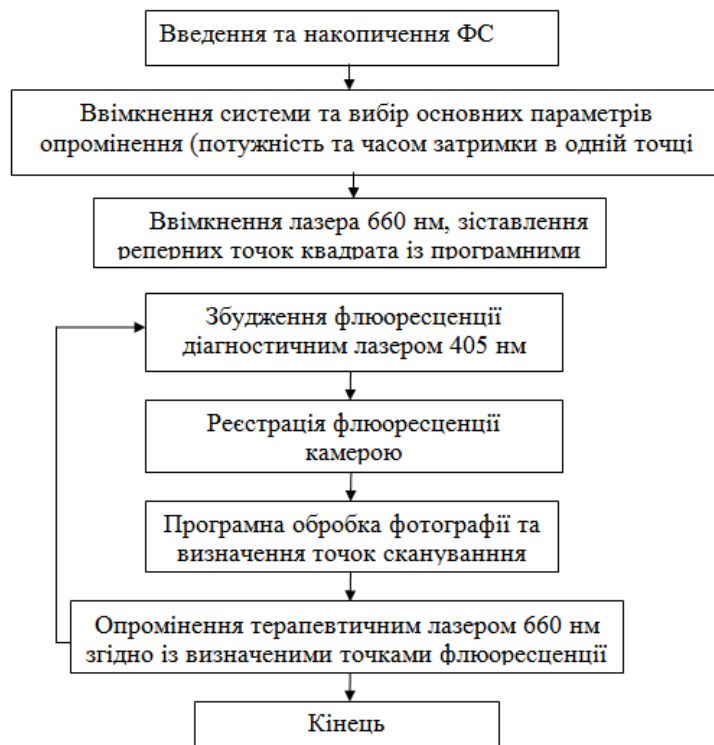


Рисунок 5 – Алгоритм методу проведення ФДТ із урахуванням рівня флюоресценції ФС

У третьому розділі проведено розробку лазерної системи для флюоресцентно коригованого опромінення поверхнево розташованих новоутворень, наведено структурну реалізацію та алгоритм роботи терапевтичної та діагностичної складових.

Розробка системи для флюоресцентно-коригованого опромінення поверхнево розташованих новоутворень. Для підтвердження розробленого методу нами було реалізовано лазерну систему, яка складається із діагностичної та терапевтичної складових. Діагностична система складається з відповідного джерела світла для збудження флюоресценції, CCD-камери для отримання цифрового зображення, комп'ютера для виведення зображення, спостереження за процесом у режимі реального часу та обробки відповідно заданих цифрових фільтрів. Після діагностики та визначення точок сканування здійснюється ФДТ лазерним випромінюванням із довжиною хвилі 660 нм. Лазерний промінь покроково сканує пухлину, опромінюючи тільки ділянки, де попередньо була виявлена флюоресценція, з поверненням у початкову точку.

Розробка алгоритму для терапії. Принцип терапевтичної частини пристрою базується на генерації випромінювання напівпровідниковими лазерами, після цього промінь спрямовується на скельця дефлекторів, які забезпечують його переміщення по зоні опромінення. Сфокусований лазерний промінь, діаметром близько 1 мм, покроково проходить всю зону, зупиняючись у кожній точці опромінення заданий період часу. Терапевтична частина системи показана на рис. 6, де: 1 – блок керування пристрою, 2 – лазерний

модуль, 3 – набір дефлекторів, 4 – промінь, що виходить із лазерного модуля, 5 – промінь, який потрапляє після дефлекторів на зону, 6 – біологічний об'єкт.

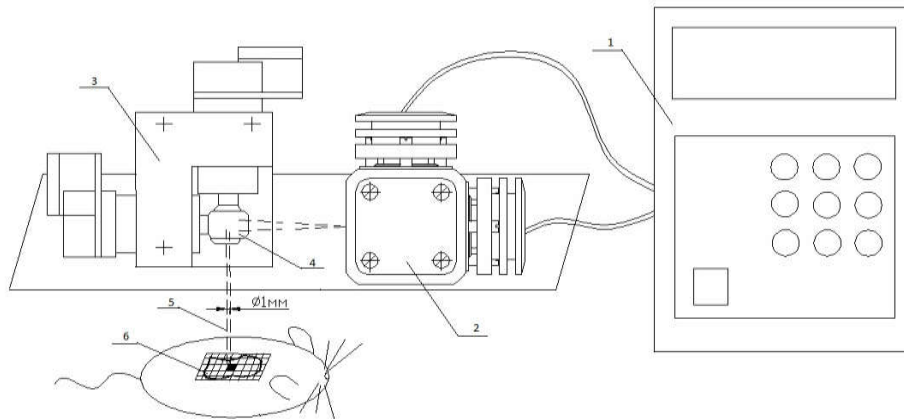


Рисунок 6 – Терапевтична складова системи

Розробка алгоритму для діагностики. В діагностичній складовій системі для збудження флуоресценції використовуються короткотривале (100 мс) лазерне випромінювання малої потужності (20 мВт) із довжиною хвиль 405 нм, що дозволяє проводити опромінення розсіяним світлом малої потужності без значного вигорання ФС. Структурну схему діагностичної частини системи наведено на рис. 7.

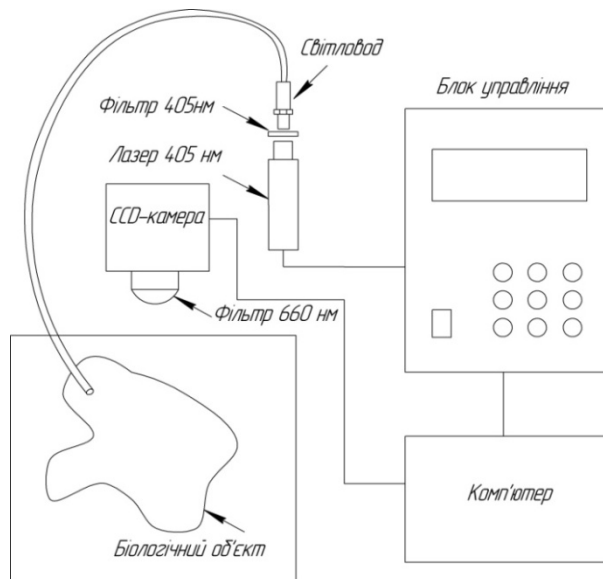


Рисунок 7 – Структурна схема діагностичної складової системи

За допомогою розробленого авторського програмного пакета «ControLS» персональний комп'ютер дозволяє керувати роботою мікропроцесорної системи та камери.

Робота програми складається з декількох етапів.

1. Початок роботи та налаштування реперних точок. На рис. 8 показано вікно програми «ControLS» на етапі налаштування.

а) запуск програми «ControLS»;

б) вибір камери зі списку (1), натиснення кнопки «Start» (2), перехід камери в режим очікування (зйомка в реальному часі без записування на комп'ютер);

в) підлаштування квадрату програми (3) відповідно до розмірів лазерного випромінювання, яке після потрапляння на дефлектор окреслює зону сканування у вигляді квадрату (4).

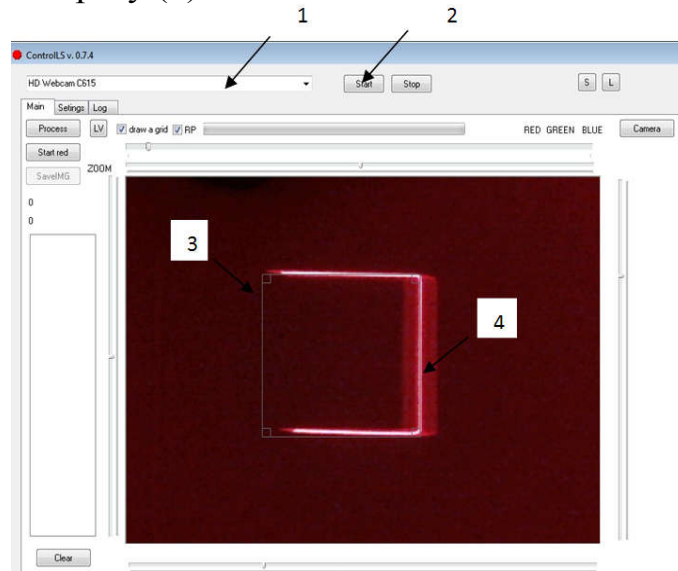


Рисунок 8 – Вікно програми «ControLS» на етапі налаштування

2. Вибір необхідних параметрів системи. На рис. 9 наведено загальний вигляд програми на етапі налаштування.

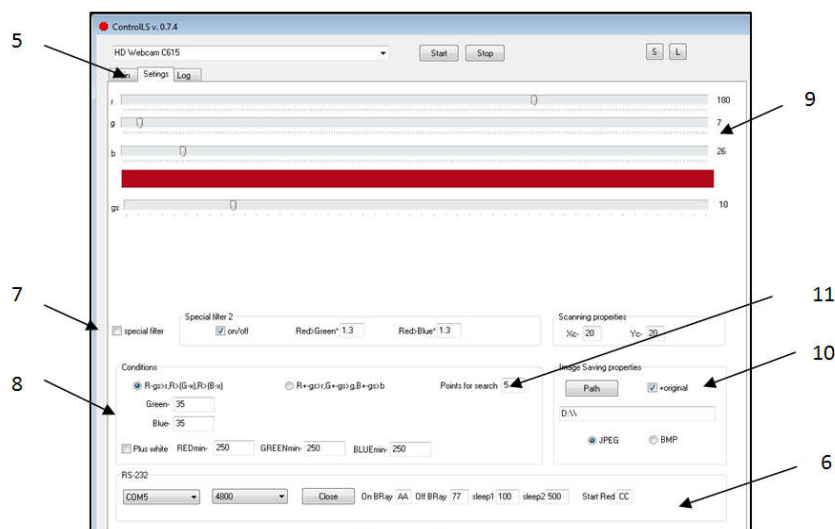


Рисунок 9 – Загальний вигляд інтерфейсу користувача «ControLS» в режимі «Setting»

а) У вкладці «Setting» (5) визначається базова адреса COM-порту і виконується його налаштування (6) (задається швидкість роботи порту, формат даних, що передаються, і т. ін.);

б) вибір необхідних фільтрів «Special filter» або «Special filter 2» (7) та їх параметрів для подальшої обробки зображення (8);

в) визначення чутливості фільтрів за градаціями RGB (від 0 до 255) (9);

д) вибір місця для збереження оригінальних та оброблених фільтрами зображень (10);

е) визначення значення «Points for search» – найменша кількість пікселів для встановлення мітки при визначенні точок сканування (11).

3. Процес обробки зображення та визначення точок для подальшого опромінення скануювальним лазерним випромінюванням 660 нм. На рисунку 10 показано вікно програми після виявлення точок флюоресценції.

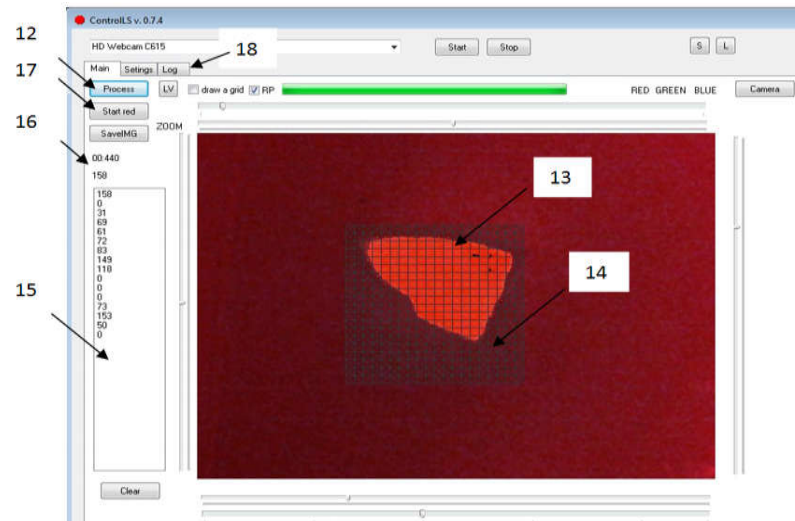


Рисунок 10 – Приклад реєстрації зони флюоресценції пухлини у програмі «ControlLS»

а) Натискання кнопки «Process» (12), відправляється команда на контролер про ввімкнення діагностичного лазера командою «AA», витримується пауза sleep1, одночасно камера робить фотографію зони;

б) вміст блока даних копіюється для оброблення та відправляється команда «77» на відключення лазера;

в) отримане зображення в межах квадрата обробляється фільтрами, якщо вони обрані в налаштуваннях;

г) прохід зони по квадратах і пошук пікселів, що задовольняють умови вибрані в налаштуваннях, якщо кількість пікселів більше або дорівнює значенню Points for search, то встановлюється позначка про те, що квадрат необхідно проходити (зона флюоресценції для подальшого сканування лазером – квадрат із зеленою точкою (13); зона без флюоресценції – квадрат із хрестиком (14));

д) формуємо команду з номерами квадратів, які необхідно сканувати, та відправляємо її на COM-порт на мікроконтролер, що знаходиться у блоці управління лазера;

г) кількість точок виводиться на екран для подальшого розрахунку дози лазерного випромінювання (15).

4. Етап сканування.

а) Натискаємо кнопку «Start red» (17). Через COM-порт на мікроконтролер подається команда «CC» на сканування точок, що були передані;

б) зупинка лазера повторним натисканням кнопки «Start red», координати точок зберігаються до наступного натискання команди «Process»;

в) збереження програмно оброблених та оригінальних зображень на комп'ютер для подальшої роботи за допомогою кнопки «SaveIMG».

Для перевірки параметрів відправлених координат сканування у програмі створена закладка «Log» (18). Загальний час фази діагностики охоплює ввімкнення діагностичного лазера, фотографування, вимкнення лазера, обробку зображення фільтрами та передачу даних на контролер – 300÷ 500 мс (16).

У четвертому розділі представлено експериментальні дослідження для визначення рівня флюоресценції пухлинної та здорової тканин для розуміння рівня контрастності та часу накопичення ФС, молекулярного кисню в період та після лазерного опромінення пухлини, порівнюється сканувальний спосіб опромінення та традиційний в безперервному режимі, наведено результати експериментальних досліджень розробленої системи та лазерної системи для ФДТ.

Визначення динаміки вмісту фотосенсибілізатора в пухлинній та здоровій тканинах. Динамічний моніторинг концентрації ФС в пухлині та нормальних тканинах дає можливість індивідуалізованого визначення *in situ* часу максимального накопичення ФС у тканині-мішені, а також контрасту його флюоресценції відносно здорових тканин. Проведено серію експериментальних досліджень щодо динаміки накопичення ФС в пухлині у порівнянні зі здоровою тканиною (подушечка задньої кінцівки тварини без пухлини) та його рівень після ФДТ. На рисунку 11 показано динаміку накопичення ФС та його рівень після ФДТ в пухлині і нормальних тканинах.

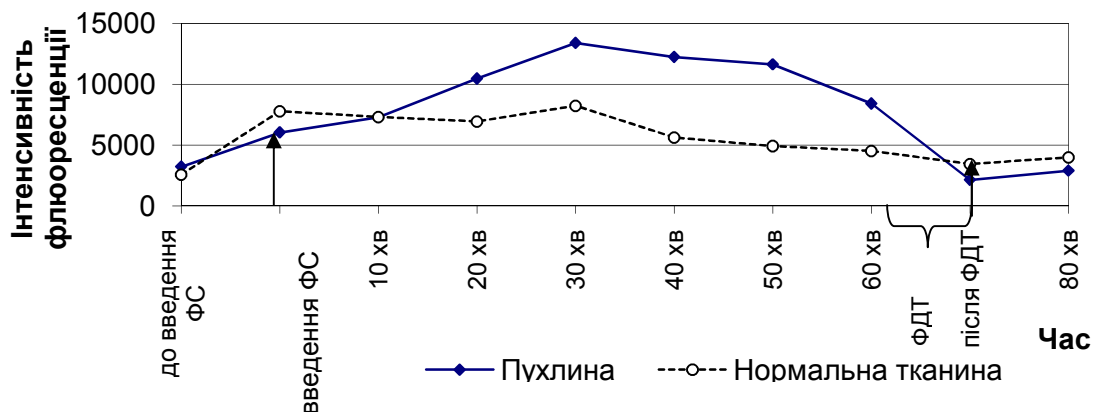


Рисунок 11 – Динаміка накопичення ФС в пухлині та здорових тканинах

Видно, що максимум накопичення в пухлині припадає на 30-40 хв, а після опромінення рівень ФС різко спадає. В нормальних тканинах максимум спостерігається в перші 10 хв після введення та поступово знижується протягом години. Це дає змогу обрати оптимальний час між введенням ФС та опроміненням конкретної пухлини.

Експериментальне підтвердження можливості використання лазерного сканувального випромінювання для ФДТ. Проведено серію експериментів для порівняння антибластомної ефективності фотодинамічної терапії при

опроміненні пухлини традиційним методом та за допомогою нового методу лазерного сканування. В результаті, при щільності потужності 50 мВт/см^2 та тривалості опромінення 50 хв, гальмування росту пухлин на 10-ту добу після ФДТ у групі, опроміненій у сканувальному режимі, складало $33,1 \pm 5,2\%$, як видно із рис.12, а у безперервному – $53,0 \pm 1,6\%$, хоча доза опромінення за безперервного режиму (150 Дж/см^2) перевищувала в 400 разів таку при скануючому режимі ($0,375 \text{ Дж/см}^2$). Отже, отримані результати не відрізняються принципово, хоча доза опромінення за сканувального режиму була у два рази меншою. На рис. 12 динаміка росту пухлини після ФДТ за різних режимів опромінення.

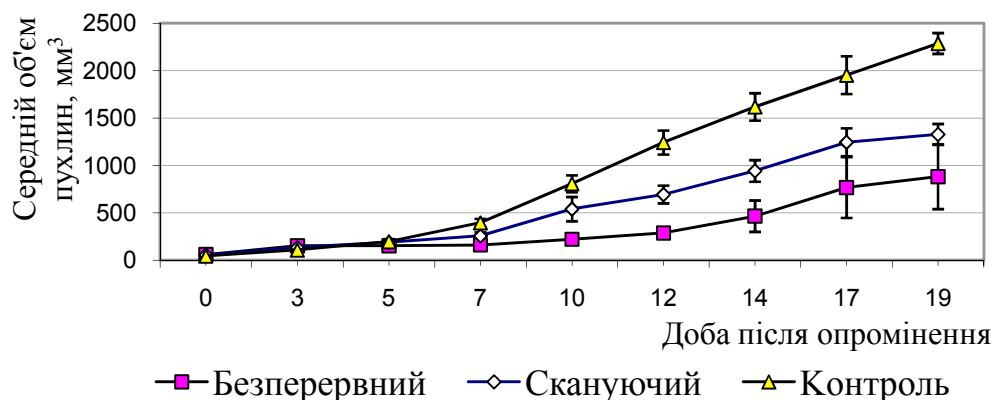


Рисунок 12 – Динаміка росту карциноми легень Льюїс після ФДТ за різних режимів опромінення

Однак у такому способі не враховуються нерівності меж пухлини і, при скануванні у вигляді прямокутника, лазерне випромінювання, що потрапляє поза пухлину, використовується неефективно. Такий варіант проведення ФДТ також не бере до уваги перепади концентрації барвника на різних ділянках та в різні моменти опромінення.

Результати експериментів проведення ФДТ методом лазерного сканування із врахуванням рівня флюоресценції пухлини. Для підвищення якості проведення процедури ФДТ та раціонального використання лазерного випромінювання був випробуваний спосіб модифікованої фотодинамічної терапії з вибірковою лазерною сканування залежно від наявності флюоресценції.

У двох порівнюваних групах тварин пухлини опромінювали у сканувальному або безперервному режимах. Обидва режими були зрівняні за довжиною хвилі ($\lambda=660 \text{ нм}$), щільністю потужності ($P_{\text{щ}}=45 \text{ мВт/см}^2$) та часом опромінення ($t_{\text{заг}}=30 \text{ хв}$). За сканувального режиму діаметр променя – 1 мм, час затримки в кожній точці – 50 мс, нові зони флюоресценції визначались кожні 10 хв опромінення. Доза опромінення, отримана пухлиною за неперервного режиму, становила 90 Дж/см^2 ; за сканувального режиму середня сумарна доза склала $1,46 \text{ Дж/см}^2$.

У процесі проведення ФДТ рівень яскравості флюоресценції падає, можуть бути виявлені нові місця накопичення ФС в пухлині. Для раціонального використання ФС та лазерного випромінювання загальний час проведення ФДТ

розбивається на декілька етапів – для виявлення нових точок сканування. На рис. 13 показані результати флюоресцентної діагностики однієї і тієї ж пухлини впродовж одного сеансу ФДТ загальною тривалістю 30 хв.

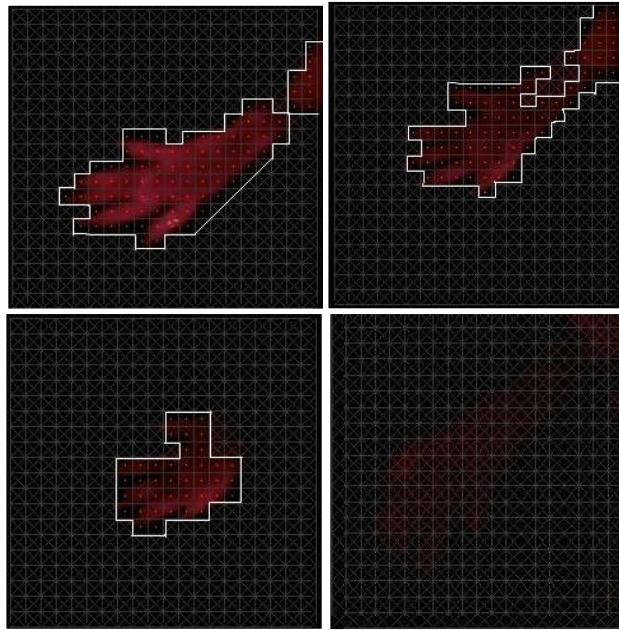


Рисунок 13 – Визначені точки сканування після загального часу опромінення 30 хвилин

Визначення нових точок відбувалось кожні 10 хв. Після останнього етапу діагностики точок флюоресценції не виявлено. Відносно рівня флюоресценції можна оцінювати рівень накопичення барвника, коригувати загальний час процедури, якість проведення ФДТ. На рисунку 14 показано динаміку росту карциноми мишей після фотодинамічної терапії за різних режимів опромінення.

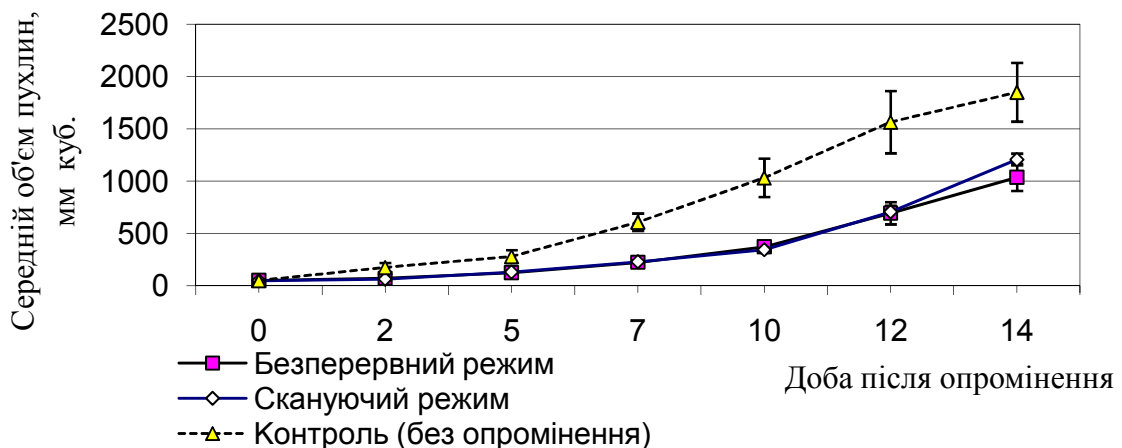


Рисунок 14 – Динаміка росту карциноми мишей після фотодинамічної терапії за різних режимів опромінення

На 11-ту добу гальмування росту пухлин у тварин, що були опромінені у сканувальному режимі, становило $54,1 \pm 10,5\%$, а при безперервному режимі –

55,3±3,5%. Отже, отримані результати практично не відрізнялись, хоча доза опромінення за сканувального режиму була меншою понад в 60 разів.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз методів та систем для проведення ФДТ та флюоресцентної діагностики (ФД), в результаті чого встановлено, що для опромінення пухлин доцільніше використовувати лазерні джерела випромінювання. Для проведення діагностики найбільш оптимальними визначено візуальні методи контролю із необхідним програмним забезпеченням. Такі методи, порівняно зі спектрометричними, дозволяють фіксувати нормальне зображення пухлини, флюоресцентне та програмно оброблене й порівнювати ці значення з здоровими тканинами.

2. Удосконалено метод візуалізації та диференціальної діагностики поверхнево розташованих новоутворень із використанням флюоресцентного RGB-зображення для точного визначення меж пухлини та точок опромінення. Визначено параметри вибору точок сканування та границь пухлини із попіксельною обробкою флюоресцентного зображення, впроваджено цифрові та оптичні фільтри.

3. Вперше запропоновано метод опромінення пухлини при ФДТ із врахуванням рівня флюоресценції шляхом лазерного сканування. Після накопичення фотосенсибілізатора (ФС) пухлина опромінюється лазерним випромінюванням із довжиною хвилі, яка відповідає максимальному піку поглинання ФС. Опромінення відбувається сканувальним лазерним променем малого поперечного перерізу зі збереженням потрібної щільності потужності, при цьому промінь переміщується виключно в межах попередньо визначеної зони із врахуванням флюоресценції пухлини та фіксованою часовою затримкою в кожній локальній точці. Це дозволило істотно зменшити вихідну потужність лазерного випромінювання, необхідну для проведення процедури та оптимізувати процес витрат ФС у ході терапії.

4. Розроблено систему флюоресцентно-коригованого лазерного опромінення поверхнево розташованих новоутворень та алгоритм проведення ФДТ і ФД із її використанням. Розроблено проект медико-технічних вимог до системи. Розроблено програмне забезпечення, за допомогою якого можна коригувати опромінення пухлини відносно наявності ФС та керувати роботою лазерного приладу й камери в режимі реального часу. Збережені фотографії, крім визначення зон накопичення ФС, можуть бути використані для порівняння розмірів пухлини через певний час після проведення терапії та аналізу динаміки її стану.

5. Експериментальна перевірка системи шляхом фотодинамічної терапії карциноми мишей показала, що за ефективністю гальмування пухлинного росту така терапія не поступалась традиційній із використанням безперервного лазерного опромінення, тоді як застосована доза опромінення була меншою понад в 60 разів, що підвищує раціональність використання лазерного випромінювання у фотодинамічній терапії. Теоретично і практично введено методику для обрахунку дози лазерного випромінювання у сканувальному режимі опромінення.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Реалізація модифікованої фотодинамічної терапії з вибіркоким лазерним скануванням пухлини залежно від наявності флюоресценції / [О. М. Чепурна, І. О. Штонь, С. В. Павлов та ін.] // Вісник Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут». Серія приладобудування. – 2015. – Вип. 50(2). – С. 146-155. – ISSN 0321-2211.
2. Підвищення ефективності фотодинамічної терапії шляхом вибіркового лазерного сканування пухлини, залежно від наявності флюоресценції / [О. М. Чепурна, І. О. Штонь, С. В. Павлов та ін.] // Фотобіологія та фотомедицина. – 2014. – № 3,4.– С. 107–111. – ISSN 2076-0612.
3. Розробка і апробація нового варіанту методу фотодинамічної терапії пухлин із застосуванням лазерного скануючого пристрою / [О. М. Чепурна, І. О. Штонь, В. С. Войцехович та ін.] // Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології. – 2014. – № 1 (27). – С. 128-131. – ISSN 1681–7893.
4. Дослідження та розробка нових методів проведення фотодинамічної терапії із використанням лазерного випромінювання / [С. В. Павлов, С. Є. Тужанський, О. М. Чепурна та ін.] // Фотобіологія та фотомедицина – 2014. – №1,2. – С. 99–104. – ISSN 2076-0612.
5. Сегментація біомедичних зображень для оцінювання структурних змін біооб'єктів під час флюоресцентного аналізу/ Я. Г. Скорюкова, С. М. Марков, О. М. Чепурна, В. В. Холін // Вісник Хмельницького національного університету. – 2016. – № 233. – С. 7-11. – ISSN 2307-5732.
6. Методи контролю динаміки вмісту фотосенсибілізатора в пухлинній тканині за допомогою спектрометричної техніки / [В. В. Холін, О. М. Чепурна, В. П. Єрмак та ін.] // Вісник Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут». Серія приладобудування. – 2013. – Вип. 45. – С. 190-197. – ISSN 0321-2211.
7. Photodynamic therapy with laser scanning mode of tumor irradiation / [O. Cherpurna, I. Shton, V. Kholin, and other] // Proc. International Society for Optics and Photonics. Optical Fibers and Their Applications. – 2015. – Vol. 9816. – P. 1–4. – ISBN 9781510600577.
8. Photodynamic therapy of tumors with controlled delivery of photosensitizer hematoporphyrin / L. Taranec, O. Cherpurna, V. Cholin., N. Gamaleia // Translational oncology: old and new paradigms: abstracts of The Second Ukrainian-Swedish Workshop, Kyiv, May 20-21, 2013. – Kyiv : Exp. Oncol, 2013. – № 35 (2). – P. 148–149.
9. Методи та лікувально-діагностична система для вибіркового флюоресцентно-коригованого опромінення пухлин / [О. М. Чепурна, І. О. Штонь, С. В. Павлов та ін.]. // Малоинвазивные оперативные вмешательства в лазерной медицине: сборник трудов научно-практической конференции–м. Черкаси, 8–9 апреля 2016 г. – Черкаси : Вертикаль, 2016 – С. 192–196.
10. Лазерное сканирование опухоли в фотодинамической терапии / В. В. Холін, В. С. Войцехович, Н. Ф. Гамалея, О. Н. Чепурна // Новые направления развития приборостроения: материалы 7-й Международной

студенческой конференции, г. Минск, 23–25 апреля 2014 г. – Минск: ХНУ им. В. Н. Каразина, 2014. – С. 248–249.

11. Проведення фотодинамічної терапії з опроміненням пухлини шляхом лазерного сканування / В. В. Холін, В. С. Войцехович, М.Ф. Гамалія, О. М. Чепурна та ін.]. // Приладобудування: стан і перспективи: збірник тез доповідей XIII Міжнародної науково-технічної конференції, м. Київ, 23–24 квітня 2014 р. – К. : НТУУ «КПІ», 2014. – С.169–171.

12. Перспективные аппаратурно-технологические подходы к повышению эффективности фотодинамической терапии опухолей / [О. Н. Чепурна, И. О. Штонь, В. В.Холін и др.] // Малоинвазивные оперативные вмешательства в лазерной медицине: материалы научно-практической конференции, г. Черкаси, 8–9 апреля 2016 г. – Черкаси : Вертикаль, издатель С. Г. Кандыч, 2016. – С. 214–216.

13. Апробація на експериментальній пухлинній моделі скануючого лазерного приладу для фотодинамічної терапії / [О. М. Чепурна, І. О. Штонь, В. С. Войцехович та ін.] // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXXI Международной научно-практической конференции, г. Харьков, 28–31 мая 2014 г. – Харків : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2014. – С. 95 - 97.

14. Пристрій для проведення фотодинамічної терапії шляхом лазерного сканування / [О. М. Чепурна, В. С. Войцехович, М. Ф. Гамалія, В. В. Холін] // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXXI Международной научно-практической конференции, г. Харьков, 28–31 мая 2014 г. – Харьков : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2014.– С. 160-161.

15. Аналіз принципової можливості використання волоконно-оптичних спектрометрів для діагностичних цілей у фотодинамічній терапії / [В. М. Биченко, Ю. А. Буткевич, В. С. Войцехович, О. М. Чепурна та ін.] // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXXI Международной научно-практической конференции, г. Ялта, 3–6 октября 2012 г. – Харьков : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2012. – С. 156–158.

16. Індикатор потужності лазерного випромінювання / [В. М. Биченко, Л. В. Грищенко, О. М. Чепурна та ін.] // Лазерная хирургия: материалы научно-практической конференции, г. Черкаси, 1–2 марта 2012 г. – Черкасы : Вертикаль, издатель С.Г.Кандыч, 2012. – С. 250–253.

17. Фотометричний моніторинг динаміки вмісту фотосенсибілізатора в пухлинній тканині / [П. В. Єрмак, О. М Чепурна, Т. С.Завадська та ін.] // Экспериментальные и клинические аспекты фотодинамической терапии : материалы научно-практического семинара с международным участием, г. Черкасы, 15–16 марта 2013 г. – Черкасы : Вертикаль, издатель С. Г. Кандыч, 2013. – С. 95–97.

18. Спостереження рівня флюоресценції фотосенсибілізатора в пухлині із використанням спектрометричної техніки / [П. В. Єрмак , Т. С.Завадська, О. М. Чепурна та ін.]. // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXXI Международной научно-практической конференции, г. Харьков, 22–24 мая 2013 р. – Харьков : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2013.– С. 156–158.

19. Розгалужувач для фотодинамічної терапії на основі полімерних оптичних волокон / О. М. Чепурна, В. В. Холін, А. П. Привалов, Г. О. Ключев // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XXXXI Международной научно-практической конференции, г. Ялта, 2–5 октября, 2013 р. – Харьков : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2013. – С. 130–133.

20. Єгоров Р. В. Можливість використання світловода із оргскла для опромінення паталогічної зони при фотодинамічній терапії / Р. В. Єгоров, О. М. Чепурна, М. О. Денисов // Внедрение современных инновационных технологий при малоинвазивных лазерных вмешательствах : клинические, экономические и технические аспекты: материалы научно-практической конференции, 28–29 ноября 2014 г. – Черкассы : Вертикаль, издатель С. Г. Кандыч, 2014. – С. 152–155.

21. Прилад для контролю потужності лазерного випромінювання / [О. М. Чепурна, Г. В. Канашевич, В. В. Холін та ін.] // Приладобудування: стан та перспективи : збірник тез доповідей XI Міжнародної науково-технічної конференції, м. Київ, 24–25 квітня 2012 р. – К. : ПБФ, НТУУ «КПІ», 2012. – С. 84–85.

22. Можливості моніторингу стану фотосенсибілізатора за допомогою спектрометричної техніки / О. М. Чепурна, В. С. Войцехович, С. В. Павлов, В. В. Холін // Оптоелектронні інформаційні технології «Фотоніка – ОДС 2015» : збірник тез доповідей VII Міжнародної науково-технічної конференції, м. Вінниця, 21–23 квітня 2015 р. – Вінниця : ВНТУ, 2015. – С. 75–76.

23. Визначення динаміки накопичення фотосенсибілізатора в пухлині методом волоконно-оптичної спектроскопії / [О. М. Чепурна, І. О. Штонь, В. С. Войцехович та ін.] // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XLIII Международной научно-практической конференции, г. Харьков, 27–30 мая 2015 г. – Харьков : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2015 – С. 156–158.

24. Можливості моніторингу оксигенації пухлинної тканини методом спектроскопії зворотнього дифузного відбиття світла/ [О. М. Чепурна, І. О. Штонь, В. С. Войцехович та ін.] // Применение лазеров в медицине и биологии: материалы XLIII Международной научно-практической конференции, г. Харьков, 27-30 мая, 2015 г. – Харьков : ХНУ им. В.Н. Каразина, 2015. – С. 153–155.

25. Патент на корисну модель 89226 Україна, МПК А61N 5/06(2006.01). Спосіб опромінення пухлини методом лазерного сканування в фотодинамічній терапії / Холін Володимир Вікторович; Попов В'ячеслав Дмитрович; Чепурна Оксана Миколаївна та ін. – № U 2013 13795, заявл. 27.11.13, опубл. 10.04.14, бюл. № 7. – 4 с.

АНОТАЦІЯ

Чепурна О. М. Метод та система для флюоресцентно-коригованого лазерного опромінення поверхнево розташованих новоутворень. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи. – Вінницький національний технічний університет, Вінниця, 2016.

Дисертація присвячена удосконаленню методу ФДТ з використанням розробленої лазерної системи, яка дозволяє ефективніше використовувати ФС, зменшити загальну потужність та дозу опромінення зі збереженням необхідної щільності потужності. Метод полягає в опроміненні поверхневих новоутворень лазерним пучком малої потужності і малого поперечного перерізу, що переміщається по вибраній області з деякою затримкою в кожній точці. Сканування відбувається тільки в зонах, де виявлена флюоресценція. Лазерний промінь переходить до наступної точки з невеликим перекриттям, що запобігає появі неопромінених зон. За час між повторним скануванням концентрація ФС в зоні опромінення має відновитися за рахунок циркуляції крові і дифузії з сусідніх тканин.

Для реєстрації флюоресценції використовується камера на базі ПЗЗ-матриці, яка інсталується на персональний комп'ютер і працює в операційному середовищі Windows. Програмне забезпечення системи реалізується у вигляді розробленого програмного пакета «ControLS». Дана діагностична система дозволяє врахувати коливання концентрації ФС в пухлині, залежно від наявності флюоресценції в конкретний момент часу.

Ключові слова: лазерне випромінювання, флюоресцентна діагностика, фотодинамічна терапія, вибіркоче опромінення поверхнево розташованих новоутворень, сканування, обробка флюоресцентного зображення.

АННОТАЦИЯ

Чепурна О.Н. Метод и система для флюоресцентно-корригированного лазерного облучения поверхностно расположенных новообразований. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 – биологические и медицинские приборы и системы. – Винницкий национальный технический университет, – Винница, 2016.

Диссертация посвящена актуальной задаче – совершенствованию метода и средств для лазерного облучения поверхностно расположенных новообразований с возможностью уменьшения общей потужности прибора и сохранением нужной плотности мощности за счет предварительного определения точек облучения.

В работе показан новый метод фотодинамической терапии с выборочным сканированием в зоне флюоресценции опухоли. Предложенный метод заключается в определении границ флюоресценции с последующим «точечным» облучением лазерным лучом малого поперечного сечения с фиксированной временной задержкой в каждой локальной области, при этом терапия проводится только в той зоне, в которой имеется флюоресценция. Для

реализации данного метода была разработана новая лечебно-диагностическая установка на основе сканирующего лазера. Для регистрации флюоресценции ФС опухоли использовалась цветная видеокамера SD на базе ПЗС-матрицы, подключенная к ПК на основе Windows. Программное обеспечение лечебно-диагностического комплекса реализовано в виде авторского программного пакета «ControLS». Данная диагностическая система может позволить более эффективно использовать лазерное излучение и учитывать колебания концентрации ФС в опухоли в зависимости от наличия флюоресценции в конкретный момент времени. Одновременно в предлагаемом методе реализуются шаги, направленные на недопущение «холостого фотооблучения» опухоли при недостаточном содержании в ней фотосенсибилизатора.

Оптимизирован режим низкодозового сканирующего облучения опухоли созданной терапевтико-диагностической установкой с тем, чтобы его противоопухолевая эффективность не уступала неселективному и более болезненному непрерывному лазерному облучению в стандартном высокодозовом режиме. Сканирующий режим, благодаря кратковременному повторяющемуся воздействию на каждый участок опухоли, вероятно, не будет приводить к термическому повреждению ткани и интенсивному выгоранию фотосенсибилизатора и, следовательно, будет более эффективным и менее болезненным. Проведены исследования, которые показали, что, благодаря динамическому мониторингу наличия фотосенсибилизатора в ткани и системе облучения, минимизирующей необратимое фотоповреждение красителя, сканирующий режим при использовании на порядок меньших доз не уступает по эффективности непрерывному лазерному облучению.

Ключевые слова: лазерное излучение, флюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, выборочное облучения новообразований, сканирование, обработка флюоресцентного изображения.

ABSTRACT

Chepurna O. M. Method and system for selective superficial tumors irradiation depending on the availability of fluorescence. – The manuscript.

The thesis for a scientific degree of the candidate of technical sciences in specialty 05.11.17 – biological and medical devices and systems. – Vinnytsia National Technical University, – Vinnytsia, 2016.

The thesis is devoted to the modification of PDT procedure by using a laser scanning device that enables to better maintain the necessary parameters of the PS in irradiated tissues simultaneously allowing to reduce the light dose required for tumor treatment.

The method consists in tumor irradiation with a beam of low power and small cross section, which moves through the selected area with a certain delay at each point. The scanning is performed only in the tumor zones with detected fluorescence. Laser beam moves to the next point with a small overlap that prevents appearing of non-irradiated zones. The scanning time is chosen in such a way that a new cycle begins when the concentration of molecular oxygen and PS in irradiated zone are recovered due to blood circulation and diffusion from adjacent tissue.

To register tumor fluorescence we use CCD-camera, connected to a PC on Windows 7. We have developed a program «ControlS» for our complex of diagnostic and treatment. This system can permit consider fluctuations in the concentration of photosensitizer in the tumor, depending on the availability of fluorescence in the tumor tissue.

Keywords: laser irradiation, fluorescence diagnostics, photodynamic therapy, photosensitizer, scanning, selective irradiation superficial tumors, processing fluorescent images.

Підписано до друку 01.11.2016 р.
Формат 21x29.7 1/4. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman.
Друк різнографічний.
Наклад 100 прим. Зам. № 2016–233.

Віддруковано в комп'ютерному інформаційно–видавничому центрі
Вінницького національного технічного університету.
м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 95. Тел.: 59–81–59