

На правах рукописи

Шуплецов Валерий Витальевич

**КОМПАКТНАЯ МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНАЯ
СИСТЕМА ВИЗУАЛИЗАЦИИ
МАЛИГНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ТКАНЕЙ**

Направление 12.04.01 «Приборостроение»

АВТОРЕФЕРАТ

магистерской выпускной квалификационной работы

Орёл, 2021 г.

Работа выполнена на кафедре «Приборостроение, метрология и сертификация» Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»

Научный руководитель: кандидат технических наук,
доцент,
н.с. научно-технологического центра
биомедицинской фотоники
Дрёмин Виктор Владимирович

Официальный рецензент: кандидат технических наук,
доцент,
инженерно-исследовательский факультет,
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
национальный исследовательский
университет информационных технологий,
механики и оптики» (г. Санкт-Петербург),
Маргарянц Никита Борисович

Защита состоится 30 июня 2021 г. в 10 часов на заседании Государственной аттестационной комиссии по адресу: 302020, РФ, г. Орёл, Наугорское шоссе, 29.

С диссертацией можно ознакомиться на кафедре ПМиС ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Цель и задачи исследований. Целью настоящей работы является повышение объективности и достоверности диагностики малигнизированной биологической ткани и границ метастазирования опухоли за счет разработки системы мультиспектральной визуализации.

Задачи исследования:

- 1) выполнить обзор результатов научных исследований по проблеме качества диагностики опухолевой трансформации биоткани и обзор патентных исследований по разработке систем, объединяющих методы гиперспектральной и флуоресцентной визуализации;
- 2) разработать структурную и принципиальную схемы устройства мультиспектральной визуализации;
- 3) разработать конструкцию печатных плат, рассчитать их технические параметры;
- 4) разработать корпус для устройства мультиспектральной визуализации;
- 5) разработать оптический канал устройства мультиспектральной визуализации;
- 6) разработать программу испытаний устройства мультиспектральной визуализации;
- 7) составить методику калибровки устройства мультиспектральной визуализации;
- 8) дать описание технологического процесса изготовления печатных плат и печатных блоков устройства мультиспектральной визуализации;
- 9) провести научно-исследовательскую работу по реализации экспериментальной системы мультиспектральной визуализации, разработать технологии

изготовления оптических фантомов биоткани, провести предварительные экспериментальные исследований;

Объектом исследования являются малигнизированные ткани органов брюшной полости человека.

Предметом исследования является метод мультиспектральной визуализации биологических тканей, который в свою очередь включает в себя методы гиперспектральной и флуоресцентной визуализации.

Методы исследования. При выполнении исследований применялись методы математической статистики, основы математического анализа и обработки сигнала, теория алгоритмов.

Математическое моделирование и обработка экспериментальных данных проводились по унифицированным, усовершенствованным и оригинальным алгоритмам в электронных таблицах Microsoft Excel, MathCAD, Python.

Научная новизна заключается в том, что при решении поставленных задач исследования предложены:

1) аналитический обзор научных исследований и патентных работ по разработке и применению технологии мультиспектральной визуализации;

2) разработка технологий изготовления оптических фантомов биоткани для калибровки и верификации систем мультиспектральной визуализации;

3) результаты экспериментальных исследований с использованием экспериментальной системы мультиспектральной визуализации и алгоритмы математического анализа полученных экспериментальных зависимостей.

Практическая значимость:

- 1) разработан комплект конструкторской и технологической документации устройства мультиспектральной визуализации;
- 2) предложена программа механических и климатических испытаний устройства, и методика калибровки канала лазерного излучения устройства мультиспектральной визуализации;
- 3) разработан опытный образец системы мультиспектральной визуализации и технологии изготовления оптических фантомов биоткани, сформированы алгоритмы математического анализа полученных зависимостей.

Личный вклад автора заключается в проведении обзора текущего состояния вопросов диагностики малигнизированной ткани, выполненной с помощью систем мультиспектральной визуализации, планировании и проведении экспериментальных исследований, анализе полученных данных и оформлении результатов, формулировке требований к разрабатываемому устройству, разработке устройства мультиспектральной визуализации.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) метод и устройство мультиспектральной визуализации для диагностики малигнизированной биологической ткани;
- 2) опытный образец системы мультиспектральной визуализации, технологии изготовления оптических фантомов и алгоритмы математической обработки получаемых данных;
- 3) комплекты конструкторской и технологической документации на устройство мультиспектральной визуализации;

5) программа испытаний устройства, включающая методики механических, климатических испытаний, испытаний на безопасность, надёжность и электромагнитную совместимость;

б) методика калибровки канала лазерного излучения устройства мультиспектральной визуализации на надёжность;

Апробация результатов. Основные результаты работы доложены и обсуждены на научно-технических и научно-практических конференциях. В число конференций входят:

1) 22-я ежегодная конференция «Saratov Fall Meeting 2018 VI симпозиум по оптике и биофотонике» (Россия, г. Саратов, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», 24-29 сентября 2018 г.);

2) 23-я ежегодная конференция «Saratov Fall Meeting 2019 VII симпозиум по оптике и биофотонике» (Россия, г. Саратов, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», 24-29 сентября 2019 г.);

3) I Международная научно-практическая конференция имени Е.В. Шмидта (г. Карачев, 12 апреля 2021 г.);

4) 52-я студенческая научно-техническая конференция «Неделя науки-2020» (Россия, г. Орёл, ОГУ им. И.С. Тургенева, 18 апреля 2020 г.);

5) 53-я студенческая научно-техническая конференция «Неделя науки-2021» (Россия, г. Орёл, ОГУ им. И.С. Тургенева, 22 апреля 2021 г.).

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, входящих в базы данных Web Of Science и Scopus, в изданиях, рекомендованных ВАК

Структура и объем выпускной квалификационной работы

Выпускная квалификационная работа изложена на 250 страницах основного текста, содержит 73 рисунка, 32 таблиц, 45 формул. Она состоит из введения, трёх разделов, заключения, списка использованных источников, включающего 61 наименований, приложений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложена актуальность темы исследования, сформулированы теоретические предпосылки и описан объект исследования.

В первой главе приведено обоснование выбора объекта исследования, рассмотрена его общая биологическая теория, сформированы критерии опухолевой трансформации (интенсивность флуоресценции NADH, FAD и протопорфирин XI) и влияющие на получаемый оптический сигнал параметры (кровенаполнение). Приведено обоснование выбора предмета исследования, рассмотрены общие физические принципы изучаемых методов диффузного отражения (в качестве гиперспектрального подхода) и флуоресценции.

В анализе задания сформированы необходимые требования, численные показатели характеристик, предъявляемые к разрабатываемому, в настоящей магистерской, устройству.

Проанализировано состояние рынка по реализации гиперспектрального флуоресцентного метода, приведены характеристики наиболее близких, технически готовых и серийно выпускаемых, устройств.

Проведен обширный обзор научной литературы разного рода, включающий как научно-исследовательские работы и статьи, так и зарегистрированные патенты по решению рассматриваемого вопроса. В силу обширности и актуальности рассматриваемой темы, из большого числа работ в соответствующих разделах рассмотрены по 5 наиболее близких научно-исследовательских трудов.

Разработан опытный образец системы мультиспектральной визуализации, представленный на рисунке 1.

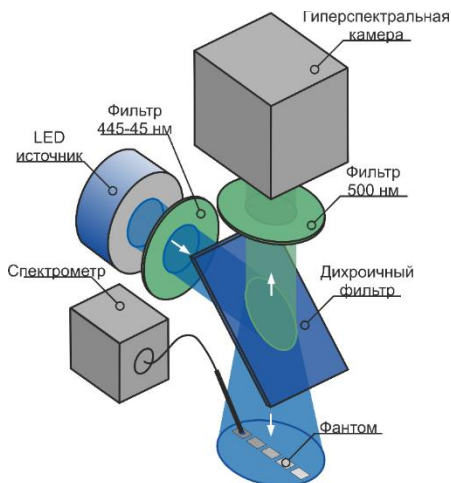


Рисунок 1 – Внешний вид установки

В данной установке излучение светодиодного источника с длиной волны излучения 450 нм M450LP1 (Thorlabs, США) проходит через полосовой фильтр MF445-

45 (Thorlabs, США). Выделенная полоса излучения попадает на дихроичный фильтр MD416 (Thorlabs, США) и направляется на объект исследования, возбуждая флуоресценцию определенных флуорофоров. Обратное отражённое излучение источника удаляется из светового потока дихроичным фильтром и светофильтром с длиной волны отсечения 500 нм FELH0500 (Thorlabs, США).

Разработаны несколько вариантов технологий изготовления оптических фантомов, позволяющие моделировать различные флуоресцентные агенты кожи.

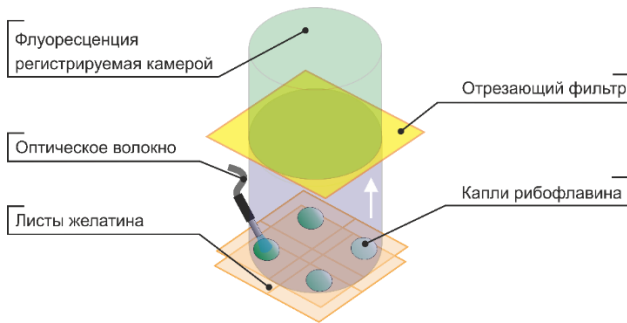


Рисунок 2 - Оптический фантом с листами желатина и каплями рибофлавина

На рисунке 2 представлен вариант оптического фантома из нескольких листов желатина пищевого (для моделирования флуоресценции коллагена кожи) с добавлением 1% (26,57 мкМ/г) рибофлавина для моделирования спектра флуоресценции ФАД.

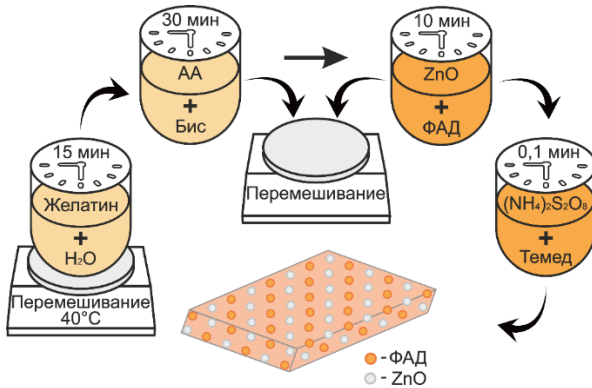


Рисунок 3 - Схематическое представление последовательности основных этапов изготовления оптического фантома кожи человека на основе коллагена, ПАА геля, оксида цинка и водного раствора ФАД

На рисунке 3 представлена технология изготовления однородного эластичного фантома с добавлением ФАД для моделирования флуоресцентных свойств и оксида цинка для воспроизведения рассеивающих свойств биоткани.

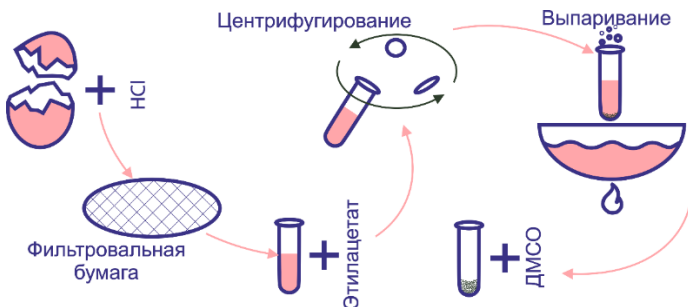


Рисунок 4 - Схематическое представление последовательности основных этапов выделения протопорфирина IX

На рисунке 4 представлена разработанная методика моделирования флуоресцентных свойств протопорфирина, имеющего свойства накапливаться в опухоли, основанная на его выделении из измельченной темной яичной скорлупы

Были проведены предварительные экспериментальные исследования на модельных животных с перевитой опухолью в области печени, с использованием экспериментальной установки, представленной на рисунке 1.

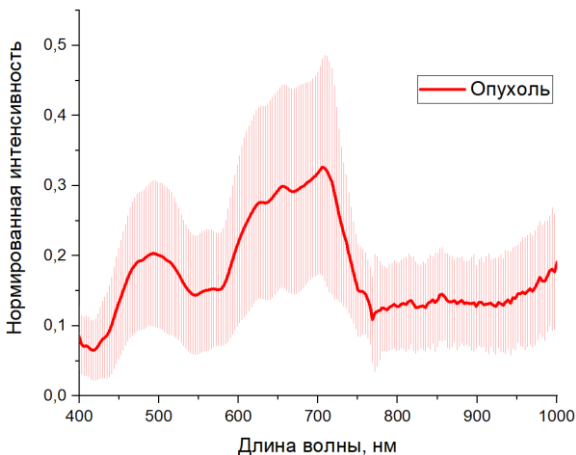


Рисунок 5 - Усредненные спектры диффузного отражения для очага опухоли

На рисунке 5 приведены спектры диффузного отражения (СДО) для очага опухоли. Оценка мест локализации опухоли для каждой мыши проходила визуально, по площади которых затем происходило пространственно-временное усреднение, для получения представленных СДО.

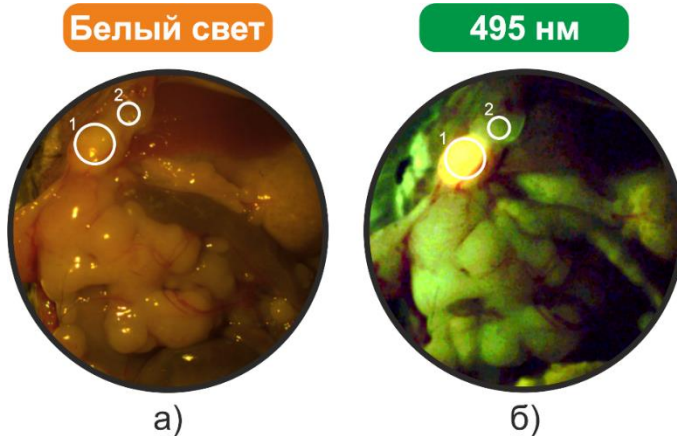


Рисунок 6 - Изображения печени мыши №1: а) в белом свете, б) флуоресцентное изображения с использованием светофильтра на 495 нм

Также, в ходе исследований были получены флуоресцентные изображения органов лабораторных животных с экспериментальной установкой, представленной на рисунке 1. На рисунке 6 области, выделенные кругом с цифрой 1, соответствуют локализации опухолевого очага; области, выделенные кругом с цифрой 2, соответствуют окружающим тканям.

Выводы, по проведенной работе, подтверждают возможность использования, рассматриваемого в данной магистерской, метода гиперспектральной флуоресцентной визуализации для определения опухолевой ткани.

Во второй главе проведен обзор аналогов устройств мультиспектральной визуализации, а также сформированы их сравнительные технические характеристики. Разработано техническое задание, включающее технические требования, предъявляемые к устройству, технико-экономические требования, требования к видам

обеспечения, требования к сырью, материалам и КИМП, требования к консервации, упаковке и маркировке, специальные требования, а также требования к разрабатываемой документации. Разработаны структурная схема (представлена на рисунке 7) и электрическая принципиальная схема, а также математическое описание устройства.

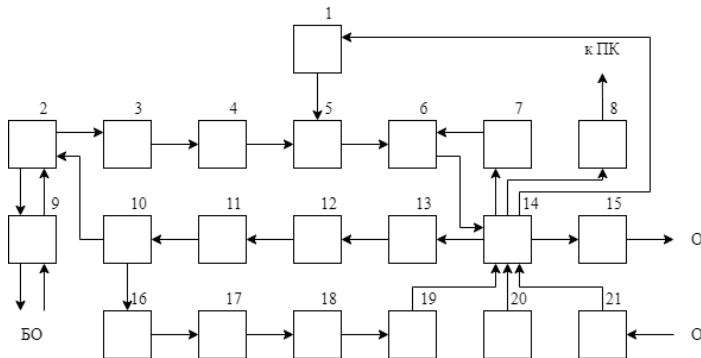


Рисунок 7 - Структурная схема устройства

На рисунке 2.1 обозначены: 1) блок управления интерферометром; 2) дихроичное зеркало; 3) фильтры высоких/низких частот; 4) оптическая система линз; 5) интерферометр; 6) матрица; 7) контроллер матрицы; 8) USB; 9) объектив; 10) источник излучения; 11) драйвер излучателя; 12) потенциометр; 13) ЦАП; 14) МК; 15) блок индикации; 16) фотодиод; 17) ПТН; 18) усилитель; 19) АЦП; 20) источник питания; 21) блок управления; БО - биологический объект; О - оператор; к ПК - к персональному компьютеру

Проведен расчет точности разрабатываемого устройства и нормирование суммарной погрешности, по итогу которого предел приведенной погрешности составляет не более 2,5%. Математическое описание и расчет точности приведены для канала расчета оптической

мощности. Разработан алгоритм работы планируемого программного обеспечения, а также проведено обоснование выбора микроконтроллера. Представлен расчет электрической мощности проектируемого устройства, а также приведено обоснование выбора коэффициентов нагрузки элементов. Рассчитаны показатели средней наработки на отказ, составляющий 8790 часов, вероятность безотказной работы, составляющая 97% за 500 ч, а также показатели неопределенности устройства, составляющие 2,675%. Представлены расчет конструктивных параметров элементов печатной платы, и разработка трассировки печатных плат. Проведен обзорный анализ готовых технических решений корпусов для электронных блок, разработан компактный оригинальный корпус устройства с размерами 123X80 мм. Приведена разработка оптической схемы проектируемого устройства и описание используемого интерферометра. Сформированы и разработаны программы испытаний и калибровки устройства.

В третьей главе проведен анализ конструкции и оценка технологичности разрабатываемого устройства, значения которой составляют 0,7. Разработан технологический процесс изготовления печатных плат, проведен анализ исходных данных, а также выбор метода изготовления печатных плат и приведено его описание. Сформированы критерии модернизации технологического процесса изготовления двусторонней печатной платы. Разработан технологический процесс изготовления печатных блоков, проведен анализ исходных данных, сформированы технологические процессы сборки печатного блока, и разработан схема сборочного состава

устройства. Проведен обзор оборудования для производства ИЭТ.

В заключении описаны основные результаты и оценка соответствия работы положениям, вынесенным на защиту.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1) выполнен обзор результатов научных исследований по проблеме качества диагностики опухолевой трансформации биоткани и обзор патентных исследований по разработке систем, объединяющих методы гиперспектральной и флуоресцентной визуализации;

2) разработаны структурная и принципиальная схемы устройства мультиспектральной визуализации;

3) разработана конструкция печатных плат, рассчитаны их технические параметры;

4) разработан корпус для устройства мультиспектральной визуализации;

5) разработан оптический канал устройства мультиспектральной визуализации;

6) разработана программа испытаний устройства мультиспектральной визуализации;

7) составлена методика калибровки устройства мультиспектральной визуализации;

8) описан технологический процесс изготовления печатных плат и печатных блоков устройства мультиспектральной визуализации;

9) проведение научно-исследовательской работы по реализации экспериментальной системы мультиспектральной визуализации, разработке технологий изготовления оптических фантомов биоткани, проведение предварительных экспериментальных исследований;

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

- 1) Шуплецов В.В., Жеребцов Е.А., Дрёмин В.В., Попов А.П., Быков А.В., Потапова Е.В., Дунаев А.В., Меглинский И.В. Использование модельных образцов кожи человека на основе полиакриламида в задачах гиперспектральной флуоресцентной визуализации и спектроскопии // Квант. Электроника, 2021, 51 (2), С. 118-123
- 2) Shupletsov V., Zherebtsov E., Dremin V., Popov A., Bykov A., Potapova E., Dunaev A., Meglinski I. Polyacrylamide-based phantoms of human skin for hyperspectral fluorescence imaging and spectroscopy // Quantum Electronics, 2021, 51 (2), С. 118-123
- 3) Shupletsov V., Kandurova K., Dremin V., Potapova E., Aranykin M, Legchenko U., Dunaev A. Fluorescence Imaging System for Biological Tissues Diagnosis: Phantom and Animal Studies, Journal of Biomedical Photonics & Engineering, 2020, 6(1)
- 4) Шуплецов В.В., Жеребцов Е.А., Дрёмин В.В., Попов А.П., Быков А.В., Потапова Е.В., Дунаев А.В., Меглинский И.В. Оптические фантомы для количественной гиперспектральной флуоресцентной визуализации содержания ФАД в коже человека // 14-я Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ’2020» – Владимир-Суздаль, Россия, Доклады, Книга 2, С.133-136
- 5) Shupletsov V., Kandurova K., Stavtsev D., Stolbov A., Potapova E., Dremin D., Vinokurov A., Podmasteryev K., Dunaev A., Tissue mimicking phantoms for fluorescence imaging, Proc. SPIE 11457, 1145708
- 6) Dremin V., Potapova E., Mamoshin A., Dunaev A., Rafailov E. Monitoring oxidative metabolism while

modeling pancreatic ischemia in mice using a multimodal spectroscopy technique // Laser Physics Letters, 2020, № 11 (17), 115605

7) Кандурова К.Ю., Потапова Е.В., Шуплецов В.В., Серёгина Е.С., Дрёмин В.В., Жеребцов Е.А., Алексеев А.Г., Мамошин А.В., Дунаев А.В. Исследование перевитой гепатоцеллюлярной карциномы мышей методами флуоресцентной и диффузно-отражательной спектроскопии // 14-я Международная научная конференция «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2020» – Владимир-Суздаль, Россия, Доклады, Книга 1, С.77-81

8) Кандурова К.Ю., Шуплецов В.В., Потапова Е.В., Дрёмин В.В. Применение флуоресцентно-отражательной спектроскопии для задач диагностики злокачественных новообразований печени // Современные технологии в задачах управления, автоматки и обработки информации: сб. тр. XXIX Междунар. науч.-техн. конф., 14–20 сентября 2020 г. – СПб.: ГУАП, 2020. – с. 186–187

9) Столбов А.Н., Кандурова К.Ю., Шуплецов В.В., Дремин В.В. Флуоресцентная визуализация в обнаружении гепатоцеллюлярной карциномы с использованием мышинной модели // Сборник научных трудов I международной научно-практической конференции. – Карачев, Карачевский филиал ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева», 3 марта 2020 г. – С. 40-41