

ПРИЛАДИ І СИСТЕМИ БІОМЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

УДК 612.014.422

БІОІМПЕДАНСНИЙ АНАЛІЗ В ДІАГНОСТИЦІ СТАНУ ШКІРИ*Мартиненко В. І., Терещенко М. Ф.**Національний технічний університет України**«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна**E-mail: vladyslav.martynenko@yahoo.com, agfarkpi@i.ua*

Кількість звернень до лікарів з дерматологічними захворюваннями щороку стрімко зростає і щороку чисельність випадків саме зі злоякісними новоутвореннями шкіри збільшується. У медичній практиці, діагностика будь-яких шкірних захворювань відбувається в декілька етапів: збір анамнезу, візуальний огляд з перкусією та пальпацією, направлення в лабораторію, у разі необхідності, на додаткове обстеження. Останній етап є найбільш затратним через тривалість проведення гістологічних аналізів, а з злоякісними новоутвореннями - це є досить критичним фактором. До того ж, без висновка лабораторії та результатів аналізів надати рекомендації щодо профільного лікування майже неможливо, оскільки лікарю слід діяти навмання. Окрім того, на сьогодні дерматологи зазвичай користуються лише дерматоскопами, оскільки іншого інструменту практичною медициною не передбачено. З огляду на це виникає потреба в діагностичному інструментарії, який дозволить дерматологам швидко диференціювати патологічні стани та захворювання шкіри.

Задачею роботи є пошук істотних відмінностей в значеннях ємності та імпедансу здорових тканин і тканин, що мають онкологічні утворення різного ступеня тяжкості, ураження та дислокації. Знайдені відмінності можуть бути використані для прогнозування та діагностики стану злоякісних новоутворень верхніх шарів шкіри. За результатами експериментальних досліджень запропоновано до використання розроблений імпедансний аналізатор стану біологічної тканини, структурна схема та принцип роботи якого наведені в роботі.

Результати даного дослідження можуть слугувати ключовим фактором і відправною точкою в майбутньому розширенні інструментарію дерматологічних кабінетів, з метою підвищення ефективності швидкої діагностики та ідентифікації дерматологічних захворювань, не очікуючи результатів гістологічних досліджень.

Ключові слова: імпедансний аналіз біологічних тканин; діагностика тканин; імпедансний аналізатор; діагностика раку шкіри.

Вступ. Постановка проблеми

Здатність біологічної тканини чинити опір протіканню електричного струму вважається пасивною електричною властивістю, що використовується при діагностиці в біоімпедансометрії. Біоімпедансний аналіз сьогодні застосовується у досить спеціалізованих напрямках – це контроль рідини та визначення «сухої маси» у пацієнтів, що проходять процедури гемодіалізу [1], або в фітнес-індустрії, для контролю ваги, значень енергетичних затрат під час фізичних навантажень тощо.

З огляду на те, що під біоімпедансом прийнято розуміти реакцію біологічної тканини на електричне збудження, яке безпосередньо залежить від параметрів електропровідності самої тканини та величини накопиченого заряду на ній, можна припустити, що сфери застосування імпедансометричного аналізу в медицині є досить широкими. Наприклад, найбільш раціональним може бути використання даного методу в практичній дерматоло-

гії, в якості додаткового діагностичного інструменту.

Нажаль, сьогодні інструментарій дерматолога представлений, зазвичай, одним приладом – дерматоскопом, який дозволяє провести лише візуальний огляд поверхневих шарів шкіри. Такої діагностики часом буває недостатньо, оскільки вогнища деяких шкірних захворювань можуть дислокуватися на деякій глибині. Лікар, уразі виникнення якихось сумнівів або наявності особливих симптомів у пацієнта, направляє його на лабораторне обстеження. Проте на практиці ідентифікація дерматологічних захворювань на ранніх стадіях, особливо онкологічних, може бути ускладненою, оскільки ніяких візуальних порушень на верхніх шарах шкіри не було помічено. У контексті онкології шкіри діагностування на ранніх стадіях є ключовим фактором у ефективності подальшого лікування. До того ж сьогодні існує незначна кількість патентів та корисних моделей, що пропонують використовувати для діагностики стадій онко-

логій саме імпедансометричний метод [2, 3]. Дані пристрої направлені здебільшого в хірургічну сферу для визначення зон та меж уражених онкологією тканин саме під час операційних втручань. Головним недоліком цих пристроїв можна назвати обрану розробниками схему вимірювання імпедансу. Оскільки її не можна назвати універсальною, а це означає, що даний клас приладів має спеціалізоване використання і при збільшенні розмірів діагностичних зон результат вимірювання суттєво спотворюється. Окрім цього, вимірювання за допомогою одного електроду при великих площах не є інформативним, а за умови таких великих частот струму (від 1 МГц) може нанести значну шкоду біологічній тканині [4].

Отже, метою роботи є визначення раціональності застосування біоімпедансного аналізу в якості інструменту для експрес діагностики меланоми, та представлення відповідного діагностичного пристрою – імпедансного аналізатору (ІА) стану шкіри. Такий ІА має повністю безпечний для здоров'я тканин частотний діапазон (від 10 кГц до 800 кГц) та може у разі збільшення площі поверхні дослідження (до 0.6 м²) або необхідності підвищення точності, проводити вимірювання, застосовуючи систему електродів аж до 4-х електродів. Така модифікація в розробленому ІА дозволить проводити дослідження у найбільш інформативному діапазоні для точної ідентифікації захворювання та відповідно до електродних конфігурацій межі ізоляції струму будуть перебувати в чітких заданих лікарем зонах.

Електрофізичні особливості імпедансного аналізу біологічних тканин

Будь-які відхилення від нормального функціонування організму в цілому або зміни стану біологічної тканини супроводжуються структурними та електричними змінами, які можливо зареєструвати за допомогою діагностичних пристроїв [5]. Значення електропровідності та імпедансу змінюються залежно від проходження струму через різні структури, наприклад, клітини, шари шкіри, м'язи тощо. Найбільших змін значення струму зазнає при пересіканні рогового шару тканини та при протіканні через мембрани клітин (рис. 1, А) [6].

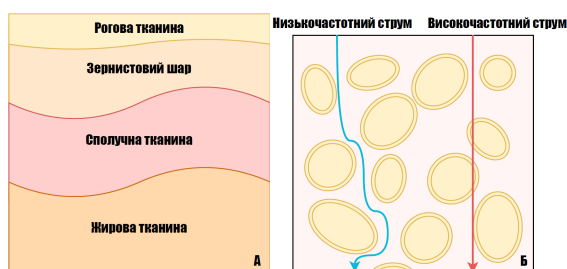


Рис. 1. Шари шкіри (А) та напрямки протікання струму (Б), що проходить через біологічний об'єкт

Струм різної частоти поводить себе по-різному: височастотний струм протікає через внутрішні структури клітин найкоротшим геометричним шляхом, а низькочастотний і струм частотою до 500 кГц, у свою чергу, намагається оминати ядра та органели, тим самим рухаючись по цитоплазмі – найменшому супротиву (рис 1.Б) [7].

Оскільки біоімпедансний метод є неінвазивним і оперативним (швидким) методом оцінки стану досліджуваного об'єкту, то є можливість стежити за змінами та подразненням шкіри, алергічними реакціями, метаболічними процесами. З теоретичної точки зору існує також можливість використання даного методу для діагностики меланоми та інших злоякісних захворювань, що дислокуються у верхніх шарах шкіри [8, 9].

Діагностика меланоми за допомогою значень біоімпедансу

Меланома називають злоякісне новоутворення, що утворюється за рахунок трансформації пігментних клітин шкіри. Вважається, що меланома відрізняється від інших шкірних патологій дуже швидким поширенням та частим метастазуванням у найближчі лімфатичні вузли [10]. Розрізняють п'ять стадій меланоми, відповідно до глибини поширення злоякісних утворень (рис. 2) [11].

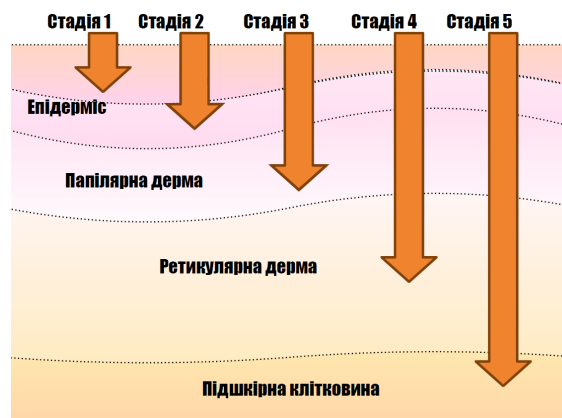


Рис. 2. Стадії розвитку та глибина розповсюдження меланоми

Остаточний діагноз та стадія розвитку меланоми встановлюється зазвичай після гістологічних або томографічних досліджень. У процесі подальшого експерименту досліджуються декілька стадій злоякісних захворювань та аналізуються коливання значень імпедансу злоякісної тканини у різних частотних діапазонах. Параметри значень спектрального аналізу імпедансу для різних стадій злоякісного утворення, отриманих в експерименті, представлено у табл. 1.

Аналізуючи дані таблиці, бачимо, що при середніх стадіях розвитку меланоми розкид значень імпедансу для всіх частот знаходиться у діапазоні значень від 2,77 Ом до 3,86 Ом, який зі збільшенням частоти пропорційно зменшується. Аналогіч-

ним чином виміряні імпедансні показники для початкової та вкрай важкої стадій меланоми значення імпедансу змінюються у діапазонах (2,49 – 3,39) Ом та (3,1 – 4,09) Ом відповідно.

Для отримання якісної та достовірної картини біоімпедансного аналізу та подальшого спрощення математичної моделі взаємодії струму з біологічною тканиною, знехтуємо внутрішньоклітинним опором біологічної тканини [12]. Припускаючи це, ми в кінцевому підсумку спрощуємо математичну модель взаємодії. Значення внутрішньоклітинного

опору внутрішніх частин тканини не враховуються. Таке припущення є слушним при дослідженні коливань значень ємності мембран та їх активного опору.

Згідно з отриманими нами результатами встановлено, що значення імпедансу злоякісних тканин коливається залежно від фізіологічних станів, природи новоутворень та їх остаточної дислокації. Значення імпедансу суттєво відрізняється для здорових і хворих тканин (табл. 2).

Таблиця 1. Значення частоти діагностуючого сигналу та імпедансу для тканин з різними стадіями меланоми

Частота стимулюючого сигналу, кГц	Значення імпедансу злоякісної тканини, Ом		
	I стадії	III стадії	IV – V стадій
10	3,39	3,86	4,09
15	3,19	3,62	3,99
35	2,96	3,41	3,61
90	2,7	3,22	3,39
150	2,62	3,13	3,31
275	2,59	3,03	3,26
450	2,57	2,95	3,23
600	2,55	2,89	3,21
880	2,52	2,8	3,17
1000	2,49	2,77	3,1

Таблиця 2. Значення частоти та імпедансу здорової та хворої тканин на початковій стадії (I стадія)

Частота стимулюючого сигналу, кГц	Імпеданс тканини, Ом	
	злоякісної	здорової
10	3,33 – 4,11	1,41 – 5,88
15	3,15 – 3,92	1,33 – 5,70
35	2,98 – 3,68	1,22 – 5,25
90	2,66 – 3,46	1,17 – 5,09
150	2,64 – 3,41	1,18 – 5,02
275	2,58 – 3,38	1,16 – 4,72
450	2,57 – 3,36	1,14 – 4,52
600	2,54 – 3,35	1,13 – 4,38
880	2,51 – 3,33	1,09 – 4,22
1000	2,50 – 3,32	1,09 – 4,17

Проведемо розрахунок значень опорів тканин ($Z_{\text{тканини}}$) за допомогою формул, що прийнятні для оцінки математично-еквівалентної моделі [13]:

$$Z_{\text{тканини}} = (X_c \cdot R) / (X_c + R), \quad (1)$$

де X_c та R – реактивний та активний опори тканини.

Значення реактивної складової опору формується саме здатністю тканини накопичувати заряд за різних частот стимулюючого сигналу, з чого випливає наступне перетворення:

$$2\pi fC = ((1/Z_{\text{тканини}}) - (1/R)), \quad (2)$$

де f і C – значення частоти та ємності.

Отримані значення ємності C та активного опору R з формул (1) – (2) дозволяють побудувати графіки знаходження ємнісної здатності тканин залежно від значення частоти. Згідно з біологічними особливостями протікання струму в тканинах значення частоти, що дійсно є істотнозначимими, мають знаходитись у діапазоні частот від 100 Гц до 500 кГц. Однак для чистоти проведеного експерименту розглянемо повний частотний діапа-

зон змінного струму від 10 кГц – 1 МГц. Як видно з результатів експерименту, доброякісні та злоякісні тканини мають різну ємність (рис. 3, рис. 4).

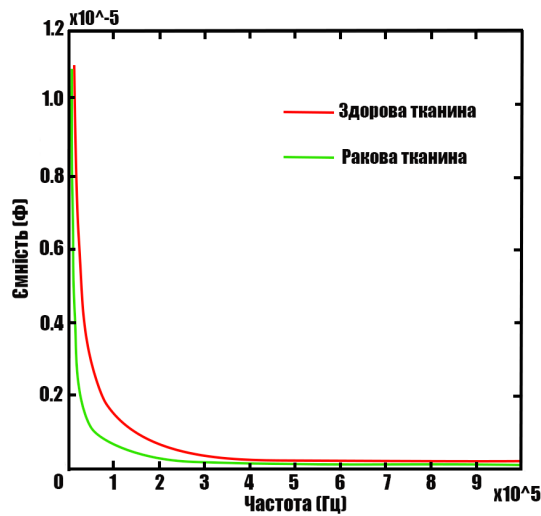


Рис. 3. Діаграма залежності змін значень ємності від частоти для здорових та уражених раком тканин

З графіка можемо побачити, що спектри ємності дуже різні для здорових і злоякісних тканин, найбільше відхилення від нормального стану помітно за частот менше ніж 200 кГц. За наявності частот від 250 кГц значення ємності поступово набуває майже сталого значення.

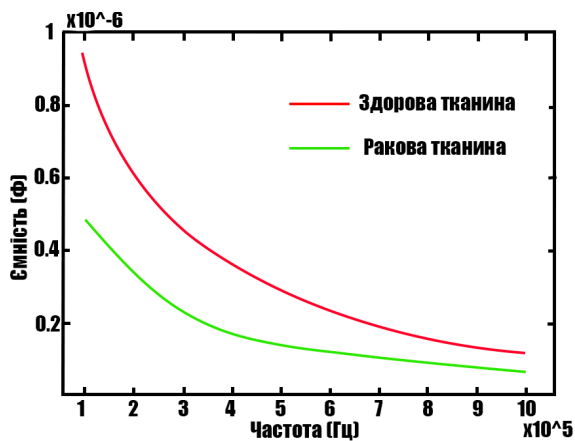


Рис. 4. Зміна значень ємності здорової та злоякісної тканини за частот від 100 кГц до 1 МГц

Отримані графіки демонструють, що навіть за частот від 300 кГц до 750 кГц наявні ємнісні відмінності для здорових і ракових тканин, а отже існує реальна можливість диференціації захворювань шкіри, в тому числі меланоми. В силу цього запропоновано розроблений авторами імпедансний аналізатор стану біологічних тканин з мікроконтролером.

Структурна схема імпедансного аналізатору стану біологічної тканини

Для швидкого медичного аналізу можливо використовувати системи розв'язку на основі інтегральної мікросхеми AD5940, яка представляє собою прецизійний імпедансний розв'язувач, здатний проводити вимірювання з максимальною частотою до 200 кГц [12].

Імпедансний аналізатор представляє собою чотирьох електродну систему, яка складається з 2 каналів: активного та пасивного (рис. 5). По активному каналу – стимулюється шкіра або будь-який біологічний об'єкт заздалегідь сформованим сигналом. По пасивному каналу – проходить реєстрація сигналу, що протікає через біологічний об'єкт, та його нормалізація на рівні +2,5 В.

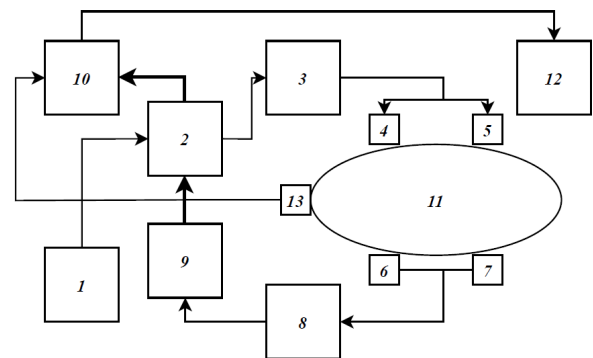


Рис. 5. Імпедансний аналізатор стану біологічної тканини: 1 – блок керування частотою; 2 – імпедансний розв'язувач з генератором сигналу; 3 – фільтр високих частот та трансдуктивний підсилювач; 4, 5 – активні електроди; 6, 7 – пасивні електроди; 8 – інструментальний підсилювач; 9 – дільник напруги; 10 – мікроконтролер; 11 – біологічний об'єкт; 12 – монітор; 13 – датчик температури

Параметричний сигнал, початкові значення та характеристики якого задаються блоком керування 1, генерується генератором імпедансного розв'язувача 2, який, проходячи через фільтр високих частот 3, подається на активні електроди 4-5, що розміщені на поверхні біологічного об'єкту 11.

Результуюче значення спотвореного сигналу, що пройшов через біооб'єкт реєструється пасивними електродами 6 і 7 та після нормування інструментальним підсилювачем 8 через дільник напруги 9 потрапляє на другий вхід імпедансного розв'язувача 2, в якому і відбувається аналіз значень імпедансу.

Розраховані значення імпедансу та температури, що була зареєстрована на біологічному об'єкті за допомогою цифрового датчику температури 13 [14], обробляються в мікроконтролері 10 у кінцевий результат дослідження, виводиться на монітор 12.

Висновки

Таким чином, застосовуючи біоімпедансометричний аналіз, можна швидко виявити дерматологічні захворювання у пацієнтів. До того ж, судячи з результатів експерименту, доцільно почати розробку та проектування автоматизованої системи для експрес-діагностики стану шкіри, стадій розвитку онкологічних утворень поверхневих шарів шкіри на глибині дослідження до 7 – 9 мм. Проте, вже на даному етапі відомо, що з огляду на закони біофізики, проводити діагностику та дослідження раціонально в частотному діапазоні до 250 кГц. Отримані поточні значення імпедансу можуть бути варіаційними, з суттєвим розкидом. Тому остаточний діагноз і диференціацію стадій захворювання, можливо провести, лише знаючи значення імпедансу у всьому частотному діапазоні – від 10 кГц до 800 кГц.

Література

- [1] К. А. Вишнеvский, Р. П. Герасимчук, А. Ю. Земченков, “Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом по результатам векторного анализа биоимпеданса”, *Нефрология*, 18(2), с. 61-71, 2014.
- [2] Hosheng T, Rodolfo C. Quijano, “Apparatus and methods for monitoring tissue impedance”, U. S. Patent, 6807444B2, Oct. 16, 2004. [Електронний ресурс]. Доступно: <https://patents.google.com/patent/US6807444B2>
- [3] D. Yeats, K. Ziehauser, “Surgical system with user-adaptive techniques based on tissue impedance”, Patent, JP6797847B2, Dec. 09, 2020. [Електронний ресурс]. Доступно: <https://patents.google.com/patent/JP6797847B2>
- [4] Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, С. Г. Руднев, “Биоимпедансный анализ состава тела человека”, *Наука*, с. 392, 2009.
- [5] H. Rabbani, H. Dastjerdi, and R. Soltanzadeh, “Designing and implementing bioimpedance spectroscopy device by measuring impedance in a mouse tissue”, *Journal of Medical Signals & Sensors*, 3(3), pp.187, 2013, PMID: 24672768; PMCID: PMC3959010
- [6] М. Ф. Терещенко, В. В. Цапенко, М. В. Чухраев, “Дослідження електропровідності біологічних тканин”, *Вісник НТУУ «КПІ» Серія приладобудування*, Вип. 53(1), с. 87-94, 2017.
- [7] Anshul Gupta, Annu Sharma, Padma Batra and Rajiv Kapoor, “Bioelectrical Impedance: A Future Health Care Technology”, *IJCA Proceedings on 4th International IT Summit Confluence 2013 - The Next Generation Information Technology Summit Confluence 2013(1):21-25*, January 2014.
- [8] J. Ackmann, “Complex bioelectric impedance measurement system for the frequency range from 5 Hz to 1 MHz”, *Annals of Biomedical Engineering*, 21(2), pp. 135-146, 1993.
- [9] В. І. Мартиненко, М. Ф. Терещенко, “Біоімпедансометрична система діагностики рівня життєздатності тканин”, на XVI Всеукраїнська наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених «Ефективність та автоматизація інженерних рішень у приладобудуванні», Київ, 2020, с. 303-306.
- [10] G. Fischer, Y. Vashisht Gopal, J. McQuade, W. Peng, R. DeBerardinis, and M. Davies, “Metabolic strategies of melanoma cells: Mechanisms, interactions with the tumor microenvironment, and therapeutic implications”, *Pigment Cell & Melanoma Research*, 31(1), pp.11-30, 2017. DOI: 10.1111/pcmr.12661
- [11] J. Gershenwald, R. Scolyer, K. Hess, V. Sondak, and G. Long, “Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual”, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(6), pp. 472-492, 2017. DOI: 10.3322/caac.21409
- [12] S. Chiang, M. Eschbach, R. Knapp, B. Holden, and A. Miesse, “Electrical impedance characterization of in vivo porcine tissue using machine learning”, *Journal of Electrical Bioimpedance*, 12(1), pp. 26-33, 2021. DOI: 10.2478/joeb-2021-0005
- [13] S. Khalil, M. Mohhtar, and F. Ibrahim, “The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases”, *Sensors*, 14(6), pp. 10895-10928, 2014. DOI: 10.3390/s140610895
- [14] В. І. Мартыненко, “Система комплексной биоимпедансометрии”, на 13-й МНТК молодых ученых и студентов. Новые направления развития приборостроения, Минск, 2020, с. 22-23.

УДК 612.014.422

В. И. Мартыненко, Н. Ф. Терещенко

Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», Киев, Украина.

БИОИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЯ КОЖИ

Количество обращений к врачам с дерматологическими заболеваниями ежегодно стремительно растет и ежегодно численность случаев именно со злокачественными новообразованиями кожи увеличивается. В медицинской практике, диагностика любых кожных заболеваний происходит в несколько этапов: сбор анамнеза, визуальный осмотр

с перкуссией и пальпацией, направление в лабораторию, в случае необходимости, на дополнительное обследование. Последний этап является наиболее затратным из-за длительности проведения гистологических анализов, а со злокачественными новообразованиями – это достаточно критический фактор, который очень сильно сказывается на эффективности лечения и общей выживаемости. К тому же, без заключения лаборатории и анализов, дать рекомендации по правильному лечению почти невозможно, поскольку врачу следует действовать наугад. В связи с этим возникает потребность в диагностическом инструментарии, который позволит дерматологам быстро дифференцировать патологические состояния.

Задачей работы является поиск существенных различий в значениях емкости и импеданса здоровых тканей и тканей, имеющих онкологические образования различной степени тяжести, поражения и дислокации. Найденные различия могут быть использованы для прогнозирования и диагностики злокачественных новообразований и рака верхних слоев кожи. На основе результатов экспериментов предлагается к использованию импедансный анализатор состояния биологической ткани, структурная схема и принцип работы которого приведены в работе.

Результаты данного исследования могут служить ключевым фактором и отправной точкой в будущем расширении инструментария дерматологических кабинетов, с целью повышения эффективности быстрой диагностики и идентификации дерматологических заболеваний, не дожидаясь результатов гистологических исследований.

Ключевые слова: импедансный анализ биологических тканей; диагностика тканей; импедансный анализатор; диагностика рака кожи.

V.I. Martynenko, M. F. Tereshchenko

*National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute",
Kyiv, Ukraine*

BIOIMPEDANCE ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF SKIN CONDITION

The number of visits and calls to doctors with dermatological diseases is growing rapidly every year and every year the number of cases with malignant skin tumors increases catastrophically. In medical practice, the diagnosis of any skin disease occurs by a doctor in several stages: history taking, visual examination with percussion and palpation, referral to the laboratory, if it is really necessary, for additional examination and diseases differentiation. The last stage is the most expensive due to the duration of the analysis process time, and with malignant neoplasms - this is a very critical factor because it affects the effectiveness of the further treatment and survival chance. In addition, without the conclusion of the laboratory and tests to provide recommendations for specialized treatment is almost impossible, because the doctor being in the dark and should act more at random, not at instructions with accurate information and diagnosis. Given this, there is a need for diagnostic tools that will allow dermatologists to quickly and by hand differentiate pathological conditions.

The aim of this work is to find significant differences in the values of capacity and impedance of healthy tissues and tissues with cancers of varying severity, lesions, and dislocations. The founded differences can be used to predict and diagnose malignancies and cancer of the upper layers of the skin. Based on the results of experiments, an impedance analyzer of the state of biological tissue is proposed for use, the structural scheme and principle of operation of which is illustrated in the work.

The results of this study can serve as a key factor and starting point in the future expansion of the tools of dermatological offices, in order to improve the efficiency of rapid diagnosis and identification of dermatological diseases, without waiting for the results of histological examinations.

Keywords: impedance analysis of biological tissues; tissue diagnostics; impedance analyzer; skin cancer diagnosis.

*Надійшла до редакції
25 вересня 2021 року*

*Рецензовано
28 жовтня 2021 року*