

ГЛУЩУК СЕРГЕЙ ФЕДОРОВИЧ

**АВТОНОМНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ
ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ**

Специальность 05.11.17

Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук

Томск – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО Томском политехническом университете
и
ОАО «Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов»

Научный консультант: профессор Пеккер Яков Семенович
Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
профессор Пичугин Владимир Федорович
доктор технических наук, профессор
Макуха Владимир Карпович
доктор технических наук, профессор
Гарганеев Александр Георгиевич

Ведущая организация: Сибирский научно-исследовательский и испытательный центр медицинской техники, г. Новосибирск

Защита состоится « 28 » октября 2008 года на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.269.09 при ГОУ ВПО Томском политехническом университете по адресу: Россия, 634028, г. Томск, ул. Савиных, 7

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Томского политехнического университета по адресу: г. Томск, ул. Белинского, 53

Автореферат разослан « 22 » мая 2008 года

Ученый секретарь совета
по защите докторских и кандидатских
диссертаций Д 212.269.09,
кандидат технических наук,
доцент

Б.Б. Винокуров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Наличие большого числа заболеваний, связанных с нарушением желчевыделительной функции печени, высокая частота развития пареза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) всех оперированных на органах брюшной полости и осложнений, к которым он часто приводит, заболевания, являющиеся следствием пониженной регенеративной способности соединительных тканей, объясняют высокую заинтересованность исследователей в разработке новых методов лечения.

Большое внимание при этом и со стороны инженеров и со стороны врачей уделяется электрической стимуляции. Применение электростимуляторов в лечебных целях связано с широкими возможностями и высокой эффективностью электроимпульсного воздействия при использовании его для компенсации или замещения утраченных функций организма.

Электрическая стимуляция нашла широкое применение для нормализации ритма сердечной деятельности, для эффективной терапии и восстановления утраченных функций мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта, сфинктеров мочевыводящих путей, остеорепарации и т.п. Она успешно сочетается с традиционной лекарственной терапией, а в ряде случаев позволяет добиться лечебного эффекта там, где другие методы лечения не дают положительного результата.

Однако, несмотря на интенсивное внедрение электростимуляции в клиническую практику, количество и качество отечественных аппаратов не могут полностью удовлетворить практические потребности здравоохранения. Существующая электростимуляционная аппаратура представлена в основном стационарной, громоздкой и дорогостоящей аппаратурой сложной конструкции, требующей специальной подготовки медицинского персонала и предназначенная в большинстве случаев для стационарного применения.

В то же время многим методам электростимуляции свойственны недостатки, в частности, наружное применение электродов становится невозможным из-за наличия операционных ран, имплантация электродов при применении стационарных аппаратов не исключает развитие травматических и нагноительных осложнений, и пациент будет всегда привязан к аппарату. Большинство методик сложны в реализации и также требуют специально подготовленного персонала.

Поэтому разработка простой, доступной и надежной электростимуляционной аппаратуры является весьма актуальной задачей.

Целью диссертации явилось разработка основных положений научно обоснованного проектирования и создание серии автономных электростимуляторов органов и тканей активного терапевтического действия.

Основные положения научного проектирования электростимуляторов органов и тканей заключаются в:

- анализе и систематизации литературных данных по изучаемой проблеме;

- изучении объекта воздействия (биологического объекта (БО) и в установлении параметров (критериев), отвечающих за его нормальное функционирование;
- изучении разрабатываемой технической системы и биологического объекта в едином контуре целенаправленного действия (достижение лечебного эффекта) и в создании рабочей модели биотехнической системы (БТС);
- изучении ответных реакций БО на электрическое воздействие. Оптимизации параметров электрического воздействия с точки зрения получения необходимого лечебного эффекта (восстановления естественного состояния организма);
- разработке основных функциональных блоков генераторов электрического тока, реализующих установленные оптимизированные параметры стимулирующего воздействия, с точки зрения их надежности, безопасности и возможности реализации в микроминиатюрном исполнении;
- изучении конструкционных и электродных материалов биологически совместимыми с организмом, характеризующимися минимальными энергетическими и вещественными потерями в каналах взаимодействия БО с технической системой;
- изучении и установлении эргономических показателей, разрабатываемой технической системы, обеспечивающих минимальную травматичность БО при их применении;
- создании аппаратов с обратной связью для адаптивного воздействия на БО.

Научные принципы проектирования электрических стимуляторов разработаны с использованием системно-комплексного подхода теории биотехнических систем и основных положений биофизики, анатомии, электрофизиологии, методов имитационного моделирования, теоретических основ электротехники, схемотехники, химии, теоретических основ электрохимии и тесно связаны с требованиями, которым должны удовлетворять взаимодействия технической системы с биологическим объектом для достижения поставленной цели.

В свою очередь, достижение поставленной в работе цели предусматривает решение следующих задач как основных этапов научно обоснованного проектирования:

- на основе изучения биологических объектов воздействия, анализа и систематизации накопленного теоретического и практического материала в исследуемых областях, определение базовых направлений работы;
- выбор оптимальных электродных материалов, путем детального изучения электрохимических процессов, происходящих на электродах в имитируемых и в реальных средах стимулируемых биологических объектов, продуктов их взаимодействия с этими средами, с целью выявления возможного токсического действия на организм;
- оптимизация параметров стимулирующих импульсов посредством изучения влияния электроимпульсного воздействия на основные показатели стимулируемых биологических объектов;
- разработка оптимальных биосовместимых, не травматичных конструкций электростимуляторов, обеспечивающих максимальную простоту использования

и максимальный лечебный эффект, расширение сфер применения и увеличение числа пользователей;

- разработка структурных и принципиальных электрических схем генераторов электростимуляторов с одновременным решением вопросов, связанных с их надежностью, электробезопасностью, возможностью обеспечения функционального и эксплуатационного контроля, минимизации токов потребления в режиме хранения и реализации в интегральном исполнении;
- научно обоснованная разработка адаптивных электростимуляторов ЖКТ, их конструкций и структурных схем на основе изучения электрофизиологических параметров стимулируемого объекта, с целью использования их для управления генератором стимулирующих импульсов;
- определение областей и разработка методик применения электростимуляторов по данным медико-биологических и клинических исследований, установление показаний и противопоказаний.

Диссертационная работа является результатом систематизации накопленного материала за двадцатилетний период работы над созданием автономной, малогабаритной, электростимуляционной аппаратуры массового пользования. В ней представлен научно-практический подход к разработке электрических стимуляторов с автономным питанием для восстановления работы желчевыделительной и секреторной функций печени, моторно-эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта и ускорения репаративных процессов соединительной ткани, освещены наиболее важные и самые современные технические достижения в области электрической стимуляции органов и тканей человека.

В основу работы положены предложения академика Пекарского В.В., сформулированные совместно с профессором Агафонниковым В.Ф. в основных положениях отраслевой программы «Стимул» на 1981...1985 гг. по «Разработке аппаратуры для лечений заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и сердца». Диссертационная работа решает часть задач данной программы и является логическим завершением НИР: «Исследование и разработка электростимулятора печени» (№ ГР Ф18780), «Разработка имплантируемого электростимулятора костной ткани», «Исследование и разработка автономного имплантируемого электростимулятора соединительной ткани» (№ ГР 383); и ОКР: «Электростимулятор желудочно-кишечного тракта» (№ ГР Ф21577), «Модернизация технологии создания малогабаритного электростимулятора-зонда ЖКТ» (№ ГР Ф34403), «Разработка эндогастроэнтеростимулятора» (№ ГР 534).

Научную новизну работы составляют следующие полученные результаты:

1. На основе разработанной схемы биотехнической системы (БТС) активного терапевтического действия и фундаментальных исследований взаимодействия ее составляющих *in vivo* реализованы экологически чистые, электро- и травмобезопасные, автономные электростимуляторы желудочно-кишечного тракта для восстановления моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ, желчевыделительной и секреторной функций печени. По результатам медико-биологических и клинических исследований разработаны избирательные методики применения автономных электростимуляторов ЖКТ, показания, противопоказания и облас-

ти их использования (пат. РФ №№ 2236217, 2236266, 2103027, 2140301, 1223922, 2055606, 2074376, 2076749).

2. Новые технические решения автономных электростимуляторов ЖКТ, разработанные с целью увеличения их лечебной эффективности, расширения сфер применения и увеличения числа пользователей, используя теоретически обоснованную обобщенную схему поэтапного конструирования электростимуляторов (пат. РФ №№ 2264236, 2128059, 2195973, 2203697, 2097073, 2294219, 2302884, 2323020, 59420, 66681).

3. Научно обоснованные требования к проектированию и конструктивные решения адаптивных электростимуляторов ЖКТ, не имеющих ни отечественных, ни зарубежных аналогов (пат. РФ №№ 2264237, 2234345, 2195972, 2294218).

4. Впервые в медицинской практике на основе разработанных научно обоснованных положений проектирования автономных электростимуляторов реализованы имплантируемые электростимуляторы соединительной ткани, направленные на ускорение процессов ее регенерации, разработаны методики применения, показания и противопоказания (пат. РФ № 2104062).

5. Научные основы разработки оптимальных структурных и принципиальных электрических схем генераторов электростимуляторов, обеспечивающих их надежность, электробезопасность, минимизацию токов потребления в режиме хранения, эксплуатационный контроль и реализацию в интегральном исполнении (пат. РФ №№ 2264236, 2236217, 2236266).

6. Оптимизированные параметры стимулирующего тока применительно к желчевыделению, активации моторной функции ЖКТ и репаративных процессов соединительной ткани, в том числе, теоретически рассчитанная и практически подтвержденная длительность стимулирующих импульсов с точки зрения эффективности и безопасности их применения (пат. РФ № 2140301).

Научная новизна работы подтверждается 25 патентами РФ, 3 изобретения зарегистрированы во Всемирной организации интеллектуальной собственности (pat. 03015861), в Европейском патентном ведомстве (pat. 1427475) и патентуются в США (pat. 10/813,752) и в Австралии (pat. N AU 2002311590), 1 положительным решением на выдачу патента и 4 авторскими свидетельствами.

Практическая ценность. Впервые на основе разработанной схемы БТС активного терапевтического действия определены основные положения поэтапного проектирования и реализованы экологически чистые, электро- и травмобезопасные автономные электростимуляторы желудочно-кишечного тракта, удовлетворяющие требованиям серийного производства и выполняющие по номенклатуре потребности медицины в простых и надежных аппаратах для восстановления моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ, желчевыделительной и секреторной функций печени. С учетом особенностей биологических объектов, по критерию максимального желчевыделения, оптимизированы параметры стимулирующего тока применительно к процессам восстановления динамики желчевыделения и секреторной функции печени. Установлено, что наиболее эффективная периодичность серий электрических импульсов составляет $7 \text{ с} \pm 25 \%$.

Получены зависимости дебита пузырной и печеночной желчи, давления прохождения желчи в холедохе, времени установления этого давления, а также размеров желчного пузыря от периодичности воздействующего тока, при нахождении электростимулятора-зонда в двенадцатиперстной кишке, на основании чего показана необходимость построения внешнего раздражителя адекватного собственной моторной активности стимулируемого органа.

По результатам медико-биологических и клинических исследований разработаны избирательные методики применения автономных электростимуляторов ЖКТ, показания, противопоказания и области использования. Простота и разнообразие методов применения электростимуляторов ЖКТ, благодаря схожести их конструктивного решения с обычными таблетированными средствами или дуоденальными зондами, значительно расширяют клинические показания и сферы применения.

Оптимальное решение конструкции корпуса АЭС ЖКТ взято на вооружение некоторыми производителями аналогичной продукции, а основной конструктивный элемент, обеспечивающий герметичность капсулы – втулка, в настоящее время применяется во всех выпускаемых электростимуляторах-аналогах.

Теоретически рассчитана и практически подтверждена оптимальная длительность стимулирующего импульса для генераторов автономных электростимуляторов ЖКТ с точки зрения эффективности и безопасности их применения. Полученные значения длительности стимулирующего импульса составляют 0,8...1,2 мс. Стимулирующий ток при этом имеет чисто емкостную природу и не приводит к вредным последствиям, возникающим при протекании тока Фарадея, физическая природа которого связана с электролизом внутренней среды ЖКТ и химическими изменениями в электродах. Проведенные исследования позволили рекомендовать полученные значения длительности импульсов для всех генераторов электростимуляторов, представленных в данной работе.

На основе научно обоснованных принципов конструирования разработаны и изготовлены макетные образцы различных модификаций автономных электростимуляторов ЖКТ, предназначенных для увеличения их лечебной эффективности, расширения сфер применения, увеличения числа пользователей и решения экономических проблем производителя.

Созданы опытные образцы электростимулятора ЖКТ с активным кольцевым электродом. Конструкция электростимулятора содержит контейнер для транспорта готовых форм лекарственных препаратов.

Разработан вариант автономных электростимуляторов с изоляционным покрытием электродов (желатиновые, гелодуратовые или глютоидные капсулы).

Разработаны электростимуляторы с обеспечением функционального контроля без использования специальной регистрирующей аппаратуры и минимальным энергетическим потреблением контролирующего устройства, не влияющим на назначенный ресурс электростимулятора.

Все разработанные конструкции электростимуляторов защищены патентами РФ.

Впервые разработаны основные положения конструирования адаптивных электростимуляторов ЖКТ без обратной и с обратной биологической связью. Установлены электрофизиологические параметры ЖКТ, регистрация которых позволяет получить сигналы управления генератором стимулирующих импульсов (внутрикишечное давление и низкочастотный электрический импеданс тканей кишечника). Разработаны схемы генераторов, определена и обоснована элементная база. Представлены эскизные проекты конструкций адаптивных электростимуляторов, удовлетворяющие требованиям промышленного производства.

Реализованы имплантируемые электростимуляторы соединительной мягкой ткани, с оптимальными конструктивными и схемными решениями. Установлены основные параметры стимулирующего тока. Отработаны методики применения электростимуляторов, показания и противопоказания.

Статистическая обработка и анализ экспериментальных исследований на животных позволили высказаться об отсутствии стимулирующего действия электростимуляторов соединительной ткани на рост раковой опухоли. Был сделан вывод о возможности применения электростимуляторов у больных после иссечения опухолей мягких тканей и костей, как одномоментно с онкологическим этапом лечения, так и отсрочено при выполнении реконструктивных вмешательств.

Разработаны имплантируемые электростимуляторы соединительной костной ткани. В отличие от существующих аналогов электростимуляция остеопарации осуществляется с использованием постоянного и переменного электрического тока, что значительно увеличивает эффективность лечебного воздействия и наряду с основным назначением ускоряет формирование костного регенерата при удлинении конечностей по Илизарову и позволяет достичь хорошей консолидации у больных с ложными суставами.

На основе симбиоза схемных построений имплантируемых электростимуляторов мягкой и костной соединительных тканей, создан электростимулятор полости рта для ортодонтического лечения аномалий положения зубов, позволяющий снизить общие сроки лечения, уменьшить частоту и выраженность осложнений, расширить возрастные показания к ортодонтическому лечению.

Обоснован выбор электродных материалов для разработанных электростимуляторов с минимальными энергетическими потерями на контакте электрод – стимулируемая ткань, биологически совместимыми с организмом и функционирующими в его агрессивных средах на основе систематизированного подхода к исследованию электрохимического поведения различных электродных материалов в имитируемых и в реальных средах и изучения электрофизических параметров последних. Установлено, что электроды для автономных электростимуляторов могут быть изготовлены из некоторых сортов нержавеющей стали аустенитного класса (12Х18Н9, 12Х18Н9Т, 12Х18Н10Т) и кобальтотитановых сплавов (40КНХМ, 40К27НХМ с танталом). Показано, что с целью увеличения коррозионной стойкости и снижения поляризационного напряжения, электроды из первых трех марок сталей на финишной стадии изготовления должны подвергаться электрохимическому полированию и термической обработке. Прове-

денные качественный и количественный анализы продуктов взаимодействия электродов из указанных материалов со средами стимулируемых органов и токсикологический анализ во ВНИИИМТ г. Москвы показали их безвредность для организма.

Впервые показана возможность использования высокополяризуемых коррозионностойких металлов (например, титана и его сплавов) для электродов АЭС ЖКТ после введения в схему генератора стимулирующих импульсов электронного ключа, замыкающего электроды электростимулятора в паузах между стимулами в серии, при этом вопрос электробезопасности изделия решается автоматически благодаря электрофизическим свойствам электродного материала.

Полученная полуэмпирическая формула, связывающая значения водородного показателя желудочного сока с его удельной электропроводностью и температурой, применима в амбулаторной практике для экспресс оценки рН желудочного сока.

Результаты диссертационной работы могут использоваться на предприятиях, разрабатывающих и производящих медицинскую технику и непосредственно в практическом здравоохранении.

Совокупность полученных в диссертационной работе результатов позволяет сформулировать следующие **положения, выносимые на защиту**:

1. Научно обоснованные положения проектирования и созданные на их основе новые технические решения биосовместимых, не травматичных, электробезопасных автономных электростимуляторов органов и тканей с оптимизированными параметрами электрического тока, обеспечивающих максимальную простоту использования и максимальный лечебный эффект, с установленными областями применения, показаниями и противопоказаниями и удовлетворяющих требованиям серийного производства.
2. Оптимизированные параметры стимулирующего тока применительно к процессам восстановления динамики желчевыделения и секреторной функции печени, активации моторной функции ЖКТ и репаративных процессов соединительной ткани. В том числе, теоретически обоснованная и практически подтвержденная в клинической практике длительность стимулирующих импульсов для генераторов автономных электростимуляторов.
3. Методику проектирования оптимальных структурных и принципиальных электрических схем генераторов электростимуляторов, обеспечивающих их целевое назначение, надежность, электробезопасность, минимальные токи потребления в режиме хранения, возможность эксплуатационного контроля и реализацию в интегральном исполнении.
4. Теоретические основы создания адаптивных электростимуляторов ЖКТ с эксплуатационными характеристиками, обеспечивающими синхронную работу их генераторов с естественными ритмами моторной деятельности пищеварительной системы.

Основные результаты диссертационной работы докладывались на:

I научной конференции молодых ученых СФ ВНИЦХ АМН СССР «Использование технических средств в реконструктивной и восстановительной хирургии» (Иркутск, 1986); секции областного хирургического общества (Томск, 1986,

1987); научно-технической конференции (Томск, 1988); всесоюзной школе-семинаре молодых ученых и специалистов «Актуальные вопросы создания и эксплуатации терапевтической и хирургической медицинской техники» (Звенигород, 1989); конференции ВСФ ВНЦХ АМН СССР «Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии» (Иркутск, 1989); всесоюзной научно-практической конференции «Реконструктивная хирургия» (Ростов-на-Дону, 1990); VII Международном конгрессе «Кардиостим 90» (Франция, 1990); международной конференции «Сверхэластичные имплантаты с памятью формы в медицине (Новосибирск, 1995); V-й международный экспертный форум по иммунотерапии (Израиль, Иерусалим, 1996); международной конференции «Сверхэластичные имплантаты с памятью формы в медицине (Томск, 1998); III конгрессе с международным участием 22 – 28 апреля 2000 года, Анталия «Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении»; «Gordon Research Conferences» 21-26 сентября 2003 Big Sky Resort (штат Монтана, США (стендовый доклад)); инновационном форуме (Томск, октябрь 2004); координационном совете по инновациям (Томск, февраль 2004); семинаре по обмену опытом коммерциализации научных разработок (Кемерово, апрель 2004); семинаре по обмену опытом коммерциализации научных разработок (Хабаровск, январь 2005); Международном форуме по проблемам науки, техники и образования (Москва, декабрь 2005).

Электростимуляторы демонстрировались на ВДНХ (Москва, 1987); выставках: «Высшее образование в СССР» (Индия, Дели, 1987); «Высшее образование в СССР» (Корея, Пхеньян, 1987); «Наука и техника на службе мира и прогресса» «Салмед 88» (Польша, Познань, Индия, Дели, 1988); «Ярмарка-Сибирь» (Новосибирск, 1992); юбилейная конференция «75 лет высшему стоматологическому образованию» (Казань, 1996); научно-технические достижения и ярмарка проектов университетов, институтов, предприятий и организаций г. Томска (КНР, провинция Ляонин, г. Шеньян, 2001); «Интеграция» (в рамках «Инновационного форума» 2002 г., 2003 г., 2004 г., г. Томск); «Медицина, здравоохранение, фармацевтика» (2003г., 2004 г., 2005 г., г. Томск); Салон «Инновации. Инвестиции» (2004 г., 2005 г., г. Москва).

Результаты внедрения. Разработанные в диссертационной работе электростимуляторы-зонды (комплект) 11 МО.080.427 ТУ комиссия по инструментам, аппаратам и приборам, применяемым в общей хирургии Комитета по новой медицинской технике министерства здравоохранения СССР, рекомендовала к промышленному выпуску (протокол № 2 от 20.03.86 г), а приказом № 1027 от 5.08.86 г. по МЗ СССР электростимуляторы-зонды разрешены к применению в медицинской практике.

Модернизированные электростимуляторы-зонды (уменьшенный конструктивный вариант для детской клинической практики) 11 МО.080.427 ТУ комиссия по инструментам, аппаратам и приборам, применяемым в общей хирургии Комитета по новой медицинской технике министерства здравоохранения СССР, рекомендовала к промышленному выпуску и к применению в медицинской практике (протокол № 11 от 20.12.90 г).

Электрогастроэнтеростимулятор эндогенный ЭГЭСэ-01 ТУ 9444-002-36300500-97 комиссией по клинко-диагностическим приборам и аппаратам министерства здравоохранения РФ рекомендован к серийному производству (протокол № 3 от 13.05.97 г.) а приказом № 219 от 20.07.98 г. по МЗ РФ разрешен к применению в медицинской практике.

Промышленные партии электростимуляторов-зондов освоены в опытном производстве научно-исследовательского института полупроводниковых приборов, а ЭГЭСэ-01 освоен в серийном производстве на предприятии ООО «Котра-Мед» г. Томск.

Имплантируемые электростимуляторы соединительной ткани (мягкой) (ЭССТ-01) КЯЛЮ.941514.001 ТУ комиссией по инструментам, аппаратам и приборам, применяемым в общей хирургии Комитета по новой медицинской технике министерства здравоохранения СССР, рекомендованы к разработке (протокол № 4 от 18.04.91 г). На изделие имеются полные комплекты конструкторско-технологической документации. ЭССТ-01 освоены в опытном производстве ОАО НИИПП (г. Томск) и прошли успешные государственные технические испытания (Акт технических испытаний ЕГИТ 940000.012).

Имплантируемые электростимуляторы соединительной ткани (костной) (ЭСКТ-01) комиссией по аппаратам, приборам и инструментам, применяемым в травматологии, ортопедии и механотерапии Комитета по новой медицинской технике министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ, рекомендованы к разработке (протокол № 4 от 30.08.95 г). На базовый вариант изделия имеются полные комплекты конструкторско-технологической документации. ЭСКТ-01 освоены в опытном производстве ОАО НИИПП (г. Томск).

Опытная партия электростимуляторов полости рта изготовлена на предприятии ООО «Котра-Мед» (г. Томск).

Лечебная эффективность электростимуляторов доказана многочисленными исследованиями в ведущих клиниках страны:

ВНИИ проктологии (г. Москва); ВНЦХ АМН СССР (г. Москва); Клиническая больница № 64 (г. Москва); ВМедА им. С.М. Кирова (г. Ленинград); Медицинский институт (г. Томск); НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (г. Москва); МОНИКИ (г. Москва); Медицинское управление МВД СССР (г. Москва); Городская клиническая больница № 31 (г. Москва); Городская больница № 1 (г. Анжеро-Судженск).

Электрогастроэнтеростимулятор эндогенный ЭГЭСэ-01 проходил клиническую апробацию в ММА им. И.М. Сеченова (г. Москва), в Федеральном гастроэнтерологическом центре при РКБ № 2 ЛДО МЗ РФ (г. Москва) и в Сибирском медицинском университете (г. Томск).

Имплантируемый электростимулятор соединительной (мягкой) ткани ЭССТ-01 всесторонне исследовался в Сиб ГМУ (г. Томск), а клинические исследования ЭСКТ-01 проводились в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН и в травматологическом отделении городской больницы № 1 (г. Томск).

Электростимулятор полости рта апробировался в областной стоматологической поликлинике (г. Томск).

Методы исследований. Исследования проводили с использованием теоретических методов биотехнических систем, биофизики, электрофизиологии, методов имитационного моделирования, теоретических основ электротехники, теории физики полупроводников и диэлектриков, химии и теоретических основ электрохимии.

Экспериментальные и клинические исследования биологических объектов осуществляли с использованием общепринятых объективных методов: фракционное дуоденальное зондирование; пероральная и внутривенная холецистография; радиогепатография (исследования проводили на гамма камере LFOV с компьютером Scintiviw фирмы Searle); интра- и послеоперационная холангио-манометрия. Контроль эффективности трансдуоденального электроимпульсного воздействия на желчевыделительную функцию печени осуществляли с помощью ультразвукового и рентгенологического исследований. Для оценки влияния электрической стимуляции на секреторную функцию печени применили метод дебитометрии с абтурацией резиновым баллончиком общего желчного протока.

Для получения объективной информации о моторике желудочно-кишечного тракта использовали метод электрогастрографии с применением электрогастрографа ЭГС-4М и фонографии перистальтических шумов с помощью специально разработанного аппарата электрофонографа. Регистрацию внутрикишечного давления осуществляли с помощью разработанного метода баллонокинезиографии. Графическую регистрацию кишечных сокращений осуществляли самопишущим прибором Н-237-5.

В качестве электростимуляторов для определения оптимальных параметров стимулирующего тока применяли серийный стационарный электростимулятор «Эндотон – 1Б» и специально сконструированные лабораторные электростимуляторы с расширенными диапазонами регулировки основных параметров.

Для исследования кинетики электрохимических процессов применяли потенциостат П-5848, осциллограф С1-76, стандартную трехэлектродную химическую ячейку. Для определения электропроводности сред организма использовали кондуктометрический метод. Электропроводность измеряли с помощью измерителя электропроводности LM 301 (Германия) с частотой рабочего тока 3 кГц. Оптическая плотность раствора определялась на спектрофотометре СФ-16.

Изучение соединительно-тканного регенерата после аллопластики грыжевого дефекта и электростимуляции соединительной ткани передней брюшной стенки проводили с использованием морфологического анализа в сроки от недели до 12 месяцев.

С целью выяснения распределения микроэлементов в стимулируемых тканях животных применяли метод эмиссионного спектрального анализа с использованием спектрографа ИСП-30; оптическую плотность линий измеряли на микрофотометре МФ-2.

Для количественного учета микроорганизмов использовали прямой метод подсчета клеток на фиксированных окрашенных мазках (метод Виноградского-Брида) и оптический метод с использованием стандартов мутности.

Клиническая эффективность ортодонтического лечения оценивалась по общим срокам лечения, частоте подвижности зубов после их перемещения в процессе лечения.

Ряд исследований осуществляли с помощью разработанных в настоящей работе специальных технических средств.

Теоретические расчеты и схемные моделирования проводились на персональном компьютере, используя программные обеспечения Mathcad Professional, Work Branch, Statgraphic.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав, заключения и выводов. В конце работы приведен список литературы из 275 наименований.

Работа изложена на 407 стр., включает 30 таблиц и иллюстрируется 146 рисунками. В отдельный том вынесены приложения на 103 стр., где отражены результаты внедрения и клинической апробации разработанных электростимуляторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, отмечена научная новизна и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении, апробации работы и публикациях по теме диссертации, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе подробно рассмотрены основные положения действия электрического тока на органы и ткани.

Рассмотрены основные характеристики ионно-обменных процессов в стимулируемых клетках тканей, в зависимости от которых ставится эффект на электрическую стимуляцию. Кроме того, обобщив результаты по применению электрической стимуляции в практической медицине, сформулированы основные требования к параметрам «внешнего раздражителя», отмечено, что создание высокоэффективного лечебного аппарата требует обратной связи для оценки состояния стимулируемого органа (адаптивная стимуляция).

Представлены основные положения теории биотехнических систем, способы их синтеза, разработана обобщенная схемная модель БТС активного терапевтического действия, которая была положена в основу конструкторской проработки технических подсистем – электростимуляторов органов и тканей человека.

Выработаны основные задачи для разрабатываемых электростимуляторов, которые кратко формулируются следующим образом:

- создание практически бестравматичной конструкции с минимальными массогабаритными показателями;
- обеспечение высокой надежности и долговечности аппарата;
- выбор конструктивных материалов, пригодных для длительного контакта с тканями и средами организма без нарушения свойств и биологического объекта

(БО) и технической системы (ТС) с минимальными энергетическими и вещественными потерями на границе электрод – БО;

- выбор надежной и малогабаритной элементной базы;
- разработка адекватного стимулируемому органу и электробезопасного генератора стимулирующих импульсов;
- обеспечение максимального лечебного эффекта;
- простота методик применения;
- низкая стоимость.

Представлен анализ применяемых в медицинской практике электродных материалов, обобщены данные по влиянию компонентов этих материалов на организм. Проанализированы факторы, влияющие на коррозионную стойкость электродов.

Обобщены результаты по конструктивным материалам для корпусов электростимуляторов. Выделены критерии оценки этих материалов:

- физические и механические характеристики – плотность, проницаемость для газов, твердость, прочность на изгиб, модуль сдвига, электро- и теплопроводность, шероховатость поверхности;
- химические и электрохимические параметры – устойчивость к коррозии, химическая стабильность, устойчивость к растворителям, стерилизуемость, абсорбция воды, поверхностное натяжение;
- биологические и физиологические аспекты – токсичность, канцерогенность, тромбогенность, иммунные реакции, аллергические и воспалительные реакции.

Проведенный обзор позволяет сформулировать основной научный принцип, лежащий в основе проектирования автономных электростимуляторов – это осуществление энергетической, вещественной, информационной и эргономической адекватности технической системы стимулируемому биологическому объекту.

В тоже время установлено, что единый теоретический подход к выбору материалов в настоящее время отсутствует. Пока все вопросы рассматриваются в самом общем виде, в основном эмпирически, что предполагает постановку большого объема работ по всестороннему исследованию конкретных конструктивных и электродных материалов.

Вторая глава посвящена разработке научных предпосылок для создания автономных электростимуляторов желудочно-кишечного тракта (АЭС ЖКТ) и исследованию электродных и конструктивных материалов.

Проведенный обзор литературы по практической электрической стимуляции желудочно-кишечного тракта позволил определить ориентировочные характеристики стимулирующего тока, на которые ставится терапевтический эффект:

- форма импульса тока на активной нагрузке – прямоугольная;
- длительность импульса – порядка 1 мс;
- частота следования импульсов – 10...60 Гц;
- заряд в стимулирующем импульсе – 10^{-6} Кл;
- длительность серии импульсов – порядка 300 мс;

методика стимуляции – биполярная.

Исходя из установленного факта наличия связи между электрической и моторной активностью ЖКТ, проанализирован материал, касающийся механизма спонтанной активности клеток гладких мышц кишечника, с целью адекватного моделирования «внешнего раздражителя». Определены зоны электрического воздействия на желудочно-кишечный тракт (зоны «водителей ритма») при необходимости введения электростимулятора на катетере.

Изучение ответных реакций биологических объектов на электрическое воздействие, установление лечебных критериев биологических систем и оптимизация параметров электрического тока является важным научным этапом при проектировании электростимуляционной аппаратуры.

Здесь же представлен детальный анализ существующей автономной аппаратуры для электрической стимуляции ЖКТ. Большим достижением в этой области явилось появление в широкой медицинской практике, созданных авторским коллективом во главе с академиком В.В. Пекарским, профессорами В.Ф. Агафонниковым и Г.Ц. Дамбаевым, автономных электростимуляторов желудочно-кишечного тракта, выполненных в виде глотаемой лекарственной капсулы.

На основе всесторонних исследований *in vitro* и *in vivo*, анализа клинического материала по применению АЭС ЖКТ и разработанных фундаментальных принципов проектирования изделий подобного класса, проведен комплекс работ по усовершенствованию данных аппаратов с целью повышения их лечебной эффективности, надежности, безопасности, расширения сфер применения и круга пользователей.

Важное научное значение имеет материаловедческий этап, предназначенный для обеспечения энергетической и вещественной адекватности БТС. Учитывая требования, предъявляемые к электродам, проведены электрохимические исследования ряда широко применяемых в медицине и наиболее устойчивых к воздействию агрессивных сред ЖКТ материалов. Для изучения выбраны углеграфитовые материалы, титан (и его сплавы), некоторые сорта нержавеющей стали (аустенитного и мартенситного классов), кобальтоникелевые сплавы.

Установлено, что по уменьшению энергетических потерь при передаче стимулирующего импульса биологическому объекту исследуемые материалы располагаются в следующей последовательности: титан (и его сплавы) – стеклоуглерод – углеграфит – нержавеющие стали и кобальтоникелевые сплавы. При этом максимальная суммарная поляризация электродов из титана составляет в желудочном соке – $6,19 \pm 0,14$ В; в желчи – $5,63 \pm 0,39$ В, для электродов из нержавеющей стали в желудочном соке – $1,90 \pm 0,19$ В; в желчи – $1,52 \pm 0,15$ В. В интервале температур 308...318 К значения электродной поляризации в пределах ошибки не зависят от температуры.

По росту стойкости к электрохимическому анодному окислению материалы располагаются в обратной последовательности. Причем скорость анодного растворения сталей мартенситного класса на три порядка выше, чем у сталей аустенитного класса (максимальная скорость анодного растворения стали 12X18H9 составляет $(3,5 \pm 0,35; 5,8 \pm 0,79)$ г/м²·ч в диапазоне температур чело-

вещеского тела). Что касается кобальтоникелевых сплавов (40КНХМ, 40К27НХМ с танталом), то при одинаковых условиях, скорость анодного растворения данных сплавов на порядок меньше, чем у сталей аустенитного класса). Установлено, что введение электрохимического полирования и термообработки в инертных средах при температуре 1323 К в течение 20 мин., делает стали 12Х18Н9 по скорости анодного растворения сравнимыми с кобальтоникелевыми сплавами, а суммарная электродная поляризация уменьшается на 25 %.

Показано, что реальная поверхность полусферических электродов электрохимически нагружена неравномерно. Максимальная поляризация и максимальная скорость анодного окисления наблюдаются на цилиндрической части электродов. Установленный факт учтен при промышленном изготовлении электродов.

Изучение электрохимического поведения электродов в реальных условиях работы при импульсном питании позволило установить, что после каждой серии импульсов, периодичностью следования более 2,5 с, стационарные потенциалы электродов возвращаются к исходному значению. Причем, смена желудочного сока на желчь не приводит к их существенным изменениям. Данные результаты свидетельствуют о постоянной эффективности электроимпульсного воздействия при нахождении электростимулятора в желудочно-кишечном тракте.

На основании проведенных исследований установлена приемлемость нержавеющей стали аустенитного класса (12Х18Н9) для электродов автономных электростимуляторов ЖКТ.

Исследование продуктов коррозии электродов электростимуляторов в процессе их работы в имитируемых и в реальных средах ЖКТ показали, что их концентрация находится на уровне концентрации аналогичных элементов в организме. Данный факт указывает на безвредность используемых электродов из нержавеющей стали марки 12Х18Н9, подтверждается токсикологическими испытаниями во ВНИИИМТ (г. Москва) и в дальнейшем отсутствием каких-либо побочных эффектов.

Применение графитовых материалов, благодаря их развитой рабочей поверхности, рекомендовано для адаптивных электростимуляторов, где требуется детектирование сигналов от стимулируемых биологических объектов.

Титан, несмотря на высокие значения суммарной электродной поляризации (полное блокирование ЭДС применяемых источников тока), но благодаря своим уникальным электрофизическим свойствам, может быть использован в качестве электродного материала при соответствующем изменении схемы генератора стимулирующих импульсов.

Проведенные исследования это отражение требований основного принципа проектирования электростимуляторов.

С целью оптимизации функциональных блоков генераторов стимулирующих импульсов изучены электропроводности желудочного сока – $\chi_{рн}$ и желчи – χ в зависимости от температуры – $\Delta T = T - T_0$, где T – температура среды в К; T_0

– абсолютная температура (273^0K) и значения водородного показателя – рН. Получены полуэмпирические формулы:

$$\chi_{\text{рН}} \cdot 10^3 = (14,2 - 2,3\text{рН}) + (0,32 - 0,06\text{рН}) \cdot \Delta T, (\text{Ом}^{-1}\text{см}^{-1}),$$
$$\chi_{\text{рН}} \cdot 10^3 = 7,25 + 0,324 \cdot \Delta T, (\text{Ом}^{-1}\text{см}^{-1}).$$

Установленные зависимости находятся в полном соответствии с существующими теоретическими представлениями об электропроводности электролитов. Расчеты показывают, что удельные электропроводности желудочного сока и желчи являются величинами одного порядка.

На основании полученных зависимостей предложен простой способ оценки рН желудочного сока.

В третьей главе теоретически обоснованы основные принципы конструирования автономных электростимуляторов желудочно-кишечного тракта. Определены состав, структура, функциональное назначение основных блоков автономных электростимуляторов ЖКТ.

Оптимизация формы электростимулятора проведена с учетом требований эргономики, что позволило оптимизировать массогабаритные показатели аппарата и усилить лечебный эффект от его применения. В частности, оптимальное конструктивное решение сборочных узлов дало возможность при неизменных габаритах электростимулятора увеличить (более чем в 3 раза по сравнению с аналогами) межэлектродное расстояние (8...12 мм), что значительно повысило его лечебную эффективность благодаря вовлечению в процесс стимуляции большего количества клеток гладких мышц кишечника (рис.1).

Разработана специальная конструкция диэлектрической втулки (пат. РФ № 2077346), задающей межэлектродное расстояние и обеспечивающей герметичность конструкции электростимулятора. Втулка, благодаря простоте конструктивного решения и легкости ее технологического изготовления (литье на термопластах-автоматах), используется у всех производителей электростимуляторов - аналогов.

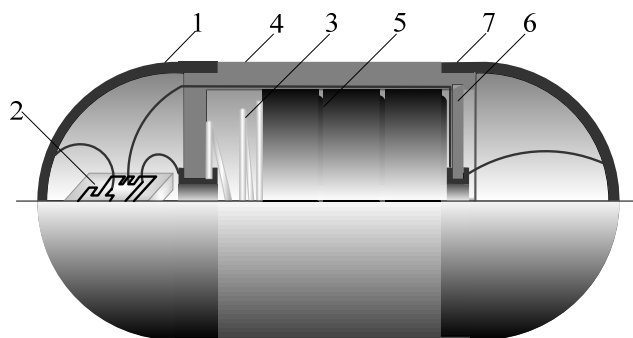


Рис. 1. Автономный электростимулятор ЖКТ: 1,7 - электроды; 2 - ГИС генератора; 3 - телескопическая пружина; 4 - диэлектрическая втулка; 5 - источник питания; 6 - запорное устройство

Для устранения реакции пружины на активный электрод (как это присутствует во всех аналогах) разработано специальное запорное устройство, позволяющее перенести пружину на перегородку втулки, отделяющую электронный отсек от элементов питания. При этом упрощается сборка электростимулятора и существенно повышается его надежность (пат. РФ № 2103027).

Теоретически обоснованы основные параметры генератора стимулирующих импульсов: длительность импульса, длительность серии импульсов и периодичность их следования; частота импульсов в серии; необходимость введения паузы для снятия эффекта «утомления» гладкомышечной мускулатуры кишечника.

Используя программное обеспечение Mathcad Professional, впервые проведены теоретические расчеты длительности стимулирующего импульса для АЭС ЖКТ. Эта длительность составила 0,8...1,2 мс. Стимулирующий ток при этом имеет чисто емкостную природу и не приводит к вредным последствиям, возникающим при протекании тока Фарадея, физическая природа которого связана с электролизом внутренней среды ЖКТ и химическими изменениями в электродах (пат. РФ № 2140301).

Разработана методика проектирования высоконадежных структурных схем генераторов АЭС ЖКТ, заключающаяся в оптимизации количества необходимых функциональных блоков, реализующих установленные и обоснованные параметры воздействующего тока и в выполнении требований: высокой лечебной эффективности, электробезопасности, обеспечения функционального контроля, технологичности, реализации в интегральном исполнении, минимизации токов потребления схемы в нерабочем состоянии. С использованием данной методики реализованы структурные и принципиальные схемы всех представленных в работе электростимуляторов.

Примером оптимизированного схемного построения может служить антиполяризационный генератор АЭС ЖКТ (пат. РФ № 2140301). Введение, практически, одного элемента – электронного ключа в схему генератора, замыкающего его электроды в паузах между стимулирующими импульсами в серии, позволило:

- увеличить эффективность электростимуляционного воздействия, благодаря неизменности амплитудных значений тока в серии стимулирующих импульсов при работе электростимулятора в желудочно-кишечном тракте (и, как следствие, уменьшить амплитуду тока стимулирующих импульсов, завышенную у аналогов);
- применять для изготовления электродов материалы с высокой коррозионной стойкостью, то есть полностью исключить образование токсических продуктов реакции электродного материала с агрессивными средами пищеварительного тракта;
- решить проблему электробезопасности благодаря электрофизическим свойствам материалов электродов.

Показано, что решить проблему электробезопасности (сохраняя в качестве электродов мало поляризуемые материалы, например, нержавеющей стали) можно и схемотехническими решениями. В простейшем случае это схема сравнения и ключевой элемент, управляемый этой схемой, замыкая электроды электростимулятора при появлении на них постоянного напряжения (пат. РФ № 2236266).

Решен вопрос исключения потребления энергии от источника питания схемой генератора электростимулятора в режиме хранения (пат. РФ № 2236217), введением в схему электронного ключа, включающего генератор по питанию или управляющему входу только при появлении между его электродами проводящей среды (например, среды пищеварительного тракта).

Впервые на основе системно-комплексного подхода созданы автономные электростимуляторы-зонды как технический элемент БТС активного терапевтического действия с размерами капсулы, не превышающими размеры стандартной оливы дуоденального зонда (рис.2).

Принципы конструирования электростимуляторов-зондов основываются на выполнении поставленных перед ними задач, при этом в основе разработки лежит обычный дуоденальный зонд ТУ 38.106.182-77, роль оливы в котором будет выполнять непосредственно капсула-электростимулятор.

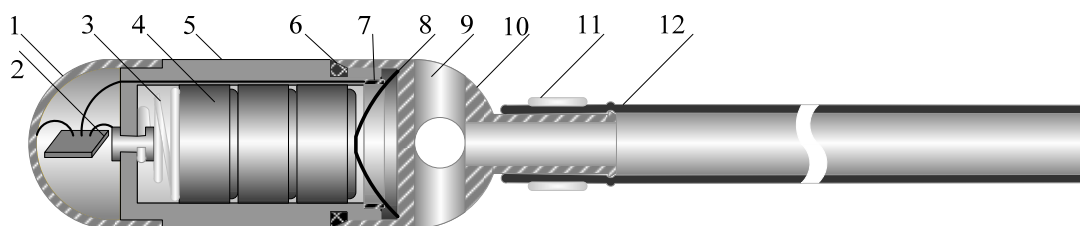


Рис. 2. Автономный электростимулятор-зонд ЖКТ: 1 – полусферический электрод; 2 – ГИС генератора; 3 – коническая телескопическая пружина; 4 – источник питания; 5 – диэлектрическая втулка; 6 – силиконовый уплотнитель; 7 – контактное кольцо; 8 – пружина; 9 – аспирационные отверстия; 10 – электрод со штуцером; 11 – бандажное кольцо; 12 – резиновая трубка

Автономные электростимуляторы-зонды (пат. РФ № 1223922) – это аппараты многофункционального назначения и многоразового применения, предназначенные, с одной стороны, для профилактики и лечения заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, в частности, восстановления динамики желчевыделения и секреторной функции печени, а с другой – для восстановления моторно-эвакуаторной деятельности пищеварительного тракта, выполняя при этом роль адекватного «водителя ритма» кишечника. Конструируя данный подкласс аппаратов, преследовались дополнительные цели: осуществить транспорт лекарственных препаратов, витаминов и пищевых добавок в зону электростимуляции; проводить энтеральное питание (пат. РФ № 2076749); аспирировать содержимое желудка и двенадцатиперстной кишки для диагностических целей; проводить декомпрессию стимулируемых органов.

Для удовлетворения целевой функции электростимуляторов данного класса были разработаны электроды новой конструкции, обеспечивающие сохранение дренажной функции катетера, путем формирования аспирационных отверстий на сферической части электрода (пат. РФ № 205606) или на боковой поверхности штуцера. Разработанная конструкция электростимулятора обеспечивает замену (или установку) элементов питания с сохранением герметичности капсулы. Комплектование электростимулятора-зонда дополнительным элек-

тродом без штуцера позволяет трансформировать его в электростимулятор-капсулу.

Наряду с основным вариантом, разработан модернизированный электростимулятор-зонд, предназначенный для применения в детской клинической практике. Специально для проктологов разработан ректальный электростимулятор. Он отличается укороченной трубкой зонда и наличием стилета, изогнутого в форме крестца для ввода электростимулятора в прямую кишку.

Применяя общепринятые объективные методы оценки желчевыделительной функции печени: фракционное дуоденальное зондирование (ФДЗ), пероральная и внутривенная холецистография, радиогепатография, интра- и послеоперационная холангиоманометрия, с последующей оценкой моторной функции двенадцатиперстной и прямой кишок методом регистрации их деятельности, оптимизированы параметры электрических стимулирующих импульсов электростимуляторов-зондов.

Оптимизацию параметров стимулирующего тока проводили на больных с одинаковой степенью выраженности и характером паталогического процесса, небольшой разнице в весе и в росте, одинаковой половой принадлежности, а главное, с одинаковыми данными ФДЗ (обследовано 74 человека). Основное внимание было уделено периодичности следования серий стимулирующих импульсов. Остальные параметры достаточно полно проанализированы как в литературе, так и нашими исследованиями при разработке новых модификаций АЭС ЖКТ.

По данным ФДЗ, внутривенной холецистографии и холангиоманометрии установлено, что оптимальная посылка серий импульсов должна составлять $7,0 \text{ с} \pm 25 \%$. Эти данные практически совпадают с оцененными, с помощью разработанного оптического устройства, частотными показателями двенадцатиперстной кишки, полученных на группе из 15 здоровых человек – $(8,4 \dots 9,8) \pm 0,4$ кол/мин., при этом внутрикишечное давление в двенадцатиперстной кишке достигало величин порядка 110...130 мм вод. ст.

Правомерность выбранных посылок серий стимулирующих импульсов подтверждено методом холангиоманометрии – по уменьшению времени установления давления прохождения желчи в холедохе (порядка 20%) и самого давления (более чем на 30%) (обследовано 32 человека).

По данным холецистографии (обследовано 26 больных) установлено, что по истечении курса лечения (4...6 сеансов электрической стимуляции) значительно улучшаются: пропускная способность сфинктера Одди; сократительная способность желчного пузыря и его двигательная функция. При этом показатель двигательной функции желчного пузыря – $0,69 \pm 0,03$ приближается к значению его у здоровых людей (в норме это $0,72 \pm 0,02$).

Подтверждают полученные выводы и данные радиоизотопных исследований (проведено 23 исследования у 17 человек). Установлено, что электрическая стимуляция улучшает сократительную способность желчного пузыря и пропускную способность сфинктера Одди. Это подтверждается величиной опорожнения желчного пузыря до 46%; уменьшением времени выведения препарата из

желчного пузыря и времени поступления препарата в двенадцатиперстную кишку (необходимо отметить, что в данную группу входили пациенты, у которых на тестовых сцинтиграммах время полувыведения препарата из печени вообще не регистрировалось до электрической стимуляции).

Для оценки влияния электрической стимуляции на секреторную функцию печени применили метод дебитометрии с абтурацией резиновым баллончиком общего желчного протока, исключающим сбрасывание секреторной желчи в двенадцатиперстную кишку у больных с удаленным желчным пузырем (из-за сложности методики обследовано только 3 пациента). После электрической стимуляции выход желчи увеличивался в 1,6...1,8 раза.

Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что электрическая стимуляция оптимизированными параметрами импульсного тока приводит к улучшению основных показателей, характеризующих секреторную и желчевыделительную способность печени, обуславливая двигательное возбуждение желчевыделительного аппарата и соответствующее ему сокращение мышц.

Для получения объективной информации о моторике желудочно-кишечного тракта, наряду, с использованием специально разработанного устройства для регистрации моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, использовали метод электрогастрографии и фонографии перистальтических шумов с помощью специально разработанного аппарата электрофонографа.

Применение трансдуоденального и трансректального методов электрической стимуляции показали, что электрическое воздействие на любые участки кишечника проявляется в местной и общей реакции. Местная реакция проявляется в сильном стягивании кольцевой мускулатуры у места воздействия, а общая – в виде распространения перистальтической волны дистальнее места воздействия. Установлено также, что при электрической стимуляции двенадцатиперстной кишки быстрее и в большей степени усиливается моторная активность верхних отделов ЖКТ, а затем происходит поэтапное восстановление моторики всего кишечника.

Учитывая вышеизложенное, был сделан вывод об избирательном применении автономной электрической стимуляции. При преимущественном нарушении моторики толстого кишечника пользоваться ректальной электростимуляцией, при преимущественном парезе верхних отделов или всего ЖКТ – дуоденальной. Применение ректальной электростимуляции показано и в тех случаях, когда оперативные вмешательства были связаны со вскрытием просвета ЖКТ.

Проведенные исследования влияния электрической стимуляции на больных с парезами или параличами ЖКТ показали, что активизация моторики кишечника наступает быстрее при стимуляции его импульсами тока с параметрами, соответствующими автономному электростимулятору-капсуле с периодичностью посылок серий стимулирующих импульсов $3,5 \text{ с} \pm 25 \%$.

Разработанные электростимуляторы-зонды имеют ряд преимуществ перед серийно выпускаемыми аппаратами в части многофункционального и экстренного применения, простоты методик, не требующих переучивания медицинского персонала, технологичности и низкой цены.

На основе изучения стимулируемых биологических объектов, накопленного опыта по конструированию автономной электростимуляционной аппаратуры и обобщения результатов клинического и амбулаторного применения, как представленных в работе автономных электростимуляторов, так и их аналогов, разработаны различные усовершенствованные модификации АЭС ЖКТ.

Разработан вариант автономных электростимуляторов с изоляционным покрытием электродов (желатиновые, гелодуратовые или глютоидные капсулы) (пат. РФ №№ 2097073, 59420). Этот вариант предлагается в случае появления затруднений при пероральном применении электростимулятора у людей с повышенной чувствительностью рецепторов управления поперечно-полосатой мускулатуры верхней части пищевода, а также снижает психологический фактор при приеме аппарата, наружная поверхность которого большей частью выполнена из металла.

Разработана конструкция автономного электростимулятора, обеспечивающая постановку элементов питания в капсулу и окончательную насадку второго электрода на втулку непосредственно перед его использованием. Данный факт позволяет хранить электростимуляторы неограниченное время до их применения (решение на выдачу патента по заявке № 94018544/14(018198)).

Сконструирован электростимулятор ЖКТ с активным кольцевым электродом (пат. РФ №№ 2128059, 60359). Конструкция электростимулятора содержит контейнер для транспорта готовых форм лекарственных препаратов (витаминов, пищевых добавок).

Разработаны электростимуляторы с обеспечением функционального контроля без использования специальной регистрирующей аппаратуры и минимальным энергетическим потреблением контролирующего устройства, не влияющим на назначенный ресурс электростимулятора (пат. РФ № 2264236).

Автономные электростимуляторы, представленные в данной работе, могут быть широко внедрены в отрасли медицинского приборостроения, и полностью удовлетворить практические потребности медицины в простых и надежных аппаратах для восстановления желчевыделительной и секреторной функций печени и моторно-эвакуаторной функции ЖКТ.

Четвертая глава посвящена новому классу автономных адаптивных электростимуляторов ЖКТ, работа которых синхронизируется собственным ритмом сокращений кишечника.

Рассмотрены пути создания упрощенных вариантов «псевдоадаптивных» электростимуляторов, изменяющих параметры воздействующего тока при нахождении последних в отделах кишечника с различными химическими составами (пат. РФ № 2234345).

Теоретически обоснованы основные требования, предъявляемые к адаптивным электростимуляторам.

Установлено, что адаптивные системы подразделяются на системы без обратной связи и с обратной связью. Процесс адаптации без обратной связи состоит из измерений характеристик входного сигнала или окружающей среды, введения этой информации в какой то алгоритм и использование результатов для регулирования адаптивной системы. При адаптации с обратной связью,

кроме того, автоматически вносятся коррекции, и с целью оптимизации параметров функционирования системы, определяется их влияние на выходной сигнал. Этот процесс можно назвать адаптацией с функциональной обратной связью.

Установлены и теоретически обоснованы электрофизиологические параметры желудочно-кишечного такта (критерии), на регистрации и преобразовании которых основывается управление генератором стимулирующих импульсов. Это – внутрикишечное давление и низкочастотный электрический импеданс тканей ЖКТ.

На основании анализа литературных данных установлено, что перенос пищевого комка (следовательно, и передвижение электростимулятора) в орально-анальном направлении осуществляется за счет пропульсивных перистальтических движений, распространяющихся вдоль пищеварительного тракта наподобие волны. Перетяжка кишечника является продвигающей зоной электростимулятора. На конце электростимулятора, примыкающего к передвигающей зоне, во время сокращения давление будет выше, чем на его противоположном конце. Регистрация этой разницы давлений позволит судить о нахождении капсулы электростимулятора в месте максимального сокращения кишечника и усиливать их синхронно с помощью электрических импульсов от генератора электростимулятора.

Конструкция такого электростимулятора предполагает наличие в нем регистратора(ов) (датчика(ов)) давления и/или перемещения, электрической схемы обработки информации от регистраторов и преобразования ее в сигналы управления (пат. РФ № 66681).

Наиболее широко датчики таких типов применялись в радиокапсулах, предназначенных для измерений давления в полых органах человека при изменениях его величины в пределах от 0 до 300 см вод. ст.

Разработаны структурные схемы для данных электростимуляторов. Использование дифференциальной схемы обработки сигналов от датчиков давления позволяет практически исключить влияние дестабилизирующих факторов (влажность, температура и т. д.), выделить разностный сигнал и получить стробирующий импульс, используемый для запуска генератора стимулирующих импульсов электростимулятора.

Разработан эскизный проект предлагаемого электростимулятора (рис.3).

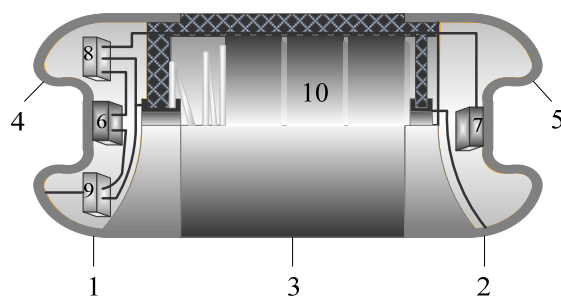


Рис. 3. Адаптивный электростимулятор желудочно-кишечного тракта: 1,2 – электроды; 3 – втулка; 4,5 – мембраны; 6,7 – датчики давления; 8 –дифференциальный усилитель; 9 – генератор стимулирующих импульсов; 10 – источник питания

Из известного факта комплексного характера электрического импеданса биологических объектов и его дисперсионных свойств разработаны адаптивные электростимуляторы, генератор стимулирующих импульсов которых управляется сигналом изменения электрического импеданса тканей ЖКТ, измеренного на низких частотах, и представляющий изменение сопротивления межклеточной среды при актах сокращения гладкомышечной мускулатуры кишечника.

Разработаны эскизные проекты электростимуляторов-зондов, использующих для измерения электрического импеданса собственные электроды (биполярный способ) и переменный сигнал от генератора стимулирующих импульсов (пат. РФ № 2195972).

При биполярном способе измерения импеданса возникают сложности в связи с дрейфом контактного сопротивления на границе электрод – биологический объект. Одним из эффективных методов уменьшения контактного сопротивления и его дрейфа является увеличение размеров электродов. При прочих равных условиях электрод с большей площадью будет иметь меньшее контактное сопротивление (и соответственно, меньший дрейф) за счет уменьшения плотности тока в месте контакта. Но резервы этого метода невелики из-за ограниченного размера капсулы электростимулятора. Частично данная задача решается применением электродов из углеграфитовых материалов, благодаря их развитой активной поверхности при неизменных геометрических размерах.

Практически данная проблема решается применением тетраполярного способа измерения импеданса биологических объектов. Сущность тетраполярного способа состоит в том, что ток к биологическому объекту подводится через два электрода (токовых), а падение напряжения измеряется двумя другими (потенциальными) электродами. При данном способе измеряемый импеданс не зависит от контактного сопротивления электродов и обладает существенно меньшей чувствительностью к его дрейфу. Данный способ был применен при конструировании электростимуляторов-капсул (пат. РФ № 2294218).

В работе представлены адаптивные электростимуляторы с обратной связью, удовлетворяющие, как минимум, двум требованиям: синхронной стимуляции и исключению перестимуляции (пат. РФ № 2264237).

Для данного варианта разработана принципиальная электрическая схема блока ограничения напряжения, формирующего серии импульсов с линейно возрастающей амплитудой до достижения порога возбуждения гладкомышечной мускулатуры кишечника в месте нахождения электростимулятора. В данном случае биологический объект сам определяет величину стимулирующего сигнала и управляет параметрами технической системы.

Для всех рассмотренных электростимуляторов обоснованы конструктивные элементы и применяемая элементная база. Показано, что современные регистрирующие устройства способны фиксировать изменения установленных критериев, и могут быть встроены в капсулу электростимулятора.

Проведенные исследования являются основой проектирования саморегулируемых электрических стимуляторов органов и тканей.

Разработанные эскизные проекты адаптивных электростимуляторов желудочно-кишечного тракта являются основой для разработки аппаратов, удовлетворяющих требованиям серийного производства.

В пятой главе представлен материал по разработке имплантируемых электростимуляторов соединительной ткани.

Проведенные эксперименты на животных по оптимизации тока стимуляции позволили установить, что для репаративных процессов мягкой соединительной ткани, оптимальными являются следующие параметры электрического тока:

- амплитуда импульса тока находится в пределах 0,6...1 мА;
- частота следования стимулирующих импульсов в серии – 30...100 Гц;
- длительность серии импульсов – не менее 300 мс;
- оптимальное время имплантации – до 21 суток;
- форма импульса – прямоугольная;
- длительность импульса (обоснована в предыдущих главах) – 0,8...1,0 мс;
- периодичность посылок серий импульсов – 3...5 с;
- электростимуляция с паузами.

Теоретически обоснованы требования к электродам электростимулятора и их конструкции: выполнение в виде проводников (обусловлено формами, размерами операционного шва и необходимостью имплантации электродов параллельно операционному шву, требованиями минимальной массы); легкость имплантации (быстрота и надежность закрепления на аллопротезе) и извлечения из организма после заживления (минимальная травматизация).

Проведенные электрохимические исследования различных материалов позволили рекомендовать коррозионно-стойкий немагнитный сплав 40K27НХМ с танталом (ТУ 14.1.1943-77) в качестве электродного материала для данных электростимуляторов.

Оптимизировано расположение электродов при электрической аллопластике грыжевых дефектов и необходимое их количество. Наиболее рациональным расположением электродов – вдоль операционного шва с межэлектродным расстоянием 8...10 см, при этом сочетание двух электродов: анод – катод, удовлетворяет требованиям высокого лечебного эффекта. Установлено, что увеличение расстояния между электродами до 15...16 см электрическая стимуляция в течение месяца не приводит к ускорению репаративных процессов.

С целью устранения нежелательной стимуляции окружающих электростимулятор здоровых тканей, начальная часть электродов (от корпуса до операционной раны) защищается изоляционным материалом.

Исходя из требований к изоляционным материалам: биостабильность; нетоксичность; стойкость к тромбообразованию при контакте с кровью; стойкость к стерилизации; возможность получения тонкостенных изоляционных оболочек с хорошими механическими и электрическими свойствами, сделан вывод о возможности применения в качестве изоляционных оболочек электродов смеси резиновой 52-336/4 и полидиметилсилаксана.

Как правило, имплантируемые электростимуляторы содержат герметичный корпус с заключенной внутри электронной схемой с источником питания и

стимулирующие электроды. Поверхность корпуса должна быть гладкой, что способствует его инкапсуляции (обрастанию тонкой тканевой капсулой). Форма корпуса должна обеспечить плотное прилегание тканей ко всем его стенкам в сформированном для электростимулятора ложе. С этой точки зрения наиболее приемлемой в данном случае является форма корпуса в виде цилиндра с закругленными основаниями.

Немалую роль в устранении вредных влияний на организм имеет масса изделия. Ее минимизация уменьшает риск образования пролежня в ложе электростимулятора и, следовательно, устраняет одну из причин незапланированной операции по ликвидации его последствий.

В связи с тем, что роль электродов выполняют проводники, естественно, возникает проблема герметичного соединения их с электронной схемой прибора. Существующие конструкции гермовыводов и способы их изготовления оказались неприемлемыми для аппаратов данного класса. Поэтому была разработана специальная конструкция гермовывода с использованием системы ковар – стекло – ковар, применение которой позволяло обеспечить требуемую герметичность и сохранить электрофизические параметры проволочных электродов (пат. РФ № 2104062).

Проработана конструкция крышки корпуса электростимулятора. Крышка содержит внутреннюю полость и отверстия для гермовыводов. При этом вся остальная полость крышки при сборке заполняется клеем, который, вулканизируясь, прочно схватывается с изоляторами электродов, слегка входящими в предназначенные для гермовыводов отверстия, предотвращая движение их по проводнику до и после оперативного вмешательства. Крышка соединяется с корпусом лазерной шовной сваркой.

Разработана структурная и принципиальная схема электростимулятора. Минимальный ток потребления схемой обеспечивается применением интегральной КМОП технологии. Непостоянство значения порога возбуждения во времени (порог возбуждения возрастает в результате обрастания электродов соединительной тканью) обуславливает необходимость применения стабилизатора тока на выходе генератора стимулирующих импульсов.

В представленных конструкциях имплантируемых электростимуляторов соединительной ткани (рис.4) учтены все требования по безопасности и надежности изделий подобного класса.

Спектроскопическими исследованиями соединительно-тканного регенерата через 3 и 6 месяцев эксперимента не установлено повышенного содержания элементов, входящих в состав конструктивных материалов электростимулятора.

В этой же главе рассмотрены вопросы, связанные с разработкой имплантируемых электростимуляторов соединительной костной ткани. Анализ клинического материала позволил установить, что при электростимуляции остеорепа- рации (ЭСО) предпочтение отдается смешанной электрической стимуляции: постоянным током не более 25 мкА, который отвечает за процессы минерализации растущей костной ткани, и импульсным током такой же амплитуды, с частотой не выше 40 Гц, отвечающим за рост костной ткани. Наилучшие ре-

зультаты сращивания костей получены при экспозиции 0,05...0,1 Кл в сутки. Время имплантации аппаратов – 20...24 недели, при этом остеогенез имеет место в радиусе 5...8 мм от катода.

Требования к конструктивному исполнению электростимулятора костной ткани (ЭСКТ) полностью соответствует рассмотренным выше требованиям для электростимуляторов мягкой соединительной ткани. Конструктивно ЭСКТ отличается формой анода, выполненного в виде массивной оливы.

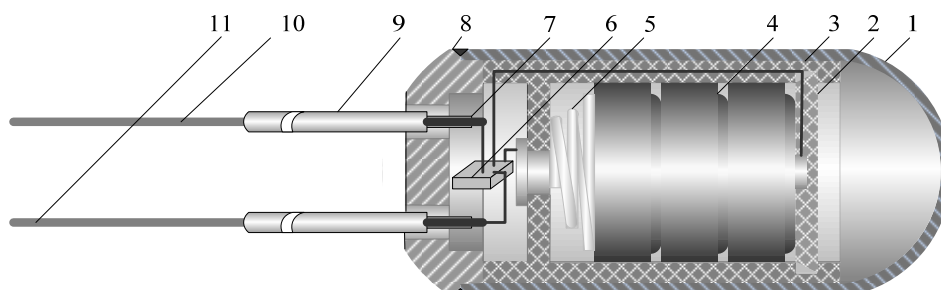


Рис. 4. Имплантируемый электростимулятор соединительной ткани: 1 – кожух; 2 – крышка; 3 – корпус блока питания; 4 – источник тока; 5 – пружина; 6 – ГИС генератора; 7 – коваровая трубка; 8 – крышка корпуса; 9 – изоляторы электродов; 10,11 – проволочные электроды

Разработана принципиальная схема генератора, реализующая обоснованные параметры стимуляции. Для стабилизации выходного тока применен балластный резистор сопротивлением 220 кОм. При выходном напряжении генератора, равным 4,5 В, и импульсном режиме его работы, обуславливающим пониженный импеданс системы электрод – ткань – электрод, применение резистора обеспечивает хорошую защиту выхода генератора от разрядов статического электричества. Причем при любом единичном отказе ток через электроды не превысит норму электробезопасности.

В рамках НИР «Разработка имплантируемого электростимулятора костной ткани» разработаны макетные образцы, структурная и принципиальная схема программируемого электростимулятора, позволяющего проводить двухэтапную анодную и катодную импульсную поляризацию по трем каналам одновременно.

Смена режимов осуществляется приемом кодовой посылки магнитных импульсов от программатора, содержащей стартовый, управляющие и контрольные импульсы. Приемная часть электронной схемы электростимулятора и программатор разработаны по аналогии с программируемыми кардиостимуляторами.

На имплантируемые электростимуляторы соединительной ткани имеются полные комплекты конструкторско-технологической документации. Изделия освоены в опытном производстве.

Полученные результаты по схемному построению имплантируемых электростимуляторов соединительной ткани были использованы в аппарате для электрической стимуляции полости рта.

Из практических результатов по экспозиции вводимых зарядов в мягкую и костную соединительные ткани были скорректированы основные параметры

стимулирующего тока и разработана принципиальная электрическая схема для их реализации.

При электрической стимуляции полости рта с биологическим объектом контактируют только электроды. Поэтому сам электростимулятор можно отнести к классу наружных аппаратов, ввести в схему устройство самоконтроля и конструктивно обеспечить замену источника тока.

Электрод, находящийся под положительным потенциалом, сконструирован аналогично соответствующему электроду электростимулятора костной ткани. Активный электрод, чтобы учесть индивидуальное анатомическое строение челюстей пациентов, разработан пластичным, армированием сетки из нержавеющей стали латексной резиной.

Электростимулятор позволяет проводить одновременную стимуляцию мягких и костных тканей, а также железистого аппарата полости рта. Рекомендуемый суточный сеанс электростимуляции 90...120 мин. Расчетное число сеансов – 50.

В шестой главе рассмотрены результаты клинического применения разработанных электростимуляторов.

На основании многочисленных клинических исследований, проведенных в ведущих медицинских учреждениях России, определены области применения, показания и противопоказания для автономных электростимуляторов желудочно-кишечного тракта. Отработаны избирательные методики их применения. Изучены антибактериальные свойства электростимуляторов. Результаты исследований показали, что присутствие в питательных средах электростимулятора при выращивании микробов оказывает угнетающее действие на их рост и размножение.

Доказано, что трансдуоденальная электрическая стимуляция в качестве самостоятельной лечебной процедуры эффективно восстанавливает секреторную и желчевыделительную функции печени и предупреждает развитие послеоперационного пареза кишечника.

Разработана методика электрической стимуляции мягкой соединительной ткани при аллопластике грыжевых дефектов. Применение электрической стимуляции показано при больших и гигантских послеоперационных грыжах и у пациентов со сниженными регенеративными способностями соединительной ткани.

Установлено (на животных), что электрическая стимуляция низкоэнергетическими импульсами приводит к локализации патологического очага (раковой опухоли) и прекращению разрастания метастазов.

Имплантируемый электростимулятор костной ткани дополнительно может быть использован у больных с ложными суставами и для ускоренного формирования костного регенерата при удлинении конечностей в совокупности с методикой Илизарова Г.А.

Регенерация костной ткани у онкологических больных при применении ЭСКТ наступала в обычные сроки даже в случаях предварительного облучения и химиотерапии.

Электрическая стимуляция, разработанным электростимулятором полости рта значительно снижает общие сроки лечения аномалии положения зубов (примерно на 60%), уменьшает частоту и выраженность осложнений, повышает эффективность лечения (уменьшение длительности течения гингивита до $77,3 \pm 4,3$ дней в основной группе, по сравнению с $138,7 \pm 9,8$ дней в контрольной (без электрической стимуляции)), расширяет возрастные показатели к применению ортодонтического лечения.

В заключении кратко перечислены основные результаты работы, намечены перспективы дальнейшего развития проведенных исследований.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Впервые разработаны фундаментальные основы научно обоснованного проектирования экологически чистых автономных, электро и травмобезопасных электростимуляторов органов и тканей с высокой лечебной эффективностью.
2. Обоснован выбор конструктивных и электродных материалов для биологически совместимых с организмом автономных электростимуляторов с минимальными вещественными и энергетическими потерями при контакте со стимулируемой тканью, для чего проведены системные исследования химического и электрохимического поведения различных материалов в имитируемых и в реальных средах биологических объектов и изучены электрофизические параметры последних.
3. Впервые показана возможность использования высокополяризуемых, коррозионностойких металлов (например, титана и его сплавов) для электродов АЭС ЖКТ.
4. Разработана научно обоснованная методика проектирования структурных схем генераторов автономных электростимуляторов, заключающаяся в выполнении требований: надежности, электробезопасности, наличии функционального и эксплуатационного контроля, обеспечения минимальных токов потребления в нерабочем состоянии, технологичности и реализации в интегральном исполнении.
5. Впервые на основе экспериментальных и клинических исследований *in vivo* оптимизированы электрические и эксплуатационные параметры автономных электростимуляторов с точки зрения эффективности и безопасности их применения, при этом обоснованная длительность стимулирующего импульса составляет 0,8...1,2.
6. Впервые разработаны электростимуляторы ЖКТ с улучшенными эксплуатационными и техническими характеристиками, в том числе – с обеспечением эксплуатационного контроля без использования специальной регистрирующей аппаратуры; с возможностью осуществления транспорта готовых форм лекарственных препаратов; с изоляционным покрытием электродов (желатиновые, гелодуратовые или глютоидные капсулы); с кольцевыми рабочими электродами.
7. Впервые разработаны автономные электростимуляторы-зонды ЖКТ с размерами капсулы, не превышающими размеры стандартной оливы дуоденально-

го зонда, предназначенных для восстановления желчевыделительной и секреторной функций печени и моторно-эвакуаторной деятельности пищеварительного тракта.

8. Разработаны методики применения автономных электростимуляторов ЖКТ – принципиально новых приборов в составе БТС активного терапевтического действия, области их использования, показания и противопоказания.

9. Разработаны научно обоснованные требования к проектированию адаптивных электростимуляторов ЖКТ с учетом индивидуальных особенностей и электрофизиологических характеристик кишечника.

10. Впервые реализованы имплантируемые электростимуляторы соединительной мягкой ткани, направленные на ускорение процессов ее регенерации, имплантируемые электростимуляторы соединительной костной ткани для ускорения процессов остеорепаляции и электростимулятор полости рта для ортодонтического лечения, разработаны методики их применения, показания, противопоказания и области использования.

11. Электростимуляторы-зонды (комплекты) и электрогастроэнтеростимулятор эндогенный ЭГЭСэ-01 Минздравом СССР и Минздравом РФ рекомендованы к серийному производству, а приказами № 1027 от 5.08.86 г. и № 219 от 20.07.98 г. разрешены к применению в медицинской практике.

Электростимуляторы-зонды освоены в опытном производстве научно-исследовательского института полупроводниковых приборов (ОАО НИИПП), а ЭГЭСэ-01 – в серийном производстве на предприятии ООО «Котра-Мед» г. Томска.

Опытная партия имплантируемых электростимуляторов соединительной мягкой ткани изготовлена в ОАО НИИПП г. Томска и прошла успешные Государственные технические испытания. Минздравом РФ аппараты рекомендованы к серийному производству после проведения клинических испытаний.

Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ имплантируемый электростимулятор соединительной костной ткани рекомендован к разработке. На электростимуляторы имеются полные комплекты конструкторско-технологической документации. Опытная партия имплантируемых электростимуляторов соединительной костной ткани изготовлена в ОАО НИИПП г. Томска.

Опытная партия электростимуляторов полости рта изготовлена в ООО «Котра-Мед» г. Томска.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Механизм токопереноса в структуре металл – Tb_2GeS_5 – Ge/В.Ф. Агафонников, В.И. Гаман, С.Ф. Глушук, Л.И. Терехина//Изв. вузов. Физика. – 1981. – №1. – С. 3 – 7.

2. Генерационные свойства МДП-структур $Al - Tb_2GeS_5 - Ge$ /В.Ф. Агафонников, В.И. Гаман, С.Ф. Глушук, Л.И. Терехина//Изв. вузов. Физика. – 1982. – №7. – С. 28 – 31.

3. Агафонников В.Ф. Эффект переключения и механизм токопереноса в тонких пленках дисульфида германия/В.Ф. Агафонников, В.И. Гаман, С.Ф. Глу-

- щук, Л.И. Терехина; Редкол. журн. «Изв. вузов. Физика». – Томск, 1981. – 7 с.:ил.. – Библиогр.:10 назв. – Деп. в ВИНТИ 20.11.81, № 4535 – 81.
4. Агафонников В.Ф. Генерационные свойства структур металл – GeS_2 – Ge/В.Ф. Агафонников, В.И. Гаман, С.Ф. Глушук, Л.И. Терехина. Редкол. журн. «Изв. вузов. Физика». – Томск, 1982. – 5 с.:ил.. – Библиогр.:2 назв. – Деп. в ВИНТИ 30.02.82, № 4536 – 81.
5. Автономный электростимулятор-зонд/В.Ф. Агафонников, С.Ф. Глушук, Г.Ц. Дамбаев, А.Г. Мартусевич, В.В. Пекарский//Электронная промышленность. – 1986. – №5. – С. 35 – 36.
6. Мартусевич А.Г. Применение автономного электростимулятора-зонда желудочно-кишечного тракта в хирургии внепеченочных желчных путей/ А.Г. Мартусевич, С.Ф. Глушук //Использование технических средств в реконструктивной и восстановительной хирургии: тез. докл. I – й науч. конф. мол. Ученых СФ ВНЦХ АМН СССР. – Иркутск, 1986. – С. 129 – 130.
7. О влиянии автономной электрической стимуляции желудочно-кишечного тракта на функцию имплантированных электрокардиостимуляторов /А.И. Оферкин, А.Г. Мартусевич, О.С. Попов, С.Ф. Глушук//Актуальные вопросы кардиологии: Недостаточность кровообращения (патогенез, диагностика, лечение). – 1986. – Вып. I. – С. 100 – 101.
8. Исследование электрохимической поляризации и коррозии электродов автономного электростимулятора желудочно-кишечного тракта, изготовленных из стали 12Х18Н9/В.Ф. Агафонников, С.Ф. Глушук, И.В. Гиречева, О.И. Налесник//Мед. техника. – 1987. – №2. – С. 27 – 31.
9. Агафонников В.Ф. Электростимулятор-зонд желудочно-кишечного тракта/В.Ф. Агафонников, С.Ф. Глушук, Г.Г. Кулинич//Электронная промышленность. – 1988. – №2. – С. 40 – 41.
10. Агафонников В.Ф. Исследование электрохимического поведения электродов автономного электростимулятора желудочно-кишечного тракта при импульсном питании/В.Ф. Агафонников, С.Ф. Глушук, О.И. Налесник, Ю.В. Борисов. Редкол. журн. «Мед. техника». – М.,1988. – 19 с.:ил. – Библиогр.: 10 назв. – Деп. в ВНИИМИ 04.08.88, № Д – 15919.
11. А.с. 665570 СССР, МКИ H01L29/14. Полупроводниковый генератор/Агафонников В.Ф., Гаман В.И., Глушук С.Ф., Дорошенко Л.И., Степанец М.П. – №2548756/18 – 25; заявл. 29.11.77. – д.с.п.
12. А.с. 1254966 СССР, МКИ H01L31/16. Светочувствительный полупроводниковый генератор/Агафонников В.Ф., Гаман В.И., Глушук С.Ф. – № 3766645/25; заявл. 6.07.84. – д.с.п.
13. А.с. 1223922 СССР, МКИ4 A61N1/36. Стимулятор желудочно-кишечного тракта/Пекарский В.В., Агафонников В.Ф., Дамбаев Г.Ц., Глушук С.Ф., Мартусевич А.Г. – № 3700443/28 – 14; заявл. 13.02.84; опубл. 15.04. 86.
14. Пат. 1223922 Россия, МКИ4 A61N1/36. Стимулятор желудочно-кишечного тракта/Пекарский В.В., Агафонников В.Ф., Дамбаев Г.Ц., Глушук С.Ф., Мартусевич А.Г.; заявитель и патентообладатель Пекарский В.В., Агафонников В.Ф., Дамбаев Г.Ц., Глушук С.Ф., Мартусевич А.Г. и Сибирский медицинский ун-т. – № 3700443/28 – 14; зарегестр. 27.09.93; действ. с 27.09.93.

15. А.с. 1303859 СССР, МКИ4 G01L9/12. Датчик давления/Агафонников В.Ф., Гаман В.И., Агафонникова Е.В., Глушук С.Ф. – № 3932282/24 – 10; заявл. 23.07.85; опубл. 15.04. 87.
16. Заявка № 94018544 Россия, МПК6 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пантелеев Ю.К.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов – заявл. 20.05.94; опубл. 11.10.97.
17. Автономный имплантируемый электростимулятор соединительной ткани/В.В. Пекарский, С.Ф. Глушук, П.К. Шпилевой, Г.Ц. Дамбаев, М.С. Дерюгина//Электронная промышленность. – 1990. – №12. – С. 27.
18. Implantable Electricol Stimulator – Alloprosthesis in Repair of Postoperative Hernios/Vicenty V. Pekarsky, Peter K. Shpilevoy, Maria S. Deruchina and Sergey F. Glushuk//Pacing, and Clinical Electrophysiology. – 1991. – v.14. – №1, P. 135 – 139.
19. Разработка электростимулятора соединительной ткани и применение его при грыжесечении/В.В. Пекарский, Г.Ц. Дамбаев, П.К. Шпилевой, С.Ф. Глушук, М.С. Дерюгина//Актуальные вопросы создания и эксплуатации терапевтической и хирургической медицинской техники: Тез. докладов Всесоюзной школы – семинара молодых ученых и специалистов. – Звенигород, 14 – 18 октября 1989. – С.64 – 65.
20. Актуальные медико-технические проблемы создания имплантируемого электростимулятора соединительной ткани/В.В. Пекарский, С.Ф. Глушук, П.К. Шпилевой, М.С. Дерюгина//Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. докладов. – Иркутск, 1989. – ч.1. – С. 180.
21. Implanted electrical stimulator-alloprosthesis in herniotomy/V. Pekarsky, P. Shpilevoy, M. Derugina, S. Glushuk//RBM. – 1990. – v.12. – №3. – P.210.
22. Разработка методики электростимуляции соединительной ткани при грыжесечении/В.В. Пекарский, П.К. Шпилевой, Г.Ц. Дамбаев, М.С. Дерюгина, С.Ф. Глушук//Реконструктивная хирургия: Тез. докл. конференции хирургов, Ростов-на-Дону, 26 – 27 сентября 1990. – С. 128 – 129.
23. Correction of tooth – jaw anomalies with the shape memory effect orthodontal apparati of titanium nicelide and the autonomous electrostimulation under an immunological control/V.A. Shustova, V.V Klimov., M.Z. Mirgazizov, S.F.Glushuk //Superelastic shape memory materials and implants in medicine: proceeding of the international conference – Rossia, Tomsk, 25 – 26 juny 1998. – P. 326.
24. Пат. 2076749 Россия, МПК6 А61N1/26. Способ энтерального зондового питания/Пекарский В.В., Мартусевич А.Г., Глушук С.Ф., Костюченко А.Л.; заявитель и патентообладатель Мартусевич А.Г. – №5056030/14; заявл. 13.04.92; опубл. 10.04.97.
25. Пат. 2077346 Россия, МКИ6 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Меньшиков В.В.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов – № 93029449/14; заявл. 9.06.93; опубл. 20.04.97.

26. Пат. 2140301 Россия, МКИ6 А 61 N 1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф. заявитель и патентообладатель Глушук С.Ф. – № 96106120/14; заявл. 28.03.96; опубл. 27.10.99.
27. Пат. 2103027 Россия, МКИ6 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Федотов Н.М., Бутенко В.А.; заявитель и патентообладатель Глушук С.Ф., Федотов Н.М., Бутенко В.А. – № 95115150/14; заявл. 25.08.95; опубл. 27.01.98.
28. Пат. 2128059 Россия, МКИ6 А61N1/375. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Вашуркина Т.П.; заявитель и патентообладатель Глушук С.Ф., Вашуркина Т.П – № 96119476/14; заявл. 27.09.96; опубл. 27.03.99.
29. Пат. 2097073 Россия, МКИ6 А61N1/36. Электростимулятор желудочно -кишечного тракта/Глушук С.Ф., Вашуркина Т.П.; заявитель и патентообладатель Глушук С.Ф., Вашуркина Т.П – № 95102113; заявл. 14.02.95; опубл. 27.11.97.
30. Пат. 2055606 Россия, МКИ6 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пекарский В.В., Мартусевич А.Г.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов – № 5047946/14; заявл. 15.06.92; опубл. 10.03.96.
31. Пат. 2104062 Россия, МПК6 А61N1/36. Имплантируемый автономный электростимулятор/Глушук С.Ф., Федотов Н.М.; заявитель и патентообладатель Глушук С.Ф., Федотов Н.М. – №94044728; заявл. 19.12.94; опубл. 10.02.98.
32. Глушук С.Ф. Теоретико-экспериментальное обоснование длительности стимулирующего импульса для электростимуляторов желудочно-кишечного тракта эндогенного применения/С.Ф. Глушук, Я.С. Пеккер//Мед. техника. – 2001. – № 1. – С. 12 – 15.
33. Глушук С.Ф. Автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта с антиполяризационным генератором//Мед. техника. – 2001. – №2. – С.55 – 56.
34. Пат. 2195973 Россия, МПК7 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Пеккер Я.С., Глушук С.Ф.; заявитель и патентообладатель Сибирский государственный медицинский университет, Пеккер Я.С., Глушук С.Ф. – 2001100276/14; заявл. 04.01.01; опубл. 10.01.03.
35. Пат. 2195972 Россия, МПК7 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Пеккер Я.С., Глушук С.Ф.; заявитель и патентообладатель Сибирский государственный медицинский университет, Пеккер Я.С., Глушук С.Ф. – 2001100177/14; заявл. 03.01.01; опубл. 10.01.03.
36. Глушук С.Ф. Основные принципы конструирования автономных электростимуляторов-зондов/С.Ф. Глушук, А.Г. Мартусевич//Сборник трудов, посвященный 110-летию кафедры общей хирургии СГМУ, Томск, 2001. – С.76 – 84.
37. Глушук С.Ф. Изучение электропроводности сред желудочно-кишечного тракта/С.Ф. Глушук, П.К. Шпилевой, О.И. Налесник //Сборник трудов, посвященный 110-летию кафедры общей хирургии СГМУ, Томск, 2001. – С.58 – 64.
38. Глушук С.Ф. Имплантируемые электростимуляторы мягкой соединительной ткани и особенности их конструирования/С.Ф. Глушук, П.К. Шпилевой

//Сборник трудов, посвященный 110-летию кафедры общей хирургии СГМУ, Томск, 2001. – С.65 – 75.

39. Разработка электростимуляторов для усиления регенерации при грыжесечении/П.К. Шпилевой, С.Ф. Глушук, М.С. Дерюгина, В.И. Тихонов, М.П. Шпилевой//Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении: Сборник научных работ III конгресса с международным участием 22 – 28 апреля 2000 года, Анталия, 2000. – С.116

40. Глушук С.Ф. Электростимуляторы органов и тканей: монография/С.Ф. Глушук, Я.С. Пеккер – Томск: Изд-во ТПУ, 2001. – 202 с.

41. Пат. 2203697 Россия, МПК7 А61N1/36 Электростимулятор органов и тканей/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Налесник О.И.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение системы высшего и послевузовского профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет», Пеккер Я.С., Глушук С.Ф., Налесник О.И. – 2001122940/14; заявл. 14.08.2001; опубл.10.05.2003.

42. Разработка электростимуляционного аппарата для усиления репаративной регенерации соединительной ткани/П.К. Шпилевой, С.Ф. Глушук, М.П. Шпилевой, А.Н. Голян//Сборник трудов, посвященный 110-летию кафедры общей хирургии СГМУ, Томск, 2001. – С.234.

43. Пат. 2236267 Россия, МПК7 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта (варианты)/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение системы высшего и послевузовского профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет», Пеккер Я.С., Глушук С.Ф. – № 2002121826; заявл. 07.08.2002; опубл. 20.09.2004.

44. Пат. 2236266 Россия, МПК7 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение системы высшего и послевузовского профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет», Пеккер Я.С., Глушук С.Ф., Глушук П.С. – № 2002121825; заявл. 07.08.2002; опубл. 20.09.2004.

45. Пат. 2234345 Россия, МПК7 А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение системы высшего и послевузовского профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет», Пеккер Я.С., Глушук С.Ф., Глушук П.С. – № 2002112381; заявл. 07.05.02; опубл.20.08.04.

46. Gluschuk S.F. Electrostimulating Device/S.F. Gluschuk, Ya. S. Pekker, O.I. Nalesnik//pat. 03015861 A3 World Intellectual Property Organization IPC7A61N 1/36 - N PCT/IL0200451; priority Date 14 August 2001; International Publication Date 27 February 2003.

47. Pat. 10/813,752 United States, U.S. Cl. 607/40. Electrostimulating Device/Gluschuk S.F., Pekker Ya. S., Nalesnik O.I.; Applicant CAPSULE 1 LTD. – N US 200430186530 A1; priority Date 14 August 2001; Publication Date 23 September 2004.

48. Pat. 1427475 (EP), Int. Cl. A61N1/18. Electrostimulating Device/Glushuk S.F., Pekker Ya. S., Nalesnik O.I.; Applicant CAPSULE 1 LTD. – N 02738579.8-2305-IL0200451; priority Date 14 August 2001; Publication Date 11 Juny 2002.
49. Gluschuk S.F. Electrostimulating Device/S.F. Gluschuk, Ya. S. Pekker, O.I. Nalesnik//Australian Patent Office. IPC A61N 001/36. – N AU 2002311590 A8; Applicant CAPSULE 1 LTD; – priority Date 14 August 2001; Publication Date 29.05.2003.
50. Глушук С.Ф. Некоторые аспекты разработки имплантируемых электростимуляторов костной ткани//Мед. техника. – 2004. – №1. – С.19–23.
51. Пат. 2264236 Россия, МПК7 A61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГОУВПО Сиб ГМУ МЗ РФ), Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С. – № 2003116246; заявл. 02.06.2003; опубл. 20.11.2005.
52. Глушук С.Ф. Автономные электростимуляторы: Конструирование и применение: учебное пособие/С.Ф. Глушук, Я.С. Пеккер – Томск: Изд – во ТПУ, 2004. – 367 с.
53. Пат. 2264237 Россия, МПК7 A61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение высшего профессионального образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГОУ Сиб ГМУ МЗ РФ), Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С. – № 2004105284; заявл. 24.02.2004; опубл. 20.11.2005.
54. Пат. 59420 Россия, МПК (2006) A61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2006122836/22; заявл. 26.06.2006; опубл. 27.12.2006.
55. Пат. 60359 Россия, МПК (2006) A61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2006115957/22; заявл. 05.10.2006; опубл. 27.01.2007.
56. Глушук С.Ф. Теоретико-экспериментальное обоснование длительности стимулирующего импульса для электростимуляторов желудочно-кишечного тракта эндогенного применения/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С.//Вестник Московского университета. Сер. 1. Математика. Механика. – 2001. – №1 – С.12 – 15
57. Глушук С.Ф. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта без серийного источника питания//Мед. техника. – 2004. – №4. – С.18 – 20.
58. Глушук С.Ф. Об оптимизации конструкции и схемного построения автономных электростимуляторов желудочно-кишечного тракта//Мед техника. – 2004. – №6. – С. 34 – 38.

59. Глушук С.Ф. Об оптимизации конструкции и электрических параметров автономных электростимуляторов желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С.//Известия ТПУ. – Т 308. – № 3. – 2005. – С.147 – 151.
60. Глушук С.Ф. Адаптивные электростимуляторы желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С.//Известия ТПУ. – Т 308. – № 4. – 2005. – С.164 – 166.
61. Глушук С.Ф. Электростимулятор-зонд//Клиническая хирургия. – № 2. – 1987. – С. 82.
62. Глушук С.Ф. Автономные электростимуляторы-зонды желудочно-кишечного тракта и системно-комплексный подход к их проектированию: Автореф. дис. ... канд. тех. наук: 05.11.17. Москва, 1989. – 12 с.
63. Пеккер Я.С. Имплантируемые электростимуляторы соединительной ткани /Я.С. Пеккер, С.Ф. Глушук//Труды Международного форума по проблемам науки, техники и образования, Москва, 5 – 9 декабря 2005. – Т. 3. – 2005. – С. 128 - 129.
64. Исследование и разработка электростимулятора печени: отчет о НИР ДСП (заключит.)/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); рук. Агафонников В.Ф.; исполн.: Пекарский В.В., Глушук С.Ф., Малышевский А.П., Бочкарев М.П., Мартусевич А.Г. – Томск, 1984. – 103 с. – № ГР Ф18780, инв. № Д33889.
65. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта: отчет по ОКР ДСП (заключит.)/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); рук. Агафонников В.Ф.; исполн.: Пекарский В.В., Глушук С.Ф., Кулинич Г.Г., Мелехина Н.С., Мартусевич А.Г. – Томск, 1986. – 46 с. – № ГР Ф21577, инв. № Д44182.
66. Модернизации технологии создания малогабаритного электростимулятора – зонда желудочно-кишечного тракта: отчет по ОКР ДСП (промежут.)/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); Гл. конструктор С.Ф. Глушук; исполн.: Кулинич Г.Г., Ширей Н.А., Жаркова Н.Э. – Томск, 1988. – 35 с. – № ГР Ф34403.
67. Разработка эндогастроэнтеростимулятора: отчет по ОКР (заключительный)/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); Гл. конструктор С.Ф. Глушук.; исполн.: Лыкова Е.Т., Мартусевич А.Г. – Томск, 1990. – 50 с. – № ГР 534.
68. Разработка имплантируемого электростимулятора костной ткани: отчет о НИР (заключительный)/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); рук. С.Ф. Глушук.; исполн.: Федотов Н.М., Лыкова Е.Т. – Томск, 1994. – 34 с.
69. Исследование механизма генерации на системе металл – тройное соединение – германий: отчет о НИР ДСП Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); рук. Агафонников В.Ф.; исполн.: Глушук С.Ф., Терехина Л.И. – Томск, 1978. – 107 с. – № ГР 607.
70. Исследование возможности создания генератора на МДП – структурах: отчет о НИР, ДСП/Научно-исследовательский институт полупроводниковых при-

боров (НИИПП); рук. Агафонников В.Ф.; исполн.: Глушук С.Ф., Терехина Л.И. – Томск, 1979. – 37 с. – № ГР 1318.

71. Исследование возможности стабилизации параметров полупроводникового генератора: отчет о НИР, ДСП/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); рук. Агафонников В.Ф.; исполн.: Глушук С.Ф., – Томск, 1980. – 43 с. – № ГР 1254.

72. Исследование технологических путей стабилизации параметров полупроводникового генератора: отчет о НИР, ДСП/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); рук. Агафонников В.Ф.; исполн.: Глушук С.Ф., – Томск, 1982. – 58 с. – № ГР 336.

73. Исследование и разработка автономного имплантируемого электростимулятора соединительной ткани: отчет о НИР (заключит.)/Научно-исследовательский институт полупроводниковых приборов (НИИПП); рук. Агафонников В.Ф.; исполн.: Сергеев А.Л., Пекарский В.В., Глушук С.Ф., Шпилевой П.К., Белянина Е.Я. – Томск, 1987. – 68 с. – № ГР 383.

74. Пат. 2294218 Россия, МПК (2006.01) А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта (варианты)/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2005127840/14; заявл. 06.09.2005; опубл. 27.02.2007.

75. Пат. 2294219 Россия, МПК (2006.01) А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2005127841/14; заявл. 06.09.2005; опубл. 27.02.2007.

76. Пат. 2302884 Россия, МПК (2006.01) А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2005136942/14; заявл. 28.11.2005; опубл. 20.07.2007.

77. Пат. 66681 Россия, МПК (2007.01) А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2007102184/22; заявл. 19.01.2007; опубл. 27.09.2007.

78. Пат. 66960 Россия, МПК (2006.01) А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Глушук П.С.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2007114347/22; заявл. 16.04.2007; опубл. 10.10.2007.

79. Глушук С.Ф. Конструирование автономных электростимуляторов органов и тканей человека: монография/С.Ф. Глушук, Я.С. Пеккер – Томск: Изд-во ТПУ, 2007. – 523 с.

80. Пат. 2323020 Россия, МПК (2006.01) А61N1/36. Электростимулятор желудочно-кишечного тракта/Глушук С.Ф., Пеккер Я.С., Налесник О.И.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Томский политехнический университет – № 2006138399/14; заявл. 30.10.2006; опубл. 27.04.2008.