

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт неразрушающего контроля
Направление подготовки «Биотехнические системы и технологии»
Кафедра промышленной и медицинской электроники

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Повышение эффективности холодового воздействия на биологические ткани с использованием адаптивных алгоритмов корреляции параметров на основе измерения импеданса.

УДК 616-78:004.415:615.832.9

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ51	Королук Евгений Сергеевич		

Руководитель

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ПМЭ ИНК ТПУ	Бразовский Константин Станиславович	Доктор технических наук		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Попова Светлана Николаевна	Кандидат экономических наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности	Мезенцева Ирина Леонидовна	Кандидат технических наук		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Промышленной и медицинской электроники.	Губарев Федор Александрович	Кандидат физико- математических наук, доцент		

Томск – 2017г.

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт неразрушающего контроля

Направление подготовки: «Биотехнические системы и технологии»

Кафедра промышленной и медицинской электроники

УТВЕРЖДАЮ
Зав. кафедрой Ф.А. Губарев

(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
1ДМ51	Королук Евгений Сергеевич

Тема работы:

Повышение эффективности холодового воздействия на биологические ткани с использованием адаптивных алгоритмов корреляции параметров на основе измерения импеданса.	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№2943/с от 15.04.16

Срок сдачи студентом выполненной работы:

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе:	Объект исследования – системы для измерения электрических параметров биологических тканей, криодеструктор «КРИО-НИКОР».
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	<ul style="list-style-type: none">• Провести обзор литературы по теме воздействия холода на биологические объекты• Выбрать оптимальный метод для определения глубины холодового воздействия на биологические ткани.• Создать лабораторный стенд для исследования воздействия холода на биологические объекты

	<ul style="list-style-type: none"> • Провести исследование зависимости биоимпедансного спектра биологического объекта от температуры при ее изменении в диапазоне от -18 до +30 градусов Цельсия • Разработать программное обеспечение для криодеструктора «КРИО-НИКОР», реализующее оптимальные режимы криодеструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра
<p>Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Структурная схема лабораторного стенда для изучения биоимпедансного спектра биологической ткани. • Результаты экспериментальных исследований

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

Раздел	Консультант
Раздел «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Кандидат экономических наук, доцент кафедры менеджмента Попова Светлана Николаевна
Раздел «Социальная ответственность»	Кандидат технических наук, ассистент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Мезенцева Ирина Леонидовна

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

Раздел 1 – Обзор литературы

Раздел 3 – разработка требований к программному обеспечению в критически важных системах

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ПМЭ ИНК ТПУ	Бразовский Константин Станиславович	Доктор технических наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ51	Королук Евгений Сергеевич		

Задание для раздела «Социальная ответственность»

Студенту:

Группа	ФИО
1ДМ51	Королюк Евгений Сергеевич

Институт	ИНК	Кафедра	ПМЭ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Биотехнические системы и технологии

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования – системы для измерения электрических параметров биологических тканей, криодеструктор «КРИО-НИКОР». Область применения – медицина.
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Производственная безопасность 1.1. Анализ выявленных вредных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения. 1.2. Анализ выявленных опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения.	Анализ выявленных вредных факторов: <ul style="list-style-type: none"> • Отклонение показателей микроклимата; • Недостаточная освещенность; • Повышенный уровень шума; • Повышенный уровень электромагнитных излучений; • Повышенный уровень содержания углекислого газа в рабочей зоне Анализ выявленных опасных факторов: <ul style="list-style-type: none"> • Электрический ток;
2. Экологическая безопасность:	Утилизация биологических отходов Утилизация отходов электронной промышленности
3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	Возможными чрезвычайными ситуациями являются пожары и мороз
4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:	Соблюдение законов (налоговое законодательство, трудовой и гражданский кодексы).

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
---	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности	Мезенцева Ирина Леонидовна			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ51	Королюк Евгений Сергеевич		

Задание для раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Студенту:

Группа	ФИО
1ДМ51	Королюк Евгений Сергеевич

Институт	ИНК	Кафедра	ПМЭ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Биотехнические системы и технологии

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

<p>1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i></p>	<p><i>Работа с определением информацией в установке, аналитических материалах, расчетов бюллетенях, нормативно-правовых документах;</i></p>
<p>2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i></p>	
<p>3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i></p>	

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i></p>	<p><i>Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Выполнение SWOT-анализа проекта</i></p>
<p>2. <i>Планирование и формирование бюджета научных исследований</i></p>	<p><i>- План проекта (календарный план НТИ) - Бюджет проекта исследования (планируемые затраты на выполнения НТИ) - Организационная структура проекта (выбор организационной структуры научного проекта)</i></p>
<p>3. <i>Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования</i></p>	<p><i>Оценка сравнительной эффективности Исследования</i></p>

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

<p>1. <i>«Портрет» потребителя результатов НТИ</i></p> <p>2. <i>Оценка конкурентоспособности технических решений</i></p> <p>3. <i>Матрица SWOT</i></p> <p>4. <i>График проведения и бюджет НИ</i></p> <p>5. <i>Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НИ</i></p>
--

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Попова Светлана Николаевна	Кандидат экономических наук		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ51	Королёк Евгений Сергеевич		

Министерство образования и науки Российской Федерации
 Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт неразрушающего контроля

Направление подготовки: «Биотехнические системы и технологии»

Уровень образования: Магистратура

Кафедра промышленной и медицинской электроники

Период выполнения: осень 2015 г. – весна 2017 г.

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН

Выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполняемой работы:

Дата контроля	Название раздела / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела
	Обзор литературы по теме «Воздействия холода на биологические объекты» и выбрать оптимальный метод для определения режимов и глубины холодового воздействия на биологические ткани.	10
	Разработка лабораторного стенда для исследования биоимпедансного спектра биологических тканей	15
	Проведение экспериментальных исследований биоимпедансного спектра выбранной биологической ткани при изменений ее температуры.	20
	Разработка программного обеспечения для криодеструктора «КРИО-НИКОР», реализующее оптимальные режимы криодеструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра	20
	Раздел «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	15
	Раздел «Социальная ответственность»	15
	Заключение	5

Составил руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ПМЭ ИНК ТПУ	Бразовский Константин Станиславович	Доктор технических наук		

СОГЛАСОВАНО:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ПМЭ ИНК ТПУ	Губарев Федор Александрович	Кандидат физико- математических наук		

Планируемые результаты обучения по ООП

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
Р1	Применять глубокие специальные естественнонаучные, математические, социально-экономические и профессиональные знания в инновационной инженерной деятельности при разработке, производстве, исследовании, эксплуатации, обслуживании и ремонте современной биомедицинской и экологической техники
Р2	Ставить и решать задачи комплексного инженерного анализа и синтеза с использованием базовых и специальных знаний, современных аналитических методов и моделей
Р3	Выбирать и использовать на основе базовых и специальных знаний необходимое оборудование, инструменты и технологии для ведения комплексной практической инженерной деятельности с учетом экономических, экологических, социальных и иных ограничений
Р4	Выполнять комплексные инженерные проекты по разработке высокоэффективной биомедицинской и экологической техники конкурентоспособной на мировом рынке
Р5	Проводить комплексные инженерные исследования, включая поиск необходимой информации, эксперимент, анализ и интерпретацию данных с применением глубоких специальных знаний и современных методов для достижения требуемых результатов в сложных и неопределенных условиях
Р6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование в предметной сфере биотехнических систем и технологий, обеспечивать его высокую эффективность, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда, выполнять требования по защите окружающей среды

<i>Универсальные компетенции</i>	
P7	Использовать глубокие знания в области проектного менеджмента для ведения инновационной инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	Владеть иностранным языком на уровне, позволяющем активно осуществлять коммуникации в профессиональной среде и в обществе, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально и в качестве члена и руководителя команды, состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, с делением ответственности и полномочий при решении инновационных инженерных задач
P10	Демонстрировать личную ответственность, приверженность и готовность следовать профессиональной этике и нормам ведения инновационной инженерной деятельности
P11	Демонстрировать глубокие знание правовых социальных, экологических и культурных аспектов инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности
P12	Самостоятельно учиться и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 125 страниц, 18 рисунков, 17 таблиц, 58 источников, 1 приложения.

Ключевые слова: криомедицина, криовоздействие, холодное воздействие, импедансная томография.

Объект исследования – системы для измерения биоимпедансного спектра биологических тканей, криодеструктор «КРИО-НИКОР».

Цель – разработать программное обеспечение для криодеструктора, реализующее оптимальные режимы криодеструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра.

В процессе работы было проведено исследование зависимости биоимпедансного спектра биологических тканей при изменении температуры в диапазоне от -18 до +30 градусов Цельсия. На основании полученных результатов было разработано программное обеспечение для криодеструктора «КРИО-НИКОР», реализующее оптимальные режимы криодеструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра.

Научная новизна:

1. Получены зависимости биоимпедансного спектра биологических тканей в диапазоне частот от 10 кГц до 1.2 МГц при изменении температуры в диапазоне от -18 до +30 градусов Цельсия.
2. Показана возможность использования метода биоимпедансной спектроскопии для определения границ и глубины криовоздействия.
3. Разработано программное обеспечение для нового криодеструктора, реализующее оптимальные режимы деструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра.

Область применения: медицина, медицинская техника.

Степень внедрения: лабораторный образец криодеструктора.

Значимость работы состоит в том, что предложен подход, позволяющий оптимизировать режимы работы криодеструктора для обеспечения минимальной необходимой и достаточной глубины криовоздействия на биологические ткани при проведении хирургических операций, что в перспективе позволит значительно повысить качество оперативного лечения и снизить риск развития послеоперационных осложнений.

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки

ГОСТ 12.0.003–74.ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация.

СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03. Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий. – М.: Госкомсанэпиднадзор, 2003.

СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений.

СН 2.2.4/2.1.8.562–96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки. М.: Минздрав России, 1997.

СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03. Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы. М.: Минздрав России, 2003.

СП52.13330.2011. Естественное и искусственное освещение. М.: 2011.

ГОСТ 12.1.005-88. Система стандартов безопасности труда (ССБТ) М.: Стандартиформ, 2008.

ГОСТ 30494-2011. Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях. М.: Стандартиформ, 2013.

ГОСТ Р 12.1.009 межгосударственный стандарт система стандартов безопасности труда.

Правила устройства электроустановок. 7-е изд. – СПб.: ДЕАН, 2013. – 704с.

СанПиН 2.2.2.542-96. Гигиенические требования к видеодисплейным терминалам, персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы. М.: Госкомсанэпиднадзор России, 1996

ТОИ Р-45-084-01. Типовая инструкция по охране труда при работе на персональном компьютере.

Федеральный закон от 10.01.2002 N 7-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об охране окружающей среды"

Федеральный закон от 22.07.2008 N 123-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности"

Статья 219 ТК РФ. Право работника на труд в условиях, отвечающих требованиям охраны труда

Правила устройства электроустановок (ПУЭ), изд. 7, 2001 - 2004 г.г.

Федеральный закон от 10.01.2002 N 7-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об охране окружающей среды" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2017)

Федеральный закон от 22.07.2008 N 123-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Технический регламент о требованиях пожарной безопасности"

Статья 219 ТК РФ. Право работника на труд в условиях, отвечающих требованиям охраны труда

В данной работе применены следующие сокращения:

MISRA C (Motor Industry Software Reliability Association) – стандарт разработки программного обеспечения на языке Си, для улучшения безопасности, переносимости и надежности программ для встраиваемых систем.

SIL (Safety Integrity Level) – относительный уровень аварийной защиты.

ISO (International Organization for Standardization) – международная организация по стандартизации

ЦАП – цифро-аналоговый преобразователь

АЦП – аналого-цифровой преобразователь

ПК – персональный компьютер

ПО – программное обеспечение

Оглавление

Введение.....	18
1. Обзор литературы	22
1.1 История и задачи криобиологии	22
1.2 Факторы криоповреждения биообъектов.....	25
1.3 Применение охлаждения и низких температур в экспериментальной и клинической медицине	27
1.4 Применение техник глубокого охлаждения в медицине.....	28
1.5 Локальная криотерапия тканей и органов	30
Заключение к главе 1	35
2. Методы диагностики биологических объектов	36
2.1 Электрическая импедансная томография.....	38
2.2 Определение глубины холодового воздействия с помощью измерения импеданса.....	38
2.3 Источники погрешностей при анализе биоимпеданса.....	40
2.4 Методы уменьшения погрешностей измерения	43
2.5 Метрологическое обеспечение биоимпедансных измерений	47
2.6 Сущность метода биоимпедансного анализа состава тела.....	48
Выводы к главе 2.....	50
3. Анализ и разработка требований к программному обеспечению в критически важных системах	52
Выводы по главе 3.....	55
4. Результаты проведенной работы	56
4.1 Структурная схема устройства.....	56
4.2 Проведение экспериментальных исследований	59
4.3 Реализация программы.....	60
5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение..	63
Введение.....	63
5.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	64

5.2 Анализ конкурентных технических решений.....	65
5.3 SWOT-анализ	69
5.4 Организация и планирование работ	72
5.5 Определение трудоемкости выполнения работ	74
5.6 Разработка графика проведения научного исследования.....	75
5.7 Бюджет научно-технического исследования (НТИ).....	80
5.8 Расчет материальных затрат НТИ.....	80
5.9 Расчет затрат на электроэнергию	82
5.10 Расчет заработной платы.....	83
5.11 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления).....	84
5.12 Накладные расходы	86
5.13 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта .	86
6 Социальная ответственность	89
Введение.....	89
6.1 Производственная безопасность	89
6.2 Отклонение показателей микроклимата.....	90
6.3 Недостаточная освещенность рабочего места	92
6.4 Повышенный уровень напряжённости магнитного поля	93
6.5 Повышенный уровень содержания углекислого газа в рабочей зоне ...	93
6.6 Электрический ток.....	94
6.7 Экологическая безопасность.....	95
6.8 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	97
6.9 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности ...	100
Заключение	101
Список публикаций.....	102
Список использованных источников	103
Приложение А	109

Введение

Одной из основных проблем применения холода в медицине, является трудность в определении границ и глубины криовоздействия. Вследствие индивидуальных особенностей ткани, различной скорости охлаждения и высоких градиентов температур во время замораживания, не всегда удается точно определить глубину промерзания ткани. Чрезмерное воздействие холода может стать причиной образования обструкций в системе органов, перфорации и повреждения здоровых тканей. При недостаточной интенсивности воздействия проведенная процедура может оказаться неэффективной и привести к развитию как локальных осложнений в виде воспалительного процесса, так и системных, таких как послеоперационная тромбоэмболия и сепсис.

В настоящее время криотерапия является одним из перспективных направлений клинической медицины. В физиотерапии холодное воздействие активно применяется как системно для улучшения кровотока и тонуса мышц, так и локально с целью снижения выраженности болевого синдрома при поверхностных гематомах, вывихах и растяжениях сухожилий. Методы разрушения патологических тканей с помощью холода (криодеструкция) используются для удаления доброкачественных, промежуточных и злокачественных новообразований, удаления лимфатических узлов, разрушении дополнительных проводящих путей при лечении аритмии сердца. Холодовое воздействие по сравнению с традиционными хирургическими методами характеризуется невысокой болезненностью при близкой или даже превосходящей эффективности лечения, относительной простотой и доступностью.

Однако, несмотря на кажущуюся простоту метода, процедура криодеструкции не гарантирует полного удаления патологически измененных тканей. При недостаточной интенсивности воздействия возникают локальные и системные осложнения, что является прямым

показанием к проведению повторного хирургического вмешательства. Основной причиной появления осложнений является неполное удаление патологически измененных биологических тканей вследствие недостаточной интенсивности криовоздействия. Сложность корректного выбора режима проведения криовоздействия обусловлена тем, что методы оценки глубины и времени промораживания недостаточно точны и в значительной степени субъективны. Первая причина высокой погрешности кроется в больших различиях содержания воды и концентрации электролитов в тканях разных видов, что приводит к существенным различиям физических свойств (теплоемкости, теплопроводности и температуры замерзания). Вторая причина обусловлена значительным температурным градиентом между поверхностью и внутренними областями биологических объектов. Если верхний слой клеток замораживается практически мгновенно, то скорость охлаждения следующего слоя на глубине 2 – 3 мм в несколько раз ниже. С увеличением глубины криовоздействия значительно увеличивается погрешность определения скорости и степени промерзания биологических тканей.

Очевидно, что для повышения определения глубины промораживания необходимо использовать более совершенные методы. Одним из наиболее точных методов определения степени повреждения ткани и крионекроза является измерение активной составляющей импеданса ткани [1]. Замерзание водных растворов внутри клеток приводит к резкому возрастанию электрического импеданса, что является надежным индикатором качества выполнения криодеструкции.

Практическому применению данной технологии для контроля качества криодеструкции при разработке и изготовлении медицинского оборудования препятствует невозможность обоснованного выбора параметров аппаратуры для измерения биоэлектрического импеданса: оптимальной частоты и силы зондирующего тока, оптимальной конструкции измерительных электродов

при работе в в составе криогенной хирургической системы. Представленная работа посвящена исследованию этих вопросов и ориентирована на практическую реализацию технологии контроля качества криодеструкции на основе измерения биоэлектрического импеданса в широкой полосе частот зондирующего тока.

Цель: Разработать программное обеспечение для криодеструктора, реализующее оптимальные режимы криодеструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра.

Основные задачи:

1. Разработать лабораторный стенд для изучения биоимпедансного спектра биологических тканей.
2. Провести экспериментальные исследования биоимпедансного спектра биологической ткани при изменении температуры в диапазоне от -18 до +30 градусов Цельсия.
3. Разработать программное обеспечение для криодеструктора «КРИО-НИКОР», реализующее оптимальные режимы криодеструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра.

Объект исследования: системы для измерения биоимпедансного спектра биологических тканей, криодеструктор «КРИО-НИКОР».

Научная новизна:

- Проведены экспериментальные исследования зависимости биоимпедансного спектра воды и мышечной ткани при изменении температуры в диапазоне от -18 до +30 градусов Цельсия.
- Показана возможность использования метода электроимпедансной томографии для определения границы и размеров зоны криовоздействия.
- Разработано программное обеспечение для криодеструктора нового типа с возможностью объективного контроля качества криодеструкции.

Практическая значимость результатов работы:

1. Полученные результаты исследования биоимпедансного спектра биологических тканей могут быть использованы для контроля качества криодеструкции в режиме реального времени.
2. Разработанное программное обеспечение, реализующее оптимальные режимы криодеструкции с обратной связью по параметрам биоимпедансного спектра, используется в новом приборе «КРИО-НИКОР».

Реализация и апробация работы:

Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на конференциях:

- IV Всероссийский молодежный Форум с международным участием «ИНЖЕНЕРИЯ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ КОСМОСА», 12-14 апреля 2016 г, Томск, национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2016.
- VII всероссийская конференция «Ресурсоэффективным технологиям - энергию и энтузиазм молодых», Томск, национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2016 г.
- Всероссийская научная конференция молодых ученых "Наука. Технологии. Инновации", Новосибирский государственный технический университет, 2016г.
- V Всероссийский молодежный Форум с международным участием «ИНЖЕНЕРИЯ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ КОСМОСА», 18-20 апреля 2017 г.

1. Обзор литературы

1.1 История и задачи криобиологии

Анализ литературы, касающейся использования холода как лечебного фактора, показывает, что низкие температуры использовались более 2500 лет тому назад, когда Гиппократ указал на эффективность холода при лечении травм и травматических отеков. Авиценна, очевидно, одним из первых исследовал действие холода как анестетика. В монографии Томаса Вермолини (1661) имеются наставления о лечебном действии холода при геморрагиях и гематомах. В военной кампании 1812—1817 гг. французский врач Донник Жан Лари использовал холодное воздействие при ампутации конечностей, что позволяло проводить операции почти безболезненно и без кровопотерь [2].

В 1838 г. в Канаде описан случай побега арестанта с переломом костей нижней конечности. Охладив ногу в ледяном ручье, он смог уйти от погони [3]. В период 1819—1879 г. были опубликованы работы английских врачей, принимавших участие в лечении Наполеона Холодовыми методами [3]. Начиная с этого периода число публикаций, посвященных лечебному применению холода, стремительно увеличивалось. В 1850 г. было указано на возможность лечения рака с помощью применения холода в качестве анестетика, который оказывал более эффективное действие, чем хлороформ. В эти же годы стало известно о случае введения ларингоскопа после 10-минутной анестезии, вызванной льдом [4].

На протяжении XIX в. предпринимались попытки использовать общее охлаждение тела с лечебной целью, в частности при травматическом шоке. Если в 1885 г. для лечения заболеваний и травм поверхностных покровов тела применяли лед, то через 4 года для этой же цели уже использовали сжиженный воздух, затем твердую углекислоту, а в 1905 г.— жидкий азот. С этого времени метод лечения с использованием местного замораживания ткани стали называть криотерапией. В это время начинают все шире

проводить деструкцию папиллом и карцином с помощью твердой углекислоты. С 1922 г. начали применять этот хладагент при лечении дерматологических заболеваний, особенно при раковых поражениях кожи. В 1938 г. использовался метод замораживания для лечения неоперабельных форм рака яичников, отметив при этом исчезновение болей, кровотечений и уменьшение размеров опухоли [5].

Криобиология и криомедицина, являются сравнительно молодыми областями науки. В настоящее время находят все большее применение для успешного решения проблем практической медицины и других отраслей.

Криобиология — область медико-биологической науки, занимающаяся исследованием действия холода на живые системы. В ее задачи входит изучение механизмов повреждений и криозащиты биологических систем различного уровня организации при действии охлаждения и низких температур, включающее разработку способов и технологических процессов низкотемпературного консервирования и лиофилизации биологических материалов, используемых в медицине, биологии, животноводстве и других отраслях. Актуальной проблемой криобиологии является применение гипотермии и низких температур как лечебного фактора в медицинской практике [9].

В целом, криобиология охватывает фундаментальные и прикладные проблемы. К числу фундаментальных следует отнести исследование механизмов и закономерностей физико-химических и функциональных процессов, происходящих в биологических системах при охлаждении до 0°C и замораживании от 0 до минус 196 °C. На основании этих данных ведется разработка теории и практики естественной и искусственной криозащиты биологических объектов; создание и скрининг криозащитных и консервирующих сред, включая естественные биологические антифризы.

Для этого фундаментальная криобиология занимается выяснением механизмов естественного и искусственного гипобиоза (обратимое резкое

снижение интенсивности процессов жизнедеятельности у животных, позволяющее сократить энергетические затраты организма в неблагоприятных условиях), а также анабиоза объектов растительного и животного происхождения.

К числу прикладных проблем можно отнести:

- Обоснование и изучение клинической эффективности применения гипотермического и низкотемпературного воздействия на организм как лечебного фактора;
- Экспериментальное обоснование и клиническое применение криоконсервированных медицинских материалов и препаратов; изучение иммунологических свойств криоконсервированных органов и тканей и особенностей иммунных реакций организма на их трансплантацию в экспериментальных и клинических условиях;
- Создание методов и технологических процессов низкотемпературного консервирования и лиофилизации биологического материала в медицине.

В сферу научных интересов криобиологии входят проблемы жизни в условиях космического холода, а также существования живых систем при комбинированном воздействии низких температур и таких экстремальных факторов, как радиация ультрафиолетовые и другие виды излучений, высокое давление и т. д.

Таким образом, в общем виде криобиология изучает состояние биологических объектов в диапазоне температур ниже тех, к которым они адаптированы. Сюда относятся температуры, при которых биологические процессы могут протекать в кристаллической или квазикристаллической (льдоподобной) фазе.

1.2 Факторы криповреждения биообъектов

Многообразие проявлений криповреждений в клетке зависит от одного фактора — фазового перехода воды в лед. При вымораживании воды в лед живые системы подвергаются воздействию комплекса повреждающих факторов, среди которых существенное значение имеют внутриклеточная кристаллизация, гиперконцентрация солей и ионной силы раствора, изменение величины рН и зарядовых характеристик мембран. Дегидратация и фазовые превращения биополимеров и надмолекулярных структур [10].

Процесс кристаллообразования по-разному воздействует на клетки и ткани. Это зависит, прежде всего, от скорости охлаждения биоматериалов, присутствия в среде замораживания криопротекторов и других защитных добавок, а также от скорости их отогрева.

Известно, что при температурном шоке, когда при охлаждении до 0°C в системе отсутствуют кристаллы льда, определенные типы клеток быстро разрушаются. Это происходит по той причине, что при быстром охлаждении, особенно в гипертонических средах, клетки подвергаются комплексу воздействий, которые нарушают структурно-функциональное состояние мембран и внутриклеточных органелл.

Существуют некоторые виды микроорганизмов, например *Halobacterium* (Галобактерии), у которых внешняя мембрана содержит фитанильные липиды, что позволяет им легко переносить многократные замораживания до минус 196 °С, в то время как в аналогичных условиях замораживания мембраны *E. Coli* (кишечная палочка) быстро разрушаются. Повреждения клеток после переохлаждения всегда сильнее, чем после их прямого замерзания без предварительного переохлаждения (рис. 1). Выявлено, что число поврежденных и не способных к росту клеток гораздо выше после их переохлаждения. Авторы данной концепции считают, что фактор времени, который не учитывается двухфакторной теорией криповреждения, а также сильное переохлаждение клеток являются

причинами повреждения плазматической мембраны, потери ее барьерных свойств для ионов и воды[11] .

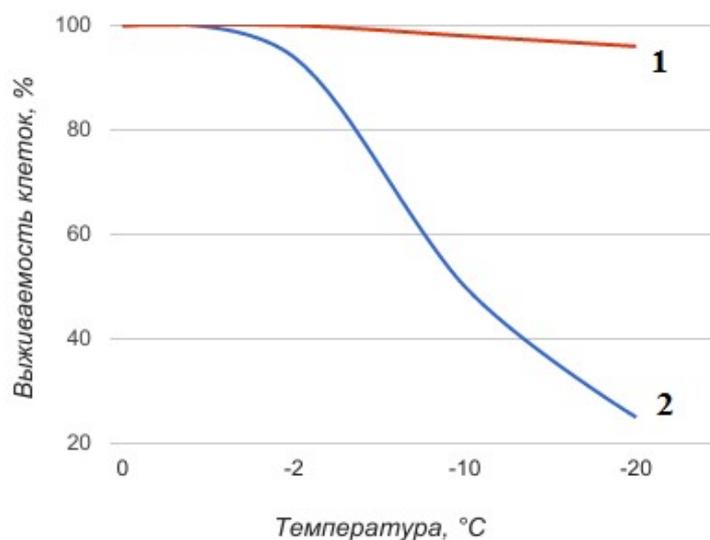


Рис. 1.2.1 Выживаемость клеток культуры ткани почки китайского хомячка, охлажденных со скоростью 1,6 °C/мин до различных температур (1) и быстро отогретых (2)

Опыты на некоторых видах клеток показали, что главной причиной их разрушения является не столько глубина охлаждения в пределах до минус 60°C и скорость охлаждения, сколько время (продолжительность) пребывания при температурах ниже 0°C. Клетки теплокровных животных, не адаптированные к холодному воздействию, в этих условиях подвергаются быстрому лизису, а клетки животных, эволюционно приспособленные к жизни при низких температурах, гораздо лучше переносят охлаждение. Это происходит потому, что клетки адаптированных к холоду животных в природных условиях лучше обезвоживаются не только в подготовительный период охлаждения (при 0°C), но и при замораживании, когда происходит дополнительное устранение части связанной фракции воды. Таким свойством быстрой элиминации (процесс вымирания отдельных особей, групп особей или целых популяций, а также их устранение от размножения в

результате различных факторов среды) воды из клетки теплокровные животные обладают в меньшей степени [12].

1.3 Применение охлаждения и низких температур в экспериментальной и клинической медицине

Низкие температуры как один из физических факторов воздействия на организм с лечебной целью широко применяются в практике медицины. Наблюдения за поведением и состоянием организма животных при обитании в условиях Крайнего Севера или Антарктики показывают, что некоторые теплокровные организмы могут значительно снижать температуру поверхности тканей при одновременном сохранении на физиологическом уровне температуры внутренних областей тела. Так, ездовые эскимосские собаки при сохранении нормальной температуры внутренних органов способны выдерживать в обычных условиях своего существования охлаждение поверхности кожных покровов до минус 30 °С, верхней части стопы — до минус 8...14 °С, а подушечек до 0°С. В настоящее время методы низкотемпературного воздействия, применяющиеся в медицине, ведутся в основном в двух направлениях. Во-первых, это искусственная гипотермия и ее различные разновидности, предусматривающие разработку методов тотального охлаждения тела, либо отдельных его частей, включая ткани и органы, ниже существующих физиологических температур (0 – 4°С). Эти методики в настоящее время широко используются с целью повышения устойчивости организма к действию гипоксии, травме и токсемии различного генеза. Во-вторых, это использование методов локального криовоздействия с целью криодеструкции тканей и частей органа либо дозированное охлаждение с целью стимуляции восстановительных процессов в патологически пораженных зонах. Это достигается путем замораживания (или промораживания) тканей и органов с помощью криоинструментов,

обладающих способностью охладить тот или иной участок тканей до субнулевых температур.

1.4 Применение техник глубокого охлаждения в медицине

История медицины свидетельствует, что применение холода с лечебной целью явилось первым и наиболее универсальным средством борьбы с различными заболеваниями. Однако широкие возможности применения холода появились в медицине после создания специальной криогенной техники — устройств, аппаратов и инструментов. В принципе конструктивные особенности этих, технических систем предусматривают строгое поддержание их рабочей частью заданных температурных и временных параметров охлаждения и замораживания. Эти требования выполняются как в устройствах для общей и местной гипотермии, так и в инструментах для локального криовоздействия.

Для осуществления гипотермического воздействия на органы и ткани чаще всего используют охлаждающие устройства замкнутого цикла, в которых снижение температуры достигается с помощью парокompрессорной или термоэлектрической системы охлаждения. Например, для охлаждения тканей внутренних органов человека применяют установку, которая обеспечивает принудительную циркуляцию хладоносителя в оболочке под действием перепада давлений. В общей хирургии используют установку, которая охлаждает тело потоком холодного воздуха, а так же охлаждает кровь, пропуская ее через внешние охлаждающие системы. Это позволяет охладить большие участки тела человека во время и после операций.

Существует два основных метода локальной криодеструкции тканей: контактный способ и метод криоорошения. Эти методы позволяют снижать температуру за счет адиабатического расширения газа или жидкости, когда они проходят через очень узкое отверстие или клапан под давлением, т. е. когда возникает эффект Джоуля—Томсона. Локальное охлаждение может

быть достигнуто также на основе использования термоэлектрического эффекта (элементы Пельтье), в котором постоянный ток, приводит к снижению температуры. Современные криозонды, сконструированные с учетом двух первых принципов охлаждения, позволяют снижать температуру наконечника зонда приблизительно до минус 80 °С на выходе, а при использовании жидкого азота — до минус 196 °С. При контакте наконечника криозонда, охлажденного до минус 196 °С, температура тканей снижается приблизительно до минус 90 и минус 185 °С соответственно при использовании окиси азота или жидкого азота. Клетки, расположенные ближе к источнику холода, охлаждаются с большей скоростью и до более низкой температуры (примерно до минус 70°С), в то время как клетки, расположенные по периферии, приблизительно до минус 2°С.

Используемые в практике медицины криохирургические инструменты могут функционировать также по криогенному циклу, т. е. по методу, в котором используется эффект дросселирования газов, криогенных жидкостей, газовых криогенных машин и термоэлектрические эффекты. Существуют также инструменты, работающие по способу подачи холода к дистанционно расположенному наконечнику, соединенному с криогенератором.

По своему функциональному назначению криохирургические инструменты разделяются на инструменты для деструкции, экстракции и комбинированных воздействий, например в сочетании с ультразвуком или лазером.

Криохирургические инструменты, в которых используют термоэлектрические эффекты, имеют ограниченное применение на практике, хотя их положительной чертой является надежность. Однако они имеют низкий рабочий температурный диапазон, что препятствует их использованию в случае необходимости производства обширной области криодеструкции.

Криоаппараты нашли обширное применение в различных сферах медицины. В гинекологии аппараты используются для лечения эрозий, полипов шейки матки, лечения дисфункциональных маточных кровотечений, остроконечных кондилом и криокоагуляции слизистой оболочки матки при дистрофических и климактерических кровотечениях. В хирургии криодеструкторы применяются при операциях на внутренних органах (например, на печени), на опухоли головы, шеи, кожных покровов. В дерматологической практике для лечения очагового нейродермита, хронических экзем, круглоподобного облысения, доброкачественных образований кожи, бородавок, бородавочной формы красного плоского лишая и других поражений кожи. В офтальмологии возможно осуществить криоэкстракцию катаракты, криопексию при отслойке сетчатки, криоциклотермию при различных формах глаукомы, криохирургию сетчатки и сосудистой оболочки глаза. В оториноларингологии - операции по поводу сосудистых и кожных новообразований наружного слухового прохода, барабанной полости, сосудистых новообразований полости носа. В стоматологии – удаление опухолей.

Преимущества использования криотерапии связаны с ее бескровностью, безболезненностью, уменьшением послеоперационных осложнений и возможностью использования в амбулаторных условиях.

1.5 Локальная криотерапия тканей и органов

При воздействии низкими (0... минус 80 °С) и сверхнизкими (минус 80...– минус 196 °С) температурами на ткани возникают деструктивный, стимулирующий и анестезирующий эффекты. Например, при обморожении конечностей, несмотря на деструкцию тканей, возникает полная потеря болевой чувствительности.

Широкое использование охлаждения для устранения болевого синдрома при травмах и лечении послеоперационных ран в хирургии

началось с 1941 г., т. е. в период второй мировой войны, когда травматическая болезнь приобрела массовый характер. Местное криовоздействие оказалось эффективным для лечения других видов патологии: постоянных головных болей, рожистого воспаления, невралгии, раковых заболеваний и т. д. Этому во многом способствовало внедрение в практику медицины хлористого этила, угольной кислоты, сжиженных кислорода и азота. Наиболее перспективным явилось применение жидкого азота ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$), поскольку последний обладал высокой инертностью и эффективностью. По мере накопления сведений о характере течения раневого процесса после криодеструкции выяснилось, что при определенных условиях низкотемпературного воздействия на ткани проявляется эффект стимуляции репаративной (восстановительной) регенерации.

Различают следующие виды криовоздействия на ткани: метод аппликационной криодеструкции, разрушение с помощью распыления хладагента и комбинированные способы.

Локальное замораживание тканей до субнулевых температур сопровождается тремя видами эффектов: во-первых, криодеструкцией тканей, если интенсивность и время промораживания достаточны для их распада; во-вторых, криостимуляцией, когда криовоздействие селективно оптимизировано с учетом особенностей патологического процесса; и, в-третьих, криоаналгезией.

При замораживании тканей, вследствие развития внутриклеточной кристаллизации, происходят повреждение мембран и компонентов цитоплазмы клеток, денатурация клеточных белков, а на тканевом уровне — сосудистый стаз, возникновение вторичных микроинфарктов и очагов ишемического некроза. Поскольку криовоздействие нарушает нервную проводимость, процесс деструкции тканей протекает безболезненно. При этом зона повреждения обычно четко отграничивается от окружающей ткани, что позволяет, например, при злокачественных новообразованиях

производить бескровное удаление опухоли и предупреждать диссеминацию злокачественных клеток.

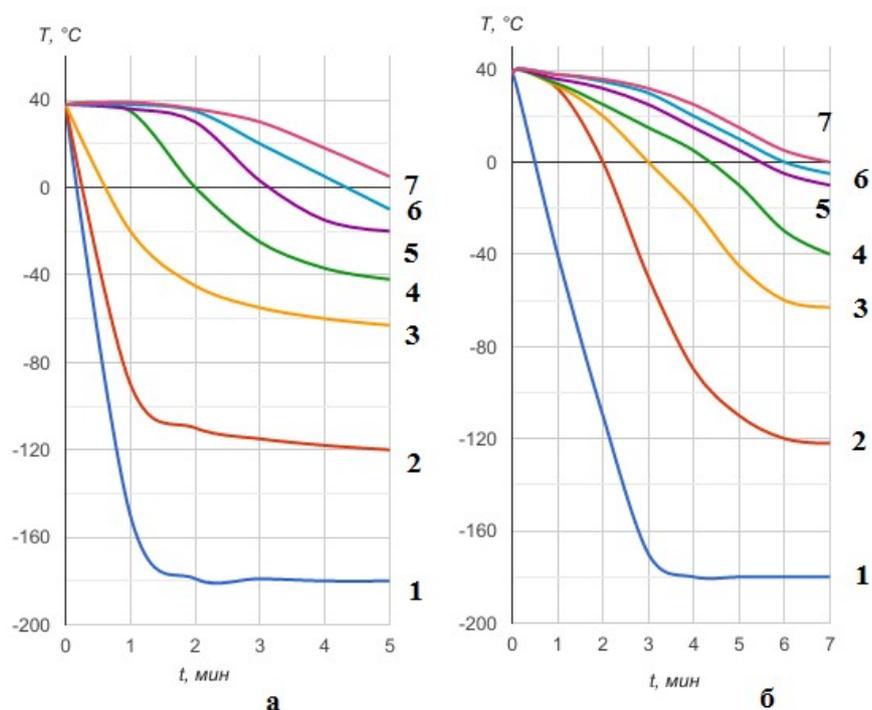


Рис. 1.5.1 Динамика температурного поля замороженной зоны печени собаки в зависимости от расстояния от аппликатора при различных скоростях охлаждения. а — скорость охлаждения $300^{\circ}\text{C}/\text{мин}$; б — $75^{\circ}\text{C}/\text{мин}$; 1 — показания температуры на аппликаторе; 2 — показания термопары на расстоянии 5 мм от аппликатора; 3 — на расстоянии 10 мм; 4 — 15 мм; 5 — 20 мм; 6 — 23 мм; 7 — на расстоянии 25 мм.

Очаговый крионекроз четко ограничен от окружающих тканей. Вначале в нем разрушаются чувствительные нервные окончания, а затем соматические клетки и ткани. При замораживании ткани *in vivo* в ней возникают зоны повреждения, имеющие специфические характеристики. Различается несколько участков зоны замораживания, расположенных концентрически от выходного отверстия контактного криоинструмента (рис. 2). Участок ткани, прилегающий непосредственно к аппликатору (минус 196°), где скорость замораживания достигает – минус $300^{\circ}\text{C}/\text{мин}$;

повреждается за счет интенсивной внеклеточной и внутриклеточной кристаллизации клеток. В последующих участках, по мере удаления от центра криоаппликатора, интенсивность криоразрушения клеток и тканей различна. В наиболее отдаленной зоне, лежащей на периферии замороженной области, происходит неполное замерзание, в силу чего клетки сохраняют свою жизнеспособность. Например, при криовоздействии на печень собаки в течение 15 мин выявляются 3 зоны: первая — зона крионекроза, имеющая вид ледяного пятна диаметром 55 мм и глубиной 15 мм, в которой клетки полностью разрушаются; вторая — диаметром 10 мм, с температурой поверхности 5°C на границе с зоной замораживания, в этой зоне часть клеток остается жизнеспособной; третья — до 15 мм в диаметре, в которой степень охлаждения невелика, а возникшие в клетках изменения носят обратимый характер. Граница участка ткани сразу после криовоздействия довольно четкая, а после оттаивания имеет набухший красный цвет, что свидетельствует о развитии стаза и отека. Обычно через 7—14 суток эти явления исчезают, ткань на месте воздействия несколько уплотняется, а через 28 дней на месте криовоздействия образуется нежный рубец, который впоследствии исчезает.

Самый эффективный способ криоразрушения ткани — быстрое их замораживание с помощью контактного аппликатора со скоростью 200—250°C/мин при условии очень медленного отогрева, при котором объем зоны крионекроза увеличивается до 90 %.

Температуры порядка минус 21 – минус 30 °C являются оптимальными для достижения полной криодеструкции тканей при условии, если скорость замораживания быстрая, а время экспозиции аппликатора достаточно для полного промораживания биоматериала. В каждом отдельном случае условия для криодеструкции тканей следует разрабатывать экспериментально. С целью более полного крионекроза тканей часто используют двух-, трехкратные циклы замораживания — отогрева. Этот метод получил

широкое распространение в онкологической практике, когда необходимо расширить зону крионекроза. При этом наиболее эффективным методом криодеструкции тканей паренхиматозных органов, в том числе опухолевых, является аппликационный либо комбинированный с факторами, усиливающими криодеструкцию, например ультразвуком, УВЧ-полем.

Существенное значение в углублении и распространении зоны крионекроза тканей при замораживании имеют степень их криоснабжения и особенности структуры, а также степень ишемии тканей и скорость отогрева. При замораживании ишемических тканей. Зона крионекроза обычно превышает ледяное пятно в 1,5—2,0 раза, и повреждение существенно повышается при повторных циклах замораживания.

Наиболее эффективным деструктирующим фактором является медленный отогрев замороженных тканей. Для повышения эффективности криовоздействия криотерапевтический аппарат должен обеспечить максимально быстрый выход на заданный режим рабочих температур с тем, чтобы в начальный момент криовоздействия, обеспечивать адгезивный контакт криоинструмента с тканью. Степень рассасывания опухолей и продолжительность жизни животных после криовоздействия в значительной мере зависят от условий теплового контакта (таблица 1.5.1).

Таблица 1.5.1 Степень рассасывания опухолей и продолжительность жизни животных после криовоздействия в зависимости от условий теплового контакта.

Криовоздействие контактным криозондом	Число животных	Количество крыс с полностью рассосавшимися опухолями		Продолжительность жизни крыс с рецидивами опухолей после прививки, сут.
		Абсолютное	%	
С хорошим адгезивным контактом	93	44.1	47	50.0
С плохим адгезивным контактом	53	12.3	23.5	41.5
Контроль	65	–	–	28.5

Заключение к главе 1

При выполнении работы было произведено исследование научного материала, посвященному механизмам криоповреждений биологических объектов. С одной стороны низкие температуры опасны для живых объектов. Однако чтобы эффективно произвести криодеструкцию замораживания клеток необходимо производить специальные мероприятия, такие как чередование охлаждения быстрого отогрева клеток, регулировка скорости охлаждения, тип клеток и глубины проникновения. Из-за особенности клеток независимо от типа используемого локального криоаппарата невозможно разрушить большой объем тканей.

2. Методы диагностики биологических объектов

В настоящее время существуют визуализирующие методы диагностики, в которых происходит построение изображения внутренних сред биологического объекта. К таким видам построения изображений относят магнитно-резонансную, рентгеновскую, ультразвуковую, протонную, позитронную, оптическую и другие методы. Появление магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии стало настоящим прорывом в области исследований внутренних органов. С помощью данных видов диагностики у врачей появилась возможность обследовать и выявлять заболевания, нарушение работы внутренних органов и вовремя назначать лечение.

Метод магнитно-резонансной томографии это метод получения изображений биологических объектов с помощью явления ядерного магнитного резонанса. Современные магнитно-резонансные томографы позволяют не инвазивно исследовать как внутренние органы, так и различные процессы внутри их. К таким методам можно отнести виртуальную эндоскопию – моделирование внутренних органов с помощью МРТ, МР-диффузию – метод определения движения жидкости в тканях, МР-перфузия – метод оценки прохождения крови через ткани, МР – спектроскопия – определение биохимических изменений тканей при различных заболеваниях, МР-ангиография – получение изображений сосудов, МРТ-термометрия – получение температуры ткани.

Метод компьютерной томографии это метод получения изображений биологических объектов с помощью определения разности ослабления рентгеновского излучения по плотности ткани. Так же как и магнитно-резонансная томография данный метод позволяет исследовать внутренние органы и различные процессы внутри их. С помощью КТ проводят виртуальную эндоскопию, КР-ангиографию, КТ-перфузию.

Однако у каждого метода есть ограничения и недостатки. Интенсивное вихревое магнитное поле при магнитно-резонансном сканировании предъявляет экстремальные требования как к самим томографу и к медицинской аппаратуре в кабинете проведения процедуры, так и непосредственно к самому кабинету исследований. Существуют широкий спектр противопоказаний [13] при проведении операций на пациенте. К наиболее серьезным можно отнести наличие ферромагнитных сплавов внутри организма (например: кардиостимуляторы, аппараты Илизарова, наличие ферромагнитных имплантатов или осколков в организме и пр.), а также непереносимость к контрастным веществам при выполнении МРТ с контрастом.

Принцип проведения компьютерной рентгеновской томографии основан на применении рентгеновского излучения. Вследствие этого существует вероятность развития онкологических заболеваний у пациента. К противопоказаниям относят риск возникновения аллергических реакций на контрастное вещество при проведении контрастной КТ, беременность (вероятность возникновения патологий у ребенка).

Необходимо отметить, что при больших возможностях МРТ, и КТ – оба этих исследования дают наиболее полную оценку состояния организма, однако данные процедуры являются более дорогостоящими по сравнению с проведением рентгена или УЗИ. Вследствие этого их назначают уже после проведения других видов исследования, либо при необходимости экстренного проведения исследования. Немаловажно, что для проведения данных исследований необходимо иметь специальное помещение (достаточно большой площади), обученный медицинский и технический персонал, что не может быть применимо для диагностики во время проведения криовоздействий. Высокая стоимость диагностики, необходимость проведения диагностики в реальном времени, применение металлических наконечников практически во всех современных

криоинструментах делают нецелесообразным применения МРТ и КТ для проведения быстрых криовоздействий.

Для устранения описанных выше ограничений и недостатков, необходимо использовать другой, более дешевый метод, не требующий специального помещения и обслуживающего технического персонала. Большинство описанных недостатков и ограничений можно преодолеть с помощью томографического метода исследований – электроимпедансной томографии.

2.1 Электрическая импедансная томография

Электрической импедансной (электроимпедансной, импедансной) томографией называют техникой получения изображения в срезах тела посредством электрического зондирования, расчетов и алгоритмов реконструкции распределения импеданса (сопротивления различных органов в ответ на электрический ток) [14].

Данный метод обследования выделился в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века. Суть метода заключается в том, что при прохождении через биологический объект переменного эклектического тока, на поверхности будут регистрироваться вызванные потенциалы. Можно определить пространственное распределение электрической проводимости внутри исследуемого биообъекта, если известна величина приложенного тока и зарегистрированного потенциала на поверхности исследуемого объекта.

2.2 Определение глубины холодового воздействия с помощью измерения импеданса

В медицине, о возможности измерения глубины промерзания ткани с помощью импеданса известно достаточно давно [15]. Для определения глубины холодового воздействия применяются различные инвазивные и неинвазивные методы. Наиболее распространенный инвазивный метод

воздействия заключается во введении игольчатого электрода в исследуемую ткань, с последующим локальным охлаждением ткани вокруг введенного электрода. Измерение сопротивления чаще всего происходило с помощью переменного электрического тока частотой 20кГц. Данный метод достаточно прост, однако он имеет существенные недостатки. Основные недостатки инвазивного метода появляются из ввода иглы в исследуемую ткань. Можно выделить следующие проблемы, вследствие которых падает точность инвазивного метода:

- Неоднородная скорость охлаждения ткани и металлической иглы, из-за чего область вокруг проникновения иглы замерзнет быстрее, чем прилегающая охлаждаемая область.
- Образование жидкости между контактом игла-ткань, которая так же будет замерзать быстрее прилегающих областей.
- Поляризация электрода или тканей биообъекта, что может вызвать дрейф изолинии и понизить точность в измерении.
- Неоднородность ткани. В охлаждаемом участке могут находиться различные слои либо участки (например, жировой ткани) где скорость охлаждения может быть разной. Вследствие чего область крионекроза будет неоднородна.

Устранить описанные выше недостатки можно неинвазивным измерением распределения импеданса внутри исследуемого объекта – импедансной томографии. Для достаточно точного получения информации об исследуемом объекте необходимо проводить большое количество независимых измерений зондирующего сигнала с частотой от 1 кГц до 2 МГц и амплитудой до 10 мА. Привлекательность данного метода по сравнению с другими методами диагностики заключается в следующем:

- Дешевизна проводимой диагностики
- Возможность многократного проведения процедуры

- Безопасность
- Компактные размеры аппаратуры
- Неинвазивность

Недостатком данного метода является более низкое разрешение, чем у магнитно-резонансной томографии и компьютерной рентгеновской томографией, а так же большое количество компонентов, которые необходимо учесть для правильного измерения импеданса.

Данный метод привлекателен для криомедицины так как обладает высокой чувствительностью, что важно для определения границы холодового воздействия. Позволяет, в перспективе, визуализировать область ткани перед операцией для проведения более точного воздействия, во время операции визуализировать границу замершей области ткани, после окончания операции определить границы крионекроза.

2.3 Источники погрешностей при анализе биоимпеданса

Погрешность измерения — это отличие измеренного значения физической величины от истинной. Истинное значение импеданса биообъекта неизвестно, поэтому погрешности биоимпедансных анализаторов приходится оценивать по измерениям эквивалентов биообъектов, а также сравнивая результаты измерений одного и того же биообъекта, полученные с помощью приборов разных типов. Еще один возможный источник информации о погрешностях — отличие измеренных частотных характеристик биоимпедансных параметров от предсказываемых на основе проверенных теоретических моделей [16].

В данном случае речь идет об инструментальных и методических погрешностях измерения импеданса биообъекта, обусловленных характеристиками и параметрами прибора и метода измерения. Погрешности оценки параметров состава тела связаны с погрешностями измеренных значений активного и реактивного сопротивлений [17], но также

обусловлены и другими причинами, в первую очередь, неточностью моделей биообъектов.

Рассмотрим процесс измерений импеданса. Биоимпедансный анализатор предварительно калибруют с помощью набора с уже известными значениями импедансов. В результате получаются калибровочные функции вида

$$U_d = F(Z_m, f, D)$$

где U_d — значение аналогового или цифрового сигнала на выходе измерителя напряжения, Z_m — измеряемый комплексный импеданс, f — частота, на которой выполняется калибровка, D — диапазон измерений.

Такие функции формируются для каждого канала измерения (R и X_C), каждой используемой частоты и каждого диапазона измерений и сохраняются в памяти биоимпедансного анализатора в виде набора параметров или таблицы значений. При измерении импеданса объекта по полученному с детектора значению U_d с использованием калибровочной функции для используемой частоты и текущего диапазона измерений вычисляются измеренные значения Z_m .

Погрешности измерения по источникам возникновения подразделяются на методические, инструментальные, внешние и субъективные [18].

Субъективные погрешности являются следствием ошибок оператора. Высокая степень автоматизации биоимпедансных анализаторов практически исключает ошибки при считывании результатов и выполнении промежуточных расчетов. Источником возможных ошибок является неправильная установка электродов. Но возникающие при этом случайные погрешности правильнее отнести не к измерению импеданса, а к методике оценки состава тела.

Инструментальные погрешности обусловлены характеристиками применяемой аппаратуры. Эти погрешности возникают по следующим причинам:

- погрешности образцовых импедансов, используемых при калибровке;
- температурная и временная нестабильность значений тока генератора и параметров измерительного тракта;
- погрешности детекторов, связанных с их нелинейностью и инерционностью;
- погрешности аналого-цифрового преобразования и вычисления.

Влияние большинства этих факторов в современной электроизмерительной аппаратуре может быть сведено до пренебрежимо малого уровня. Наиболее серьезную проблему могут представлять погрешности детекторов. Но они, как правило, являются систематическими и учитываются при калибровке. В целом, при современном уровне элементной базы и схемотехники инструментальная погрешность измерителя импеданса без особых затруднений обеспечивается в пределах десятых долей процента.

Внешние погрешности являются следствием действия внешних по отношению к измерительному прибору причин. К числу таких причин в первую очередь следует отнести изменения характеристик окружающей среды: температуры, влажности и т. д. В современных приборах влияние этих факторов также может быть уменьшено до допустимых пределов. Еще один вид внешних воздействий — электромагнитные поля, излучаемые другими устройствами, например, входящим в состав биоимпедансного анализатора компьютером. На результаты измерений могут оказывать влияние сигналы радиостанций, для которых биообъект является антенной. Данные влияния электромагнитных полей трудно исследовать и учитывать. Одним из способов уменьшения влияния внешних электромагнитных полей является рациональный выбор частот, на которых выполняются измерения.

Методические погрешности возникают вследствие неполного учета параметров эквивалентной схемы измерительной цепи при проведении измерения. Дело в том, что при измерении биоимпеданса значения некоторых параметров этой схемы могут существенно отличаться от значений, имевших место во время проведения калибровки.

2.4 Методы уменьшения погрешностей измерения

Поскольку основной причиной возникновения погрешностей описанных видов являются паразитные емкости, необходимо стремиться к их минимизации. Для этого применяют различные методы компенсации емкости [19]. Такой подход приводит к усложнению конструкции кабелей, соединяющих прибор с электродами и имеет ограниченные возможности. Полностью паразитную емкость прибора скомпенсировать трудно, а влияние паразитной емкости объекта таким методом уменьшить вообще невозможно.

Другой подход [20], основан на коррекции результатов измерений с использованием информации о параметрах эквивалентной схемы. Если иметь достоверные сведения о значениях паразитных емкостей и импедансов контактов при проведении измерения, то по схеме рис. 1 можно, исходя из измеренного напряжения U_m , вычислить импеданс объекта Z_m . Методика реализации этого подхода включает два этапа.

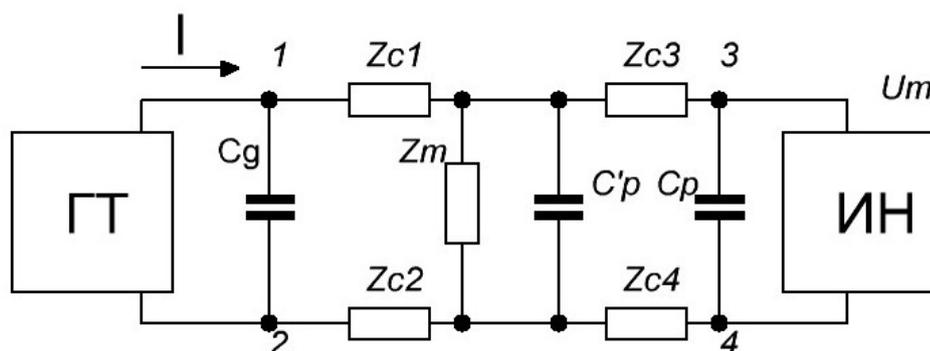


Рис. 2.4.1 Эквивалентная схема измерительной цепи

На стадии калибровки прибора выполняется оценка его паразитных емкостей C_p и C_g . При этом подбираются такие значения этих емкостей,

чтобы получить минимальную погрешность измерения на эквивалентах объекта с известными импедансами. Подобранные значения паразитных емкостей прибора сохраняются вместе с его калибровочными характеристиками в файле на ПК или ЗУ прибора. Также сохраняются значения импедансов, которые при калибровке имитировали импедансы контактов. При измерениях на объекте осуществляется коррекция результатов измерения с учетом реальных значений импедансов контактов и паразитной емкости объекта. Эти значения измеряются, подбираются или вводятся на основе априорной информации или каких-либо косвенных данных.

Для коррекции методических погрешностей, возникающих вследствие изменений импедансов Z_{C1} и Z_{C2} , необходимо измерить эти импедансы. Для этого измеряются напряжения между электродами 1–3 и 2–4 (рис. 1), по которым с использованием калибровочных характеристик 1 оцениваются активные и реактивные составляющие Z_{C1} , Z_{C2} . Из эквивалентной схемы видно, что в измеряемые напряжения будут вносить вклад и падения напряжения на импедансах Z_{C3} , Z_{C4} . Но, так как через эти импедансы протекает лишь небольшая часть тока, ответвляющаяся от основного зондирующего тока, протекающего через Z_{C1} , Z_{C2} , то их вклад создаст поправку второго порядка малости. С учетом этого все необходимые расчеты могут быть выполнены по упрощенной эквивалентной схеме, в которой отсутствуют Z_{C3} , Z_{C4} , C_p , C'_p . Корректирующие поправки получаются из сравнения модулей и фаз тока, протекающего через измеряемый объект при калибровке и при измерении. Необходимые для расчетов значения Z_{C1} , Z_{C2} при калибровке, должны сохраняться вместе с калибровочными функциями. Проверка эффективности коррекции осуществляется с помощью резистивно-емкостных эквивалентов объекта. Например, при измерении биоимпедансным анализатором [21] эквивалента с параметрами $R = 490$ Ом, $X_C = 69$ Ом на частоте 50 кГц, увеличение сопротивлений имитаторов Z_{C1} и

Z_{C2} на 200 Ом по сравнению с условиями калибровки при отключенной коррекции приводит к возникновению погрешности измеренного значения X_C на 3–4 Ома. Это дает погрешность оценки фазового угла порядка $0,5^\circ$. При включенной коррекции погрешность X_C не превышает 0,1 Ом. При измерении биоимпеданса человека изменение измеренного фазового угла при отключении коррекции может достигать 1° и даже более в зависимости от применяемых электродов и измеряемого сегмента тела. Очевидно, это изменение является погрешностью измерения.

Коррекция влияния изменений C_p , C'_p , Z_{C3} и Z_{C4} на результаты измерения биоимпеданса осложняется тем, что непосредственно измерить эти параметры не представляется возможным. Поэтому необходимо или использовать какие-то приблизительные оценки их значений, или же настраивать коррекцию так, что добиться соответствия частотной зависимости измеренного импеданса теоретическим представлениям. Вторым вариантом реализуется в программном обеспечении биоимпедансного анализатора [21]. Расчеты при этом выполняются по упрощенной эквивалентной схеме, в которой по сравнению с рис. 2.4.1 отсутствует паразитная емкость C_g , в результате чего импедансы Z_{C1} и Z_{C2} не влияют на результат измерения. Настройка коррекции осуществляется так, чтобы получить годограф, наиболее соответствующий модели Коула. Контроль соответствия осуществляется или визуально по форме годографа, который должен представлять собой дугу окружности, или по вычисляемой и отображаемой величине среднеквадратического отклонения аппроксимации годографа по модели Коула от измеренных и скорректированных значений биоимпеданса. Предположение о соответствии импеданса совокупности тканей живого человека модели Коула является гипотезой, подтверждение которой требует дальнейших исследований. Характерный вид годографа импеданса биообъекта, полученного при измерении на 31 частоте в диапазоне от 5 до 500 кГц, показан на рис. 2 а.

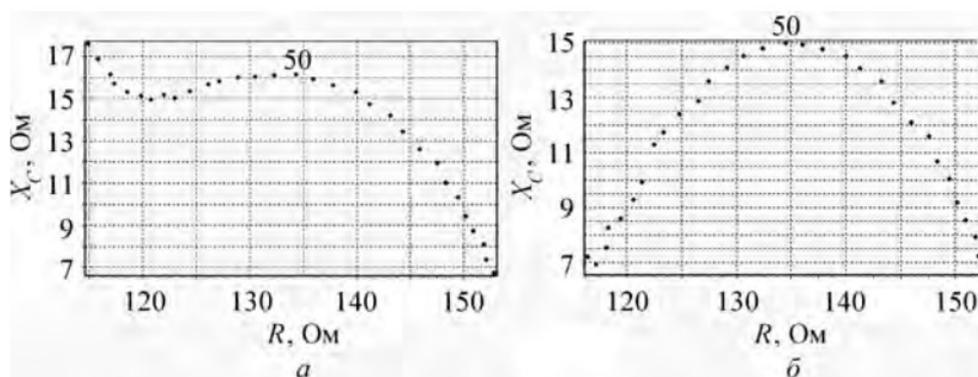


Рис. 2.4.2. Годографы биоимпеданса до (а) и после (б) коррекции погрешностей

Левая часть годографа, соответствующая высоким частотам, смещена вверх вследствие значительных положительных погрешностей измерения реактивной составляющей на этих частотах (рис. 2.4.2). Этот эффект отмечался в ряде работ [16,22]. При измерениях по стандартной методике по схеме RN/RN (пропускают ток от запястья правой руки до щиколотки правой ноги и измеряют напряжение между апястьем правой руки и щиколотки правой ноги). Для исправления формы годографа достаточно ввести коррекцию по величине C''_p , так как в этом случае измерительные электроды находятся непосредственно на границах измеряемой части тела и никакие сегменты тела не вносят вклад в импедансы контактов Z_{C3} и Z_{C4} . Как правило, исправление формы годографа (рис. 2,б) достигается при задании емкости C'_p порядка 50 пФ. При этом значение измеренного фазового угла на частоте 50 кГц уменьшается до $0,5^\circ$.

При измерениях импедансов сегментов тела в 8-точечной и других схемах с расположением электродов на концах конечностей коррекции только по C'_p оказывается недостаточно, так как в импедансы Z_{C3} и Z_{C4} вносят вклад участки тела, по которым зондирующий ток не протекает. Сопротивление этих участков совместно с емкостями C_p и C'_p необходимо учитывать при коррекции. Так, для измерения импеданса левой ноги по схеме f исправление формы годографа достигается при задании $C'_p = 50$ пФ,

$Z_{C3} + Z_{C4} = 250$ Ом. Этот случай показан на рис. 2,б. Отметим, что значение 250 Ом примерно соответствует сумме сопротивлений левой руки и туловища. Для выполнения коррекции в полисегментных программах в качестве оценки $Z_{C3} + Z_{C4}$ можно использовать измеренные импедансы сегментов, входящих в цепь измерения импеданса данного сегмента. Таким образом, на основе анализа эквивалентной схемы измерительной цепи оказывается возможным в значительной мере корректировать методические погрешности измерений биоимпеданса. Это позволяет повысить достоверность получаемых оценок состава тела и различных диагностических параметров, вычисляемых из значений измеренных сопротивлений.

2.5 Метрологическое обеспечение биоимпедансных измерений

Биоимпедансные анализаторы являются в первую очередь электроизмерительными приборами. Они характеризуются набором метрологических характеристик, к которым относятся диапазоны измеряемых сопротивлений, частоты, на которых выполняются измерения, диапазоны основных погрешностей измерения и другие. Обеспечение и проверка соответствия прибора требованиям на него в части метрологических характеристик является задачей метрологического обеспечения.

Метрологическое обеспечение производства биоимпедансных анализаторов требует наличия высокоточных поверенных приборов, выполненных из прецизионных компонентов образцовых импедансов, компьютеров с программами, выполняющими необходимые расчеты. В качестве примера можно привести биоимпедансные анализаторы

Другая составляющая метрологического обеспечения — контроль достоверности показаний биоимпедансного анализатора в процессе его эксплуатации. В комплект поставки большинства приборов входит, по

меньшей мере, один эквивалент или тест-объект, содержащий резисторы и конденсаторы с известными номиналами. Периодическое измерение импеданса этого эквивалента дает возможность обнаружить отклонения показаний прибора от правильных значений. Обычно такие отклонения связаны с какими-либо неисправностями и возникают редко. Тем не менее периодическая проверка правильности показаний прибора является обязательным условием.

2.6 Сущность метода биоимпедансного анализа состава тела

Анализ состава тела биоимпедансным методом основан на наличии объективных и устойчивых закономерностей, связывающих измеренные значения импеданса с параметрами состава тела. Эти закономерности вытекают как из физических моделей тела или его сегментов, так и из статистических зависимостей между антропометрическими, физическими и другими переменными, характеризующими человеческий организм.

Биоимпедансный анализ состава тела заключается в первую очередь в оценке количества жидкости в биообъекте, так как именно жидкая среда создает активную составляющую проводимости [23, 24]. Оценка объема жидкости в организме по импедансу осуществляется с использованием физических и/или эмпирических моделей.

Электрический ток может протекать, огибая клетки и через клетки как показано на рис. 2.6.1,а. Границы клеток образованы мембранами, которые по своим электрическим свойствам являются конденсаторами с зависящей от частоты переменного тока емкостью. Эквивалентная схема биообъекта (рис. 2.6.1,б) содержит сопротивление внеклеточной жидкости $R_{вкж}$, сопротивление клеточной жидкости $R_{кж}$ и емкость мембран C_m .

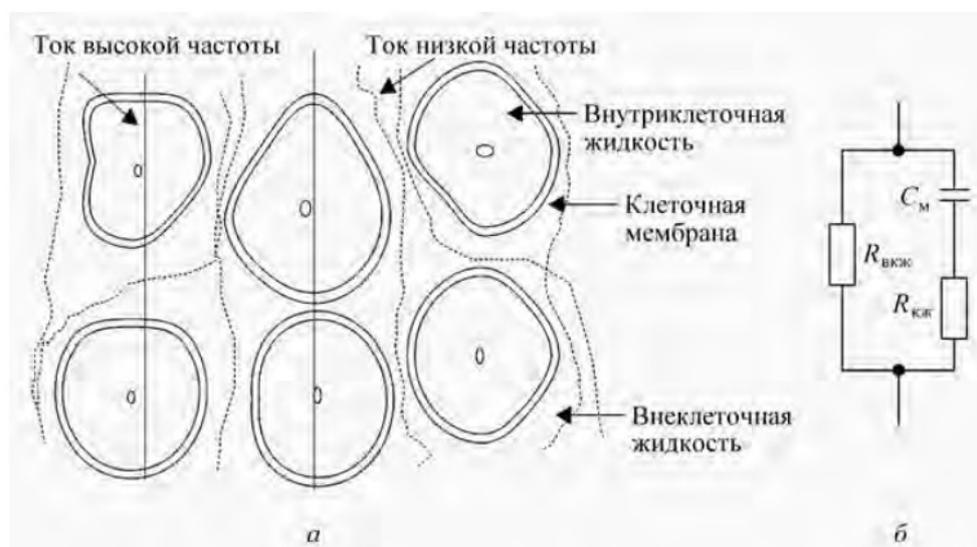


Рис. 2.6.1 Прохождение электрического тока через биологический объект (а) и эквивалентная схема объекта (б)

Одним из вариантов биоимпедансного анализа состава тела являются сегментные методы, цель которых — определить состав отдельных сегментов тела. В большинстве случаев такими сегментами являются конечности, туловище, голова. Также решаются задачи количественной оценки состава более мелких сегментов тела. Сегментный анализ основан на тех же принципах, что и анализ состава всего тела. С уменьшением размеров исследуемых участков сегментный анализ переходит в локальный. Для различного анализа состава тела используют различные методы:

- интегральный одночастотный метод;
- интегральный многочастотный метод, включая биоимпедансную спектроскопию;
- сегментные методы как одночастотные, так и многочастотные.

Последний метод наиболее интересен с точки зрения анализа воздействия локального замораживания на ткани.

Выводы к главе 2

Были рассмотрены наиболее популярные методы визуальной диагностики, в которых происходит построение изображения внутренних сред биологического объекта – магнитно-резонансная и компьютерная томография. Основными недостатками данного метода являются высокая стоимость проводимой процедуры, необходимость специального помещения и обученного технического персонала. В качестве альтернативы был рассмотрен метод электрической импедансной томографии. Данный метод безопасен для пациента, дешев, оборудование имеет компактные размеры, а так же возможно проведение диагностики в режиме реального времени.

Зависимость электрического сопротивления биологических тканей от ее температуры известно достаточно давно. Однако из-за особенностей строения клеток тканей трудно определить точную границу и глубину криовоздействия. При использовании метода импедансной томографии одной из основных проблем является низкая точность измерения импеданса, из-за различных методических, инструментальных, внешних и субъективных погрешностей. Из-за неполного учета параметров эквивалентной схемы измерительной цепи, и других особенностей биологической ткани, методическая погрешность оказывает наибольшее влияние.

Вместе с погрешностью, на измерение оказывает влияние различные паразитные емкости в измерительной цепи. Основным подходом борьбы с паразитными емкостями относя компенсационный и коррекционный метод. Первый метод приводит к усложнению конструкции кабелей и не позволяет полностью скомпенсировать паразитную емкость. При наличии достоверных параметров паразитных емкостей эквивалентной схемы можно получить достаточную точность измерения импеданса с помощью коррекционных методов.

Помимо паразитных емкостей и погрешностей, структура биологической ткани ее тип, количество жидкости так же оказывает влияние

на измерение импеданса. Изменяя частоту тока протекающего через биологический объект можно изменять путь его протекания. Чем выше частота, тем ниже емкостное сопротивление ткани, тем больше тока проходит внутрь клеток.

Правильная оценка исследуемой ткани, эквивалентной и измерительной схемой прибора позволит минимизировать возникающие погрешности и паразитные емкости. Повысит точности проводимых измерений необходимых для более качественного проведения экспериментов.

3. Анализ и разработка требований к программному обеспечению в критически важных системах

Безопасность программного обеспечения является важной характеристикой, показывающей вероятность правильности работы программы при различных условиях эксплуатации. Однако разработчики встроенного программного обеспечения не всегда уделяют должное внимание этому аспекту, особенно в критически важных системах. В данной главе рассматриваются международные стандарты и сертификаты безопасности программного обеспечения.

По мере усовершенствования систем управления во встраиваемых системах, необходимо обеспечивать безопасность и надежность проектируемого программного обеспечения, особенно в системах, критичных к безопасности. При создании медицинского оборудования следует понимать, что опасность для пациента может представлять не только отказ каких-либо изделий (электрических, механических и др.), но и ошибки в его программном обеспечении.

Существует ряд международных стандартов и сертификатов безопасности, например, MISRA C [26] или Safety Integrity Level [27]. При использовании данных стандартов анализ безопасности заключается в уменьшении потенциального источника вреда и сведении его к минимуму, путем рассмотрения этапов проектирования устройства, начиная от разработки и заканчивая выводом из эксплуатации.

Сертификация Safety Integrity Level (SIL) - системный уровень надежности появилась из-за крупнейших аварий, произошедших в промышленности: Бхопальской катастрофы (1984 год), утечки газа на нефтедобывающей платформе Piper Alpha (1988 год) и других. В ходе расследования этих событий были выдвинуты требования со стороны правительственных структур для проверки систем, отвечающих за безопасность. Появилось несколько международных стандартов ISA-S84 [28]

и ИЕС 61508/61511[29], вошедших в основу отечественных стандартов, например ГОСТ Р МЭК 61508-1-2007 [30]. Значение уровня надежности зависит от того, будет ли система подвергаться менее или более строгим требованиям.

Стандарт MISRA является набором дополнительных правил (требований) для разработки программного обеспечения на языке СИ в дополнение к стандартным правилам.

Использование языка высокого уровня, при написании программ для микроконтроллера добавляет некоторые преимущества по сравнению с языком ассемблера. Язык ассемблера имеет свои достоинства. Главными являются быстрота выполнения и малый размер кода, однако и недостатки в виде плохой читаемости и трудности поддержки, что добавляет дополнительных трудностей, если необходимо добавление новых функций или изменения структуры программы. Неправильно используемая команда может изменить данные и вызвать неправильную работу прибора. Из-за жесткой привязанности языка к определенной платформе, невозможно производить автоматический анализ кода на безопасность.

Причины популярности языка СИ во встраиваемых системах просты. Конструкции языка легко сопоставляются машинным инструкциям, язык стандартизирован. Программный код становится независим от типа контроллера и возможен перенос программы на разные платформы.

Помимо ошибок в синтаксисе существуют другие проблемы, где стандарт ISO C [31] указывает, что реализация может быть определенной или неопределенной. Начинающие программисты сталкиваются с трудностями применения этого языка программирования. Решением этого является ограничение использования некоторого функционала языка с четко описанными возможностями повышения производительности приложений. Для решения данных проблем Ассоциация по разработке надежного программного обеспечения для автомобильной промышленности (MISRA)

выпустила ряд обязательных, требуемых и рекомендованных правил программирования [26].

Медицинская промышленность производит продукцию, которая напрямую воздействует на пациента. Строгие правила обеспечения безопасности, необходимые во время выполнения процедур, требуют дополнительного контроля в течение всего срока жизни изделия, в том числе к программному обеспечению. Жизненный цикл изделия можно разделить на следующие этапы:

- Научно исследовательская работа
- Опытно конструкторская разработка
- Серийное производство
- Поставка
- Эксплуатация
- Ремонт
- Утилизация

В результате, из-за дополнительных требований по внедрению между этапами жизненного цикла проходят длительные промежутки времени. Это обусловлено не только длительностью сертификации, но и необходимостью получения прибыли разработчиком для последующей разработки. Внедрение новых функций и усовершенствование оборудования также является необходимостью. Во время опытно-конструкторской разработки, взятая с запасом, система управления (обычно микроконтроллер или микропроцессор) к моменту необходимого усовершенствования устаревает и для внедрения новых функций программисту приходится использовать дополнительные приемы и нестандартные методы в программировании.

Выводы по главе 3

В результате анализа используемых стандартов безопасности, было выявлено, что в целях повышения надежности написания программного обеспечения во встроенных системах можно сделать следующие рекомендации:

1. Не стоит возлагать большую уверенность на программное обеспечение. Разработчики не должны быть слишком уверены в корректности программного обеспечения. Для облегчения понимания кода не нужно его обфусцировать (запутывать).

2. Необходимость защитного проектирования. Программное обеспечение должно содержать процедуры самопроверки. Необходимо вести журналы работы.

3. Предупредить причины опасных отказов. Хотя и в описанном аппарате предусмотрены независимые предохранители, отключающие аппарат, разработчикам важно помнить об их наличии.

4. Не применять плохие практики программирования. Необходимо, чтобы назначение каждой переменной, управляемой устройством было понятно, и функции, возложенные на нее, описаны. Никогда не стоит использовать одну переменную для управления устройством, особенно это важно в критически важных системах.

5.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Потенциальными потребителями моего исследования могут являться как частные, так и государственные медицинские компании, ветеринарные клиники, ориентирующиеся на хирургию, офтальмологию, дерматологию и др.

Криодеструкторы делятся на две основные группы: портативные и стационарные. Первая группа используется для удаления кожных образований, в локальных хирургических операциях. Вторая группа, чаще применяется при хирургических операциях на внутренних органах. На сегодняшний день основным хладагентом для криодеструкции в медицине является закись азота и углекислого газа. Закись азота позволяет достичь более низкую температуру наконечника прибора (во время работы до минус 90 °С), однако данный газ представляет опасность для людей, а так же имеет более высокую стоимость. Углекислый газ дешевле закиси азота, а так же является более безопасным газом. К недостатком данного вещества можно отнести более высокую температуру наконечника прибора (во время работы до минус 78°С).

Выберем сегментацию рынка для коммерческой организации и сегментируем его по различным типам криодеструкторов.

Рисунок 5.1.1 – карта сегментирования рынка услуг

		Типы криодеструкторов			
		Портативные На жидком азоте	Стационар ные на жидком азоте	Портативные на углекислом газе	Стацион арные на углекис лом газе
Потребители	Государственные клиники				
	Частные клиники				
	Ветеринарные клиники				

	– CryoPro
	– Криоаблатор ООО "Л.М.Э."Биоток"
	– Криодеструктор компании Atricure

Из приведённой на рис. 5.1.1 карты сегментирования можно сделать следующие выводы:

- 1) основными сегментами рынка криодеструктора являются стационарные аппараты на жидком азоте и углекислом газе;
- 2) необходимо ориентироваться на стационарные аппараты на жидком азот и углекислом газе для государственных клиник;
- 3) в будущем возможно создание аппаратов для частных и ветеринарных клиник.

5.2 Анализ конкурентных технических решений

Детальный анализ конкурирующих разработок, существующих на рынке, необходимо проводить систематически, поскольку рынки пребывают

в постоянном движении. Такой анализ помогает вносить коррективы в научное исследование, чтобы успешнее противостоять своим соперникам. Важно реалистично оценить сильные и слабые стороны разработок конкурентов.

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения. Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений показана в таблице 5.1.

Исходя проанализированных данных конкурентных технических решений, сделанных выше, можно сделать вывод, что наша разработка имеет высокий уровень конкурентоспособности.

Позиции конкурентов особенно уязвимы либо ценовом диапазоне, либо. В зоне уязвимости может оказаться финансирование научной разработки.

Конкурентное преимущество нашей разработки заключается низкой стоимости (по сравнению с импортным аналогом), высоком качестве и надежности, а так же в большем, либо равном, по сравнению с отечественным аналогом функционалом.

Таблица 5.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок), где $B_{к1}$ – криоаблатор ООО "Л.М.Э."Биоток", $B_{к2}$ – криодеструктор компании Atricure, $B_{к3}$ - Криоаппарат многофункциональный стационарный КРИО-01, $B_{к4}$ - криохирургическая система erbosyo 12, $B_{к5}$ - Криодеструктор КриоИней

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы						Конкурентоспособность					
		B_{ϕ}	$B_{к1}$	$B_{к2}$	$B_{к3}$	$B_{к4}$	$B_{к5}$	K_{ϕ}	$K_{к1}$	$K_{к2}$	$K_{к3}$	$K_{к4}$	$K_{к5}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Технические критерии оценки ресурсоэффективности													
1. Удобство в эксплуатации	0.075	4	3	5	3	4	4	0.3	0.225	0.375	0.225	0,3	0,3
2. Устойчивость к электрическим помехам	0.05	5	5	5	5	5	5	0.25	0.25	0.25	0.25	0,25	0,25
3. Экономичность хладагента	0.05	4	4	5	5	2	3	0.2	0.2	0.25	0.25	0,1	0,15
4. Надежность	0.075	5	5	5	5	4	4	0.375	0.375	0.375	0.375	0,3	0,3
5. Безопасность	0.075	5	5	5	5	5	5	0.375	0.375	0.375	0.375	0,375	0,375
6. Простота эксплуатации	0.05	5	4	5	3	3	4	0.25	0.2	0.25	0.15	0,15	0,2
7. Удобство в настройке прибора	0.05	4	3	5	2	3	3	0.2	0.15	0.25	0.1	0,15	0,15
Экономические критерии оценки эффективности													
1. Конкурентоспособность продукта	0.075	5	3	5	3	5	4	0.375	0.225	0.375	0.225	0,375	0,3
2. Уровень проникновения на	0.025	1	3	5	3	5	5	0.025	0.075	0.125	0.075	0,125	0,125

рынок													
3. Цена	0.1	4	5	1	4	5	5	0.4	0.5	0.1	0.4	0,5	0,5
4. Предполагаемый срок эксплуатации	0.05	4	4	4	4	5	5	0.2	0.2	0.2	0.2	0,25	0,25
5. Послепродажное обслуживание	0.05	5	5	4	5	2	3	0.25	0.25	0.2	0.25	0,1	0,15
6. Финансирование научной разработки	0.05	4	3	5	4	5	5	0.2	0.15	0.25	0.2	0,25	0,25
7. Срок выхода на рынок	0.1	5	5	5	5	5	4	0.5	0.5	0.5	0.5	0,5	0,4
8. Прохождение сертификации	0.15	3	5	5	5	5	5	0.75	0.75	0.75	0.75	0,75	0,75
Итого:	1	62	62	69	61	63	64	4.3	4.425	4.625	4.325	4,475	4,45

5.3 SWOT-анализ

Таблица 5.3.1 SWOT-анализ

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Слабые стороны научно-исследовательского проекта:
	<p>С1. Заявленная экономичность и эффективность использования хладагента в криодеструкторе</p> <p>С2. Заявленная точность нанесения криоповреждения криодеструктором.</p> <p>С3. По сравнению с иностранными приборами более низкая стоимость производства, по сравнению с отечественными приборами – большой функционал прибора.</p> <p>С4. Обеспеченность финансовыми, техническими, маркетинговыми и ресурсами НИОКР.</p> <p>С5. Высококвалифицированный научный труд.</p> <p>С6. Многолетний опыт работы на рынке медицинской техники.</p>	<p>Сл1. Отсутствие у потенциальных потребителей квалифицированных специалистов для обслуживания прибора.</p> <p>Сл2. Необходимость использования стороннего оборудования у независимых компаний для проведения испытания разработки.</p> <p>Сл3. Низкий уровень проникновения компании на рынок криодеструкторов.</p> <p>Сл4. Большой срок поставок компонентов, используемых для проведения научного исследования.</p>

<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ, СибГМУ, особой экономической зоны г. Томска для быстрого внедрения разработки на рынок.</p> <p>В2. Производство оборудование по более низкой цене, чем у иностранных конкурентов и более совершенного оборудования чем у отечественных конкурентов.</p> <p>В3. Появление дополнительного спроса на новый продукт.</p> <p>В4. Отсутствие таможенных пошлин на сырье и материалы, используемые при научных исследованиях.</p> <p>В6. Сотрудничество с медицинскими клиниками г. Томска.</p>	<p>Появления криодеструктора с заявленной точностью определения криповреждения будет способствовать развитию разрабатываемого прибора, что повысит спрос на продукцию компании.</p> <p>Использование более дешевого хладагента позволит снизить затраты на расходные материалы.</p> <p>Использование инновационной структуры ТПУ, СибГМУ, ОЭЗ г. Томск, накопленные знания сотрудников при создании медицинской техники и пониженные налоговые отчисления позволят повысить конкурентоспособность разработки и ускорить выход на рынок.</p> <p>Сотрудничество с Томскими клиниками позволит быстро провести испытания <i>in vivo</i>.</p>	<p>Заинтересованность в новом продукте может привести к отсутствию у потенциальных потребителей квалифицированных кадров. Снижение таможенных пошлин на сырье и материалы, используемые при научных исследованиях, могут привести к увеличению срока оформления на таможне, а так же необходимостью сбора дополнительных документов в ОЭЗ г. Томска.</p>

<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на разрабатываемый прибор.</p> <p>У2. Конкуренция с другими производителями криодеструкторов.</p> <p>У3. Необходимость постоянной модернизации разрабатываемого прибора.</p> <p>У4. Высокая стоимость использования оборудования</p> <p>У5. Наличие сильных конкурентов, возможность появления новых.</p> <p>У6. Уменьшение государственных инвестиций в здравоохранении.</p> <p>У7. Рост цен у поставщиков.</p>	<p>Отсутствие спроса на разрабатываемый прибор может замедлить срок выхода на рынок и понизить квалификацию научного труда. Развитая конкуренция производителей криодеструкторов может привести к снижению конкурентоспособности и продукта. Необходимость постоянной модернизации прибора и высокая стоимость оборудования и плат требует более высококвалифицированного научного труда и затягивает срок выхода на рынок.</p>	<p>Отсутствие спроса на разрабатываемый прибор, низкое проникновение компании на рынок криодеструкторов, изменение стоимости оборудования и плат может привести к увеличению стоимости прибора, ухудшить уровень проникновения на рынок. Необходимость постоянной модернизации прибора приведет к дополнительным проверкам независимых компаний, что будет негативно сказываться на конечной цене прибора. Так же возможно отсутствие необходимого оборудования для проведения испытания у проверяющих компаний.</p>
---	---	--

Произведенный SWOT-анализ показал, что научно исследовательский проект имеет множество как сильных, так и слабых сторон. Основную угрозу для успешного внедрения разработки представляют следующие факторы: наличие конкурентов, отсутствие спроса на разработку, задержки поставок компонентов, рост цен у поставщиков. Часть негативных факторов возможно преодолеть. Например, при задержке поставок необходимо более тесное взаимодействие с фирмой партнером, либо поиском новой. Увеличение доли собственных компонентов в приборе позволит преодолеть рост цен у поставщиков. Другую часть негативных факторов невозможно полностью решить. Преодолеть конкуренцию с другими компаниями, найти дополнительные спрос можно с помощью постоянной работой с потенциальными потребителями, а так же постоянным анализом ситуации на рынке криомедицины.

С другой стороны сильные стороны позволяют полностью реализовать проект. Наличие многолетнего опыта работы с созданием медицинской техники, использование инновационных структур ТПУ, СибГМУ, уменьшение таможенных пошлин и ОЭЗ г. Томска позволят снизить стоимость разработки, а так же увеличить скорость разработки.

5.4 Организация и планирование работ

При разработке нового проекта необходимо правильно планировать сроки проведения отдельных этапов работ для каждого разработчика.

Исполнителями являются студент и научный руководитель. В таблице 5.1 представлены все нужные данные.

В первую очередь определяется полный перечень проводимых работ, а также продолжительность на каждом этапе. В результате планирования формируется график реализации проекта. Для построения работ необходимо соотнести соответствующие работы каждому исполнителю.

Таблица 5.4.1 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Этапы работы	Исполнители	Загрузка исполнителей
Постановка целей и задач, получение исходных данных	НР	НР – 90% И – 10%
Составление и утверждение ТЗ	НР, И	НР – 90% И – 10%
Подбор и изучение материалов по тематике	НР, И	НР – 10% И – 90%
Разработка календарного плана	НР, И	НР – 90% И – 10%
Обсуждение литературы	НР, И	НР – 30% И – 70%
Выбор структурной схемы устройства	НР, И	НР – 20% ИП – 80%
Выбор принципиальной схемы устройства	НР, И	НР – 20% И – 80%
Расчет принципиальной схемы устройства	И	НР – 10% И – 90%
Разработка макета устройства	И	НР – 10% И – 90%
Написание программного обеспечения	И	И – 100%
Проведение экспериментальных исследований	НР, И	НР – 20% И – 80%
Оформление расчетно-пояснительной записки	И	И – 100%
Оформление работы	И	И – 100%
Подведение итогов	НР, И	НР – 70% И – 30%

5.5 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудовые затраты в большинстве случаев образуют основную часть стоимости разработки, поэтому важным моментом является определение трудоемкости работ каждого из участников научного исследования.

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожi}$ используется следующая формула:

$$t_{ожi} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}$$

Где:

$t_{ожi}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.

$t_{\min i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

$t_{\max i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Для выполнения перечисленных в таблице 5.4.1 работ требуются специалисты:

- инженер (И);
- научный руководитель (НР).

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так

как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %. Исходя из полученной трудоемкости, рассчитывается продолжительность работ, на каждом этапе проектирования, по следующей формуле:

$$T_{РД} = \frac{t_{ож}}{Квн} * Кд$$

Где:

Квн – коэффициент выполнения работ, учитывающий влияние внешних факторов на соблюдение предварительно определенных длительностей, в частности, возможно Квн = 1.

$t_{ож}$ – продолжительность работы, дн.

Кд – коэффициент, учитывающий дополнительное время на компенсацию непредвиденных задержек и согласование работ ($Кд = 1-1,2$).

5.6 Разработка графика проведения научного исследования

Для удобства построения графика необходимо каждый этап перевести в календарные дни. Рассчитывается по следующей формуле:

$$T_{КД} = T_{РД} \cdot T_{К}$$

Где:

$T_{КД}$ – продолжительность выполнения этапа в календарных днях;

$T_{К}$ – коэффициент календарности, позволяющий перейти от длительности работ в рабочих днях к их аналогам в календарных днях

$k_{кал}$ – коэффициент календарности.

Коэффициент календарности рассчитывается по следующей формуле:

$$k_{кал} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}}$$

Где, $T_{кал}$ – количество календарных дней году (365).

$T_{вых}$ – количество выходных дней в году (101).

$T_{пр}$ – количество праздничных дней в году (17). [37]

$$k_{\text{кал}} = \frac{365}{365 - 101 - 17} = 1.48$$

Полученные данные, которые были рассчитаны вышеуказанными формулами, заносятся в таблицу.

Используя таблицу можно построить линейный план-график выполнения работ. План-график трудозатрат и линейный план график находятся в таблицах ниже.

Таблица 5.6.1 Трудозатраты на выполнение проекта

№	Этап	Исполнитель	Продолжительность работ (дни)			Длительность работ			
						$T_{РД}$		$T_{КД}$	
			$t_{\min i}$	$t_{\max i}$	$t_{\text{ож}i}$	НР	Ин	НР	Ин
1	Постановка целей и задач, получение исходных данных	НР, И	2	5	3,2	3,17	0,35	4,69	0,52
2	Составление и утверждение ТЗ	НР, И	3	5	3,8	3,76	0,42	5,57	0,62
3	Подбор и изучение материалов по тематике	НР, И	10	17	62	6,82	61,38	10,09	90,84
4	Разработка календарного плана	НР, И	1	3	1,8	1,78	0,20	2,64	0,29
5	Обсуждение литературы	НР, И	1	2	3,2	1,06	2,46	1,56	3,65
6	Выбор структурной схемы устройства	НР, И	2	6	3,6	0,79	3,17	1,17	4,69
7	Выбор принципиальной схемы устройства	НР, И	4	10	6,4	1,41	5,63	2,08	8,34
8	Расчет принципиальной схемы устройства	НР, И	7	12	14	1,54	13,86	2,28	20,51
9	Разработка макета устройства	НР, И	4	10	57	6,27	56,43	9,28	83,52
10	Написание программного обеспечения	И	5	15	57	-	62,70	-	92,80
11	Проведение экспериментальных исследований	НР, И	2	8	58	12,76	51,04	18,88	75,54
12	Оформление расчетно-пояснительной записки	И	1	2	1,4	-	1,54	-	2,28
13	Оформление работы	И	2	5	98	-	107,80	-	159,54
14	Подведение итогов	НР, И	1	3	1,8	1,39	0,59	2,05	0,88
	Итого:				371	41	368	60	544

Таблица 5.6.2 Линейный график работ (диаграмма Гантта)

Этап	НР	И	2015				2016												2017					
			IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	
			30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	
1	4,69	0,52	█																					
2	5,57	0,62	█																					
3	10,09	90,84	█	█																				
4	2,64	0,29				█																		
5	1,56	3,65				█																		
6	1,17	4,69				█																		
7	2,08	8,34					█																	
8	2,28	20,51						█	█															
9	9,28	83,52								█														

5.7 Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением.

В процессе формирования бюджета НТИ используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
- затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- контрагентные и накладные расходы;

5.8 Расчет материальных затрат НТИ

Данная статья включает стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта: - приобретаемые со стороны сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции; - покупные материалы, используемые в процессе создания научно-технической продукции для обеспечения нормального технологического процесса и для упаковки продукции или расходуемых на другие производственные и хозяйственные нужды (проведение испытаний, контроль, содержание, ремонт и эксплуатация оборудования, зданий, сооружений, других основных средств и прочее), а также запасные части для ремонта оборудования, износа инструментов, приспособлений, инвентаря, приборов, лабораторного оборудования и других средств труда, не относимых к основным средствам, износ спецодежды и других малоценных и быстроизнашивающихся предметов; - покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, подвергающиеся в дальнейшем монтажу или дополнительной обработке; - сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты,

используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований);

В материальные затраты, помимо вышеуказанных, включаются дополнительно затраты на канцелярские принадлежности, диски, картриджи и т.п. Однако их учет ведется в данной статье только в том случае, если в научной организации их не включают в расходы на использование оборудования или накладные расходы. В первом случае на них определяются соответствующие нормы расхода от установленной базы. Во втором случае их величина учитывается как некая доля в коэффициенте накладных расходов. Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$Z_M = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^Q \Pi_i \cdot N_{расхi}$$

где : Q – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении диплома;

$N_{расхi}$ – количество материальных ресурсов, планируемых к использованию при выполнении диплома(шт., кг, м и т.д.);

Π_i – цена приобретенной единицы -го вида (руб./шт., руб./кг, руб./м и т.д.);

k_T – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Значения цен на материальные ресурсы могут быть установлены по данным поставщиками (либо предприятиями-изготовителями), в сети Интернет.

Величина коэффициента (k_T), отражающего соотношение затрат по доставке материальных ресурсов и цен на их приобретение, зависит от условий договоров поставки, видов материальных ресурсов, территориальной удаленности поставщиков и т.д. Транспортные расходы

принимаются в пределах 15-25% от стоимости материалов. Материальные затраты, необходимые для данной разработки, представлены в таблице 5.8.1.

Таблица 5.8.1 материальные затраты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед., руб.	Затраты на материалы
Печатная плата	шт.	2	100	200
Макетная плата	шт.	1	300	300
Микросхемы	шт.	5	300	1500
Конденсаторы	шт.	20	5	100
Резисторы	шт.	20	1	20
Бумага для принтера	упаков.	1	250	250
Припой	метр.	10	40	400
Отладочная плата	шт.	4	5000	20000
Дисплей	шт.	4	2000	8000
Программатор	шт.	1	3000	3000
SD-карта	шт.	3	800	2400
Мультиметр	шт.	1	1500	1500
Листовое серебро	шт.	1	2500	2500
Всего за метериалы:				40170
ТЗР				6100
Итого				46270

Полученные результаты показали, сколько и какое количество необходимых материалов необходимо на выполнение НТИ, а так же их стоимость.

5.9 Расчет затрат на электроэнергию

Для реализации дипломного проекта необходимо оборудование, которое позволяет протестировать, отладить готовую разработку. В лаборатории есть все необходимое оборудование, поэтому нет

необходимости рассчитывать затраты на покупку оборудования. Надо лишь рассчитать затраты на электричество.

Используемое оборудование:

- Осциллограф
- Персональный компьютер
- Ноутбук

Для расчета используется следующая формула: $\mathcal{E}_{об} = P_{об} \cdot C_э \cdot t_{об}$

Где: $\mathcal{E}_{об}$ – затраты на электроэнергию, потребляемую оборудование (руб.);

$P_{об}$ – потребляемая мощность оборудования (Вт);

$C_э$ – тарифная цена (кВт/ч);

$t_{об}$ – время работы оборудования (ч.).

Время работы оборудования вычисляется исходя из календарного плана и учитывая 8-часовой рабочий день.

Таблица 5.9.1 Затраты по электроэнергии

Оборудование	Время работы $t_{об}$ (ч.)	Потребляемая мощность $P_{об}$ (кВт.)	тарифная цен $C_э$ (кВт/ч);	Затраты $\mathcal{E}_{об}$ (руб.)
Осциллограф	1000	0,1	5.3	100
Ноутбук	2000	0,2		400
Персональный компьютер	2000	0,4		800
Итого:				1300

Итоговые затраты на электроэнергию составляют: $\mathcal{E}_{общ} = 1300$ руб.

5.10 Расчет заработной платы

Расходы на оплату труда относятся: начисления денежных средств сотрудникам предприятия. Данные расходы определяются по тарифным ставкам, по уровню образования сотрудника, по характеру сложности

выполняемой работы, по географическому положению предприятия. В состав основной заработной платы так же включается премия в размере 15 – 30% от оклада или тарифа. Расчет основной заработной платы показан в таблице 5.10.1

Среднедневная тарифная заработная плата ($ЗП_{\text{дн-т}}$) рассчитывается по формуле:

$$\text{Дневная з/плата} = \text{МО}/24,91$$

МО – величина месячного оклада

В 2017 году 299 рабочих дня, и следовательно, в месяце в среднем 24,91 [37].

Расчеты затрат на основную заработную плату приведены в таблице 5.10.1. При расчете учитывалось, что в году 299 рабочих дня и, следовательно, в месяце 24,91 рабочих дня. Затраты времени на выполнение работы по каждому исполнителю брались из таблицы 11, 22(таблица трудозатрат и диаграмма Гантта) . Также был принят во внимание коэффициент, учитывающий коэффициент по премиям КПП = 0,3 и районный коэффициент КРК = 0,3 ($K=1,3*1,3=1,69$).

Таблица 5.10.1 Затраты на заработную плату

Исполнитель	Оклад руб./мес.	Среднедневная ставка, руб./раб.день	Затраты времени, раб.дни	Коэффиц иент	Фонд з/платы, руб.
НР	26052	1046	41	1,69	72478
И	7864	316	368	1,69	196527
Итого:					269006

5.11 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данном разделе учитываются обязательные взносы в пенсионный фонд, фонд социального страхования, а также медицинского страхования. Данные расходы рассчитываются по следующей формуле:

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}})$$

где, $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений во внебюджетные фонды.

В ОЭЗ г. Томска ставка страховых взносов в социальные фонды составляет 27,1 % (вместо 30% в РФ)

Отсюда получаем: $k_{\text{внеб}} = 0,271$

$$Z_{\text{внеб}} = 0,271 \cdot (72478 + 196527) = 72901 \text{ руб.}$$

В дополнение к страховым взносам в социальные фонды произведем расчет страховых взносов по обязательному социальному страхованию от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний. Данный взнос является обязательным платежом, рассчитанный исходя из страхового тарифа, скидки (надбавки) к страховому тарифу, который страхователь обязан внести страховщику.

Страховой взнос рассчитывается исходя из класса профессионального риска. Класс риска присваивается исходя из основной деятельности предприятия. Основной вид деятельности национального исследовательского томского политехнического университета является образование высшее [38]. Согласно приказу Минтруда России от 30.12.2016 N 851н "Об утверждении Классификации видов экономической деятельности по классам профессионального риска" [39] выберем нужный класс риска.

Образование высшее относится к 1 классу риска, следовательно размер страхового тарифа составляет 0,2%.

$$Z_{\text{доп1}} = 0,002 \cdot (72901 + 269006) = 684 \text{ руб.}$$

Суммируя все статьи расходов, получаем отчисления во внебюджетные фонды, полученные результаты заносятся в общую таблицу 5.11.1

Таблица 5.11.1 Суммарные затраты на заработную плату

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
НР	72901	–

И	269006	–
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	$k_{\text{внеб}} = 27,12 \%$	
Итого:	92725	

5.12 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, пошлины, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$Z_{\text{накл}} = (\text{сумма статей } 1 \div 4) * k_{\text{нр}},$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов примем в размере 16%.

$$Z_{\text{накл}} = (92725 + 269006 + 46270) * 0.16 = 65281$$

5.13 Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

Рассчитанная величина затрат научно-исследовательской работы (темы) является основой для формирования бюджета затрат проекта, который при формировании договора с заказчиком защищается научной организацией в качестве нижнего предела затрат на разработку научно-технической продукции.

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект по каждому варианту исполнения приведен в табл. 5.13.1

Таблица 5.13.1 Бюджет затрат НИИ

Наименование статьи	Сумма, руб.	Примечание
1. Материальные затраты НИИ	46270	Пункт 2.2

2. Затраты по основной заработной плате исполнителей темы	269006	Пункт 2.3
3. Отчисления во внебюджетные фонды	92725	Пункт 2.4
4. Накладные расходы	65281	Пункт 2.5 (16% от суммы ст. 1-4)
5. Бюджет затрат НИИ	473282	Сумма ст. 1-5

На основании расчётов, был составлен бюджет затрат на научно-исследовательский проект. Таким образом, затраты составили 473282 рубля.

Выводы.

В результате проведения исследования по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» произведен анализ перспективности и успешности разрабатываемого научно-исследовательского проекта.

В целом данные, полученные в ходе работы, позволяют сделать вывод, что разрабатываемый криодекструктор «АО «НПО НИКОР» является привлекательным и перспективным продуктом для предполагаемых потребителей – государственных и частных клиник. По сравнению с конкурентами, данный продукт имеет некоторые преимущества, такие как цена, простота эксплуатации, качество и удобство интерфейса. Данные предположения подтверждаются не только расчётами финансовых показателей, но и заинтересованностью потенциальных покупателей – врачами и их руководством, непосредственно работающие в сфере криомедицины.

Помимо составления портрета потребителя, так же был проведен анализ конкурентоспособности технических решений, составлена

матрица SWOT, оценена эффективность и составлен бюджет разрабатываемого продукта.

Благодаря SWOT-анализу удалось найти слабые и сильные стороны проекта, которые в дальнейшем позволят правильно взаимодействовать как с потребителями – покупателями медицинской техники, так и с поставщиками дополнительных компонентов в разрабатываемый прибор. Анализ слабых и уязвимых мест разработки позволит заранее начать поиск более дешевых и современных аналогов компонента прибора, начать модернизацию морально устаревших компонентов.

В ходе проводимой работы был составлен линейный график выполнения работы (диаграмма Ганта), а так же рассчитаны трудозатраты на выполнение проекта. Общая длительность на проведения проектирования и разработку криодеструктора составила 544 дня.

Итоговый бюджет НИИ составляет 482810 рублей. В него входят затраты на основную и дополнительную заработную плату работников, материальные затраты, отчисления на внебюджетные фонды и накладные расходы.

Список публикаций

1. Королюк Е. С. Разработка требований к программному обеспечению в критически важных системах / Е. С. Королюк, К. С. Бразовский; науч. рук. К. С. Бразовский // Инженерия для освоения космоса: сборник научных трудов IV Всероссийского молодежного форума с международным участием, г. Томск, 12-14 апреля 2016 г. — Томск : Изд-во ТПУ, 2016. — [С. 249-252].

2. Королюк Е. С. Повышение эффективности криодеструкции с помощью измерения глубины промерзания ткани / Е. С. Королюк; науч. рук. К. С. Бразовский // Наука. Технологии. Инновации : сборник научных трудов всероссийской научной конференции молодых ученых, г. Новосибирск, 5-9 декабря 2017 г. — Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2016. — [С. 96-97].

3. Королюк Е. С. Повышение эффективности определения степени криовоздействия с помощью импедансной томографии / Е. С. Королюк, Ханахмедова Г.Б. ; науч. рук. К. С. Бразовский // Инженерия для освоения космоса: сборник научных трудов V Всероссийского молодежного форума с международным участием, г. Томск, 18-20 апреля 2017 г. — Томск : Изд-во ТПУ, 2017. — [в печати].

4. Korolyuk E. S. Analyzing embedded device programming specifications in critical systems to design programming guidelines / E. S. Korolyuk ; sci. adv. K. S. Brazovsky (Brazovskii), lang. adv. V. S. Morozov // Ресурсоэффективным технологиям - энергию и энтузиазм молодых : сборник научных трудов VII Всероссийской конференции, г. Томск, 27-29 апреля 2016 г. — Томск : Изд-во ТПУ, 2016. — [С. 253-255].

Приложение А

Раздел – 1

Обзор литературы

Literature Review

Раздел – 3

Анализ и разработка требований к программному обеспечению в критически важных системах.

Analyzing embedded device programming specifications in critical systems to design programming guidelines

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1ДМ51	Королюк Евгений Сергеевич		

Консультант кафедры ПМЭ

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ПМЭ ИНК ТПУ	Бразовский Константин Станиславович	Доктор технических наук		

Консультант – лингвист кафедры ИЯФТ

Должность	ФИО	Учёная степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Ермакова Янина Викторовна			

1. Literature Review

1.1 Introduction

There is a new interest in the cryogenic treatment last years and there are many doctors who treat some pathological formation having no idea about true capacities and limitations of these kind of treatments. The illusion of simplicity, accessibility, and safety of a local freeze, and especially the use of it without improvement may, as it used to, be completely discredited as a method.

The methods of elimination of various pathological formations using low temperatures have been widely used in medicine, thus securing new ways known as cryobiology and cryosurgery. The essence of the cryodestruction is to eliminate the pathological formations by rapid local freezing with convenient freezing liquid like liquid nitrogen that has its boiling point at -196°C . Special cryogenic equipment provides a tool to impact on pathological areas by spraying or by contact using a cryoadapter with a selected tip. The advantages of cryogenic surgical operations are clear compared to the traditional ones: simplicity and at the same time it is accurate, bloodless and painless. After the cryodestruction, there is no noticeable general reaction of the body, and regeneration is fast and often organotypic. This makes the treatment highly effective.

Despite the successes already achieved, opportunities of the cryogenic method for treatment of a number of diseases do not guarantee the total loss of the pathological tissues. In this regard, the try to strengthen the destructive effect of cryodestruction and to improve its management. Among methods of strengthening cryodestruction the most common is to use repetitive freezing-defreezing cycles, injection of lidocaine, adrenaline, water, creation of a preliminary ischemia, combination of ultrasound.

The existing methods of managing the cryodestruction processes are limited to controlling the temperature environment, assessing the viability with the method of dispersion of the electrical conductivity, ultrasound monitoring of the value of

the frozen area, simulation with gelatinous gel or the use of powerful cryogenic systems combined with complex electronic devices.

The results of the processes of biological tissue destruction depend on several factors: the level of temperature achieved, temperature change rate during freezing and defreezing periods, the number of cryotherapy cycles, and the individual properties of the tissues with the main ones of the value of the heat gain to the tool and the tolerance of the cells for destruction.

1.2 History and challenges of Cryobiology

It is known that low temperature treatment is used for a long time. First mention of using a cold was given by Hippocrates more than 2,500 years ago. He pointed out that cold is effective in the treatment of traumatic injuries edema. Avicenna, perhaps for the first time investigated the analgesic effects of cold. Thomas Vermaalen in 1661 described the therapeutic effect of cold by hematomas and hemorrhages. French doctor Jean Clover Gel in the military campaign of 1812 – 1817 years made the painlessly amputation with minimal blood loss by acting cold to the required areas of the body [2].

In 1838 in Canada, the prisoner escaped with a fractured bone of the lower extremity. Cool the foot in the icy creek, he was able to get away from the chase [3]. From 1819 till 1879 it was published the work of British doctors who participated in the treatment of Napoleon by a cold [3]. Since that period more attention to the methods of cold treatment has been paid. The number of publications devoted to this area, is rapidly increased. In 1850 it was stated that it is possible to treat cancer through the use of cold as an anesthetic, which provided a more effective than chloroform. During these years, it became known about the case, the introduction of the laryngoscope after 10 minutes of anesthesia caused by ice [4]. It was also is known about laryngoscope introduction after 10 minutes anesthesia caused by ice [4].

Throughout the period of the XX century, cryosurgery was used more often. Accumulated a lot of applications of cold by the common and local impact. There were attempts to restore the musculoskeletal system (reflected in the works of F. Allen, L. Grossman in the 40-ies of XX century, and later N.I. Gersimenko). It was found that decrease in sensitivity depends on the speed of lowering temperature inside the tissue.

Cryomedicine and Cryobiology are young Sciences, formed several decades ago. Currently there are more and more successful applications in medicine and other areas.

Cryobiology is called a field of science that studies the influence of cold on living systems. The mission includes studying damage mechanisms biological systems when exposed cold on them. One of the Cryobiology areas is a cryoprotection developing during low-temperature exploration, cells freezing methods, biobanking (blood cells, histological samples and seminal fluid seed). This methods is used in human and veterinary medicine, animal husbandry and other fields. The actual Cryobiology problem is the use of hypothermia and low temperatures as a therapeutic factor in medical practice [9].

Cryobiology covers both the applied and fundamental problems. The fundamental problems include study the mechanisms and processes during cooling tissue to zero temperature. Cells and tissues cooling from 0 to minus 196°C. According to the obtained knowledge and results of experiments the works on various artificial and natural cryoprotectants creation for biological objects are conducted. Work in progress to create natural and artificial preservatives, antifreeze and other fluids.

Fundamental Cryobiology attends with the study of dormancy (geobios) of living organisms. Hypobiosis is called natural and artificial sharp decline process of functional activity in living organisms in order to reduce energy costs. Examples of hypobiosis are numbness in insects, hibernation in homeothermic animals or stasis in plants.

Applied issues include:

- Substantiation and research the clinical effectiveness of hypothermic and low temperature effects on the body as a therapeutic agent;
- Experimental validation and clinical application of cryopreserved medical materials and drugs;
- Immune response analysis on the organism to their transplantation in experimental and clinical settings;
- Create methods and technical process of low temperature preservation and biological material lyophilization in medicine.

The research interests include living problems in cosmic cold, the living systems existence under combined influence of low temperatures and such extreme factors as radiation, ultraviolet, high pressure, etc.

Therefore, in general, cryobiology examines the biological objects state at temperatures below those to which they are adapted. This includes the temperature at which the biological processes can be in crystalline or quasi-crystalline (ice-like) phase.

1.3 Factors Cryodamage of Biological objects

The variety of cryodamages in a cell depends on one factor - the liquid (water) - solid (ice) transition.

When you freeze water into ice living systems are exposed to a complex of damaging factors. The most important value among them is intracellular crystallization, hyperconcentrated salts and ionic strength, changing the pH and charge characteristics of membrane. Dehydration and phase transformations of biopolymers and supramolecular structures [10].

The process of grain formation affects the cells and tissues. It depends primarily on the biomaterials cooling rate, cryoprotectants and other protective additives, the speed of their warming.

It is known that with the rapid cooling (thermal shock) to 0°C in the system do not form ice crystals. However, p certain types of cells are rapidly destroyed. This happens for the reason that, upon rapid cooling, especially in a hypertonic solution, the cells are exposed to complex influences that disturb the structural and functional condition of membranes and intracellular organelles.

There are some types of microorganisms, such as Halobacterium (Halobacteria), whose outer membrane contains lipids picaninnies that allows them to endure repeated freezing to minus 196 °C, while in the same conditions of freezing membrane of E. Coli (Escherichia coli) are rapidly destroyed. Cell damage after supercooling always is stronger than after direct freezing without prior exposure (Fig.1). The authors believe that the time factor (does not account two-factor theory of cryodamage), and severe hypothermia cells, cause damage to the plasma membrane, the loss barrier properties for ions and water [13].

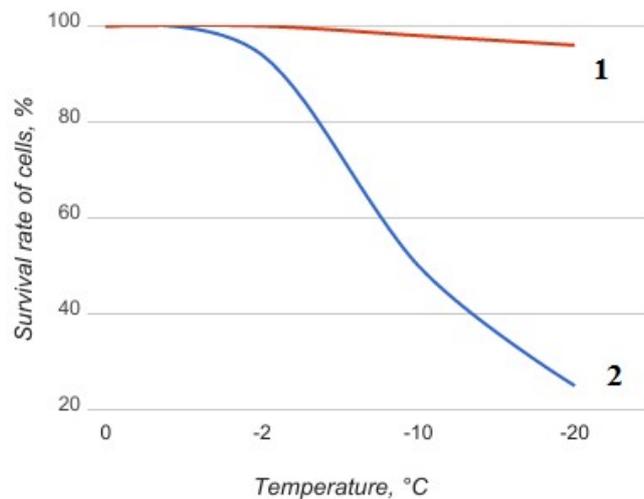


Fig. 1. Tissue culture cells (chinese hamster) survival rate, cooled with 1.6 °C/min speed to various temperatures (1) and rapidly thawed (2). X axis - survival rate of cells, Y - temperature.

Experiments in some cell types showed that the main reason for their destruction is not so much the depth of cooling in the range of minus 60 °C and the cooling rate, predominantly time duration at temperatures below 0°C.

Warm-blooded animals cells not adapted to cold effects in these conditions are subjected to rapid lysis, and the cells of animals, evolutionary adapted to life at low temperatures, is much more resistant to cooling. The reason is because the cells adapted to cold animals in natural conditions and better dehydrated not only in the preparatory period of cooling (at 0°C), but at freezing when additional water elimination in the cells. Such rapid elimination property (the process of programmed cell death affected by environmental factors) of water from the warm-blooded animals cells in a smaller extent [14].

1.4 Application of cooling and low temperatures in experimental and clinical medicine

Observations of the behavior and animals organism state when inhabiting in the Far North or Antarctic conditions show that some warm-blooded organisms can significantly low the surface tissues temperature while maintaining the internal areas temperature at a physiological level. So, Eskimo sled dogs while maintaining the internal organs normal temperature is able to withstand normal conditions of its existence. The skin was cooled to minus 30 °C, the top of the foot up to minus 8... + 14 °C, and pads up to 0°C. At the present day, methods using low-temperature impact, used in medicine, carried out mainly in two directions. First, it is artificial hypothermia and its various varieties. Today developing various methods of full-body cooling or subcooling, including tissues and organs below the current physiological temperatures (0 - 4°C). These techniques are currently widely used to increase the resistance of hypoxia effects on organism, trauma and toxemia. Secondly, local cryosurgery methods for tissues and body parts cryoablation or metered cooling to stimulate regenerative processes in pathologically affected areas. This is achieved by completely freezing or freezeback (cold shock) of tissues and organs by using cryoinstruments with the ability to cool a particular area of tissue to sub-zero temperatures.

1.5 Application of the deep freezing methods in medicine

The history of medicine has evidence of the use of the cold for therapeutic purposes as the first and most universal instrument of defeating various diseases. However, the widespread use of the cold in medicine could be possible with the creation of special cryogenic equipment — devices, apparatus and tools. In principle, the constructive features of these technical systems are meant strict maintenance of the specified temperature and temporal parameters by their hardware part for cooling and freezing. These requirements are met in both general and local hypothermia devices and tools for local cryotherapy.

In order to carry out hypothermic effects on organs and tissues, the most common method is to use cooling devices of the closed cycle, where the temperature reduction is achieved with a steam compressor or thermoelectric cooling system. For example, to cool internal human organ tissues they used to use an equipment for enforced coolant circulation under pressure. In general surgery leverages equipment which cools the body with a flow of cold air, and also cools blood by circulating it through external cooling systems. It helps to cool large areas of a body during and after surgery operations.

There are two main methods of local cryodestruction of tissues: the contact method and the cryopreparation method. These methods help to reduce temperature using adiabatic expansion of gas or liquid when they pass through a very narrow hole or pressure valve, i.e. using the Joule-Thomson effect. Local cooling can also be achieved by using the thermoelectric effect (using elements of Peltier) when the direct current is causing decreasing of temperature. Modern cryoprobes made considering the two main principles of cooling helps to reduce the temperature of a probe's tip to about minus 80°C at the output and, when using liquid nitrogen, to minus 196°C. When contacting the cryoprobe's tip cooled to minus 196°C the tissue's temperature goes down to about minus 90 and minus 185°C respectively, when using nitrogen oxide or liquid nitrogen. Cells located closer to the source of the cold are cooled at higher speed and up to lower

temperature (about minus 70°C), whereas the cells located on the periphery are cooled approximately to minus 2°C.

The cryosurgery instruments used in medical practice can function with a cryogenic cycle, i.e. using the method leveraging the throttle effect of gases, cryogenic liquids, gas cryogenic machines and thermal electrical effects. There are also tools that can work by supplying the cold to a distant tip connected to a cold generator.

Cryosurgery instruments by their functions are divided to destruction, extraction and combined effects, for example, in combination with ultrasound or laser.

Cryosurgery instruments that leverage thermal electrical effects have some limitations for practice though they feature high reliability. Nevertheless they have quite low temperature range and it prevents them to be used in case of wide area cryodestruction operations.

Cryoequipment are widely used in various spheres of medicine. In gynecology, this kind of equipment is used for the treatment of erosion, polyps of the cervix, treatment of dysfunction uterine bleeding, warts and cryocoagulation of the uterine mucosa in dystrophy and climacteric bleeding. In surgery cryodestructors are used in operations on internal organs (for example, liver), head tumors, neck, skin cover. In the dermatological practice for the treatment of neurodermatitis, chronic eczema, circumferential alopecia, benign skin formations, warts, warts of red lichen planus and other skin lesions. In ophthalmology it is possible to perform cryoextraction of cataract, cryopexy with retinal detachment, cryocyclothermia with various forms of glaucoma, cryosurgery of the retina and choroid of the eye. In otorhinolaryngology it is possible to do surgery for vascular and skin neoplasms of the external auditory canal, tympanic cavity, vascular neoplasms of the nasal cavity. In dentistry it is possible to remove tumors.

The advantages of using cryotherapy are associated with its bloodlessness, painlessness, reduction of postoperative complications and the possibility of use in outpatient settings.

1.6 Local cryotherapy of tissues and organs

On exposure to low (0 – minus 80 °C) and ultralow (minus 80 – minus 196 °C) temperatures on the tissue, cause destructive, stimulating and analgesic effects. For example, frostbitten extremities, despite on the tissue destruction, is completely loss pain sensitivity. Common cooling usage to eliminate the pain syndrome in the trauma and treat for postoperative injuries wounds in surgery began in 1941, i.e. during the Second World War, when a traumatic disease has become widespread. Local cryotherapy was effective for the treatment of other types of pathology: constant headaches, erysipelas, neuralgia, cancer, etc. This was the introduction in medical practice of ethyl chloride, carbonic acid, liquefied oxygen and nitrogen. The most promising was the liquid nitrogen application (minus 196 °C), because the latter has a high inactivity and efficiency. With the information accumulation in early tissue processes after cryotherapy, was found the stimulation effect of reparative (replacement) regeneration under certain conditions. Distinguish the following cryoactivity types on the tissue: application cryotherapy method, destruction by refrigerant spraying and combined methods.

The local freezing of tissues to subzero temperatures is accompanied by three types of effects: First, the cryodestruction of tissue, if the intensity and time of the thaw is sufficient to break them; Second, cryostimulation, when cryotherapy is selectively optimized to take into account the characteristics of the pathological process; and third, cryoanalgesia.

When tissue is frozen, as a result of the development of massive crystallization, membranes and components of cytoplasm cells are damaged, denaturation of cellular proteins takes place, and at the tissue level the vascular stasis, the emergence of secondary micro heart attacks and the occurrence of

ischaemic necrosis. Because cryotherapy disrupts nervous conductivity, the process of destruction of tissues is proceeding smoothly. At the same time, the area of damage is usually clearly separated from the surrounding tissue, allowing, for example, with malignant neoplasms to carry out bloodless tumor removal and to prevent dissemination of malignant cells.

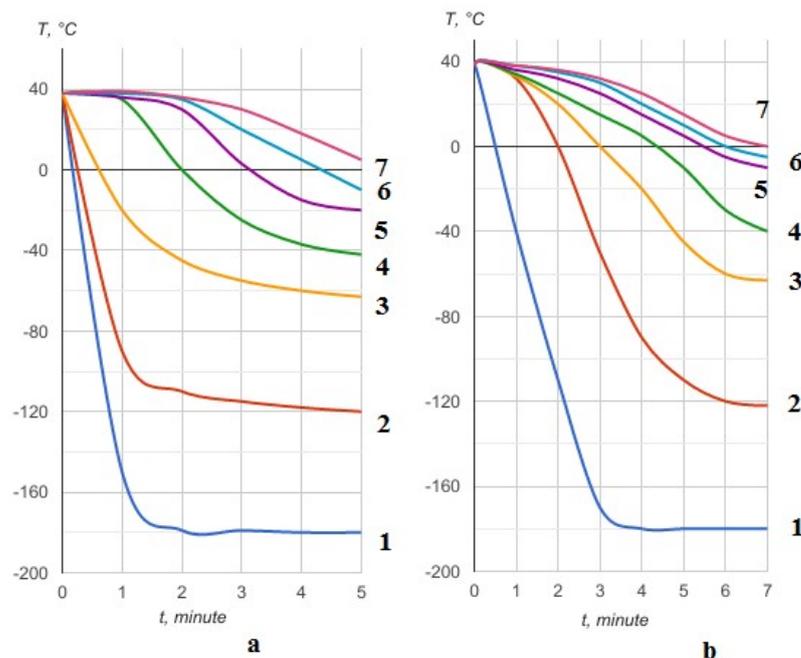


Figure 1.6.1. The dynamics of the temperature field of the dog's frozen liver zone depending on the distance from the applicator at various cooling speeds. A is the cooling rate of 300 ° C/min; B-75 ° C/min; 1 - temperature readings on the applicator; 2 - The thermal evidence of the Thermocouple 5 mm from the applicator; 3 - 10 mm; 4 - 15 mm; 5 - 20 mm; 5 - 23 mm; 7 - 25 mm.

The local cryonecrosis is clearly limited to the surrounding tissue. In the beginning, it destroys sensitive nerve ends and then somatic cells and tissues. When you freeze tissue in vivo, it creates damage zones that have specific characteristics. There are several parts of the freezing area that are located concentric from the exit wound of the contact cryotool (Figure 2). A segment of tissue adjacent directly to the applicator (-196 °), where the freezing rate reaches -300 ° C/min; is damaged by intensive cell-massive crystallization. In subsequent

sections, as the cryoapplicator is removed from the center, the intensity of cryodestruction of cells and tissues varies. In the most remote area on the periphery of the frozen area, there is incomplete freezing, so that the cells remain viable. For example, when applying cryotherapy to a dog's liver, three areas are identified within 15 minutes: The first is the cryonecrosis zone, which has the appearance of an icy stain with a diameter of 55 mm and depth of 15 mm, in which cells are completely destroyed; The second, with a diameter of 10 mm, with a surface temperature of 5 ° C on the border with the freezing zone, in this area some cells remain viable; The third is 15 mm in diameter, in which the cooling level is low and the changes in the cells are reversible. The boundary of the tissue section immediately after cryotherapy is quite clear, and after thawing it has swollen red color, which indicates the development of stasis and edema. Usually in 7-14 days, these phenomena disappear, the tissue on the scene of the impact thickens, and 28 days later, a tender scar is formed on the site of cryotherapy, which subsequently disappears.

The most efficient way to cryodestruction of a tissue is to quickly freeze them with a contact applicator at a speed of 200-250 ° C/min, provided it is very slow thawing, where the volume of the cryonecrosis area rises to 90%.

The temperatures of 21 ...-30 ° C are the best for achieving complete cryodestruction of tissues, provided that the speed of freezing is fast and the time of exposure of applicator is sufficient to completely freeze the biomaterial. In each individual case, the conditions for cryodestruction of tissues should be developed experimentally. For the purpose of more complete cryonecrosis tissue, two-three freezing-thawing cycles are often used. This method has been widely disseminated in oncology practice, where the cryonecrosis zone needs to be expanded. The most effective method of cryodestruction of tissues of parenchymatous bodies, including tumours, is application or combined with factors that aggravate cryodestruction, such as ultrasound, UHF-field.

The degree of cryosupply and structure, as well as the degree of ischemia of tissues and the speed of thawing are essential for the deepening and spread of the cryonecrosis of tissues in freezing. When you freeze ischemic tissue. The cryonecrosis zone typically exceeds the ice spot by 1.5-2.0 times, and the damage is significantly increased in the repeated freezing cycles.

The most effective destructive factor is the slow heating of frozen tissue. In order to improve the efficiency of the cryotherapy, the cryotherapy apparatus should ensure the fastest possible operation of the specified operating temperatures so that at the beginning of the cryotherapy, there is the adhesive contact of cryotool with the tissue. The degree of draining of tumours and the life expectancy of animals after cryotherapy depends to a large extent on the conditions of the thermal contact (table 1).

Cryotherapy with a contact cryoprobe	Number of animals	Number of rats with fully resolved tumors		Life expectancy of rats with relapsed tumors after vaccination, days.
		Absolute	%	
With good adhesive contact	93	44.1	47	50.0
With bad adhesive contact	53	12.3	23.5	41.5
Control	65	–	–	28.5

Conclusion

A study of scientific material on the mechanisms of cryodamages of biological facilities was carried out. The history of the development of cryobiology, as well as the challenges that the subject is considering, were considered. On the one hand, low temperatures are dangerous for living objects. However, in order to effectively perform a cryodestruction of freezing of cells, special activities, such as alternating thawing-cell cooling, adjusting the cooling rate, cell type and penetration depth, are required. Due to the specifics of the cells,

no matter what type of cryoapparatus is used, it is not possible to destroy a large volume of tissues.

3. Analyzing embedded device programming specifications in critical systems to design programming guidelines

With improvement of control systems in embedded designs, especially in systems that are critical to safety, it is necessary to ensure the safety and reliability of the designed software. Designers should understand that not only hardware failure (electrical, mechanical, etc.) in a medical device can cause the danger to the patient. Software bugs can also cause serious problems.

There is a number of international standards and security certificates, for example MISRA C [26] or Safety Integrity Level [27]. When using these standards, the safety analysis lies in reducing a potential source of harm and decreasing it to the minimum. It is necessary to consider all steps of device development, from inception to decommissioning.

SIL (Safety Integrity Level) certification addresses system level reliability. Major accidents such as the Bhopal disaster (1984), the Piper Alpha oil rig disaster in the North Sea (1988) and others, have led to the creation of this certification. During the investigation of these events, demands were made by government agencies to check the systems responsible for safety. This led to the development of the international standards ISA S84 [28] and IEC 61508/61511[29] that in turn formed the basis of Russian standards such as GOST R IEC 61508-1-2007 [30]. The value of the level of reliability depends on whether the system will be subjected to more or less stringent requirements.

The MISRA standard is a set of requirements (rules) for software development in the C language in addition to the standard rules.

Both higher-order language and assembler language have their advantages in writing programs for microcontrollers. The main advantage of assembler is fast performance and small code size. On the other hand, there are disadvantages of poor readability and difficulties in maintenance. This adds additional constraints if it is necessary to add new features or change the structure of the program. If used

incorrectly, a command to the microcontroller can change data and cause undesired operation of a device. Rigid attachment of a language to a specific platform makes it impossible to perform automatic analysis of code for security.

The reasons for the C language's popularity in embedded systems are simple. The language is standardized, and its constructs are easily associated with machine instructions. The code becomes independent of the microcontroller and it is possible to transfer the program to different platforms.

In addition to syntax errors, there are other problems where the ISO C standard [31] specifies that the implementation may be certain or uncertain. Beginners face difficulties applying this programming language. The solution is to limit the use of some of the language's functions with well-defined opportunities to enhance application performance. To solve these problems, the Motor Industry Software Reliability Association (MISRA) has produced a range of mandatory, required and recommended programming practices [26].

Medical industry produces products that directly affect the patient. Strict safety regulations require additional monitoring throughout the product life cycle during the execution of all procedures. Software must also comply with safety regulations. Product life cycle can be divided into the following stages:

- Research
- Design and development
- Mass production
- Shipping
- Operation
- Repairs
- Disposal

As a result, due to additional requirements for implementation, long periods of time pass between stages in life cycle. The main reason is not only the duration of the certification, but also the developers' need to make profit for further

development. Introduction of new functions and improvement of equipment are also a necessity. Even with due reserves, during the design stage a control system (typically a microcontroller or microprocessor) becomes outdated and by the time when an update is necessary, a programmer has to use additional techniques and unconventional programming methods to introduce new features.

Conclusion

As a result of analyzing the architecture and the code of the medical device EHVCh-80, it was found that in order to improve the reliability of embedded system software; it is possible to recommend the following:

1. Developers should not put a lot of confidence in their software's correctness. To facilitate understanding of the code it should not be too obfuscated (made confusing).
2. Design must be defensive. Software should contain self-test procedures. Work logs must be kept.
3. The causes of dangerous failures must be prevented. Although in the described device there are independent fuses that cut it off, it is important for the developers to remember about this issue.
4. Do not use bad coding practices. The purpose of each variable must be clear and the functions assigned to it must be described. Never use a single variable to control the device; this is especially important in critical systems.