

---

## Оцінка стану наукових досліджень з питань впровадження технології електропорації в хірургічну практику

**Андрій Дубко**

Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України;  
кафедра біомедичної інженерії, Національний технічний університет «Київський  
політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна  
ORCID 0000-0001-6070-3945

**Наталія Чвертко**

Інститут електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України, м. Київ, Україна  
ORCID 0000-0002-7559-7716

**Для цитування цієї статті:**

Дубко Андрій, Чвертко Наталія. Оцінка стану наукових досліджень з питань впровадження технології електропорації в хірургічну практику. International Science Journal of Engineering & Agriculture. Vol. 3, No. 2, 2024, pp. 21-39. doi: 10.46299/j.isjea.20240302.02

**Надійшла до редакції:** 02 березня 2024 р.; **Схвалено:** 31 березня 2024 р.;

**Опубліковано:** 01 квітня 2024 р.

---

**Анотація:** Нагальною проблемою сучасності є значне зростання онкологічних захворювань та смертності від них, що доведено в численних наукових роботах. Існуючі методи лікування, наприклад, теплова абляція, в тому числі, лазерна, викликають різноманітні ускладнення, які супроводжують процес хірургічного лікування пухлин і ускладнюють процес одужання хворих. Електропорація є новітнім методом нетеплової абляції, при цьому не спостерігаються притаманні тепловій абляції ускладнення. Відома апаратура для здійснення процесу електропорації — «Наноніж» виробництва фірми «Angio Dynamics» (США), який застосовують при певних онкологічних проблемах, не є універсальним. Також не є універсальними апарати, які достатньо широко використовують в Європейській клінічній практиці. Подальші розробки в цій галузі - це створення новітньої вітчизняної апаратури для здійснення методу незворотної електропорації з метою покращення ефективності лікування онкологічних хворих.

**Ключові слова:** незворотна електропорація, «Наноніж», онкологічні захворювання, теплова абляція, вітчизняна апаратура.

---

### 1. Вступ

Актуальною проблемою сучасної хірургії є зростання онкологічних захворювань та високий рівень смертності. В даний час лікування злоякісних новоутворень є складною багатофакторною терапією, що включає, крім резекції органів, застосування сучасних протипухлинних хіміопрепаратів, використання рентгенохірургічних технологій, локальних методів пухлинної деструкції із застосуванням абляції (спрямованого руйнування тканини пухлини без фізичного видалення) [1].

На сьогоднішній день використовується теплова абляція (наприклад лазерна), при якій нагрівається обрана область; клітини цієї області гинуть з утворенням некротичної тканини, яка є чужорідною для організму, тому часто спостерігаються запальні процеси. Для запобігання виникненню таких процесів використовують нетеплову абляцію [2].

Електропорація є єдиним способом, що дозволяє проводити нетеплову абляцію - клітини гинуть при накладанні електричного поля певної напруженості через проникнення в них через зовнішню мембрану іонів, що порушують обмінні процеси між клітиною та навколишнім середовищем. При цьому клітини руйнуються, розпадаються на окремі фрагменти, які зазвичай швидко (в середньому за 90 хвилин) поглинаються іншими клітинами без запальної реакції.

## **2. Об'єкт і предмет дослідження**

Об'єктом дослідження є апарати для хірургічного лікування онкологічних захворювань. Предметом досліджень є хірургічні способи лікування онкологічних пухлин; структурні елементи та електрофізичні параметри апаратів для електропорації.

## **3. Мета та задачі дослідження**

Метою роботи є вивчення існуючого світового досвіду для створення вітчизняної апаратури та передових технологій на базі застосування методу електропорації, що сприяє покращенню результатів лікування онкологічних хворих. Для досягнення поставленої мети необхідно дослідити концепцію побудови сучасних апаратів для електропорації; провести аналіз науково-технічної літератури з основ електрохірургічних способів лікування онкологічних хвороб та теоретичних основ фізико-хімічних процесів, які протікають при цьому; навести практичні приклади застосування технології електропорації в хірургічній практиці.

## **4. Аналіз літератури**

Спосіб електропорації відомий із 80-х років минулого століття. У медичній практиці використовуються два напрями - електрохімотерапія та абляція.

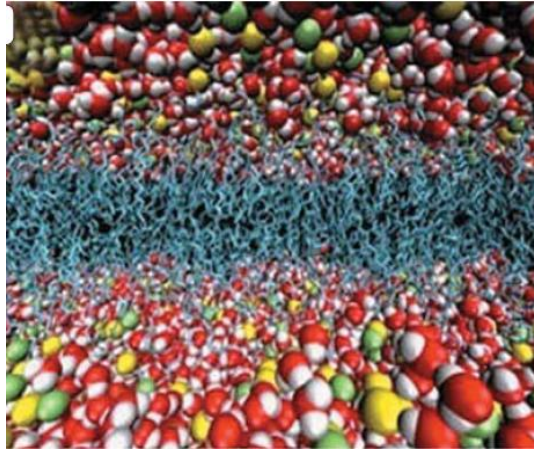
Незворотна електропорація (НЕ) є новим унікальним методом нетеплової абляції, при якій вплив на тканини короткими електричними імпульсами високої напруги (до 3 кВ) тягне за собою незворотне підвищення проникності клітинних мембран і загибель клітин. Оптимальний механізм підвищення проникності клітинної мембрани електричними імпульсами щодо їхньої частоти або повторів зрозумілий поки не до кінця; визнано, що результати залежать від амплітуди, тривалості та числа імпульсів. Вплив має бути синхронізований із серцевим ритмом, щоб уникнути розвитку аритмії. Наявність у пацієнта аритмії та штучного водія ритму є протипоказанням до проведення електропорації.

Поскілки незворотна електропорація не є тепловим методом впливу, її можна застосовувати при розташуванні пухлини поблизу життєво важливих структур, таких як уретра, великі кровоносні судини, нерви та викликати абляцію без їх пошкодження [3-5].

При нетепловій електропорації використовується потужне зовнішнє електричне поле, яке діє на клітини, це призводить до підвищення трансмембранного потенціалу та утворення пор у мембрані. Формування проникної пори стає можливим тільки після досягнення критичного рівня порогу, який залежить від типу клітин.

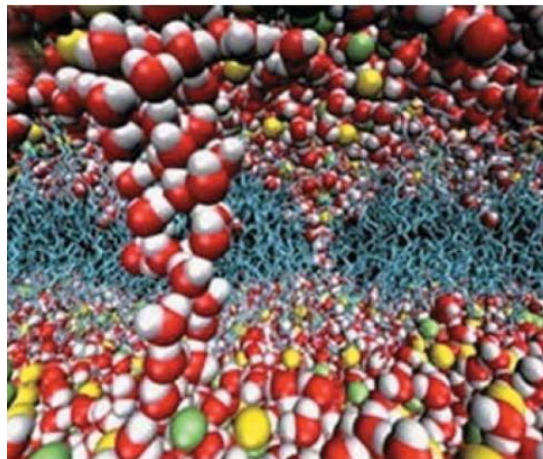
Потужність імпульсу і його тривалість, яка перевищує пороговий рівень стійкості клітинної мембрани, призводять до утворення безлічі нанопор. Сформовані в мембрані під впливом електричного поля нанопори залишаються постійно відкритими. Ці зміни ведуть до загибелі клітин внаслідок нездатності мембран повернутися до початкового гомеостатичного стану.

Клітини тісно і щільно пов'язані біліпідними плазматичними мембранами, які забезпечують регуляцію внутрішньо- і позаклітинного транспорту розчинених речовин (рис. 1) [6].

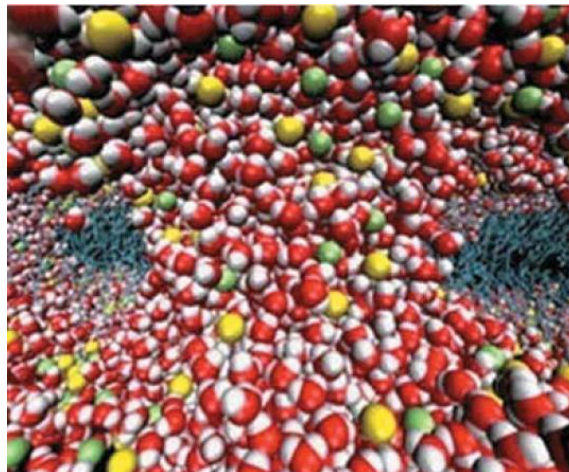


**Рис 1.** Молекулярна модель біфосфоліпідного шару в рівновазі.

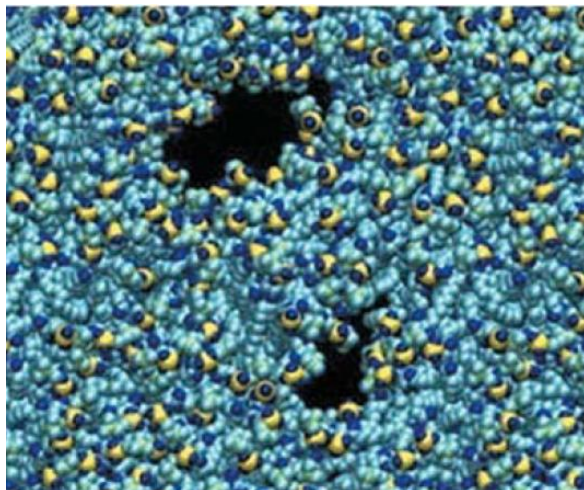
Коли зовнішнє електричне поле діє на клітину, воно поширюється навколо клітини, а не через неї. Це створює різницю щільності струму на поверхні клітини і всередині неї і призводить до прояви різниці потенціалів на мембрані. Коли трансмембранний потенціал досягає певного критичного рівня, клітина стає нестабільною, а плазматична мембрана піддається руйнуванню або перебудові з утворенням нанопор (рис. 2–4), які забезпечують пасивний вхідний іонний потік (рис. 5) [6].



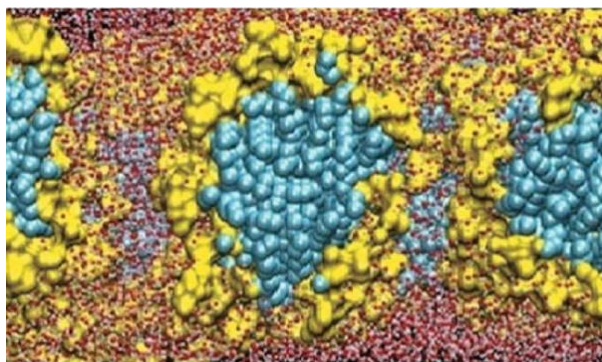
**Рис 2.** Початковий етап формування пори, поодинокі контакти між гідрофільними поверхнями біслою в момент подачі напруги [6].



**Рис 3.** Пізня фаза формування пори, стабілізація фосфоліпідних полярних головок між зовнішнім і внутрішнім шарами мембрани [6].



**Рис 4.** Топологія пор, вид зверху [6].



**Рис 5.** Топологія пор, вид збоку [6].

У зв'язку з тим, що мембрана стала проникною, в клітині зростають енергетичні потреби для підтримки різниці трансмембранної концентрації іонів. Провідність плазматичної мембрани різко зростає і настає енергетичне виснаження та припинення біохімічних процесів, що призводить до загибелі клітини.

Ряд авторів показали, що ультракороткі (нано-секунди) і високоінтенсивні імпульси впливають на внутрішньоклітинні органели без незворотного пошкодження клітинних мембран. Клітинна смерть при цьому обумовлена апоптозом, що індукується мітохондріями, і пов'язана з вивільненням кальцію з ендоплазматичної мережі та пошкодженням ДНК [7 - 9].

## **5. Методи досліджень**

У статті використовувались: науково-технічна література та інформаційні матеріали із баз мережі Інтернет; матеріали пов'язані з теоретичними основами лікування онкологічних захворювань. Для вирішення поставленої мети були застосовані методи досліджень: бібліосемантичний; ретроспективного аналізу.

## **6. Результати досліджень**

До теперішнього часу прецизійні механізми клітинної загибелі при НЕ є предметом обговорень. Вважається, що обидва механізми – і некроз, і апоптоз – можуть відігравати роль клітинної деструкції. Останні дані вказують на зростання маркерів апоптозу в тканинах, що зазнали НЕ. Апоптоз ініціює вроджену регенерацію клітин. В результаті потрібно менше часу для відновлення тканин, ніж при некрозі. На додаток до викладеного, при апоптозі меншою

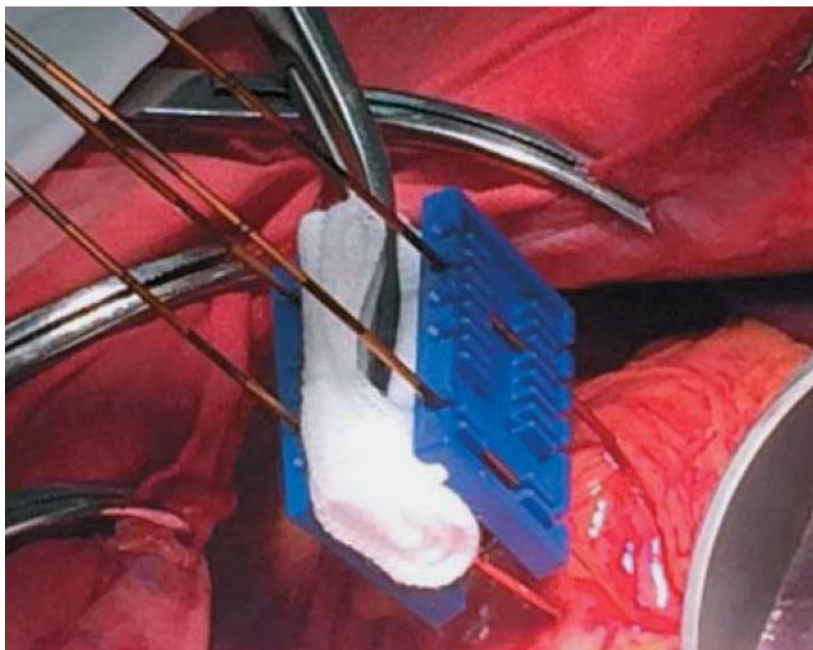


мірою виявляються фіброзні зміни в областях, що зазнали абляції, ніж при некрозі. Це запобігає подальшому пошкодженню органів, що зазнали абляції, і підтверджується експериментальними даними. На рисунку 6 показано систему незворотної електропорації "Наноніж" (AngioDynamics, США) під інтраопераційним ультразвуковим наведенням [1].



**Рис 6.** Система незворотної електропорації "Наноніж" з набором електродів та кардіосинхронізатором.

В пухлину вводили 4 (4-6) монополярних електроди системи "Наноніж" на відстані 1,5 см, виконували незворотну електропорацію пухлини в режимі 80 імпульсів - 70 мікросекунд, силою струму 30 ампер (рис. 7).



**Рис 7.** Етап незворотної електропорації. Електроди встановлені в пухлину.

Час експозиції залежав від розмірів пухлини та (з урахуванням калібрування апарату) в середньому становив 14 хв.

Апарат NanoKnife використовується переважно під час хірургічного втручання для ефективнішого лікування онкологічних пухлин, які знаходяться в м'яких тканинах або черевній порожнині, наприклад, рак товстого або тонкого кишківника.

Система NanoKnife з шістьма виходами призначена для хірургічної абляції м'яких тканин. Вона передає нетеплову енергію від генератора до електродів, що розташовані в цільовій області. Електроди працюють в двополюсному режимі роботи та до шести електродів можуть бути розміщені на фіксованій відстані один від одного в м'яких тканинах для створення двополюсних конфігурацій електродів. (рис.8). Система складається з кількох компонентів. Першим з компонентів є генератор, який повинен знаходитись за межами стерильної зони. Другим компонентом системи NanoKnife є ножний перемикач для генератора.







**Рис 8.** Розташування електродів.



Електрод вибирається відповідно до типу лікування електрохіміотерапії або електрогеннотерапії, та за розміром уражень або їх станом [8].

Загальний опис електродів, які можна використовувати, приведено в таблиці 1 [8, 9, 10]

**Таблиця 1.** Види електродів

| Типи одноразового стерильного електрода та його зовнішній вигляд  | Опис  |
|---|---|
| 1   | 2   |
| <p>Гексагональні голчасті електроди</p>  | <p>Електрод з голками в шестикутній конфігурації. Різні моделі розрізняються по довжині голки і наявності частково ізольованих голок. Використовуються тільки із зеленою ручкою і тільки для лікування ЕХТ.</p> |
| <p>Лінійні голчасті електроди</p>        | <p>Електрод з голками в лінійній конфігурації. Різні моделі відрізняються по довжині голки. Використовується тільки з синьою ручкою. Тільки для ЕХТ, деякі моделі можна і для електрогенної терапії.</p>        |
| <p>Пластинчасті електроди</p>            | <p>Електрод з пластинами в лінійній конфігурації. Належить для використання з синьою ручкою. Тільки для лікування ЕХТ.</p>  |
| <p>Наперсткові електроди</p>             | <p>Електрод в різних моделях, які розрізняються по ортогональному або повздовжньому положенні голки щодо наперстка та по довжині. Тільки для лікування ЕХТ.</p>   |

**Продовження таблиці 1**

|   |  |
|---|--|
| <p>Регульовані гексагональні голчасті електроди</p>  | <p>Електроди з голками в шестикутній конфігурації з регульованою довжиною з кроком в 5 мм. Різні моделі відрізняються по довжині голки і наявності частково ізольованих голок. Тільки для лікування ЕХТ.</p> |
| <p>Регульовані лінійні голчасті електроди</p>        | <p>Електроди з голками в лінійній конфігурації з регульованою довжиною кроком в 5 мм. Різні моделі відрізняються по довжині голки і наявності частково ізольованих голок. Тільки для лікування ЕХТ.</p>      |

Як можна побачити із таблиці, всі ці електроди можна застосовувати лише після введення хіміопрепарату. А якщо в їх функціонал додати ще функцію введення терапевтичного хіміопрепарату, тоді проведення процедури значно полегшиться та пришвидшиться, що дійсно допоможе лікарям та пацієнту.

У патенті [2] описано пристрій для нетеплової абляції біологічних тканин при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань. В електрохіміотерапії використовуються переважно однополярні імпульси електричного струму, а при абляції як одно-, так і біполярні.

Так як спосіб супроводжується впливом на біологічну тканину електричного поля, при використанні цього способу практично виникають супутні небажані ефекти. Найбільш значущим є ефект скорочення м'язів.

М'язи ссавців починають скорочуватися при напруженості електричного поля 5 В/см, що набагато менше за значення напруженості електричного поля від 400 до 900 В/см в операційному полі, необхідного для абляції. Визначити вплив на конкретні м'язи дуже важко через неоднорідність провідності тканини, велику кількість м'язів, які по-різному орієнтовані, індивідуальні відмінності тканини, тому оцінка скорочення м'язів проводиться експериментальним шляхом.

Відомий пристрій для електропорації [11], в якому імпульси електричного струму використовуються для впливу на біологічну тканину з метою її руйнування. Пристрій включає 6 електродів у вигляді голок, генератор імпульсів електричного струму і блок управління. Генератор видає однополярні імпульси електричного струму, напруженість електричного поля при цьому може досягати 900 В/см і більше (залежно від обраного органу) при тривалості імпульсу 70-100 мкс і періоді повторення імпульсів, що дорівнює 1 секунді.

Недоліком даного пристрою є значне скорочення м'язів, що призводить до болю, зміщенню електродів відносно початкового положення, ризику порушення роботи серцевого м'яза та діафрагми. Скорочення м'язів починає проявлятися при напруженості електричного поля близько 5В/см.

Відомий також електропоратор [12], у якому використовуються біполярні імпульси електричного струму. Показано, що за інших рівних умов заміна однополярного імпульсу на кілька біполярних із збереженням їх загальної тривалості дозволяє знизити скорочення м'язів у 11,4 рази, що недостатньо для хірургічної практики, оскільки при електричній напруженості близько 400 В/см - 900 В/см напруженість поля поблизу операційної області дорівнюватиме приблизно 35-80 В/см, а м'язи починають скорочуватися при 5 В/см. Зменшення скорочення м'язів викликано саме формою імпульсів.

Система електропорації [13], включає в себе блок керування, генератор однополярних електричних імпульсів, голковий електрод, з'єднаний з виходом генератора і розташований в операційному полі, і кількох екрануючих голкових електродів, з'єднаних між собою і з нейтральним виходом генератора, і розташованих навколо голкового робочого електрода. Описана система має такі недоліки. Як зазначається в роботі [13], м'язові скорочення зменшуються на порядок, тобто, в 10 разів у порівнянні з електродом без екранних голок, що

недостатньо для клінічної практики, так як при електричній напруженості 400 В/см-900 В/см напруженість поля навколо екрануючих електродів дорівнюватиме 40-90 В/см, а м'язи починають скорочуватися при 5 В/ см. Значного зменшення скорочення м'язів можна досягти тільки при великій кількості електродів, що екранують, що нереально в клінічній практиці.

Наприклад, вказана кількість екранних голок - 25 може бути використана обмежено, можливо, для наскірних процедур. Робочий електрод знаходиться у операційному полі. При видаленні після закінчення процедури електропорації, можливий виніс злоякісних клітин за межі операційного поля. Використання одного робочого голкового електрода дозволяє отримувати електричне поле лише однієї конфігурації, що не завжди достатньо для клінічної практики.

В роботі [14] показано як усуваються зазначені недоліки, зменшуються м'язові скорочення при процедурі електропорації, виключаються можливості винесення злоякісних клітин за межі операційного поля при видаленні робочого голчастого електрода, і забезпечуються можливості створення ефективних електричних полів, що використовуються в клінічній практиці.

Пристрій забезпечений генератором біполярних електричних імпульсів протилежної полярності, які синхронізуються блоком управління, і, щонайменше, ще одним робочим електродом, що утворює пару робочих електродів з можливістю почергового підключення кожної пари робочих електродів до виходів генератора протилежної полярності.

Така схема пристрою дозволяє суттєво розширити функціональні можливості електропоратора: практично повністю виключити скорочення м'язів при процедурі електропорації, уникнути можливості рознесення злоякісних клітин за межі операційного поля завдяки розташуванню робочих електродів поза операційним полем та оптимізації побудови робочими електродами електричних полів, що використовуються в клінічній практиці. На рисунку 9 представлено функціональну схему пристрою. Електропоратор містить блок управління 1, блоки 2 і 3 генератора біполярних електричних імпульсів протилежної полярності із загальною нейтральною точкою, з'єднаних з блоком 1 управління для синхронної роботи, пару або більше 4-х робочих голчастих і екрануючих, 5 голчастих електродів, при цьому один з робочих електродів 4 пари з'єднаний з виходом одного блоку генератора, а інший з виходом другого блоку генератора, а екрануючі електроди 5 з'єднані між собою і загальною нейтральною точкою блоків генераторів.

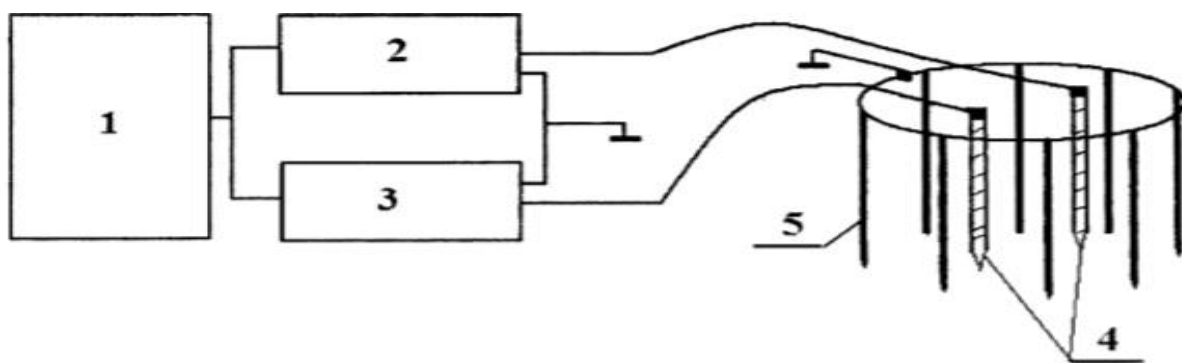
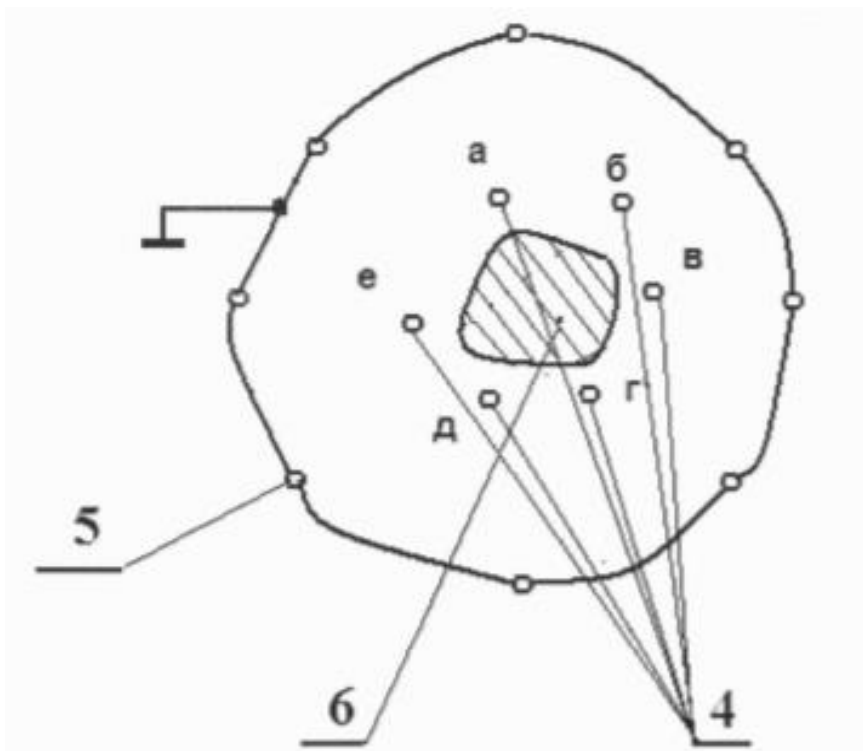


Рис 9. Функціональна схема пристрою.

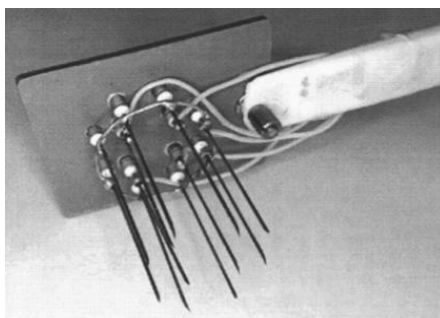
Використання генератора біполярних електричних імпульсів протилежної полярності дозволяє застосовувати дві або більше пар робочих електродів, розташованих навколо операційного поля б, як показано на рисунку 10, наприклад а-б, в-е і т.д.





**Рис 10.** Розташування робочих електродів навколо операційного поля.

Зовнішній вигляд електропоратора представлений на рисунку 11.



**Рис 11.** Зовнішній вигляд електропоратора.

Результати розрахунків практично повністю збігаються з одержаними експериментальними результатами. При використанні генераторів, що синхронно видають біполярні електричні імпульси протилежної полярності з парою робочих електродів і екрануючих електродів, скорочення м'язів зменшуються в 114 разів. При напруженості операційного поля від 400 В/см до 900 В/см напруженість поля в безпосередній близькості за межами електродів становить від 3,5 В/см до 7,9 В/см.

Велика значимість застосування електропоратора в онкологічній практиці - при процедурах практично виключається можливість рознесення злоякісних клітин за межі операційного поля через розташування робочих електродів поза ним.

Клітини організму неоднорідні, розташовані хаотично, тому ефективність впливу на клітини електричного поля зростає, якщо електричне полі діє не в одному, а в кількох напрямках. У роботі [15] експериментально показано збільшення ефективності електропорації при впливі на біологічну тканину в різних напрямках, що пояснюється збільшенням площі клітин, що порується. При абляції важливим параметром є кількість клітин, що вижили - чим більше клітин, що вижили, і, відповідно, менше загинуть, тим більша

ймовірність рецидиву після процедури абляції.

Універсальна схема розташування електродів, яка могла б відповідати 100% загибелі клітин, на сьогоднішній день невідома. На практиці використовуються різні схеми розташування електродів та різна кількість електродів. Визначення схеми розташування електродів, за якої гине найбільша кількість клітин при мінімальній кількості електродів, залишається одним з основних завдань планування лікування з використанням абляції.

Завдання визначення схеми розташування електродів пов'язані з обмеженнями, викликаними анатомією людини чи тварини. Практично електроди голчастого типу можуть вводитися в тіло перпендикулярно до фронтальної площини з боку черевної порожнини. Кількість електродів мінімізується, щоб не пошкодити артеріальні та венозні судини або протоки.

Відомий пристрій для електропорації [11], в якому імпульси електричного струму використовуються для дії на біологічну тканину з метою її руйнування. Пристрій включає блок управління, генератор імпульсів електричного струму і 6 електродів у вигляді голок, кожен з яких складається з одного сегмента, що проводить електричний струм (довжиною 40 мм максимум) і одного непровідного сегмента. Генератор видає однополярні імпульси електричного струму, напруженість електричного поля при цьому може досягати 900 В/см і більше (залежно від обраного органу) при тривалості імпульсу 70-100 мкс та періоді повторення імпульсів, що дорівнює 1 секунді.

Недоліком цього пристрою є збільшення температури при процедурі електропорації, що викликається великим струмом (до 50 Ампер) через значну довжину сегмента, що проводить електричний струм.

Найбільш близьким до цього є пристрій відповідно до патенту [16], що включає: блок управління, генератор електричних імпульсів, робочий голчастий електрод, з'єднаний з виходом генератора і розташований в операційному полі, і декілька голчастих електродів, з'єднаних з виходами генератора, розташованих навколо робочого голчастого електрода. До складу електрода входить центральна голка, що вводиться в область електропорації, і кілька голок, розташованих навколо, що дозволяють зруйнувати клітини в різних напрямках.

Зазначений пристрій має недоліки, пов'язані з видаленням робочого електрода після закінчення процедури електропорації; при цьому можливе винесення злоякісних клітин за межі операційного поля, що призводить до рецидивів.

Різні пари електродів розташовані не ортогонально, що в загальному випадку не дозволяє створити ефективне електричне поле, що рівномірно впливає на поверхню клітин області, що порується.

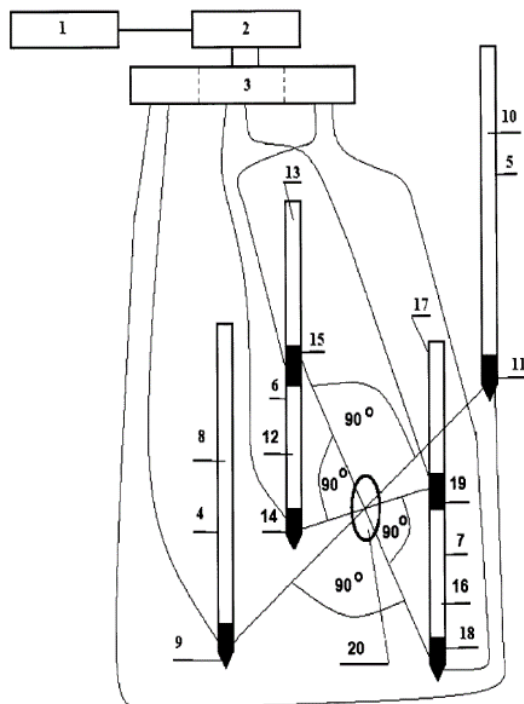
Винахід передбачає виключення можливості винесення злоякісних клітин за межі операційного поля при видаленні робочого голчастого електрода і забезпечення можливості створення ефективних електричних полів, для використання в клінічній практиці.

Це досягається тим, що пристрій для електропорації при лікуванні переважно онкологічних захворювань людей і тварин містить: блок управління, генератор біполярних електричних імпульсів, комутатор, голкові електроди, з'єднані з виходами комутатора, відрізняється тим, що спільно використані дві конструктивно різні групи електродів, одна з яких виконана у вигляді голок з сегментом, що проводить електричний струм на дистальному кінці електрода, а інша група електродів виконана у вигляді голок з розділеними між собою ізолятором дистальним та проксимальним сегментами, що проводять електричний струм. При цьому електроди розміщені один щодо одного таким чином, щоб уявні вісі між сегментами першої групи, дистальним сегментом одного з електродів і проксимальним сегментом другого електрода другої групи, і проксимальним сегментом одного з електродів і дистальним сегментом другого електрода другої групи були ортогональні і перетиналися в одній точці в центрі області абляції, а всі електроди знаходяться поза зоною абляції. Така схема дозволяє виключити можливість винесення злоякісних клітин за межі операційного поля при видаленні електрода і забезпечити можливість створення ортогональних електричних полів для більш

ефективної абляції біологічних тканин.

Ортогональність полів дозволяє створювати вектори напруженості електричного поля рівномірно, що дає можливість порувати клітини в усіх напрямках.

На рисунку 12 представлено функціональну схему пристрою.



**Рис 12.** Функціональна схема пристрою.

Електропоратор містить блок управління 1, генератор 2 біполярних електричних імпульсів, комутатор 3, електроди 4-7 у вигляді голок, при цьому електроди 4 і 5 виконані ідентично, електрод 4 складається з одного сегмента 8, що не проводить електричний струм і одного сегмента 9, який проводить електричний струм, електрод 5 складається з одного сегмента 10, що не проводить електричний струм і одного сегмента 11, який проводить електричний струм, електроди 6 і 7 виконані ідентично, електрод 6 складається з сегмента 12 і сегмента 13, що не проводять електричний струм, і сегмента 14 і сегмента 15, що проводять електричний струм. Електрод 7 складається з сегмента 16 і сегмента 17, які не проводять електричний струм, сегмента 18 і сегмента 19, що проводять електричний струм. При цьому уявні вісі між сегментами 9-11, 14-19, 15-18, що проводять електричний струм, ортогональні і перетинаються в одній точці - центрі 20 області абляції. Комутатор 3 підключає вихід генератора 1 біполярних електричних імпульсів до сегментів 9-11, 14-19, 15-18 у різні проміжки часу. Усі електроди мають риски визначення довжини занурення електрода в тканину. Паралельність та розташування електродів забезпечується пристосуванням, що дозволяє жорстко їх фіксувати.

Робота пристрою здійснюється наступним чином. З блоку управління 1 сигнали надходять на генератор 2 біполярних електричних імпульсів. З генератора 2 біполярних електричних імпульсів надходить сигнал на комутатор 3. Комутатор 3 послідовно підключає сигнал з генератора біполярних 2 електричних імпульсів до сегментів 9-11, 14-19, 15-18.

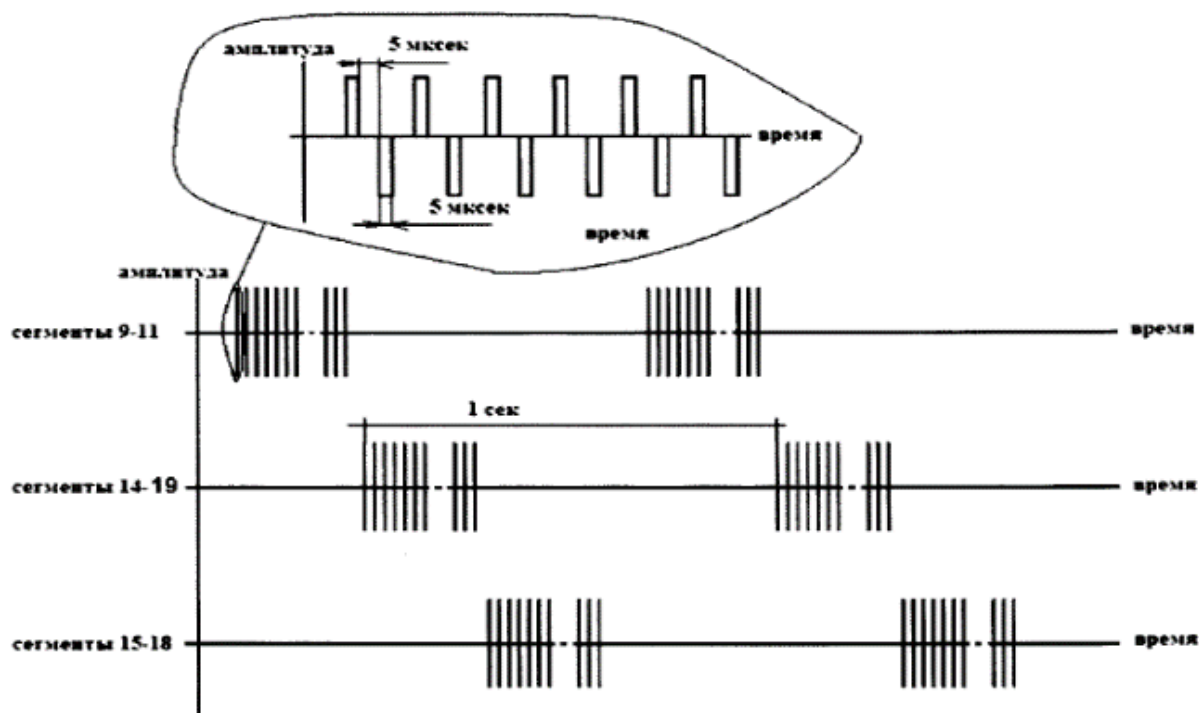


Рис 13. Осцилограми імпульсів електропоратора.

У відкритий сегмент печінки вводилися 4 електроди, виконані у вигляді голок, розташовані таким чином, щоб уявні вісі кожної пари електродів перетиналися в одній точці - центрі області абляції. При цьому всі електроди знаходилися поза області абляції. Діаметр усіх голок складав 0,7 мм. Параметри сигналу постійно контролювалися протягом експерименту стандартним осцилографом PSCU1000. Для зниження напруги використовувався резистивний дільник 100:1. Гістологічний аналіз повністю підтвердив, що пристрій для електропорації дозволив забезпечити зниження виживання злоякісних клітин та їх винесення за межі операційного поля та показав рівномірну загибель клітин у області абляції, що свідчить про реалізацію абляції у всіх напрямках. Таким чином, пристрій сприяє зниженню кількості ускладнень, рецидивів та терміну госпіталізації пацієнтів порівняно з відомими системами електропорації.

В роботі [17] за допомогою методів нелінійної апроксимації вирішено завдання побудови моделей електропорації мембран біологічних клітин за експериментальними залежностями їх питомої електропровідності від напруженості імпульсного електричного поля.

Імпульсне електричне поле (ІЕП) широко застосовується у новітніх біотехнологіях для електроманіпуляції з біологічними клітинами, що є основою сучасних методів клітинної і генної інженерії [18 — 20].

Застосування методу електропорації вимагає обґрунтування певних електричних режимів обробки живих біологічних клітин так, щоб вони залишилися функціональними для подальшого використання, зокрема репродукції тварин. Значення параметрів цих режимів визначаються, насамперед, електричними характеристиками мембрани, клітини та рідкого середовища. Ці характеристики можна одержати в ході вимірювань провідності біологічної клітини методом і апаратурою імпульсної кондуктометрії у зміненому за напруженістю ІЕП [21]. Змінювана напруженість поля забезпечує різну ступінь електропорації мембрани і тому дає можливість обґрунтувати і розрахувати всі необхідні режими впливу на клітину за її провідністю. Це дозволяє в рамках єдиного апаратно-методичного процесу імпульсної кондуктометрії не тільки реалізувати відомі, а й у перспективі розробляти нові додатки електропорації і біотехнології репродукції тварин в біомедицині. Об'єктом дослідження у цій



статті є керована мембранна проникність ооцитів та двоклітинних ембріонів миші при електропорації клітини в імпульсному електричному полі із змінною напруженістю. Предмет дослідження становлять математичні моделі апроксимації кривих поліномами високих порядків, методи пошуку координат локальних екстремумів, їхньої кривизни та точок перегину, які характеризують конкретний стан мембрани клітини при даній напруженості поля. Мета дослідження – за допомогою методів нелінійної апроксимації та математичного аналізу досліджується електропровідність біологічних клітин, виміряна методом та апаратурою імпульсної кондуктометрії [21].

Було побудовано безліч математичних моделей явища електропорації [7, 22 - 25 ] і всі вони лише тією чи іншою мірою наблизилися до опису ефектів впливу ІЕП на мембрану реальної біологічної клітини.

У той же час у відомих теоретичних моделях провідність клітини, як природний індикатор процесу електропорації мембрани, мало використовується як параметр, а за умови безперервної дії на мембрану та клітину ІЕП майже не розглядається зовсім, за винятком невеликої кількості робіт [8, 9].

ЕХТ вже достатньо поширено використовується в Європейській клінічній практиці та для її проведення вже були розроблені апарати, приклади яких знаходяться нижче.

«Cliniporator» [10], розроблений компанією IGEA. Основними показаннями для використання цього апарату є:

- місцеве лікування підшкірних і шкірних метастазів незалежно від їх джерела і від попередніх методів лікування;

- лікування локальних рецидивів пухлин шкіри;

- електропораційна генна терапія;

- електропорація тканин людини;

- електропорація клітинних культур і тваринних моделей.

«Cliniporator» був використаний для лікування поверхневих та внутрішніх пухлин, а також для проведення досліджень в галузі генної терапії [10].

«Cliniporator» складається з основного блоку та допоміжних частин:

- розділ управління (у вигляді приставки), який складається з термінального ПК з сенсорним екраном;

- вбудований радіоприймач для автоматичного розпізнавання електродів, які можна використовувати з системою;

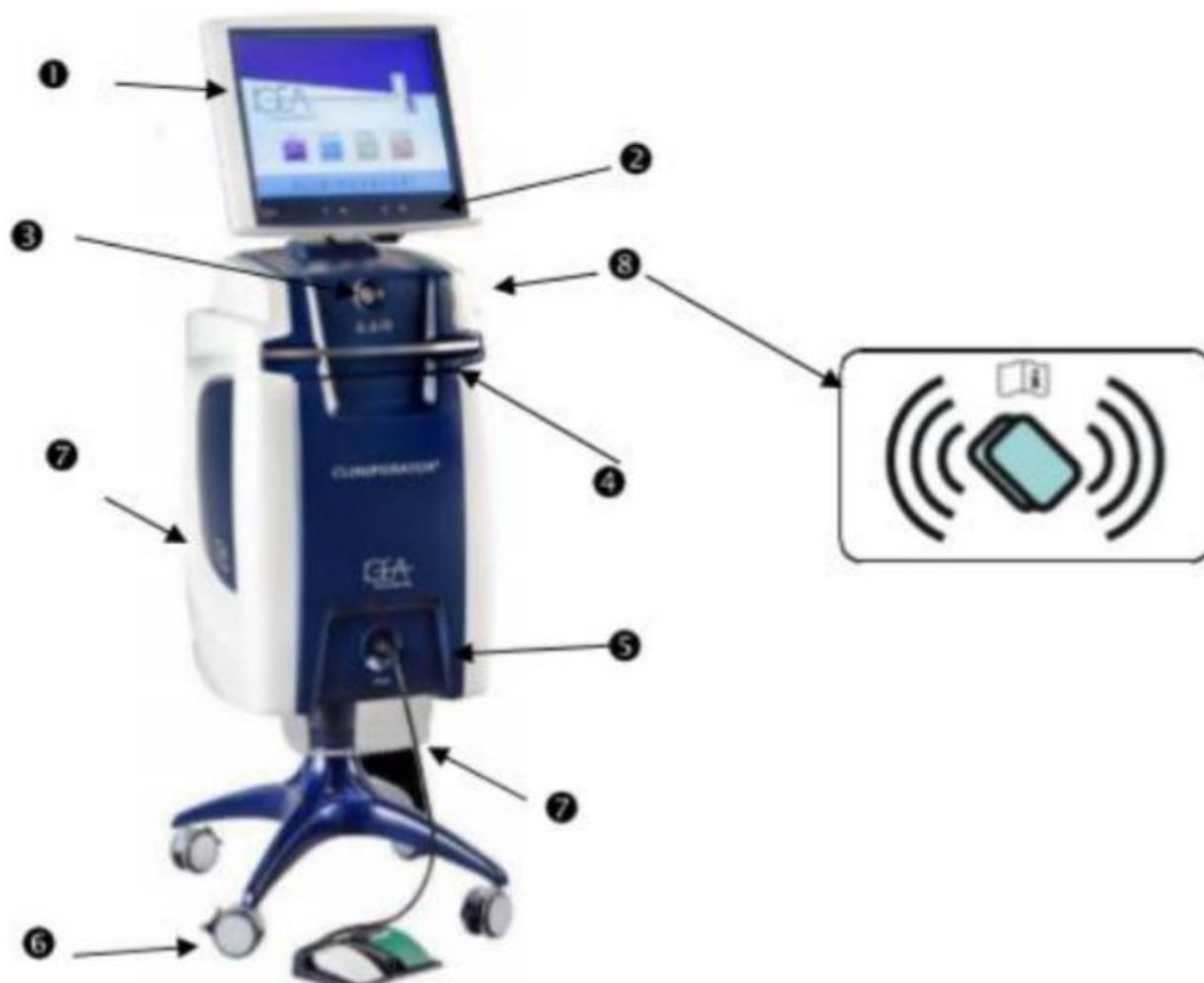
- блок живлення, який генерує імпульси.

Деякі аксесуари додаються в основний блок, як невід'ємна частина системи:

- ручка, тобто кабель, який дозволяє апарату підключатись до деяких типів електродів;

- подвійна педаль управління, яка дозволяє генерувати та подавати електричні імпульси.

Зовнішній вигляд апарату зображено на рисунку 14, а складові описано в таблиці 4.



**Рис 14.** Апарат Cliniporator EPS02.

Існує ще одна модель приладу «Cliniporator» – VITAЕ (рис. 15), яку було вдосконалено не тільки новими електродами, які можна використовувати під час хірургічного втручання, а ще й тим, що на панелі приладу є кнопка аварійної зупинки (на рисунку 15 позначено цифрою 1), при натисканні якої відключається електродний роз'єм. Таким чином, лікування, що проводилось може бути перервано без зняття електроду, що прикладений до пацієнта. Та енергія, що накопичена всередині енергоблоку, також розряджається.

Пристрій не працює, доки кнопка залишається заблокованою. Ця кнопка має світловий індикатор: якщо він світиться зеленим кольором, тоді пристрій може працювати та аварійна кнопка не натиснута, а якщо він світиться червоним кольором, тоді це означає, що кнопку екстреного ввімкнення натиснуто, і прилад не працює [10].



**Рис 15 .** Апарат Cliniporator VITAE.

Ці два прилади працюють в двох режимах імпульсів, що подаються: імпульсів високої напруги та імпульси низької напруги.

В таблиці 2 наведено максимальні та мінімальні значення для кожного параметру для першого режиму імпульсів високої напруги.

Добуток кількості імпульсів на тривалість імпульсів повинні бути менше ніж 1000 мкс.

**Таблиця 2.** Технічні характеристики імпульсів високої напруги

| Характеристика                       | Значення           |
|--------------------------------------|--------------------|
| Кількість імпульсів                  | 1 – 10             |
| Амплітуда імпульса                   | 100 – 1000 В       |
| Довжина імпульса                     | 500 – 1000 мкс     |
| Час наростання                       | < 2 мкс при 1000 В |
| Частота повторення імпульсів         | 1 – 5000Гц         |
| Максимальний струм, що доставляється | 20 А               |
| Точність амплітуди імпульса          | ±5%                |
| Точність імпульса                    | ±2 мкс             |

В таблиці 3 представлені максимальні та мінімальні значення для кожного параметру при режимі імпульсів низької напруги.

**Таблиця 3.** Технічні характеристики імпульсів низької напруги

| Характеристика                                  | Значення      |
|---|---------------|
| Кількість імпульсів                             | 1 – 10        |
| Амплітуда імпульса                              | 20 – 200 В    |
| Довжина імпульса                                | 500 – 1000 мс |
| Пауза між імпульсами                            | 1 – 2000 мс   |
| Максимальний струм, що доставляється            | 5 А           |
| Точність амплітуди імпульса                     | ± 5%          |
| Точність імпульса                               | ± 1%          |
| Пауза між імпульсами високої та низької напруги | 1 – 2000 мс   |

Прилад виготовляється тільки виробником IGEA, який знаходиться в Італії та відповідає назві «Cliniporator» та моделі EPS02 або VITAE. Кожна модель повинна відповідати технічним характеристикам, які представлені у таблиці 4 [10].

**Таблиця 4.** Технічні характеристики апарату «Cliniporator»

| Характеристика                                  | Значення  |
|---|---|
| Напруга головного вимикача                      | 115/230 В змінного струму   |
| Частота головного вимикача                      | 50-60 Гц  |
| Максимальна споживана потужність                | 160 ВА  |
| Запобіжники                                     | 2 тип Т 2,5 А 250 В – 5 x 20 мм   |
| Робочі умови:                                   |   |
| Кімнатна температура                            | 10-40°C   |
| Відносна вологість                              | 30-75 %   |
| Атмосферний тиск                                | 700-1060 гПа  |
| Умови транспортування та зберігання:            |   |
| Кімнатна температура                            | -20°C - 50°C  |
| Відносна вологість                              | 10-90 %   |
| Атмосферний тиск                                | 500-1060 гПа  |
| Захист від електричних ризиків                  | Клас I  |
| Рівень захисту                                  | BF – захист від дефібрилятора   |
| Проникнення рідини                              | IPX0 – немає спеціального захисту на пристрої, IPX8 – захист педалі     |
| Класифікація медичних приладів                  | 93/42/ЕЕС та 2007/47/ЕЕС  |
| Учбовий клас                                    | Іа  |
| Розміри (ширина x довжина x висота)             | 46x65x156 см  |
| Вага  | 52 кг   |
| Кількість вихідних каналів                      | 7   |
| Інтервал переключення між кожною голчатою парою | < 60 мс   |
| Максимальна енергія імпульса                    | 20 Дж з імпульсами високої напруги, 200 Дж з імпульсами низької напруги |

Апарат для проведення процедури ЕХТ повинен використовуватися разом з прикладною деталлю, схваленої виробником.



Таким чином, узагальнюючи вищесказане, можна стверджувати, що електропорація є інколи єдиним методом проведення оперативних втручань в онкологічній практиці, які дійсно рятують життя хворих, які вважалися неоперабельними.

## 7. Перспективи подальшого розвитку досліджень

У наступних публікаціях буде розглянуто математичне моделювання фізичних процесів, які відбуваються при електропорації.

## 8. Висновки

В численних наукових роботах, присвячених сучасним методам лікування онкологічних хворих, доведено, що зростання онкологічних захворювань та смертності від них є нагальною проблемою сучасності. Існуючі методи лікування: теплова абляція, в тому числі, лазерна, викликають різноманітні ускладнення, які супроводжують процес хірургічного лікування пухлин і ускладнюють процес одужання хворих. В існуючих наукових статтях та патентній літературі доведено, що електропорація є новітнім методом нетеплової абляції, який використовує високоенергетичні імпульси (напругою до 3 кВ); при цьому не спостерігаються притаманні тепловій абляції ускладнення. При цьому, ефективність впливу електричного поля високої потужності на злоякісні клітини призводить до незворотних процесів їх руйнування та загибелі.

Найбільш відома апаратура для здійснення процесу електропорації — “Наноніж” виробництва фірми “Angio Dynamics” (США), який застосовують при певних онкологічних проблемах, але він не є універсальним. Апарати для електропорації вже достатньо широко використовуються в Європейській клінічній практиці, та, в цілому, застосовуються для вирішення конкретних завдань і не є універсальними.

Подальші розробки в цій галузі - це створення новітньої вітчизняної апаратури для здійснення методу незворотної електропорації для покращення ефективності лікування онкологічних хворих.

---

### Список літератури:

- 1) Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Пикунов Д.Ю., Забозлаев Ф.Г., Нечунаев А.А., Кочиева М.П., Алексанян Г.Б. (2013). Необратимая электропорация метастазов колоректального рака в печень с использованием системы "NANOKNIFE". Клиническая практика №1, 37-42.
- 2) Патент RU 2711511. Устройство для электропорации. Авторы: Панченков Д. Н., Астахов Д. А., Иванов Ю. В., Притыко А. П., Белецкий И. Б., Дыдыкин С. С., приор. 19.12.2018, опубл. 17.01.2020 Бюл. № 2.
- 3) Marsanic P., Mellano A., Sottile A., De Simone M. (2017). Irreversible electroporation as treatment of locally advanced and as margin accentuation in borderline resectable pancreatic adenocarcinoma. *Med. Biol. Eng. Comput.* 55 (7): 1123–1127. DOI: 10.1007/s11517-016-1603-9.
- 4) Martin R.C. 2nd, Kwon D., Chalikonda S., Sellers M., Kotz E., Scoggins C., McMasters K.M., Watkins K. (2015). Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann. Surg.* 262 (3): 486–494; discussion 492–494. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001441.
- 5) Martin R.C. 2nd, McFarland K., Ellis S., Velanovich V. (2012). Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 215 (3): 361–369.
- 6) Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Шабловский О.Р., Кедрова А.Г., Соловьев Н.А., Нечунаев А.А., Злобин А.И., Лебедев Д.П. (2018). Необратимая

электропорация при местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*, том 23, №2, 59-68.

7) Шигимага В. О. (2014). Біотехнічний комплекс імпульсної кондуктометрії і електроманіпуляції з клітинами тварин: автореф. дис. На здобуття д-ра техн. наук : спец. 05.11.17 «Біологічні та медичні прилади і системи». Харків, 2014. – 36 с.

8) Kramar P., Miklavi A., Lebar M. (2007). Determination of the lipid bilayer breakdown voltage by means of linear rising signal. *Bioelectrochemistry*. Vol. 70, No. 1, 23–27.

9) Pavlin M., Kotnik T., Miklavi D., Kramar P. et al. (2008). Electroporation of Planar Lipid Bilayers and Membranes. *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*. Vol. 6, 165–226.

10) IGEA Clinical Biophysics. (2015). *Clinoporator model EPS02 - User Manual / IGEA Clinical Biophysics..*

11) Systems for treating tissue sites using electroporation. Pub. No.: US 20080132884 A1,

12) Chenguo Yao. (2017). Bipolar Microsecond Pulses and Insulated Needle Electrodes for Reducing Muscle Contractions during Irreversible Electroporation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 64, № 12, 2924 – 2937.

13) Current cage for reduction of a non-target tissue exposure to electric fields in electroporation based treatment. Pub. No.: US 20130197425 A1.

14) Патент RU 2738572. (2020) Устройство для электропорации. Авторы: Панченков Д. Н., Астахов Д. А., Забозлаев Ф. Г., Иванов Ю. В., Дыдыкин С. С., Белецкий И. Б., Притыко А. П., приор. 27.03.2020, опубл. 14.12.2020 Бюл. № 35.

15) Mojca Pavlin et al. (2011). Changing the Direction and Orientation of Electric Field During Electric Pulses Application Improves Plasmid Gene Transfer in vitro. *Journal of Visualized Experiments*, 55, 1-4.

16) Device and method for destruction of cancer cells. Pub. No.: US 7722606 B2.

17) Шигимага В. А., Мегель Ю. Е., Коваленко С. В., Коваленко С. Н. (2017). Моделирование и анализ параметров электропорации мембраны биологической клетки в импульсном электрическом поле с изменяемой напряженностью. *Радіоелектроніка, інформатика, управління*. № 4, 57-65.

18) *Handbook of Electroporation*. (2017). Ed. Miklavcic D. Springer International Publishing Switzerland, 2316 p.

19) Pakhomov A. G., Miklavi D., Markov M. S. (2010). *Advanced Electroporation Techniques in Biology and Medicine*. NY. : CRC Press, 528 p.

20) Weaver J. C., Chizmadzhev Yu. (2007). *Electroporation. Biological and Medical Aspects of Electromagnetic Fields*. NY. : CRC Press, 293–321.

21) Shigimaga V. A. (2013) Pulsed conductometer for biological cells and liquid media. *Measurement Techniques*. N.Y. : Springer, Vol. 55, No. 11, 1294–1300.

22) Polak A., Tarek M., Tomsic M. et al. (2014). Electroporation of archaeal lipid membranes using MD simulations. *Bioelectrochem*. No. 100, 18–26.

23) Miklavcic D. (2012). Network for Development of Electroporation- Based Technologies and Treatments. *Journal of Membrane Biology*(. Vol. 245, 91–598.

24) Morshed B. I., Shams M., Mussivand T. (2013). Deriving an electric circuit equivalent model of cell membrane pores in electroporation. *Biophysical Reviews and Letters*, Vol. 8, No. 1, 21–32.

25) Mossop B. J., Barr R. C., Zaharoff D. A., Yuan F. (2004). Electric fields within cells as a function of membrane resistivity – a model study. *IEEE Transactions on NanoBioscience*. Vol. 3, No. 3, 225–231.

---

## Assessment of the state of scientific research on the implementation of electroporation technology in surgical practice

### Andrii Dubko

Department of Welding and Related Technologies in Medicine and Ecology E.O. Paton Electric Welding Institute; Department of Biomedical Engineering National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kiev, Ukraine  
ORCID 0000-0001-6070-3945

### Nataliia Chvertko

Department of Welding and Related Technologies in Medicine and Ecology E.O. Paton Electric Welding Institute, Kiev, Ukraine  
ORCID 0000-0002-7559-7716

---

**Abstract:** The urgent problem of modern times is a significant increase in cancer diseases and mortality from them, which has been proven in numerous scientific works. Existing methods of treatment: thermal ablation, including laser, cause various complications that accompany the process of surgical treatment of tumors and complicate the recovery process of patients. Electroporation is the newest method of non-thermal ablation, while complications inherent to thermal ablation are not observed. A well-known device for performing the electroporation process is the "Nanoknife" manufactured by the company "Angio Dynamics" (USA), which is used for certain the latest domestic equipment for the implementation of the irreversible electroporation method to improve the effectiveness of the treatment of cancer patients. Devices that are widely used in European clinical practice are also not universal. Further developments in this field are the creation of the latest domestic equipment for the implementation of the irreversible electroporation method to improve the effectiveness of the treatment of cancer patients.

**Keywords:** irreversible electroporation, "Nanoknife", oncological diseases, thermal ablation, domestic equipment.

---