

Дослідження Електромагнітного Сигналу Клітин Методом Мікрохвильової Діелектрометрії при Ділатаційній Кардіоміопатії

Наталія Хміль
кафедра біомедичної інженерії
Харківський національний університет
радіоелектроніки
Харків, Україна
khmilnatali@gmail.com

Олександр Алтухов
рентгенологічне відділення
Державна установа “Національний інститут терапії
імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук
України
Харків, Україна
therapy@amnu.gov.ua

Володимир Колесніков
відділ біологічної фізики
Інститут радіофізики та електроніки ім. О.Я. Усикова
Національної академії наук України
Харків, Україна
kolesnik@ire.kharkov.ua

The Study of Cells' Electromagnetic Signal Using Microwave Dielectrometry at Dilatation Cardiomyopathy

Nataliia Khmil
Department of Biomedical Engineering
Kharkiv National University of Radio Electronics
Kharkiv, Ukraine
khmilnatali@gmail.com

Oleksandr Altukhov
X-ray Department
Government Institution “L.T.Malaya Therapy National
Institute of the National Academy of Medical Sciences of
Ukraine
Kharkiv, Ukraine
therapy@amnu.gov.ua

Volodymyr Kolesnikov
Department of biological physics
A.Ya. Usikov Institute for Radiophysics and Electronics
National Academy of Science of Ukraine
Kharkiv, Ukraine
kolesnik@ire.kharkov.ua

Анотація—Проведено дослідження діелектричної проникності еритроцитів хворих на ділатаційну кардіоміопатію за допомогою методу мікрохвильової діелектрометрії. Вимірювання були проведені на частоті 37.7 ГГц, яка входить до діапазону частот, в якому проявляється дисперсія діелектричної проникності вільної води. Візуалізація електромагнітного сигналу на молекулярно-клітинному рівні була реалізована в «sweeper»-режимі частот 1000÷2500 Гц в присутності специфічних стимуляторів та

блокаторів аденілатциклазної системи. Реєстрували зміну відносної кількості вільної та зв'язаної води та конформаційні перетворення на рецепторних комплексах еритроцитів за параметром ϵ' . Показана ефективність даного підходу в діагностичному алгоритмі серцевої недостатності на ранніх етапах розвитку хвороби.

Abstract—The study of the dielectric constant of erythrocytes of patients with dilated cardiomyopathy was carried out using



Інформаційні системи та технології ICT-2020
Секція 4.
Розпізнавання образів, цифрова обробка зображень і сигналів.

microwave dielectrometry. The measurements were carried out at frequency of 37.7 GHz, which is part of the dispersion region of the dielectric constant of free water. Visualization of the electromagnetic signal at the molecular-cellular level was realized in the "sweep"-regime of frequencies of 1000-2500 Hz in the presence of specific stimulators and blockers of the adenylate cyclase system. Changes in the relative amount of free and bound water and conformational transformations on erythrocytes' receptor complexes by the parameter ϵ' were recorded. The effectiveness of this approach in the diagnostic algorithm of heart failure in the early stages of the disease is shown.

Ключові слова—електромагнітний сигнал, діелектрична проникність, візуалізація, еритроцити, ділатаційна кардіоміопатія

Keywords—electromagnetic signal, dielectric constant, imaging, erythrocytes, dilated cardiomyopathy

I. ВСТУП

Ділатаційна кардіоміопатія (ДКМП) являється захворюванням серцевого м'яза складної етіології з вираженою ділатацією шлуночків серця, що є причиною зниження скорочення міокарда. Частота виявлення ДКМП становить в середньому від 4 до 10 випадків на 100 тис.; швидкоплинність захворювання супроводжується, тромбоемболією та набряком легенів [1]. В більшості випадків ця форма серцевої недостатності завуальована загальними симптомами недомагання та маніфестуючою біллю в області серця, що унеможливає коректно поставити діагноз та вчасно прийняти рішення щодо терапевтичних заходів. Традиційно в діагностичному алгоритмі ДКМП присутні рентгенографічні дослідження, ехокардіографія з автоматизованою комп'ютерною обробкою ехокардіографічних зображень, холтеровське моніторування та інші. Медицина сьогодення орієнтована на всебічний, комплексний підхід із паралельним залученням методів візуалізації патології міокарда на молекулярно-клітинному рівні, серед яких мікрохвильова діелектрометрія відрізняється точністю оцінки параметрів діелектричної проникності, швидкістю отримання результатів та економічністю (Рис. 1).

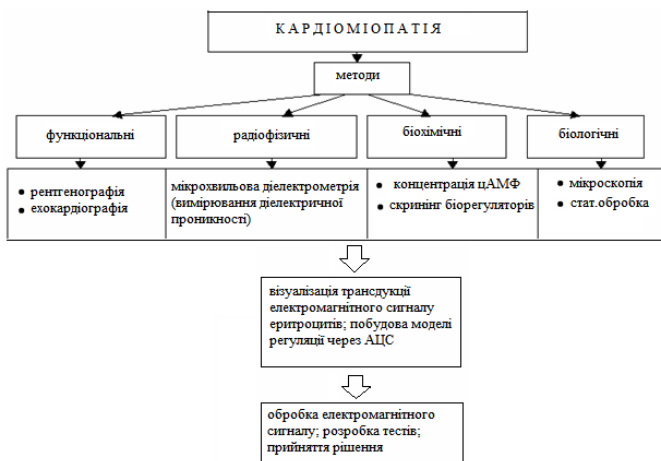


Рис. 1. Діагностичний алгоритм ділатаційної кардіоміопатії; методи визначення етіології та схема прийняття рішення

Мета дослідження – візуалізація порушення функціонування міокарда на основі оцінки електромагнітного сигналу від еритроцитів за параметром діелектричної проникності в модельній системі «клітина-біологічна добавка» методом мікрохвильової діелектрометрії.

II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методом ехокардіографії було обстежено 75 пацієнта, з них 36 хворих на ДКМП, яка в 86 % випадків супроводжувалася відносною недостатністю мітрального та тристулкового клапану, легеневою гіпертензією та аритмією тахісistolічної форми (Рис. 2).

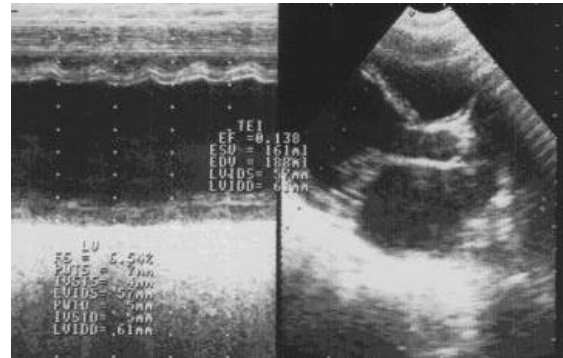


Рис. 2. Ділатаційна кардіоміопатія, відносна недостатність мітрального клапану, пасивний рух міжшлункової перегородки (Доплер-ЕхоКГ)

Об'єктом дослідження була суспензія еритроцитів стабілізована 3,8 % розчином цитрату натрію. Згідно схемі експерименту зразки суспензії еритроцитів були розділені на три групи – 1) група практично здорових донорів (12 пацієнтів); 2) група з серцевою недостатністю (39 пацієнта); 3) група з ДКМП (36 пацієнта). В якості біологічних добавок були використані: медіатор нейрохімічного проведення імпульсу – адреналін в поєднанні з традиційними стимуляторами та блокаторами кардіоміоцитів, які надійно зарекомендували себе в кардіологічній практиці – кофеїн, атенолол, АТФ (Таблиця 1).

ТАБЛИЦЯ I. СПЕЦИФІЧНІ СТИМУЛЯТОРИ ТА БЛОКАТОРИ АЦС, МЕХАНІЗМ ЇХ ДІЇ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ КОНЦЕНТРАЦІЇ

Біологічна добавка	Механізм дії	Концентрація
Атенолол	блокатор β -адренорецепторів	60 мкг/л
Адреналін	стимулятор β - α -адренорецепторів	40 мкг/л
Кофеїн	стимулятор синтезу цАМФ	80 мкг/л
АТФ	стимулятор серцевого скорочення	40 мкг/л

Візуалізацію електромагнітного сигналу від еритроцитів було реалізовано шляхом побудови графічних образів, які відтворюють реакцію клітин на специфічну стимуляцію чи блокаду компонентів



аденілатциклазна системи (АЦС) в області γ -дисперсії діелектричної проникності вільної води. В експерименті був застосований апаратурно-реєструючий комплекс на основі мікрохвильової діелектрометрії в поєднанні з «sweet»-режимом звукового діапазону частот. П'єзо-платформа з вбудованою вимірювальною кюветою об'ємом 200 мкл розміщувалася на виході детектора хвилеводної лінії P1-39 та модулювалася частотами $f=1000\div 2500$ Гц. Одночасно в міліметровий хвилеводний тракт вводилося електромагнітне випромінювання міліметрового діапазону; частота генерації діоду Гана складала 37.7 ГГц. Досліджувався відображений від поверхневого шару суспензії еритроцитів (глибина проникнення $\sim 1,5$ мм) електромагнітний сигнал міліметрового діапазону за допомогою програми накопичення сигналу із під шумів при одночасному графічному виведенню електромагнітного сигналу та його спектру в режимі реального часу. Результати кожного експерименту являли собою масив даних ємністю від 30 Мб до 80 Мб, отримані дані були оцифровані та оброблені із застосуванням алгоритму швидкого Фур'є перетворення. Реєстрували зміну параметру реальної частини комплексної діелектричної проникності в дослідних зразках по відношенню до контрольних. За цим параметром аналізували відносну кількість вільної та зв'язаної води, яка утворилася в результаті специфічної стимуляції чи блокади фармацевтичними препаратами рецепторних комплексів мембрани еритроцитів. Відносна похибка по ϵ' складала $\pm 0,7\%$, абсолютна похибка по ϵ' складала $1,73 \cdot 10^{-12}$ Ф/м.

III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Одним з пояснень патогенезу кардіоміопатій являється міокардіальна теорія, центральне місце в якій займає дисфункція кардіоміоциту, яка виникає під дією тканинних нейрогормональних систем. Гормональна стимуляція або блокада реалізується на рівні рецепторів мембрани клітини. Аденілатциклазна система являється універсальним трансмембранним білковим комплексом, який передає інформацію про зміни з навколишнього середовища в середину клітини через G-білки [2]. Цей процес супроводжується змінами концентрації внутрішньоклітинних месенджерів – циклічних нуклеотидів, таких як цАМФ, що відображається на кількості вільної-зв'язаної води [3]. Тому вибір біологічних добавок був не випадковим.

В ході експерименту показано, що при стимуляції адреналіном мали місце зміни конформаційного стану адренорецепторного комплексу еритроцитів, що супроводжувалося синтезом цАМФ, та збільшенням кількості вільної води. При дії кофеїну, також спостерігали прискорення синтезу цАМФ, але, в порівнянні з дією адреналіну, за діелектричними параметрами мало місце зв'язування молекул води на клітинних структурах еритроцитів. Атенолол – відомий адренблокатор, при самостійній дії викликав в еритроцитах значні конформаційні перебудови адренорецепторів мембрани, зв'язуючи молекули води. Але при одночасній дії адреналіну та атенололу спостерігали ще більше зв'язування водневих зв'язків.

Якщо порівняти вказані вище дані з даними при одночасній дії адреналіну та кофеїну, то як і прогнозувалось, мало місце збільшення синтезу цАМФ, при цьому дія одного препарату прискорювала та підвищувала дію іншого (Рис. 3).

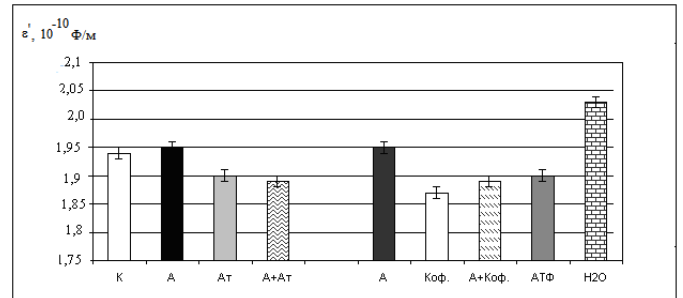


Рис. 3. Зміна діелектричної проникності еритроцитів при стимуляції та блокаді трансмембранної передачі сигналу (середньостатистичні дані в групі з 36 пацієнтів хворих на ДКМП). (К-контроль, А-адреналін, АТ-атенолол, Коф.-кофеїн, АТФ-аденозинтрифосфорна кислота, H₂O-вода дистильована)

В серії експериментів показано, що в групі хворих на серцеву недостатність в анамнезі, серед усіх інших, адреналін стабільно проявляє ефекти збільшення вільної води по відношенню до зразків суспензії еритроцитів контрольної групи хворих, та групи практично здорових донорів. Параметр ϵ' досліджувався в динаміці розвитку патології міокарда, так як існує концепція про динамічність структури β -адренорецептора, яка передбачає здатність останнього конформаційно змінюватися в залежності від гомеостазу, дії фармакологічних препаратів, фізіологічного та патологічного стану клітини. На Рис. 4 показано графічне зображення електромагнітного сигналу, яке відображає реакцію АЦС на дію активатора β -адренорецепторного комплексу – адреналіну на ранніх етапах розвитку ДКМП, до клінічних проявів хвороби. На модуляційній частоті 1700 Гц спостерігається збільшення відносної кількості вільної води по відношенню до контролю (Рис. 5).

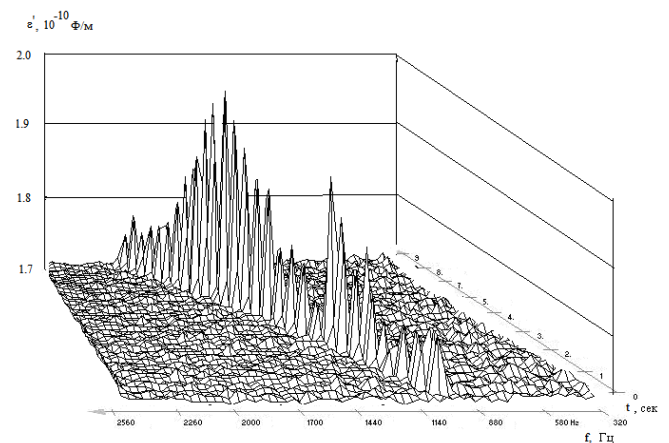


Рис. 4. Тривимірна візуалізація електромагнітного сигналу (час-частотарівень) від еритроцитів хворих на ДКМП в присутності адреналіну при скринінгу акустичних частот $f=1000\div 2500$ Гц



IV. ВИСНОВКИ

Мікрохвильова діелектрометрія реєструє порушення в функціонуванні еритроцитів на молекулярно-клітинному рівні до клінічних проявів хвороби, що дає можливість заздалегідь попередити швидкоплинність розвитку ДКМП та своєчасно вжити терапевтичні заходи.

Метод економічно вигідний, дозволить підвищити точність діагностики, значно скоротити час дослідження, підвищити ступінь його специфічності і здійснити індивідуальний підбір фармакологічних препаратів для корекції виявлених порушень.

ЛІТЕРАТУРА REFERENCES

- [1] D. Reichart, C. Magnussen, T. Zeller, S. Blankenberg, «Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes», *Journal of internal medicine*, 2019, vol. 286, no.4, pp. 362 – 372.
- [2] L. Pardo, R.S. Prosser, L. Mueller, B.K. Kobilka, «Ligand-specific regulation of the extracellular surface of a G protein coupled receptor», *Nature*, 2010, vol. 463, pp.108–112.
- [3] K. Takano, Y. Yamagata, K. Yutani, «Buried water molecules contribute to the conformational stability a protein», *Protein Eng.*, 2003, vol. 16, no 1, pp. 5–9.

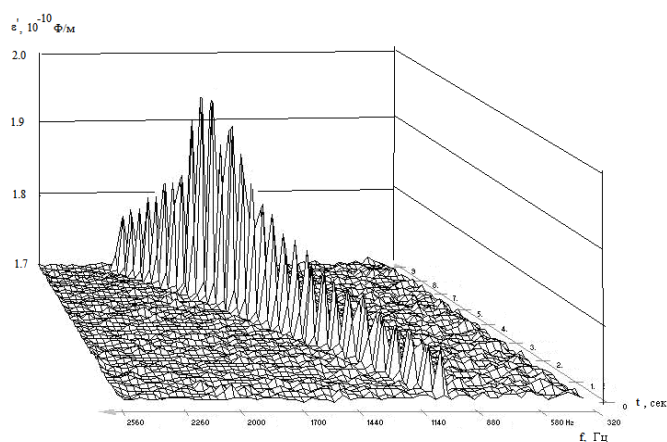


Рис. 5. Тривимірна візуалізація електромагнітного сигналу (час-частота-рівень) від еритроцитів хворих на ДКМП без біологічних добавок (контроль) при скринінгу акустичних частот $f=1000\div 2500$ Гц

