



**СВЧ ИССЛЕДОВАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ***БОРОДКИНА А.Н., СЛИПЧЕНКО Н.И.*

Проводится обзор современных представлений об изменении соотношения свободной и связанной воды биологических жидкостей пациентов. Показывается зависимость диэлектрической проницаемости проб от состояния пациентов и эффективности воздействия лекарственных препаратов. Формулируются требования к конструкции СВЧ датчиков, предназначенных для работы в приборах оперативной диагностики. Показывается, что наиболее эффективными являются четвертьволновые резонаторные преобразователи с коаксиальной измерительной апертурой.

Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы в мире, в том числе в Украине, лидируют в структуре смертности населения. По данным Государственной службы статистики, в 2013 году в Украине половина смертей обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Достижения современной науки позволяют четко прогнозировать возможности развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнения, в том числе летальные [2]. В последнее время продемонстрирована способность ряда препаратов снижать общую смертность от ССЗ. Некоторые способы лекарственного воздействия оказались даже сравнимыми по эффективности с результатами хирургического лечения [3]. Многие исследования показали неэффективность или даже опасность терапии препаратами, долгое время применявшимися в медицине [4].

На сегодняшний день имеется изобилие лекарственных препаратов, поэтому не для каждого из них проводят рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучается возможность тех или иных препаратов воздействовать на так называемые «жесткие точки» – общую смертность и смертность от ССЗ [5-7]. На Западе появился термин, отражающий вольную интерпретацию данных доказательной медицины и ничем не обоснованное перенесение свойств одного препарата (хорошо доказанных) на другой препарат той же группы (который мог вообще не изучаться в этом качестве). Этот термин звучит как “Me too drugs”, что можно перевести как “И мы такие же”. Однако знакомство с доказательной базой различных препаратов внутри класса относи-

тельно их возможности влиять на прогноз заболевания убеждает, что это далеко не так [8].

Поэтому актуальным является разработка методик диагностики, выбор путей лечения и простой в обращении и клинической практике аппаратуры для ее реализации.

Целью данной работы является выбор и обоснование путей создания эффективной, удобной в клинической практике аппаратуры для исследований состояния пациентов с ССЗ.

1. Анализ современных медико-биологических исследований методики СВЧ диагностики ССЗ

В медицине большое значение имеет определение содержания в биологических жидкостях гормонов, медиаторов, их метаболитов при различных состояниях человека с учетом фона разных воздействий. Функциональное состояние рецепторного аппарата, который является точкой приложения действия биологически активных веществ, в том числе и гормонов, можно оценить опосредованно по результатам фармакологических проб [9].

Оценить работу системы регуляции клеток можно путем изучения функциональной активности мембранно-рецепторного комплекса [10]. Состояние рецепторных структур клетки соответствует функциональной активности гормон-рецепторных взаимодействий, изменяет активность аденилатциклазной системы (АЦС) – универсальной для всех типов клеток системы передачи сигнала от гормонов, медиаторов, большого количества фармакологических агентов и т.д. [11,12]. В свою очередь симпат-адреналовая система подлежит контролю, например, при различных формах артериальной гипертензии в силу ее прямого отношения к механизму формирования сосудистого тонуса [13,14].

Среди множества элементов биоматериала, вносящих вклад в релаксационный процесс при воздействии СВЧ излучения, наибольшим влиянием обладает свободная вода, которая и является своеобразным маркером [15]. В отличие от воды, связанной в макромолекулах биологического происхождения, частоты релаксации свободной воды лежат в СВЧ диапазоне [16-18]. Степень включения воды в макромолекулы в свою очередь связана с состоянием клеток пациента, которое зависит от естественных факторов и вводимых лекарственных препаратов. Эта связь весьма сложна и еще не полностью изучена. Тем не менее, существование основных ее элементов подтверждено многочисленными исследованиями [19,20].

Известно, что при сердечно-сосудистых заболеваниях: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности – происходит постепенная десенситизация и уменьшение количества в-адренорецепторов из-за длительного активирующего действия повышенных концентраций нейrogормонов и уменьшения количества жизнеспособных клеток миокарда. (формирования кардиофиброза, про-

цессов апоптоза или некроза). Клинически это проявляется усугублением симптомов и прогрессированием заболевания, снижением эффективности действия лекарственных средств [21].

Комплексный подход, сочетающий диэлектрометрию в СВЧ диапазоне радиоволн и традиционные подходы к изучению гормон-рецепторной регуляции, является альтернативой исследованиям адренорецепторного состояния клеток *in vitro* и имеет некоторые преимущества [22,23]. В отличие от многих традиционных методов исследования, применяемых в биологии и медицине, этот комплексный подход дает возможность изучать биообъекты без разрушения их структуры в реальном времени.

Анализ систем регуляции клеток производится путем оценки функциональной активности мембранно-рецепторного комплекса нативной клетки по диэлектрическим параметрам биологической жидкости при направленном действии специфических биорегуляторов относительно контрольных (интактных) образцов, без добавления стимуляторов. Моделью для исследования молекулярных механизмов управляющих систем клеток выбраны эритроциты человека, что обусловлено наличием в их мембране адренорецепторов, функционально и структурно похожих на адренорецепторы клеток миокарда, сосудов и многих других органов [24]. Использование клинического материала пациента в микроколичествах при стимуляции клетки различными концентрациями катехоламинов и их блокаторами, действие которых связано с АЦС, позволяет определить порог чувствительности клеток органов конкретного пациента к данной дозе препарата.

Сказанное выше подтверждает правильность выбранного подхода.

2. Современное состояние СВЧ средств диагностики ССЗ

Имеются обширные литературные данные, касающиеся методов измерения диэлектрической проницаемости биологических веществ или веществ, близких к ним по свойствам [25-27]. Это позволило проанализировать применяемые аппаратные решения и проследить наиболее перспективные пути их развития [28,29].

Наиболее полным аналогом данной работы являются исследования, проведенные в Институте радиоп физики и электроники им. А.Я.Усикова НАН Украины [30]. Для проведения автоматизированных измерений выбран метод, в котором применяется многозондовая измерительная линия (МИЛ). МИЛ фактически является заменой традиционной измерительной линии с подвижным зондом и хорошо оптимизируется для измерений на одной фиксированной частоте [31]. К тому же отсутствие блоков ФАПЧ и частотных преобразований значительно упрощает реализацию электронной части устройства.

В ходе этих исследований в ИРЭ был разработан и создан автоматизированный СВЧ-рефлектометр. В СВЧ генераторе использован диод Ганна. Генератор стабилизирован по напряжению и по частоте с помощью объемного резонатора [32]. Рабочая частота фиксирована и составляет 39,5 ГГц. В четырехзондовой измерительной линии из-за малой длины волны (λ) зонды смещены на 2λ относительно друг друга, предусмотрена индивидуальная настройка переходного ослабления. В качестве детекторов использованы диоды с барьером Шоттки. Для уменьшения помех использован метод синхронного детектирования, предварительная обработка сигналов зондов производится микроконтроллером. Далее информация поступает на персональный компьютер.

К этому аппаратно-программному комплексу были разработаны методики тестирования управляющих систем клеток крови в условиях покоя и психофизической нагрузки, которые моделируют состояние стресса организма на клеточном уровне, оценки действия лекарственных средств на больных с кардиальной патологией и индивидуального подбора лекарственных средств на клеточном материале пациентов. Разработанные методики направлены на внедрение экспресс-тестов по оценке функциональной чувствительности клеток крови адреналина и фармацевтических лекарственных препаратов, применяемых в медицинской практике при терапии сердечно-сосудистых заболеваний различной этиологии, и могут быть новым направлением в диагностике ССЗ на ранних стадиях их развития. Методика оценки действия кардиофармацевтических препаратов позволяет учитывать чувствительность пациентов к лекарственным средствам при их индивидуальном назначении в медицинской практике. Она дает возможность врачу улучшить качество лечения кардиальных патологий и сократить время для принятия оперативного решения, а также уменьшить риск возникновения побочного действия предлагаемых лекарственных средств.

К недостаткам аппаратного комплекса можно отнести значительный объем биологической жидкости, что обуславливает большую стрессовую нагрузку пациентов. Кроме того, фиксированная частота измерений не позволяет извлечь всю информацию, содержащуюся в изменении диэлектрической проницаемости биообъекта.

3. Выбор и обоснование требований к перспективным средствам СВЧ диагностики

Из сказанного выше очевидно, что СВЧ контроль может быть эффективным дополнением к традиционным методам контроля состояния пациентов с кардиологическими патологиями. Для этого необходимо создание специализированной диагностической аппаратуры, поскольку стандартные промышленные измерительные приборы имеют большую стоимость при заведомо избыточной функциональности. При создании специфической, мелкосерийной аппаратуры существенную роль играет снижения стоимости разра-

ботки. Таким образом, возникла необходимость провести ряд исследований, чтобы ответить на ряд конкретных вопросов. Среди них особенно важно отметить следующие:

1. Обоснование и выбор типа и конструкции СВЧ измерителя, позволяющего повысить информативность измерений и уменьшить объем биологической жидкости до уровня, ограничиваемого клиническими критериями.
2. Обеспечение измерений в широком диапазоне частот, который лежит в области частот релаксации свободной и связанной воды.
3. Разработка методики, обеспечивающей исключение основных погрешностей теоретической калибровки, в частности, с помощью критериев аппаратных погрешностей и необходимой точности измерений в клинических условиях.
4. Анализ процедуры получения конечных результатов и их самих для создания модели, позволяющей реализовать вычисление свойств СВЧ измерителя со сложной структурой. Создание совершенной модели, которая обеспечивает дальнейшую модернизацию сенсоров.
5. Разработка процедуры и алгоритма численного решения задачи расчета параметров СВЧ измерителя.

4. Перспективы использования четвертьволновых резонаторных датчиков

Наиболее информативные методы определения соотношения связанной и свободной воды предполагают проведение измерений в частотном диапазоне релаксации молекул воды, т.е. вблизи частоты 10 ГГц [25-27]. Однако для проведения СВЧ измерений необходимо строго выдерживать размеры образца, его положение в измерительном устройстве.

Для измерений в этом частотном диапазоне используются волноводные методы, резонаторные методы и методы свободного пространства [33,34]. Методы свободного пространства применяются для измерения параметров объектов больших размеров. Волноводные методы также требуют образцов, размеры которых соизмеримы с длиной волны. Резонаторные методы наиболее чувствительны к изменению параметров образцов малых размеров. Это позволяет уменьшить объем биожидкости при сохранении необходимой точности измерений. Поэтому они наиболее пригодны в клинической практике, поскольку уменьшение объемов биожидкости снижает стрессовую нагрузку пациентов. Объемные резонаторы обеспечивают высокую точность, но требуют внутреннего размещения образца, что неудобно для поточных измерений. Четвертьволновые коаксиальные резонаторные измерительные преобразователи (РИП) через коаксиальную измерительную апертуру (КИА) сообщаются с окружающим пространством. При этом они также обеспечивают достаточную точность измерений [35, 36]. Кроме того, возможна теоретическая калибровка

сенсоров на основе РИП с КИА [37-40]. Они обладают возможностью локальной концентрации поля в заданном объеме образца, широким частотным диапазоном.

Использование КИА малого диаметра позволяет уменьшить требуемый объем биожидкости и, соответственно, существенно снизить стрессовую нагрузку пациентов. Практически размеры КИА можно уменьшать до микронного уровня, поэтому объем биожидкости ограничивается биологическими критериями.

Наружное помещение образца наиболее удобно при проведении поточных клинических исследований.

Изменением индуктивной части резонатора можно изменять рабочую частоту в широком диапазоне.

Также в настоящее время хорошо развиты методы и средства извлечения информации с помощью таких резонаторных сенсоров [41].

Выводы

Анализ литературных источников показал, что в настоящее время существуют принципиальные возможности для создания устройств экспресс-контроля кардиологических патологий и определения оптимальных путей их лечения.

Исследования функциональных связей между состоянием сердечно-сосудистой системы и электрофизическими свойствами биологических жидкостей человека в СВЧ диапазоне показывают высокую степень корреляции, что открывает возможность для практической диагностики. Наличие функциональных связей подтверждается физически обоснованной моделью изменения состояний гидратного окружения макромолекул мембранного комплекса, идентичного для клеток сосудов, миокарда, эритроцитов.

Медицинские наблюдения, имеющие длительную историю развития, выявили общие закономерности воздействия лекарственных препаратов. Дальнейшие исследования позволили детализировать характер воздействия препаратов, относящихся к различным группам, и, соответственно, реакцию конкретных пациентов. Это является базой аналитической диагностики, основанной на использовании биологических жидкостей пациентов и позволяющей определить оптимальные пути лечения. Специальные исследования подтвердили связь между электрофизическими свойствами биожидкости при наличии или отсутствии кардиальных патологий, а также специфику воздействия биологически активных веществ на биоматериал конкретных пациентов.

В настоящее время широко распространены СВЧ датчики параметров веществ. Несмотря на то, что СВЧ измерения носят косвенный характер, датчики способны обладать высокой информативностью. Обеспечивается это благодаря тому, что релаксационные свойства молекул веществ лежат в СВЧ диапазоне или вблизи него. Поэтому контрольно-измерительная аппаратура СВЧ диапазона представляет интерес в

широком спектре исследований в различных областях медицины и биологии.

Существенным преимуществом СВЧ датчиков является принципиальная возможность проведения их строгого математического моделирования. Принципиальная возможность аналитического описания весьма сложных конструкций СВЧ обеспечена высокой степенью соответствия математических выражений параметрам реальных конструкций при координатных геометрических границах. Это открывает пути значительного упрощения процесса разработки, что особенно важно при конструировании устройств, предназначенных для выпуска сравнительно мелкими сериями, при которых цена проектирования вносит существенный вклад в общую цену готовых изделий. Однако создание строгой математической модели, особенно на основе аналитических представлений является весьма сложным процессом, а результирующие выражения получаются крайне громоздкими, что существенно усложняет их использование для создания расчетных алгоритмов и программ. Поэтому перед исследователями стоят актуальные задачи поиска путей совершенствования методов составления программ и разработки алгоритмов, обеспечивающих упрощение и уточнение расчетов конкретных групп СВЧ устройств.

Литература: 1. Горбань І.М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку / І.М. Горбань. // Львівський клінічний вісник. 2013. № 3 (3). С. 45-48. 2. Каюденко Б.Г., Стратницкий Д.А. Профилактика кардиологических заболеваний. Харьков: Фактор, 2006. 212 с. 3. Blumenthal RS, Cohn G, Schulman SP. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature. J Amer Coll Cardiol 2000; 36: 668-73. 4. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика // Российский кардиологический журнал. 2001; 4:8-11. 5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. К.: МОРИОН, 2000.—320 с. 6. Гельман В.Я. Медицинская информатика. СПб.: Питер, 2002. 362 с. 7. Эльянов М.М. Медицинские информационные технологии. М.: Третья медицина, 2006. 240 с. 8. Furberg C. Class effect. Are drugs within a class interchangeable? / C. Furberg, D. Herrington, B. M. Psaty // Lancet. 1999. №354. P. 1202-1204. 9. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. / О.М. Авакян // М.: Медицина. 1988. 256 с. 10. Введение в биомембранологию / Под ред. А.А. Болдырева. М.: Изд-во МГУ, 1990. 208 с. 11. Стрюк Р.И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система/ Стрюк Р.И., Длусская И.Г. // М.: Медицина. 2003. 160с. 12. Щеголева Т.Ю. Функциональная система связей аденилатциклазного комплекса эритроцитов / Т.Ю. Щеголева // Успехи современной биологии. 1997. 117. 4. С. 442-454. 13. Бунова С.С. Артериальная гипертензия и адренореактивность: особенности у больных с ожирением./ Бунова С.С., Остапенко В.А., Николаев Н.А., Нелидова А.В., Кузюкова А.А., Трошкина Т.Г., Москвина Ю.В. // Бюллетень СО РАМН. №1 (129). 2008. С.77-81. 14. Шоикимова Д.У. Адренорецепция клеточных мембран у беременных с нарушениями сердеч-

ного ритма./ Шоикимова Д.У. // Автореф...канд. мед. наук. 2008. 15. Щеголева Т.Ю. Метод КВЧ диэлектрометрии для контроля загрязнений водоемов поверхностью активными веществами / Т.Ю. Щеголева, Т.В. Паршикова, Е.А. Ружельник, Н.В. Брюзгинова, Б.Р. Масюк, П.С. Красов // Радиопизика и электроника. 2007. №2. С 435-438. 16. Jian-Zhong Bao. Microwave dielectric characterization of binary mixtures of water, methanol, and ethanol./ Jian-Zhong Bao, Mays L. Swicord, Christopher C. Davis // J. Chem. Phys. 104. 12. 22 March 1996. P. 4441-4450. 17. Satoru Mashimo. Structures of water and primary alcohol studied by microwave dielectric analyses./ Satoru Mashimo // J. Chem. Phys. 95. 9. 1 November 1991. P. 6257-6260. 18. Behrends R.. Dielectric properties of glycerol/water mixtures at temperatures between 10°C and 50°C. / R. Behrends, K. Fuchs, and U. Kaatz, Y. Hayashi and Y. Feldman // J. Chem. Phys. 124. 144512. 5 December 2006. 19. Бриль Г. Е. Содержание структурного матрикса воды — ведущий механизм регуляции гомеостаза в живых системах / Бриль Г. Е., Петросян В. И., Синицын Н. И., Елкин В. А. // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. № 2. С. 18–23. 20. Щеголева Т.Ю. Гидратное окружение и структура макромолекул / Т.Ю. Щеголева // Успехи современной биологии. 116. 6. 1996. С.700-714. 21. Колобова Е.В. Оценка б-адренореактивности эритроцитов по скорости их оседания на фоне адренергических средств/ Колобова Е.В., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. // Доклады РАН. 1998. Т.358. № 5. С. 695-698. 22. Щеголева Т.Ю. Исследование биологических объектов в миллиметровом диапазоне радиоволн / Т.Ю. Щеголева // К.: Наукова думка. 1996. 182 с. 23. Висоцька О.В. Оцінка функціонального стану бета-адренорецепторів еритроцитів людини при артеріальній гіпертензії методом КВЧ-діелектрометрії / О.В. Висоцька, К.А. Архипова, П.С. Красов, А.П. Порван, А.І. Фісун // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2009. №6/7. С 17-21. 24. Щеголева Т.Ю. Функциональная система связей аденилатциклазного комплекса эритроцитов/ Т.Ю. Щеголева // Успехи современной биологии. 1997. 117. 4. С. 442-454. 25. Jian-Zhong Bao. Microwave dielectric characterization of binary mixtures of water, methanol, and ethanol./ Jian-Zhong Bao, Mays L. Swicord, Christopher C. Davis // J. Chem. Phys. 104. 12. 22 March 1996. P. 4441-4450. 26. Satoru Mashimo. Structures of water and primary alcohol studied by microwave dielectric analyses./ Satoru Mashimo // J. Chem. Phys. 95. 9. 1 November 1991. P. 6257-6260. 27. R. Behrends. Dielectric properties of glycerol/water mixtures at temperatures between 10°C and 50°C. / R. Behrends, K. Fuchs, and U. Kaatz, Y. Hayashi and Y. Feldman // J. Chem. Phys. 124. 144512. 5 December 2006. 28. Engen G. F. An improved circuit for implementing the six-port technique of microwave measurements./ G. F. Engen // IEEE Trans. Microwave Theory Tech. 1977. 12. P. 1080-1083. 29. Ulker S. A Millimeter-Wave Six-Port Reflectometer Based on the Sampled-Transmission Line Architecture./ S. Ulker, R. M. Weikle // IEEE Microwave and Wireless Components Letters. 2001. 8. P. 340-342. 30. Krasov P.S. Instrument for measuring the complex permittivity of biological objects / P.S. Krasov, E.A. Arkhipova // Telecommunication and Radio Engineering. 2009. Vol.68, №8. P. 727-733. 31. Красов П.С. Одночастотный рефлектометр на основе четырехзондовой измерительной линии / П.С. Красов // Прикладная радиоэлектроника. 2008. №2. С. 188-191. 32. Булгаков Б.М. Квазиоптический полупроводниковый генератор с радиально-волноводным возбуждением / Б.М. Булгаков, В.Н. Скресанов, А.И. Фисун, А.И. Шубный // ПТЭ. 1987. 1. С.114-116. 33. Валитов Р.А. Радиотехнические измере-

ния / Р.А. Валитов // М.: Сов. радио, 1963. 632с. **34. Бондаренко И.К.** Автоматизация измерений параметров СВЧ трактов / И.К.Бондаренко, Г.А.Дейнега, З.В.Маграчев // М.: Сов. радио. 1969. 304с. **35. Steinhauer D. E.** Quantitative imaging of sheet resistance with a scanning near-field microwave microscope. / Steinhauer D. E., Vlahacos C. P., Dutta S. K., Feenstra B. J., Wellstood F. C., Anlage S.M. // Appl. Phys. Lett. 1998. № 72. P. 861 – 863. **36. Гордиенко Ю.Е.** Свойства четвертьволнового коаксиального СВЧ измерительного преобразователя для диагностики материалов / Ю. Е.Гордиенко, В.В. Петров, Д. А.Полетаев // Радиотехника. 2008. № 154. С. 61 – 66. **37. Слипченко Н.И.** Волново-диэлектрические резонаторы сложной структуры. Аналитический расчет / Н.И. Слипченко // Радиоэлектроника и информатика. 2004. № 3. С. 9-13. **38. Слипченко Н.И.** Расчет цилиндрического резонатора с диэлектрической вставкой сложной структуры / Н.И. Слипченко // Радиоэлектроника и информатика. 2004. № 4. С. 18-20. **39. Panchenko A.Yu.** Modeling a Small Aperture Resonator Type Microwave Meter of Substance Parameters / A.Yu. Panchenko // Telecommunications and Radio Engineering. Electrodynamics. Begell Hous, Inc., New York, NY, (USA).

1998. Vol.52, N8.P. 118-121. **40. Гордиенко Ю.Е.** Теоретический анализ резонаторного СВЧ измерительного преобразователя тороидального типа / Ю.Е. Гордиенко, А.Ю. Панченко, А.А. Рябухин // Радиотехника. 2000. Вып. 113. С. 174-179. **41. Бондаренко И.Н.** Формирование сигналов сканирования в микроволновой микроскопии с резонаторным микрозондом. / И.Н.Бондаренко, Ю.Е. Гордиенко, С.Ю. Ларкин // Радиотехника. 2009. № 158. С. 59 – 67.

Поступила в редколлегию 12.10.2014

Рецензент: д-р физ.-мат. наук, проф. Бондаренко И.Н.

Бородкина Анна Николаевна, аспирантка кафедры микроэлектронных приборов и устройств ХНУРЭ. Научные интересы: биофизика, радиофизика, СВЧ методы измерений, неразрушающий контроль. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел.: (057) 7021-362.

Слипченко Николай Иванович, д-р физ.-мат. наук, проф., проректор по научной работе ХНУРЭ. Научные интересы: микроволновая микроскопия, микро- и оптоэлектроника, СВЧ-гигрометрия, приборостроение. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел.: (057) 7021-013.