

## ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ РАДИОЭЛЕКТРОННЫХ КОМПОНЕНТОВ

**П.Н. Лускинович**, ген. дир. ЗАО «Техносистема НТ», *technosystem-nt@mail.ru*

**А.А. Андреев**, врач-офтальмолог, Международный центр охраны здоровья И. Медведева, канд. мед. наук, *neomed@mail*

**Т.В. Вышенская**, межвузовская лаборатория «Когерентная фазовая микроскопия» МИРЭА, канд. мед.-биол. наук

**А.А. Кретушев**, межвузовская лаборатория «Когерентная фазовая микроскопия» МИРЭА, канд. техн. наук, *kretushev@mirea.ru*

**В.М. Гукасов**, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, *gvad@extech.ru*

*В статье описываются результаты, достигнутые при разработке высокочувствительных медицинских комплексов на основе приемников инфразвуковых колебаний пульсовых волн в сосудах, а также колебаний биологических объектов (клеток). Отмечаются возможности обработки трудноформализуемых медицинских задач нейрокомпьютерами. Предложено использование групповых и локальных зондовых технологий для создания перспективных радиоэлектронных элементов.*

**Ключевые слова:** медицинские диагностические системы, инфранизкочастотный диапазон, колебания с нанометровыми амплитудами, перспективные радиоэлектронные компоненты.

## HIGHLY SENSITIVE MEDICAL DIAGNOSTIC SYSTEMS BASED ON THE PROMISING ELECTRONIC COMPONENTS

**P.N. Luskinovich**, General Director, CJSC «Technosystem NT», *technosystem-nt@mail.ru*

**A.A. Andreev**, Ophthalmologist, International Health Centre of Igor Medvedev, Doctor of Medicine, *neomed@mail*

**T.V. Vishenskaya**, Interuniversity Laboratory of Coherent Phase Microscopy Moscow State University of Radio Engineering, Electronics and Automation MIREA, Doctor of Medicine and Biology

**A.A. Kretushev**, Interuniversity Laboratory of Coherent Phase Microscopy Moscow State Institute of Radio Engineering, Electronics and Automation MIREA, Doctor of Engineering, *kretushev@mirea.ru*

**V.M. Gukasov**, Chief Scientific Researcher, SRI FRCEC, Ph.D. of Biology, *gvad@extech.ru*

*The article describes the recent results achieved by the development of highly sensitive medical complexes based receivers infrasonic waves pulse wave in the blood vessels, as well as fluctuations of biological objects (cells). The article points out the medical problems of processing capabilities that are difficult to formalize by Neurocomputers. The article proposes the use of group and local probe techniques for creation of advanced electronic elements.*

**Keywords:** medical diagnostic systems, infra-low frequency range, fluctuations with nanometer amplitudes, promising electronic components.

### Введение

Рекордно высокая чувствительность органов человека к приему звуковых колебаний с амплитудой вплоть до размеров атома ( $\sim 0,1$  нанометра) и световых потоков видимого излучения — вплоть до одиночных фотонов, а также обработка получаемой информации ней-

ронной системой мозга, обучающейся на базе экспериментальных данных, тысячелетиями обеспечивали врачам возможности диагностики и мониторинга заболеваний. Однако до сих пор и в будущем различие сенсорных возможностей врачей влияет на объективность оценок.

В настоящее время технические приборы на основе перспективных радиоэлектронных компонентов стали превосходить по характеристикам биологические аналоги:

– Сенсоры акустических колебаний, многократно превышая человеческие возможности, расширили диапазон принимаемого излучения не только от инфра- ( $0,1$  Гц) и выше до ультра- и гиперзвуковых ( $10^6$ – $10^9$  Гц) колебаний, а также достигли чувствительности вплоть до сотых долей атома ( $0,001$  нанометра).

– Оптические сенсоры не только в миллиарды раз по сравнению с глазом повысили быстродействие, а также расширили, за пределами ранее доступного, диапазон принимаемого излучения, включив в него рентгеновский, ультрафиолетовый и инфракрасный. Кроме того они стали измерять фазу оптических колебаний – характеристику принципиально невозможную для глаза.

Пока, для проведения диагностики по массивам результатов измерений, затруднительно не только составить системы нелинейных интегро-дифференциальных уравнений с множеством неизвестных параметров, но даже на современных компьютерах традиционной архитектуры разработать программы их решения. Применение микро- и наноэлектронных нейрокомпьютеров, у которых объем массива параллельно обрабатываемой искусственными нейронами информации и быстродействие нейронов в тысячи раз превышает возможности биологических нейронов, открывает новые возможности успешного решения многих задач медицинской диагностики.

Опишем более подробно достигнутые результаты и возможности развития данных направлений.

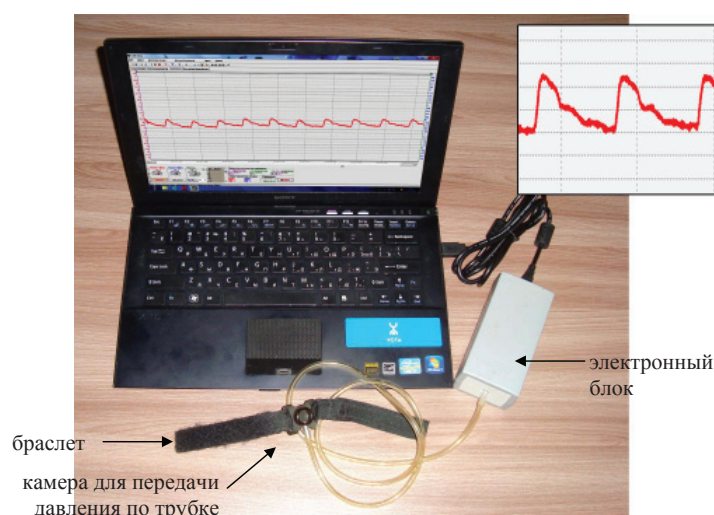
#### **Мобильные медицинские изделия для неинвазивной диагностики и лечения социально значимых заболеваний и их ключевые радиоэлектронные компоненты**

Неинвазивная диагностика и мониторинг динамики жизненно важных органов: сердца, сосудов, легких, мышц, позволяет определить текущее состояние органов, предупредить приближение к опасным пограничным состояниям, оптимизировать динамику лечения [1]. Вследствие неинвазивности они не оказывают на человека никакого воздействия, а только «подсматривают» за прохождением основных жизненно важных процессов – работой мышц сердца, прохождением пульсовых волн по сосудам, характеристикам дыхательных процессов и т.д. Эффективность пульсовой диагностики известна в Китае более 5 тыс. лет и на ее основе в Тибете диагностируют более 600 заболеваний. Однако применять ее могут лишь редкие врачи с высокой тактильной чувствительностью и долговременной памятью на последовательность микромеханических воздействий. Современная техника на основе высокочувствительных сенсоров и нейрокомпьютеров превзошла данные человеческие возможности.

Применение приборов неинвазивной диагностики открывает возможность их пожизненного использования «от рождения до тризны». В зависимости от возраста человека будут изменяться лишь размеры используемых им приборов. Носимые приборы изготавливаются в виде браслета надеваемого на руку (рис. 1). Пульсовые волны через эластичную трубку передаются из браслета в блок преобразования и усиления сигналов и после их оцифровывания – к компьютеру. В перспективе электронный блок усиления и оцифровки может быть меньших габаритов, подключаться к сотовому телефону, проводному, радио и оптическому каналам связи. Многофункциональность электронного блока позволяет также производить традиционные измерения типа ЭКГ.

Переносные и носимые приборы могут применяться во врачебной практике для измерения динамики пульсовых волн, дыхательных и перистальтических процессов. Для удобства пользования приборы могут также встраиваться в головку фонендоскопа. Дополнительная новизна приборов заключается в возможности измерений сигналов инфранизкочастотного (от  $0,1$  Гц)

и звукового диапазонов до (20 кГц) их многократного усиления и возможностей передачи по обычному звукопроводу фонендоскопа в ухо, а также введения для цифровой обработки в компьютер. Сигналы из компьютера могут быть обработаны различными программами и пересланы ведущим врачам, – фактически реализуя возможности телемедицины, что уменьшает вероятность врачебной ошибки и повышает эффективность лечения. Развитие данного направления будет происходить по пути дальнейшей миниатюризации, повышения чувствительности и увеличения количества параллельно работающих сенсорных каналов.



**Рис. 1. Фото браслета для измерения пульсовых волн с электронным блоком усиления и оцифровки**

Массовое производство и употребление практически каждым человеком данных приборов формирует новую нишу медицинских приборов профессионального и персонального пользования. Значимость данного направления заключается в ранней диагностике, в уменьшении вероятности врачебной ошибки и в многомиллиардной экономии за счет сокращения медицинских расходов и рабочего времени врачей и в улучшении здоровья населения.

#### **Неинвазивная диагностика динамики клеток когерентно фазовыми микроскопами**

Динамика органов человека определяется динамикой процессов в его клетках. Однако пока основной объем современных знаний о клетках и биологических объектах накоплен в основном в виде их статических изображений. Оценка метаболизма живых микрообъектов – актуальная проблема биологии. Фундаментальное значение имеют прижизненные наблюдения за движением клеток и субклеточных структур, их реакциями на внешние воздействия. Важными практическими приложениями таких исследований являются, в частности, отбор биологически активных соединений и диагностика метаболических нарушений. Для решения этих задач требуются методы, позволяющие количественно анализировать физиологические процессы, в реальном времени на отдельных клетках без фиксации материала, без применения флуоресцентных красителей и иных инвазивных приемов, способных вносить экспериментальные погрешности. Неоднородность животных клеток и микроорганизмов стимулирует появление методов анализа физиологического состояния отдельных клеток и регистрации индивидуального ответа на изменение внешних условий

Разработанный нами метод когерентной фазовой микроскопии (КФМ) [2, 3] основан на представлении реального биологического объекта в виде эквивалентного пространственно

неоднородного распределения оптического показателя преломления. Поэтому в фазовых изображениях, полученных интерференционными методами и представляющих собой двумерные распределения разности хода (или фазовой толщины), контрастно выделяются оптически более плотные структуры. Следовательно, внутриклеточные структуры, отличающиеся макроскопическим показателем преломления, будут представлены в статических фазовых изображениях. Локальные изменения показателя преломления могут быть следствием метаболических процессов и наблюдаться в виде изменений фазовой толщины внутриклеточных структур. Метод когерентной фазовой микроскопии (КФМ) был использован для изучения метаболического состояния отдельных крупных органелл животных клеток (изолированные митохондрии), растительных клеток (хлоропласты бобов), цианобактерий и спор. В указанных объектах отмечено воспроизводимое снижение фазовой толщины при фармакологическом разобщении трансмембранного потенциала протонов или ингибировании транспорта электронов (деэнергизация). Эти исследования показали принципиальную возможность прижизненной оценки реакции биологических объектов на изменения гомеостаза.

КФМ позволяет регистрировать раннее изменение фазовой высоты ядрышек и отмечать динамику этого показателя в реальном масштабе времени при наблюдении за отдельной клеткой. Действительно, снижение фазовой высоты ядрышек выявляется в первые минуты после добавления актиномицина Д – минимального времени, необходимого для приготовления образца клеток и начала измерений. Снижение фазовой толщины отмечено уже в первые 3–5 мин. после внесения актиномицина Д; резкое падение отмечено в последующие 8–12 мин. Малая фазовая толщина ядрышек сохранялась не менее 50 мин. Общая тенденция позволяет полагать, что снижение оптической плотности отдельных объектов – закономерная физическая характеристика реакции клетки на определенные (не любые) нарушения гомеостаза. Таким образом, КФМ не просто регистрирует оптические параметры внутриклеточных «черных ящиков», но позволяет исследовать ядрышки как совокупность неоднородных структур функциональных доменов, динамические изменения которых и составляют реакцию на нарушения метаболизма.

Морфофункциональные изменения ядрышек в ответ на ингибирование транскрипции выявляются при прижизненных измерениях оптических параметров клеток методом КФМ. Метод позволяет представить временную реакцию внутриклеточных структур в численных значениях. Достаточно быстрый анализ образцов дает возможность охарактеризовать популяции и отдельные клетки, что необходимо при анализе гетерогенного материала (несинхронизованные культуры, нативные опухоли). Практическим применением оптических подходов к прижизненным исследованиям биологических объектов может являться диагностика опухолей. Наши данные показывают, что КФМ – адекватный подход для отбора противоопухолевых препаратов, механизм действия которых связан с подавлением генной транскрипции.

Аппаратура для исследования динамики процессов внутри клеток должна характеризоваться:

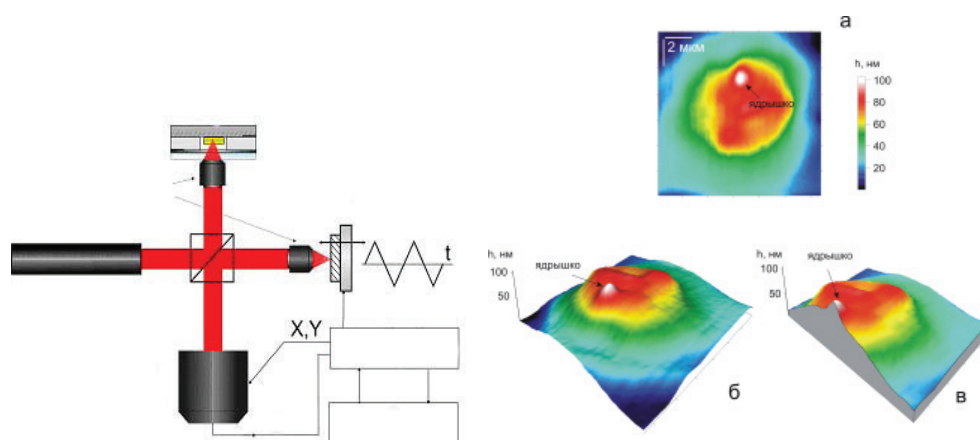
- более высокой пространственной разрешающей способностью, необходимой для регистрации не только нанообъектов, но и их еще более малых перемещений;
- возможностью сохранения тысячекратно больших, чем в традиционной медицинской практике, объемов информации;
- неинвазивностью при проведении измерений.

Новизна и высокая стоимость данной аппаратуры значительно сдерживает развитие перспективного направления биотехнологии и медицины.

В процессе функционирования живой клетки происходят разнообразные физико-химические процессы, приводящие к изменению геометрических размеров клеток и эквивалентной оптической плотности. По результатам измерения динамики изменения геометрических раз-

меров можно определить состояние клеток и их реакцию на различные внешние воздействия. Это позволяет повысить точность ранней диагностики источников заболеваний, оптимально подобрать лекарства, измеряя последствия их воздействия на клетки и т.д. Экспериментальные исследования на существующей исследовательской аппаратуре подтвердили правильность и перспективность применения данного направления, в том числе на онкозаболеваниях. Использование методов когерентно фазовой микроскопии обеспечивает измерение локальных перемещений не только поверхности мембраны, но и ядра клетки.

На рис. 2. показана блок-схема когерентно-фазового микроскопа и топология анализируемых клеток (МИРЭА).



**Рис. 2. Блок-схема когерентно-фазового микроскопа. Топология анализируемых клеток в нанометровом диапазоне**

Измерение динамики клеток в когерентно-фазовых микроскопах, в отличие от измерений разрушенных биологических объектов в вакууме электронного микроскопа, дает новую информацию о процессах функционирования клетки. Результаты измерений динамики клеток, производимые с нанометровой по вертикали пространственной разрешающей способностью, позволяют определить текущее состояние клеток и измерить их реакцию на химическое воздействие лекарственных препаратов. На основе полученной информации повышается вероятность правильного прогнозирования следующих состояний клеток, что особенно важно, например, при применении стволовых клеток. Исследование динамики клеток позволит более точно определить рецепторные поля клеток и найти наиболее эффективные методы воздействия на них.

Организация промышленного выпуска когерентно фазовых микроскопов и их применение позволит перейти на следующую ступень медицины – на основе исследования динамики клеток.

Современные системы управления построены в основном на цифровых компьютерах и специализированном программном обеспечении. Вследствие этого, при решении большинства задач распознавания и оптимального управления им требуются повышенные количества логических элементов, энергопотребление и сложность программного обеспечения. В то же время десятки лет разрабатывается другой тип систем, основанный на нейронных системах. Несмотря на их многократные преимущества, главным сдерживающим фактором их производства является отсутствие технологии 3-х мерного изготовления электронных схем. Поэтому современная микроэлектроника, даже на основе нанотехнологии, остается планарной. Выходом из данной ситуации является применение гибридных технологий, на основе

которых создавались первые электронные схемы. Главным недостатком применения гибридных технологий была низкая производительность, большие объемы ручного труда и соответственно повышенная стоимость. Однако развитие высокопроизводительных роботизированных сборочных устройств, в сотни раз превосходящих возможности ручной сборки открыло путь экономически эффективной 3-х мерной сборке интегральных схем. В результате стало возможным преодоление главного фактора, сдерживающего производство технически и экономически превосходящих систем нейронных управления.

Основными областями применения нейрокомпьютеров являются [4]:

1. Оптимальное быстродействующее управление следящими системами – от управления исполнительными устройствами на транспорте до наведения объектов на цель.

2. Оптимальное управление различными технологическими установками – от выращивания кристаллов, микро- и наноэлектронными процессами до перемещения инструмента при механообработке.

3. Распознавание изображений – от пропускных систем до диагностики по результатам обследования.

В данных областях применения нейрокомпьютерные системы, изготовленные даже на основе уже промышленно используемых массовых технологий, без применения нанотехнологических процессов, будут превосходить лучшие современные системы, изготовленные на основе перспективных нанотехнологий. Возможно также сочетание традиционных цифровых систем управления с нейрокомпьютерными.

Экономические и технические преимущества нейронных систем обеспечивают объем потребления более 1 млн систем в год, что при прибыли с каждой системы в 1 тыс. руб. обеспечит суммарную прибыль более 1 млрд руб./год.

Разнообразные ключевые радиоэлектронные компоненты для электронной техники можно создавать на базе сочетания микроэлектронных групповых и зондовых технологий. Принцип работы зондовых технологий [5] на примере локального осаждения различных материалов из капилляров зондов-инжекторов приведен на рис. 3.

На основе существующих и разрабатываемых технологий возможно создание нового поколения ключевых радиоэлектронных компонентов для медицинской техники для выполнения программы ЭКБ «Медицинские изделия».

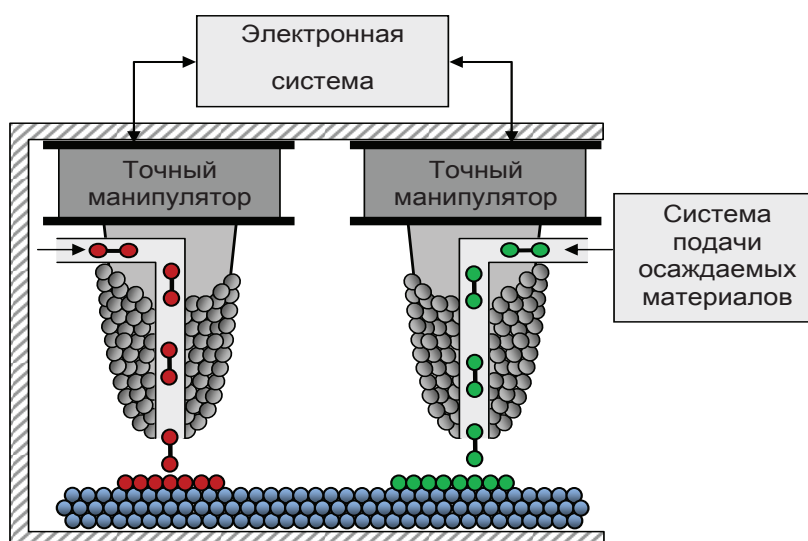


Рис. 3. Осаждение различных материалов капиллярных зондов-инжекторов

Медицинские изделия различного функционального назначения содержат ключевые радиоэлектронные элементы:

- сенсоры;
- исполнительные элементы;
- управляющие системы и запоминающие устройства;
- устройства энергообеспечения.

Для адаптации к потребностям практики производство радиоэлектронных компонентов медицинских изделий эффективнее осуществлять на локальных производствах с замкнутым технологическим циклом в одной технологической установке. При необходимости увеличения объемов выпускаемых изделий и их номенклатуры целесообразно увеличение количества данных производств.

### **Основные типы ключевых радиоэлектронных компонентов**

Высокочувствительные сенсоры:

1. *Электрических сигналов* для:
  - для ЭКГ,
  - радиосигналов для измерения температуры внутри тела,
  - реографии,
  - измерения активности коры головного мозга,
  - приемников терагерцового диапазона для дистанционного анализа химического состава биологических объектов и химических веществ (от лекарств до высокоэнергетических),
  - датчиков туннельных микроскопов с разрешающей способностью вплоть до атомарной.

2. *Акустических сигналов* для:

- УЗИ;
- флебографии;
- пульсовых волн;
- динамики функционирования отдельных клеток.

3. *Тепловых полей и сигналов* для:

- термографии;
- лечения динамическими тепло-холодовыми потоками.

4. *Атомных сил* для:

- атомно- силовых микроскопов при исследования поверхности с нанометровой пространственной разрешающей способностью;
- молекулярных весов с чувствительностью вплоть до отдельных молекул.

5. *Оптических сигналов* для:

- усиления световых потоков передаваемых органам зрения;
- цветовой диагностики и идентификации личности;
- оптической томографии;
- органов зрения микророботов;
- датчиков положения оптических ближнепольных микроскопов с разрешающей способностью нанометрового диапазона.

Исполнительные элементы:

- для дополнения или замены мышц;
- манипуляторов типа рука да Винчи для проведения хирургических операций, в том числе дистанционных;
- приводов микророботов на основе микроэлектромагнитных систем (МЭМС);
- приводов экзоскелетов;
- аппаратов искусственного дыхания и сердечной деятельности.

Управляющие системы и запоминающие устройства:

- диагностических устройств;

- архивов, баз данных;
- персональных медицинских карт;
- систем управления при проведении телемедицинских операций;
- внутренних и внешних систем навигации и управления микророботами.

Устройства энергообеспечения:

- на электрохимических ячейках;
- на радиоизотопных ячейках;
- на термоэлектрических преобразователях;
- на пьезо- и электромагнитных преобразователях;
- дистанционной электромагнитной и оптической передачи энергии.

Проведение разработок и массовое производство данных электронных компонентов производится на базе традиционных микроэлектронных технологий. Рекомендуется для сокращения сроков разработок применять перспективные технологии 3-х мерной печати ключевых радиоэлектронных компонентов.

### **Заключение**

Техническое совершенство по ряду направлений разработанных компонентов для медицинской техники позволяет преодолеть многие из ранее нерешаемых задач. Организация массового производства и применения перспективных медицинских систем на их основе обеспечит высокую динамику развития медицины.

### **Список литературы**

1. Н.Р. Палеев, И.М. Каевицер Атлас гемодинамических исследований в клинике внутренних болезней, Москва. Медицина, 1975 г. Часть 1 – Физиологические и технические основы исследований. Часть 2 – Клиническое применение исследований.
2. В.П. Тычинский, Динамическая фазовая микроскопия: возможен ли «диалог» с клеткой? УФН, (2007), 535–552.
3. А.В. Кретушев, В.П. Тычинский, Сверхразрешение на сингулярных участках фазовых изображений. Квант. электрон (2002), 66–70.
4. А.И. Галушкин Нейрокомпьютеры. Нейрокомпьютеры и их применение. Нейрокомпьютеры в биометрических системах. Книга (2007) ISBN: 978-5-88070-122-3.
5. П.Н. Лускинович, Зондовые нанотехнологические установки. «Нанонаука и нанотехнологии» Издательство Юнеско, 2011, 745–759.

### **References**

1. Paleyev N.R., Kaevitser I.M. (1975) *Atlas gemodinamicheskikh issledovaniy v klinike vnutrennikh bolezney. Chast' 1 – Fiziologicheskie i tekhnicheskie osnovy issledovaniy. Chast' 2 – Klinicheskoe primeneniye issledovaniy* [Atlas of hemodynamic studies in internal medicine. Part 1 – The physiological and technological bases of research. Part 2 – Clinical application research]. «*Meditsina*» [«Medicine»]. Moscow.
2. Tychinskiy V.P. (2007) *Dinamicheskaya fazovaya mikroskopiya: vozmozen li «dialog» s kletkoy?* [Dynamic phase microscopy: is it a «dialogue» with the cell?]. *UFN* [UFN], pp. 535–552.
3. Kretushev A.V., Tychinskiy V.P. (2002) *Sverkhrazresheniye na singulyarnykh uchastkakh fazovykh izobrazheniy*. [Superresolution on singular parts of phase images]. *Kvant. elektron* [Quant. electron], pp. 66–70.
4. Galushkin A.I. (2007) *Neyrokomp'yutery. Neyrokomp'yutery i ikh primeneniye. Neyrokomp'yutery v biometricheskikh sistemakh. Kniga* [Neurocomputers. Neurocomputers and their application. Neurocomputers in biometric systems. Book]. ISBN: 978-5-88070-122-3.
5. Luskinovich P.N. (2011) *Zondovye nanotekhnologicheskije ustanovki. «Nanonauka i nanotekhnologii»* [Nanotechnology probe installation. «Nanoscience and Nanotechnology»]. *Izdatel'stvo Yunesco* [UNESCO Publishing], pp. 745–759.