

## ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ РАЗРАБОТКИ БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МИЛЛИМЕТРОВОЙ ТЕРАПИИ

Пятакович Ф.А., Якунченко Т.И., Макконен К.Ф., Мевша О.В.

*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: piatakovich@gmail.com*

Настоящее исследование демонстрирует эффективное использование комплексного подхода в эстафетном способе решения задач проекта по разработке биоуправляемой системы миллиметровой терапии. Этот подход был разработан и использован задолго до появления в 2009 году официального термина «трансляционная медицинская наука». Решение поставленных задач проекта в рамках созданного кластера осуществляла трансляционная команда исследователей биофизиков, инженеров, конструкторов, врачей. На основе фундаментальных исследований в области хронобиологии и хрономедицины сначала был разработан биоуправляемый аппарат «Синхромодуль», в который был интегрирован модуль биоуправления скважностью КВЧ-сигналов. Такой аппарат был запатентован в качестве «Синропульсара-ММ» для КВЧ терапии. Проведенные клинические исследования показали его эффективность в нормализации клинического, реологического и антиоксидантного статуса больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: трансляционные исследования, хронобиология, хрономедицина, биоуправление, «Синхромодуль», «Синропульсар-ММ», миллиметровые волны, КВЧ-терапия.

## TRANSLATIONAL RESEARCH DURING OF CREATION THE BIOTECHNICAL SYSTEM MILLIMETER THERAPY

Pyatakovich F.A., Yakunchenko T.I., Makkonen K.F., Mevsha O.V.

*Belgorod National Research University, Belgorod, e-mail: piatakovich@gmail.com*

The present study demonstrates the effective use of the integrated approach in the form of translational method for solving the tasks of the project to develop biocontrolled system of millimeter therapy. This approach was developed and used long before in 2009 the official term "translational medical science." The solution of the tasks of the project in frames of created cluster carried out translational research team: researchers biophysicist, engineers, designers, doctors. On the basis of fundamental research in the field of chronobiology and chronomedicine it was first of all developed biocontrolled apparatus "Sinchromodul", into which has been integrated the module of biocontrol by porosity EHF signals. Such a device was patented as "Sinchropulsar-MM" for the EHF therapy. The clinical studies have demonstrated its effectiveness in the normalization of clinical, rheological and antioxidant status in patients with essential hypertension.

Keywords: translational research, chronobiology, chronomedicine, biocontrol, «Sinchromodule», «Sinchropulsar-MM», millimeter waves, EHF-therapy.

Низкоинтенсивные электромагнитные излучения крайне высокой частоты (КВЧ) в течение последних двадцати лет были успешно использованы при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердца, эндокринных больных. Популярность использования КВЧ-терапии при лечении широкого спектра заболеваний, в том числе рака, связано с их высокой эффективностью, практическим отсутствием осложнений, возможностью комбинации с любым стандартным лечением [1, 3].

В литературе рассмотрены и системы КВЧ-терапии в режиме биоуправления, реализованные на генераторе Г4-142 и прямо воплощающие принципы персонализированной терапии [7, 8].

Однако в аппаратах на диодах Ганна или на лавинопролетных диодах [2, 4],

работающих на детерминированных частотах, осуществить классическую модуляцию невозможно.

Цель исследования включала: разработку универсальных методологических приемов биоуправления, направленных на индивидуализацию и усиление эффективности лечения и связанных с созданием специализированных устройств миллиметровой терапии, работающих на лавинопролетных диодах.

В задачи исследования входили:

1. Разработка моделей и алгоритмов управления для биотехнической системы миллиметровой терапии с использованием в качестве КВЧ-генератора лавинопролетного диода, включающего:

1.1. Блок регистрации параметров биологической обратной связи.

1.2. Модуль биоуправления, использующий параметры биологической обратной связи.

1.3. Модуль биологического таймера, обеспечивающий цикличность процедуры в конкретных биоритмах пациента, а не в единицах физического времени.

2. Клиническая оценка эффективности разработанной биотехнической системы КВЧ-терапии у больных гипертонической болезнью, включающая принципы индивидуализации КВЧ-терапии с учетом показателей типов гемодинамики.

В работе использованы методы системного анализа, детерминированного моделирования, математической статистики, методы системотехнического анализа и конструирования, методы регистрации и анализа электрофизиологической информации.

**Материал и методы исследования.** Среди всех медицинских информационных систем врачи чаще всего используют технологические информационные медицинские системы (ТИМС), связанные с реализацией лечебных мероприятий.

Генеральной стратегией решения поставленных задач явилась организация кластера трансляционной медицины [6], функционирующего на договорной основе. Реализация целевых функций в нем обеспечивается посредством идеологии crowdsourcing, как с привлечением финансовой составляющей проекта, так и с рекрутированием необходимых компетенций и нематериальных активов его подразделений для выполнения проекта. Обязательным условием является привлечение сотрудников, имеющих стратегические навыки мышления.

Инфраструктура кластера представлена на рис. 1 и включает 5 модулей:

1) креативный модуль генерации инновационных идей с декомпозицией целей и функций проекта;

2) модуль системного программирования;

3) производственный модуль для реализации биотехнических систем диагностики и

лечения;

- 4) модуль трансфера технологий;
- 5) модуль клинических исследований.



*Рис.1. Структура кластера трансляционной медицины для реализации проекта*

Функционально каждый модуль относился к тем или иным подразделениям высших учебных заведений Белгорода, Ростова-на-Дону, Курска, а также предприятий города Курска:

1. Кафедра пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий Белгородского государственного национального исследовательского университета.

2. Лаборатория биофизики и хронобиологии НИИ физики Южного федерального университета.

3. Кафедра биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета гор. Курска.

4. ОКБ завода «Прибор» гор. Курска.

5. Фирма «Синхромед» гор. Курска.

Для преодоления трансляционных барьеров из сотрудников перечисленных кафедр и предприятий была создана междисциплинарная трансляционная команда, которая включала авторов проекта, специалистов по информационным технологиям (медики и системные программисты), исследователей биофизиков, инженеров (электроников и конструкторов), а также врачей-клиницистов для оценки клинической эффективности биотехнических систем диагностики и лечения.

Работа выполнена в соответствии с планами проблемной комиссии по «хронобиологии и хрономедицине» РАМН. На основе фундаментальных исследований, предварительно выполненных в лаборатории биофизики и хронобиологии НИИ физики Южного Федерального университета под руководством д.б.н. С.Л. Загускина [5], нами совместно с ним в 1995 году была разработана структура, модели и алгоритмы биоуправления для технической реализации. Затем совместно с кафедрой биомедицинской инженерии и фирмой «Синхромед» был изготовлен макетный образец аппарата

«Синхромодуль». В ОКБ завода «Прибор» гор. Курска были проведены сертифицированные испытания макетного образца на электробезопасность. Данная биотехническая система включала датчик пульса и дыхания, модуль биологического таймера и была предназначена для интерфейса с любой физиотерапевтической аппаратурой, обеспечивающая перевод ее в режим биоуправления. [9].

На базе данного устройства была разработана биотехническая система миллиметровой терапии на ЛПД с частотой излучения 41,2 ГГц, представленная на рис. 2.

Задача биоуправления в системе решается так, что воздействие электромагнитными излучениями миллиметрового диапазона волн осуществляют при помощи одного излучателя в виде лавинопролетного диода с терапевтической длиной волны 7,1 мм (42,2 ГГц) с девиацией частоты в диапазоне 500 МГц:

1. Синхронно с ритмами пульса и дыхания в цикле с периодом 360 ударов пульса, в котором 300 ударов – режим работы и 60 ударов – пауза.

2. В биоуправляемом режиме с изменениями скважности сигнала воздействия, также в такт с ударами пульса и дыханием пациента: на вдохе самые длительные импульсы воздействия, а на выдохе – самые короткие [10].

Блок-схема биотехнической системы представлена на рис. 2.

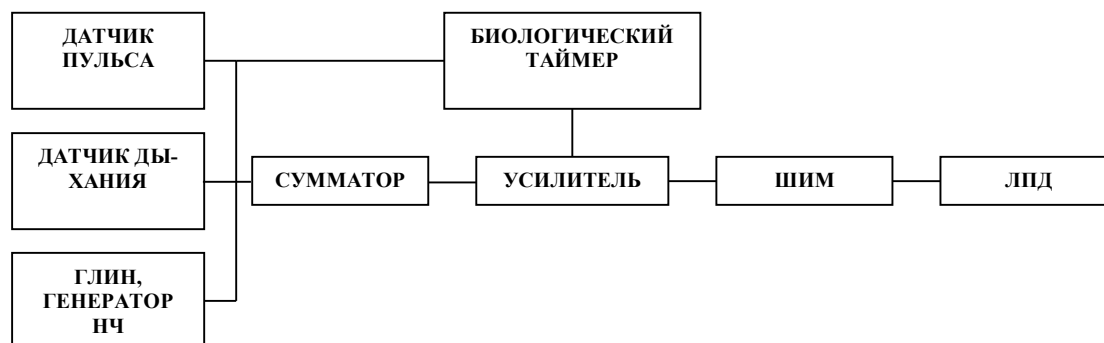


Рис.2. Структура биотехнической системы миллиметровой терапии

Датчик пульса включает преобразователь пульса, усилитель, преобразователь-компаратор. В датчик дыхания входит преобразователь дыхания и формирователь-повторитель. Для получения низкочастотного сигнала в диапазоне 7–13 Гц используется генератор линейно изменяющегося напряжения (ГЛИН) и генератор низкой частоты (Генератор НЧ) с делителем частоты. Сумматор – элемент суммирования трех сигналов. Модуль биологического таймера содержит счетчик пульса, дешифратор 300 ударов пульса и дешифратор 360 ударов пульса, а также задатчик циклов и индикатор циклов. Усилитель мощности обеспечивает усиление суммированного сигнала пульса, дыхания и плавающей частоты 7-13 Гц. Широтно-импульсный модулятор (ШИМ) обеспечивает управление

скважностью сигналов.

Структура функционирования широтно-импульсного модулятора представлена на рис.3.



Рис.3. Структура функционирования ШИМ

На рис. 3 «Синхромодуль» включает 6 блоков предыдущего рис. 2. Инвертор и транзистор обеспечивают включение и выключение генерации лавинно-пролетного диода. ЛПД функционирует в паре с генератором тока и генератором девиации частоты.

С синхромодуля суммированный сигнала пульса дыхания и частоты 7–13 Гц подается на вход ШИМ, где имеется пилообразный сигнал амплитудой 10 вольт и с периодом 10 миллисекунды (частота – 100 Гц).

Сигнал на выходе ШИМ имеет высокий уровень в том случае, если уровень входного сигнала превышает уровень пилообразного сигнала. В противном случае имеет место низкий уровень выходного сигнала. Таким образом, на выходе ШИМ формируются импульсы, следующие с частотой пилообразного напряжения и имеющие длительность, прямопропорциональную амплитуде входного сигнала.

Низкий уровень сигнала на выходе ШИМ инвертируется инвертором и открывает транзистор, который, в свою очередь, отбирает ток генератора, питающего лавино-пролетный диод. В результате чего генерация КВЧ прекращается.

При высоком уровне сигнала на выходе ШИМ транзистор оказывается закрытым и лавинопролетный диод излучает КВЧ-сигналы.

Биологическая обратная связь включает дыхательную и сердечно-сосудистую систему, датчик дыхания и пульса, сумматор, широтно-импульсный модулятор (ШИМ), волновод с излучателем антенной.

Биоуправление изменением воздействия ЭМИ заключается в циклических колебаниях постоянного напряжения ( $U = IR$ ) в диапазоне 0,5–15,0 вольт в блоке ШИМ, создаваемых суммарным сигналом пульса и дыхания. Эти низкочастотные циклические колебания пульса и дыхания обуславливают модуляцию крайне высокочастотных ЭМИ  $\nu = \omega_0 / 2\pi$  с изменением скважности  $Q = T/t_i$ , где  $t_i = f(a_p, a_r, v_p, v_r)$  несущей терапевтической частоты синхронно в такт с ударами пульса и дыхания: в момент систолы и на вдохе длительность импульсов наибольшая, а в момент диастолы и выдоха – наименьшая.

## **Клиническая оценка эффективности биоуправляемой системы КВЧ-терапии, работающей на лавинопролетных диодах**

В группу наблюдения были включены 98 больных гипертонической болезнью II стадии, которым была назначена стандартная медикаментозная терапия. Из них 45 пациентов были лечены дополнительно при помощи ММ-терапии в неуправляемом режиме и 53 больных – в режиме биоуправления. Возраст больных колебался в пределах от 40 до 65 лет. Больных с осложненным течением (сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, а также больных с нарушениями ритма) в группу наблюдения не включали.

Сравнение эффективности различных режимов ММ-терапии осуществлялось на фоне, принятой в 90-е годы стандартной фармакотерапии: верапамил 80 мг 3 раза в день и гипотиазид 50 мг 1 раз в день.

О достижении полного эффекта судили по снижению цифр артериального давления ниже 140/90 mm Hg. Частичный терапевтический эффект считался достигнутым у больных со снижением артериального давления на более чем 10 % от исходного уровня.

Интегральная оценка включала динамику клинической картины, состояние глазного дна, электрокардиографическую картину, УЗИ сердца, показатели реологии крови (фибриноген, протромбиновый индекс), параметры антиоксидантного статуса (супероксиддисмутаза).

Способ лечения осуществляли следующим образом: больного усаживали на стул, фиксировали датчик дыхания на грудной клетке, а датчик пульса устанавливали на ногтевой фаланге любого пальца, задавали количество циклов ММ-воздействия, устанавливали излучающую головку на область грудины слева в области 4-го межреберья.

Курс миллиметровой терапии состоял из 15 ежедневных процедур с длительностью воздействия 60 минут.

Во время курсовой ММ-терапии отмечалась существенная редукция симптомов, входящих в синдром дисциркуляторной энцефалопатии: головная боль, головокружение, шум в голове, неустойчивость равновесия и снижение работоспособности.

Было отмечено, что частота уменьшения и исчезновения синдрома дисциркуляторной энцефалопатии в группе больных, леченных по биоуправляемому способу, достоверно выше.

После проведенных курсов неуправляемой ММ-терапии отмечено существенное изменение динамики артериального давления: снижение и максимального, и минимального с перемещением диапазона наиболее часто встречающихся значений в зону 145/94 мм рт. ст. После курсовой биоуправляемой ММ-терапии достоверно чаще ( $P < 0,05$ ) встречается диапазон гипертонии 139/89.

Наибольший терапевтический эффект отмечался у лиц, имевших низкие или нормальные значения общего периферического сопротивления, то есть при гиперкинетическом и эукинетическом типах гемодинамики.

Из биохимических показателей, характеризующих реологические параметры крови, выраженная динамика отмечена лишь в уровне фибриногена, рассмотренных в таблице.

Сравнительный анализ уровня фибриногена в процессе ММ-терапии

Уровень Фибриногена ммоль/л	Исход  P <sub>1</sub> %	Режим ММ-терапии		Модуль разности		
		Не Биоуправ.  P <sub>2</sub> %	Биоуправ.  P <sub>3</sub> %	P <sub>1</sub> - P <sub>2</sub>	P <sub>1</sub> - P <sub>3</sub>	P <sub>2</sub> - P <sub>3</sub>
2,0- 4,0	2	17	23	15	21	6
4,1- 6,1	30	37	62	7	32	25
6,2- 8,1	54	48	15	6	39	33
8,2-10,1	14	8	00	6	14	8
Сумма $\Sigma   P_{i1} - P_{i2}  $ $D(x_i) = (\Sigma   P_{i1} - P_{i2}  ) * 0,5$				34 17%	106 53%	72 36%

После курсовой биоуправляемой ММ-терапии средний уровень фибриногена переместился в диапазон 4,1–6,1 ммоль/л. Достоверно, по сравнению с неуправляемым режимом, возросла доля больных в диапазоне нормальных значений, также достоверно снизилась доля больных в диапазоне 6,2–8,1 ммоль/л, а в диапазоне самого высокого уровня фибриногена пациентов вовсе не было.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о существенной динамике профиля фибриногена в ходе курсовой ММ-терапии, особенно в биоуправляемом режиме, что, несомненно, отражает коррекцию реологических характеристик крови.

При анализе показателей антиоксидантной защиты обращает на себя внимание существенная их динамика при использовании двух режимов миллиметровой терапии.

При использовании непараметрического критерия по методу углового преобразования Фишера гипотеза о достоверном характере различий уровня СОД при разных способах воздействия ММ-терапии составила 95 % ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, из представленных данных следует, что ММ-терапия обеспечивает нормализующий эффект на уровни активностей СОД у больных гипертонической болезнью, как при исходно повышенном, так и пониженном уровне этих ферментов, причем в процессе биоуправляемой ММ-терапии степень нормализации показателей антиоксидантной защитной системы более выражена.

## Выводы

1. Для трансфера разработанных фундаментальных хронобиологических знаний в сферу практического их использования была разработана структура специализированного кластера из 5 модулей. Функционально каждый модуль относился к тем или иным подразделениям высших учебных заведений Белгорода, Ростова-на-Дону, Курска, а также предприятий города Курска.

2. Для разработки биотехнической системы миллиметровой терапии на ЛПД-генераторе была создана междисциплинарная трансляционная команда, которая обеспечивала реализацию проекта.

3. По сформулированным медико-техническим требованиям для данного проекта был создан действующий аппаратный биоуправляемый образец «Синхромодуль» для интерфейса с генератором миллиметровых волн на основе лавинопролетного диода.

4. Для биоуправления интенсивностью воздействия был разработан специальный модуль, интегрированный в «Синхромодуль» и включавший широтно-импульсный модулятор (ШИМ), инвертор, транзистор, лавинопролетный диод, который функционирует в паре с генератором тока и генератором девиации частоты. Получен патент на изобретение «Синхропульсар – ММ» для КВЧ-терапии. На 25-м Международном Салоне изобретений в Женеве 14 апреля 1997 г. изобретение «Синхропульсар – ММ» для КВЧ-терапии удостоено диплома и серебряной медали.

5. После проведения исследований на электробезопасность устройства были выполнены клинические исследования оценки эффективности биоуправляемой миллиметровой терапии у 98 больных гипертонической болезнью II стадии в возрасте от 40 до 65 лет: Из них 45 пациентов были лечены при помощи ММ-терапии в неуправляемом режиме и 53 больных – в режиме биоуправления. Результаты исследований по использованию системы миллиметровой терапии в биоуправляемом режиме свидетельствуют о положительных и достоверных изменениях общеклинического состояния больных, а также их реологического и антиоксидантного статуса.

### **Список литературы**

1. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н., Яременко Ю.Г. Аппаратура для КВЧ-терапии // Электронные устройства СВЧ (под ред. проф. И.В.Лебедева): колл. монография: в 2 т. – М.: Изд-во «Радиотехника», 2008. – Т. 2. – С. 606–626.
2. Воторопин С.Д. Диод Ганна, патент РФ № 2064718 МПК H01L 47 / 02. / С.Д. Воторопин, В.И. Юрченко, А.М. Кожемякин // Публ. Б.И. № 21, от 27 июля 1996 г.
3. Голант М.Б. Использование КВЧ–радиофизики и КВЧ–техники в информационной



- медицине как путь совершенствования диагностики и лечения (подход к проблеме) / М.Б. Голант // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – Москва, 1993. – № 2. – С. 71–75.
4. Дедик Ю.В. Приборы для КВЧ–терапии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – Москва, 1992. – № 1. – С. 65–68.
  5. Комаров Ф.И. Хронобиологическое направление в медицине: биоуправляемая хронофизиотерапия / Ф.И. Комаров, С.Л. Загускин, С.И. Рапопорт // Терапевт. арх. – 1994. – № 8. – С. 3–6.
  6. Пономаренко Г.Н. Концепция трансляционной медицины в физиотерапии и реабилитации // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 3. – С. 1–12.
  7. Пятакович Ф.А., Якунченко Т.И. Клиническая оценка эффективности биоуправляемой системы ММ-терапии, работающей на лампе обратной волны // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1997. – № 9–10. – С.39–45.
  8. Пятакович Ф.А., Якунченко Т.И., Загускин С.Л. Патент № 2212879 от 27 сентября 2003 г. на изобретение Способ лечения осложненной язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки при помощи биоуправляемой миллиметровой терапии. Приоритет от 25.01.2002 г.
  9. Пятакович Ф.А., Загускин С.Л. Интерфейс – «Синхромодуль» для хронофизиотерапии. Авторское свидетельство на полезную модель N 3552 от 16.02.1997 г. Приоритет от 28 марта 1995 г.
  10. Пятакович Ф.А., Якунченко Т.И. Патент № 2124909 от 20 января 1999 г. на изобретение «Синхропульсар – ММ» для КВЧ-терапии. Приоритет от 6 мая 1996 г.