

УДК 543.635

Профессор Т.А. Кучменко, ассистент А.А. Шуба,

(Воронеж. гос. ун-т инж. технол.) кафедра физической и аналитической химии, тел. (473) 255-07-62

соискатель Т.Ю. Ковалева

(ИДПО Воронеж. гос. мед. Академия им. Н.Н. Бурденко) кафедра акушерства и гинекологии, тел. (473) 259-89-91

Применение мультисенсорной системы для оценки состояния проб крови по составу равновесной газовой фазы

Обсуждается возможность оценки состояния проб крови пациентов с диагностическими характеристиками «эндометриоз», «миома», «рак тела матки» по сигналам мультисенсорной системы. Установлено, что по особенностям геометрии, площади «визуального отпечатка» и параметрам эффективности сорбции $A_{ij}^{\max}$ возможно надежное ранжирование проб на группы в соответствии с их диагностической характеристикой.

In the article discussed the possibility of blood sample's assessment with the following diagnostic characteristics: "endometriosis", "fibroids", "uterine body cancer" by the signals of multisensor system. It has been found that blood samples can be reliably ranking into groups according to their diagnostic characteristics using the geometry, square of "visual prints" and the sorption effectiveness parameters $A_{ij}^{\max}$.

Ключевые слова: матрица пьезосенсоров, газы-маркеры, селективное детектирование, биопробы, диагностика, гинекологические заболевания.

В настоящее время при диагностике гинекологических патологий все чаще возникает необходимость быстрого получения первичной информации о состоянии пробы. Миома матки является одной из самых распространенных доброкачественных опухолей в структуре гинекологической заболеваемости. На ее долю приходится от 10 до 27 % отклонений [1]. Несмотря на большое количество исследований и определенные успехи консервативной терапии, основным методом ее лечения (80 % случаев) является хирургический.

Основными методами диагностики миомы являются ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием (УЗИ с ЦДК), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), гистероскопия, лапароскопия [2].

УЗИ с ЦДК наиболее информативный метод, позволяющий оценить размеры, месторасположение узлов, визуализировать кровотоки в них, но дорогостоящий и низко специфичный для дифференциальной диагностики. Проведение компьютерной томографии и МРТ

дорого и имеет противопоказания [3]. Ограничено применение для диагностики инвазивных методов – гистероскопии и лапароскопии, т. к. возможны послеоперационные осложнения.

Поэтому актуальной задачей является разработка новых способов диагностики лейомиом, для которых характерны простота аппаратного оформления, высокая чувствительность детектирования диагностических признаков заболевания, экспрессность. В современной диагностике для решения широкого круга задач все чаще привлекают аналитические системы с «искусственным интеллектом» на основе химических и биосенсоров, в том числе на основе пьезокварцевых резонаторов. Возможность исследования небольших объемов и масс биопроб без многостадийной пробоподготовки также является одним из преимуществ применения мультисенсорных систем. Регулирование селективности определения за счет нанесения различных видов модификаторов на электроды пьезорезонаторов позволяет настраивать массив пьезосенсоров на обнаружение и полуколичественную оценку состава равновесной газовой фазы над пробой.

© Кучменко Т.А., Шуба А.А., Ковалева Т.Ю., 2013

Цель исследования – установление корреляции сигналов мультисенсорной системы на основе пьезорезонаторов с селективными покрытиями с состоянием проб крови с различными диагностическими характеристиками гинекологических заболеваний.

В качестве измерительных элементов для создания массива пьезосенсоров выбраны пьезокварцевые резонаторы с частотой колебания $10,0 \pm 0,5$ МГц (ОАО «Пьезо», Москва). В качестве покрытий пьезосенсоров выбраны пленки с универсальными сорбционными свойствами: полиэтиленгликоль 2000 (ПЭГ – 2000 – сенсор 1), родамин 6Ж (Р6Ж – сенсор 2), углеродные нанотрубки (УНТ – сенсор 7), тритон X – 100 (ТХ – 100 – сенсор 3); проявляющие селективность к органическим кислотам – дициклогексан-18-краун-6 (ДЦГ – 18 – К – 6 – сенсор 4), Tween 40 (ТW – сенсор 5); проявляющие селективность к аминам – полидиэтиленгликоль сукцинат (ПДЭГС – сенсор 6), бромкрезоловый синий (БКС – сенсор 8). Модификацию электродов пьезорезонаторов пленкой сорбента осуществляли по описанной ранее методике [4].

В качестве объектов исследования были выбраны:

- первичные, вторичные и третичные амины с алкильными и арильными радикалами; уксусная и масляная кислоты; препараты классификации «ч.д.а.», «х.ч.» - индивидуальные тест-вещества, предположительно содержащиеся в крови при деструктивных процессах (газы-маркеры);

- пробы цельной крови пациенток в возрасте от 25 до 75 лет с различными гинекологическими патологиями (миома матки, рак тела матки и эндометриоз), забор которой проводился накануне оперативного вмешательства.

Предварительное разделение биопроб на группы с различными диагностическими критериями проводилось по результатам стандартных методов диагностики (УЗИ с доплерографией, гистероскопия, общий и биохимический анализ крови). Биоматериал и результаты клинических анализов были предоставлены НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД». Все биопробы по результатам стандартных методов анализа разделены на 3 группы с метками: «миома» (13 проб), «рак тела матки» (8 проб), «эндометриоз» (12 проб). Специалисты клиники осуществляли отбор проб крови объемом 2 см^3 , помещали в стерильные пробирки объемом 5 см^3 со стабилизирующими гранулами и при-

тертыми полистирольными крышками. Пробирки выдерживали при температуре $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 25 – 30 мин.

Исследовали состав равновесной газовой фазы (РГФ) над биопробами и индивидуальными тест-веществами объемом 2 см^3 при $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ в статическом режиме на анализаторе газов «MAG-8» (ООО «СенТех», Воронеж). В программном обеспечении «MAG-Soft» фиксировали выходные сигналы пьезосенсоров, отклики системы при сорбции летучих веществ во времени с шагом в 1с в виде хроночастотограмм, аналитические сигналы пьезосенсоров ($\Delta F_{\max,i}$, Гц) и площадь «визуальных отпечатков» ($S_{\text{в.о.}}$, Гц·с) [6].

Для получения дополнительной диагностической информации о пробах и оценки качественного состава РГФ над ними проводили расчет параметров эффективности сорбции

$A_{ij}^{\max}$ по формуле:

$$A_{ij}^{\max} = \Delta F_{\max,i} / \Delta F_{\max,j}, \quad (1)$$

где i, j – маркировка пьезосенсоров в массиве [6].

Выходными многомерными данными мультисенсорной системы при изучении сорбции летучих веществ на модификаторах ПКР являются изменения частоты колебаний пьезосенсоров во времени (хроночастотограммы). При этом не все точки на выходных кривых информативны и используются для получения аналитической информации. Визуализация выходного сигнала в самом простом варианте обработки массива данных осуществляется путем построения «визуальных отпечатков» по максимальным сигналам всех пьезосенсоров в матрице («визуальные отпечатки» максимальных сигналов), что предусмотрено в программном обеспечении анализатора «MAG-8». Геометрические особенности формы «визуальных отпечатков» и величина их площадей определяют качественным и количественным (концентрация отдельных соединений или соотношение концентраций различных по природе соединений) составом РГФ над анализируемыми биопробами.

По результатам исследования получены типичные (статистически надежные) «визуальные отпечатки» максимальных сигналов пьезосенсоров для биопроб различных групп пациенток с разной диагностической характеристикой: «миома», «эндометриоз», «рак тела матки» (рис. 1).

Несмотря на некоторые различия «визуальных отпечатков» максимальных

сигналов пьезосенсоров для проб внутри групп ранжирования, статистически надежная средняя выборка характеризуется определенной формой и особенностями геометрии, позволяющими дифференцировать пробы по составу РГФ над ними по группам.

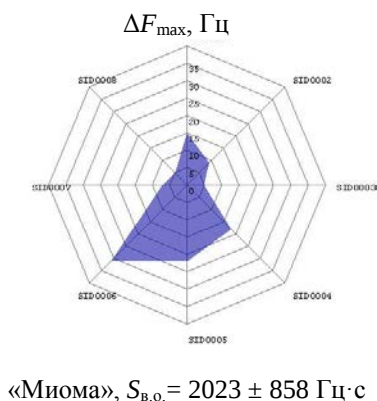
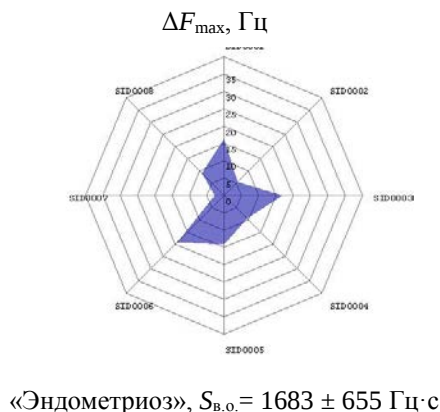


Рис. 1. Типичные «визуальные отпечатки» максимальных сигналов пьезосенсоров в матрице при сорбции компонентов РГФ над кровью и их средние площади ($S_{B.O.}$, Гц·с) для различных групп.

Установлено, что для проб из группы с меткой «эндометриоз» максимальный аналитический сигнал характерен для пьезосенсора с пленкой ПДЭГС и меньше равновеликие в пределах погрешности измерения значения

аналитических сигналов пьезосенсоров с пленками ПЭГ - 2000, ТХ - 100 и ТW, что свидетельствует о наличии алифатических аминов, кислот и других классов легколетучих органических соединений (альдегиды, спирты) в РГФ над пробами крови.

Для проб с диагностической характеристикой «миома» максимальные сигналы характерны для пьезосенсоров с пленками ПДЭГС, ТW, ПЭГ - 2000 и ДЦГ - 18 - К - 6, что указывает на преобладание в РГФ над пробами алифатических кислот.

Для проб из группы «рак тела матки» отличительной особенностью является наибольшее значение сигнала пьезосенсора с пленкой ТW и уменьшение сигналов пьезосенсоров с пленками ПДЭГС, ПЭГ - 2000, ДЦГ - 18 - К - 6 и БКС, что указывает на наличие в РГФ над пробами крови различных классов летучих органических соединений с преобладанием алифатических кислот, аминов различного строения, в том числе ароматических – значительный сигнал пьезосенсора с пленкой БКС как следствие сильных деструктивных процессов, происходящих в организме [3].

Об общем содержании легколетучих веществ в РГФ над пробами можно судить по значению площади «визуальных отпечатков» максимальных сигналов пьезосенсоров ($S_{B.O.}$) (рисунк 1). Установлено, что происходит увеличение значения многомерного аналитического сигнала массива пьезосенсоров для РГФ над пробами в ряду «эндометриоз», «миома», «рак тела матки» для большинства проб из групп, что связано с увеличением содержания легколетучих соединений.

Однако в каждой группе присутствуют пробы с экстремальными (минимальными и максимальными) значениями суммарного аналитического сигнала пьезосенсоров ($S_{B.O.}$, Гц·с), следовательно, по этому параметру они были отнесены в группу с неверной диагностической характеристикой. Такие выбросы могут быть объяснены сильным влиянием матрицы биопробы, связанным, в том числе с изменением состава крови за счет приема медицинских препаратов, что приводит к изменению содержания летучих веществ в РГФ над ней.

Таким образом, дифференциация проб при исследовании состава РГФ над ними на группы с метками «эндометриоз», «миома», «рак тела матки» по особенностям геометрии и величинам площади «визуальных отпечатков» максимальных сигналов массива пьезосенсоров возможна, однако для увеличения надеж-

ности ранжирования по результатам единичного измерения необходимо применять дополнительные параметры микровзвешивания.

Для получения дополнительной диагностической информации о составе РГФ и гинекологическом состоянии применены параметры эффективности сорбции $A_{ij}^{\max}$ - соотношения сигналов отдельных пьезосенсоров (соответственно i -го и j -го) в массиве [6]. Для исследуемых групп проб с различными метками рассчитаны наиболее информативные параметры, которые представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Диапазон значений параметров эффективности сорбции ($A_{ij}^{\max}$) РГФ над пробами из различных диагностических групп.

Диагностическая оценка	$A_{53}^{\max}$	$A_{13}^{\max}$	$A_{65}^{\max}$	$A_{17}^{\max}$	$A_{34}^{\max}$
«Миома»	3,6 – 5,0	0,8 – 3,0	1,3 – 1,5	2,0 – 2,7	0,2 – 1,7
«Рак тела матки»	3,2 – 4,5	2,4 – 4,8	0,6 – 1,4	2,2 – 3,6	0,4 – 0,6
«Эндометриоз»	0,9 – 1,0	0,7 – 1,2	1,3 – 4,5	3,0 – 8,0	1,4 – 2,2
«Условно здоровые»	1,0 – 1,1	1,2 – 1,3	1,0 – 1,1	1,0 – 1,1	1,2 – 1,3

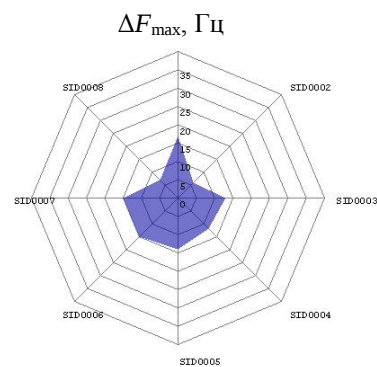
Установлено, что по параметру $A_{53}^{\max}$ с высокой надежностью, и менее надежно по параметрам $A_{17}^{\max}$, $A_{34}^{\max}$ могут быть выделены пробы из группы «эндометриоз». По параметру $A_{65}^{\max}$ надежно идентифицируются пробы из группы «рак тела матки», также по параметру $A_{13}^{\max}$ могут быть выделены пробы с прогрессирующими злокачественными процессами ($A_{ij}^{\max} > 3$).

Ранее показано, что некоторые из рассчитанных параметров являются идентификационными для газов-маркеров состояния (аммиак, триэтиламин, уксусная кислота) [6].

Совпадение значений идентификационных параметров с табличными в пределах погрешности свидетельствует о наличии данного газа-маркера в РГФ над биопробой с надежностью 99 %. Так, по параметрам $A_{13}^{\max}$, $A_{17}^{\max}$ в

РГФ над кровью из групп «миома» и «рак тела матки» обнаружены уксусная кислота и триэтиламин, соответственно. По параметру $A_{34}^{\max}$ идентифицируется аммиак в РГФ над некоторыми пробами из группы «миома» ($A_{34}^{\max} = 0,3$).

Для проверки надежности выделения проб в группы с диагностическими характеристиками «эндометриоз», «миома», «рак тела матки» по особенностям геометрии и величине площади «визуальных отпечатков» сигналов массива пьезосенсоров и параметрам эффективности сорбции $A_{ij}^{\max}$ были проанализированы РГФ над пробами крови пациенток без указанных патологий, обозначенные маркером «условно здоровые». Типичный «визуальный отпечаток» максимальных сигналов пьезосенсоров для этой группы представлен на рис. 2.



$$S_{\text{в.о.}} = 2172 \pm \text{Гц с}$$

Рис. 2. Типичный «визуальный отпечаток» максимальных сигналов матрицы пьезосенсоров в РГФ над кровью и его средняя площадь ($S_{\text{в.о.}}$, Гц с) для группы «условно здоровые».

Установлено, что геометрия «визуального отпечатка» максимальных сигналов матрицы пьезосенсоров для группы «условно здоровые» и других групп существенно отличаются.

Минимальные значения откликов характерны для пьезосенсоров с пленками БКС и Р6Ж, что указывает на отсутствие значительных количеств органических аминов и кислот в РГФ над пробами и наличие летучих веществ других классов органических соединений. С помощью идентификационных параметров $A_{ij}^{\max}$ в РГФ над пробами крови этой группы обнаружены уксусная кислота, триэтиламин и аммиак.

По значению площади «визуального отпечатка» максимальных сигналов пьезосенсоров РГФ проб из группы «условно здоровые»

соответствуют группам с метками «миома» и «рак тела матки», т. е. в РГФ над биопробами присутствует большое количество различных летучих органических соединений. Поэтому проводить скрининг-оценку состояния пробы («болен»/«здоров») только по этому аналитическому сигналу массива пьезосенсоров невозможно. С учетом рассчитанных параметров эффективности сорбции возможна надежная классификация проб с выделением группы «условно здоровые» по параметру $A_{17}^{\max}$ (табл.).

Таким образом, по доступной аналитической информации мультисенсорной системы и ее сочетаниям (форма, площадь «визуального отпечатка» и параметры эффективности сорбции) надежно могут быть выделены группы с диагностической характеристикой «эндометриоз», «миома», «рак тела матки», а также оценено состояние биопробы с однозначным диагностическим параметром «условно здоровые», что и составляет главную концепцию тест-методов анализа. Для получения максимальной диагностической информации необходимо учитывать кинетику сорбции веществ из РГФ над пробами крови и применять современные методы обработки многопараметрической информации.

ЛИТЕРАТУРА

1 Зайратьянц, О. В. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиом матки [Текст] / О. В. Зайратьянц, И. С. Сидорова, С. А. Левakov и др. // Архив патологии: двухмесячный научно-теоретический журнал. – 2005. – Т.67. – № 3. – С. 29.

2 Сидорова, И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) [Текст] / И.С. Сидорова. – М.: Медицинское информативное агентство, 2003.

3 Сидорова, И. С. Морфологическая диагностика простых и пролиферирующих лейомиом матки методом компьютерной пloidометрии [Текст] / И. С. Сидорова, В. Е. Гридасова, О. В. Зайратьянц и др. // Акушерство и гинекология. – 2004. – №2. – С.21.

4 Кучменко, Т. А. Особенности сорбции паров аминов на тонких пленках кислотно-основных индикаторов [Текст] / Т. А. Кучменко, А. А. Мишина // Журнал аналитической химии. – 2011. – Т. 66. – № 8. – С. 816.

5 Кучменко, Т. А. Инновационные решения в аналитическом контроле [Текст]: учеб пособие / Т. А. Кучменко. – Воронеж: ВГТА, ООО «СенТех», 2009. – 251 с.

6 Кучменко, Т. А. Пример решения идентификационных задач в методе пьезокварцевого микровзвешивания смесей некоторых органических соединений [Текст] / Т. А. Кучменко, А. А. Шуба, Н. В. Бельских // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16. – № 2. – С. 151.

REFERENCES

1 Zairatyants, O. V. Features morphogenesis and angiogenesis of uterine leiomyomas [Text] / O. V. Zairatyants, I. S. Sidorova, S. A. Levakov et al // Archives of pathology: bimestrial scientific theoretical journal. – 2005. – V.67. – № 3. – P. 29.

2 Sidorova, I. S. Myoma (modern problems of etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment) [Text] / I. S. Sidorova. – M.: Medical informative agency, 2003.

3 Sidorov, I. S. Morphological diagnosis of simple and proliferating uterine leiomyomas by computer ploidometry [Text] / I. S. Sidorova, V. E. Gridasova, O. V. Zairatyants et al // Obstetrics and gynecology. – 2004. – № 2. – P.21.

4 Kuchmenko, T.A. Features of amine vapor sorption on thin films of acid-base indicators [Text] / T.A. Kuchmenko, A.A. Mishina // Journal of analytical chemistry. – 2011. – Т. 66. – № 8. – P. 816.

5 Kuchmenko, T. A. Innovative solutions in analytical control [Text]: text book / T. A. Kuchmenko. – Voronezh: VSTA, LLC "SenTeh", 2009. – 251 p.

6 Kuchmenko, T. A. Sample of solution identification problems in quartz crystal microbalance method mixtures of certain organic compounds [Text] / T. A. Kuchmenko, A. A. Shuba, N. V. Belski // Analysis and control. – 2012. – Т. 16. – № 2. – P. 151.