

ФЛУКТУАЦИОННЫЙ ДИЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ФУРЬЕ-СПЕКТРОМЕТР И ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА ХАРАКТЕРИСТИК ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ

© 2024 г. А.В. Ковалев*.,# Ю.И. Гринштейн**., А.Н. Мальцева**.,
О.В. Крюкова*, В.Г. Суховольский*

*Красноярский научный центр СО РАН, ул. Академгородок, 50, Красноярск, 660036, Россия

#E-mail: sunhi.prime@gmail.com

**Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, 660022 Россия

Поступила в редакцию 17.01.2024 г.

После доработки 24.01.2024 г.

Принята к публикации 26.01.2024 г.

Рассмотрен метод оценки состояния форменных элементов по диэлектрическим характеристикам суспензии крови. Предложена конструкция флукуационного диэлектрического Фурье-спектрометра, с помощью которого возможно оценить распределение форменных элементов крови по состоянию мембран. В качестве иллюстрации работы описаны эксперименты по оценке функционального состояния пациентов с ишемической болезнью сердца и эксперимента по влиянию асцитной карциномы Эрлиха на лабораторных мышей. Показано, что, используя предлагаемый спектрометр, можно получить экспрессные оценки изменения характеристик крови при заболеваниях и выявить динамику патологических процессов у животных после заражения.

Ключевые слова: кровь, форменные элементы, состояние, диэлектрические характеристики, флукуации, измерения, устройство.

DOI: 10.31857/S0006302924010185, EDN: QUJCMQ

Кровь является одной из важнейших тканей организма. Характеристики крови, в частности соотношение численностей различных форменных элементов, являются одними из наиболее значимых диагностических показателей, и обычно анализ состояния пациента начинается с анализа числа клеток форменных элементов в образце крови. Однако, кроме плотности популяций важнейших форменных элементов красной и белой крови, важно оценить морфофункциональное состояние клеточных мембран. Для решения задачи оценки состояния суспензий клеток крови предложено большое число морфологических и биохимических подходов [1–3]. Однако предлагаемые методы либо недостаточно надежны, либо не позволяют осуществлять экспресс-диагностику морфофункционального состояния мембран клеток крови.

Значительное число работ посвящено использованию методов оценки состояния биологических объектов по диэлектрическим характери-

стикам биологических тканей [4–11]. Для описания диэлектрических свойств рассмотрим эквивалентную электрическую схему ткани (рис. 1).

На схеме на рис. 1 видно, что при прохождении электрического тока часть тока течет через

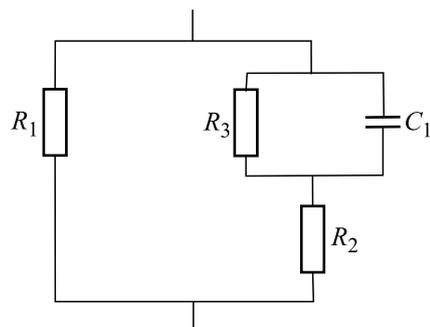


Рис. 1. Эквивалентная электрическая схема суспензии клеток; R_1 – сопротивление раствора, в котором находятся клетки; R_2 – сопротивление цитоплазмы клеток; R_3 – сопротивление мембран клеток; C_1 – емкость мембран клеток.

Сокращения: ФДФС – флукуационный диэлектрический Фурье-спектрометр, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

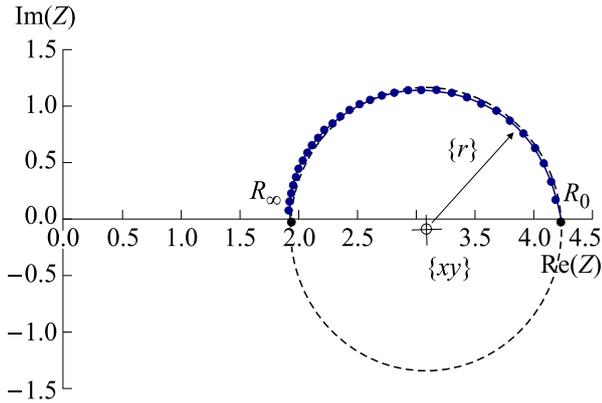


Рис. 2. Импеданс-годограф неоднородной по диэлектрическим характеристикам суспензии клеток (диаграмма Коул–Коула).

раствор, в который погружены клетки. Его можно представлять в виде некоторого сопротивления R_1 (или проводимости $G_1 = 1/R_1$). Часть тока течет через мембраны клеток с сопротивлением R_3 (или проводимостью $G_3 = 1/R_3$) и емкостью C_0 , а далее через цитоплазму, имеющую сопротивление R_2 (или проводимость $G_2 = 1/R_2$).

По эквивалентной схеме можно из микроскопических электрических показателей рассчитать измеряемые в эксперименте величины проводимости G и емкости C суспензии клеток:

$$G(\omega) = G_1 + \frac{G_2(G_3G_2 + G_3^2 + \omega^2C_0^2)}{(G_2 + G_3)^2 + \omega^2C_0^2}, \quad (1)$$

$$C(\omega) = \frac{C_0G_2^2}{(G_2 + G_3)^2 + \omega^2C_0^2}. \quad (2)$$

Полный импеданс суспензии запишем в следующем виде:

$$Z = \frac{1}{A} = \frac{1}{G(\omega) + i\omega C(\omega)}. \quad (3)$$

Зависимость электрических характеристик от частоты пропускаемого электрического тока характеризуется импеданс-годографами, представляющими собой кривые, характеризующие связь величин омической и емкостной проводимости на различных частотах [12–14]. Возможно построение импеданс-годографов в плоскости полной проводимости $\{G, G''\}$, где $G'' = \omega C$, и в диэлектрической плоскости $\{C, C''\}$, где $C'' = (G - G_0)/\omega$. Точки пересечения импеданс-годографов с осями G и C дают в этом случае искомые характеристики C_0 и G_∞ .

Для однородного по электрическим характеристикам вещества кривая импеданс-годографа представляет собой полуокружность (диаграмму

Дебая), построенную в плоскости вещественной $\text{Re}(\omega)$ и мнимой $\text{Im}(\omega)$ компонент импеданса (рис. 2).

Для диаграммы Дебая импеданс-годограф можно описать, используя величины радиуса окружности r и координат центра окружности (x_0, y_0) . Если мембраны клеток в суспензии различны по электрическим свойствам, то импеданс-годограф по-прежнему будет полуокружностью, однако центр его будет находиться ниже оси абсцисс (диаграмма Коул–Коула [15, 16]).

Как видно по выражениям (1)–(3), диэлектрические свойства биологических суспензий зависят от частоты пропускаемого через них электрического тока и описываются кривыми дисперсии импеданса $Z(\omega)$ или адмиттанса $A(\omega)$. Однако в многочисленных работах, посвященных изучению изменений диэлектрических характеристик суспензий клеток после разного рода воздействий, измерялась лишь действительная составляющая импеданса суспензий на одной-двух частотах. При подобных методах измерений невозможно получить сколь-нибудь значительную информацию о диэлектрических свойствах тканей и сопоставлять экспериментальные данные с теоретическими представлениями.

В связи с этим рассмотрена методика измерений диэлектрических характеристик биологических объектов в широком частотном диапазоне и оценена возможность использования этих показателей для оценки состояния клеток крови.

Для быстрого измерения диэлектрических свойств биологического материала в широком диапазоне частот и автоматической обработки полученных данных был предложен метод Фурье-спектроскопии [17–19]. При использовании этого метода на измеряемый объект подается достаточно «богатый» сигнал воздействия, например сигнал, состоящий из большого числа синусоид, и регистрируется функция отклика объекта $A(t)$ в плоскости «амплитуда отклика – время». Если изучаемая система линейная и в ней выполняется закон Ома, т.е. импеданс системы не зависит от величины прикладываемого к системе напряжения, то суммарный отклик на воздействие будет равен сумме откликов на каждое из синусоидальных колебаний определенной частоты. Далее, проводя Фурье-преобразование функции $A(t)$, можно получить спектральную функцию $A(\omega)$.

В качестве подходящего сигнала, возбуждающего систему, использовали импульсную функцию $X(t)$:

$$X(t) = \begin{cases} H, & 0 \leq t \leq T \\ 0, & t > T \end{cases}. \quad (4)$$

Спектр единичного импульса прямоугольной формы дается следующим выражением:

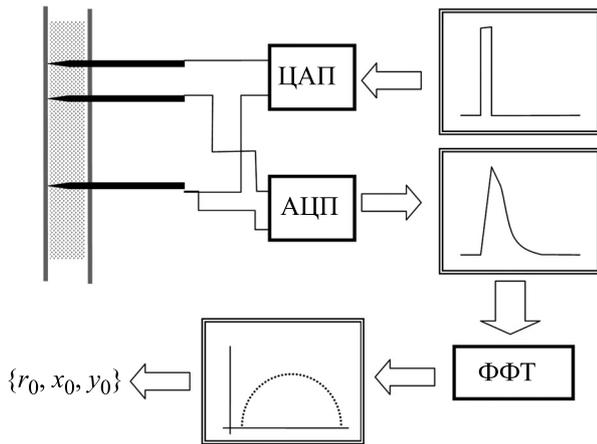


Рис. 3. Блок-схема оригинального автоматизированного диэлектрического Фурье-спектрометра для массовых экспрессных измерений диэлектрических свойств: 1) ЦАП (цифро-аналоговый преобразователь – генератор узкого прямоугольного импульса), 2) АЦП (аналого-цифровой преобразователь), 3) исследуемый образец, 4) регистрация ответного сигнала, 5) Фурье-преобразование полученного сигнала, 6) построение импеданс-годографа, 7) расчет и сохранение параметров импеданс-годографа.

$$X(\nu) = HT \frac{\sin 2\pi T\nu}{2\pi T\nu}, \quad (5)$$

где T – длительность импульса, H – его амплитуда.

Из выражения (5) следует, что воздействие на систему прямоугольного импульса длительностью T равносильно одновременному воздействию синусоидальных колебаний с частотами от 0 до ∞ . Хотя теоретически спектр (5) не ограничен, можно ввести некоторую граничную частоту существенной части спектра, в которой сосредоточена большая часть энергии импульса. Если исходить из условия сосредоточения в этой полосе 90% энергии импульса, граничная частота составит 0.73 от частоты первого нуля спектра:

$$\nu_m = 0,73 \frac{2\pi}{T}. \quad (6)$$

При длительности импульса $T = 10^{-5}$ с граничная частота $\nu_m = 459$ кГц.

Использование методов Фурье-спектроскопии дает, во-первых, значительный выигрыш во времени, требуемом для измерения, так как фактически одновременно производятся измерения на всех частотах, во-вторых, позволяет добиться полной автоматизации измерений, так как значения функции отклика системы $A(t)$ могут вводиться непосредственно в компьютер, где будет производиться Фурье-преобразование и вычисление параметров импеданс-годографа.

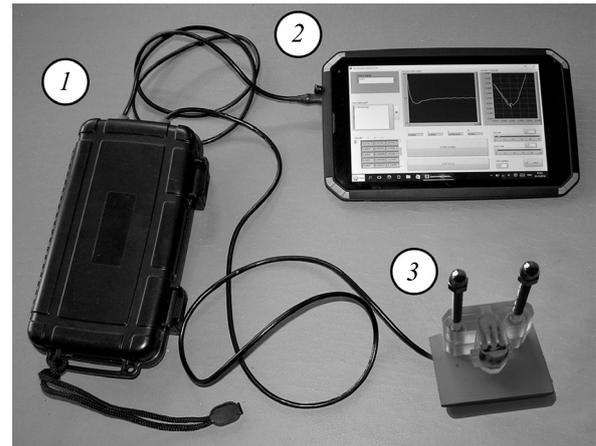


Рис. 4. Общий вид диэлектрического спектрометра для измерения, обработки и хранения данных, визуализации результатов: 1 – плата АЦП–ЦПУ, 2 – компьютер, 3 – кювета для измерений.

В целом схема измерения описана в работе [20] и представлена на рис. 3.

Конструктивно прибор состоит из трех блоков, соединенных сигнальными проводами: а) компьютера с программой проведения измерений, б) платы ввода-вывода, в) измерительной кюветы (рис. 4).

Компоненты соединяются посредством проводов, соединение плата ввода-вывода – измерительная кювета – неразборное соединение плата – компьютер имеет разъем microUSB.

Аналогово-цифровые преобразования производятся с помощью подключенной к компьютеру платы спектрометра. Непосредственно на измеряемый объект электрические импульсы подаются с помощью измерительной кюветы.

В качестве управляющего компьютера может использоваться большинство моделей, оборудованных microUSB-портом и работающих под управлением ОС Windows. Питание устройства производится от компьютера через USB-разъем. При питании компьютера от аккумуляторов непрерывная работа прибора обеспечивается не менее 6 ч.

При точечных измерениях с помощью Фурье-спектрометра обычно используют образец крови объемом 1 мл [21]. При этом результаты измерений характеризуют средние значения диэлектрических характеристик клеток в суспензии крови. Однако ясно, что существует разброс значений диэлектрических характеристик форменных элементов, и состояние крови будет зависеть не только от средних значений, но и вида функции плотности распределения форменных элементов по их состоянию. В связи с этим было желательно оценить не только средние значения диэлектри-

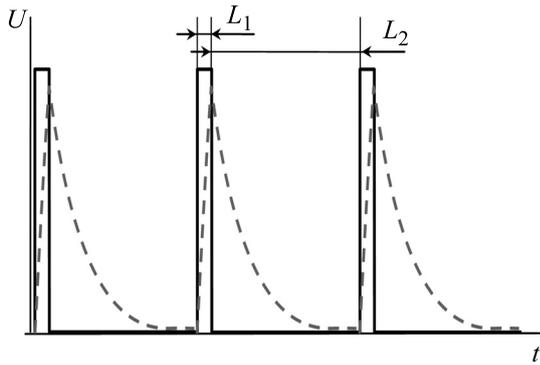


Рис. 5. Схема воздействия электрического поля U на объект и изменения уровня поляризации объекта (L_1 — продолжительность импульса тока, L_2 — продолжительность отклика системы на поляризацию).

ческих характеристик суспензии форменных элементов крови, но и функцию распределения этих показателей. В предельном случае задачу можно решить, измеряя диэлектрические характеристики отдельных клеток крови. Однако такая задача достаточно сложна технически и требует значительно времени для измерений. В качестве альтернативы нами предложено оценить флуктуации диэлектрических характеристик небольших объемов форменных элементов крови.

Флуктуационный диэлектрический Фурье-спектрометр (ФДФС) отличается от описанного выше устройства объемом измеренных образцов и программой измерений.

Используя ФДФС, проводят последовательные измерения малых объемов крови (до 0.002 мл) одного пациента. Предполагается, что вариации состава образца зависят от величины \sqrt{V} , где V — объем образца. Различия в диэлектрических характеристиках крови малого объема будут тем больше, чем меньше объем образца и чем шире функция плотности распределения форменных элементов по диэлектрическим характеристикам.

Однако следует иметь в виду, что, наряду с колебаниями измеренных значений диэлектрических свойств образца, вследствие флуктуации состава крови могут проявляться колебания диэлектрических характеристик, связанные с аппаратным шумом измерений, и эти два типа колебаний необходимо разделить. В связи с этим процедура измерений с помощью ФДФС выглядит следующим образом:

— в микрокювету набирается образец крови, и производится цикл измерений диэлектрических характеристик. Отдельное измерение включает в себя подачу на образец прямоугольного импульса напряжения длительностью $1/250\,000$ с и последующее в течение $200/250\,000$ с измерений функции

поляризации. Через $201/250\,000$ с сигнал затухает, и система возвращается к равновесию с нулевым значением вектора поляризации (рис. 5);

— процедура измерений повторяется 10000 раз, т.е. процедура измерений длится $20\,100/250\,000$ с, или менее 10 с.

При проведении этой процедуры на результаты измерения будут оказывать влияние аппаратные шумы. Для их выделения будет проводиться процедура усреднения по ансамблю из 10000 измерений, оцениваться отклонения значений диэлектрических измерений каждого из 10000 измерений от среднего и вычисляться функция плотности распределения шумовых значений.

На следующем этапе измерения с помощью манипулятора рабочая часть кюветы заполняется новым образцом крови, и повторяются измерения этапов 1 и 2.

Для полученных значений диэлектрических характеристик и их шумов на всех этапах оцениваются средние значения диэлектрических характеристик по всем образцам и функции плотности распределения диэлектрических характеристик.

Измерения и расчеты с помощью ФДФС производятся в течение примерно одной минуты и позволяют получить функцию плотности распределения этих характеристик у пациента.

В отличие от предыдущей модели диэлектрического спектрометра, для измерений с помощью которого было достаточно кюветы с измеряемым образцом крови, платы АЦП—ЦАП и компьютера с программным обеспечением, для ФДФС потребовалось разработать систему принудительного движения образца крови через измерительную кювету. К данной системе предъявлялись следующие требования:

— малая скорость движения жидкости. В нашем случае рабочий объем не превышает 50–70 мкл. Таким образом, скорость потока должна быть не более 300 мкл в минуту;

— относительная непрерывность движения. Это исключило из использования большинство систем перфузионной терапии. В данных системах осуществляется автоматический ввод лекарственных препаратов с заданной скоростью и объемом. Однако дискретизация по тактам времени обычно составляет не менее 1 с. В связи с этим для подачи крови была разработана система на основе перистальтического насоса с пропускной способностью 10 мл/мин. Для понижения скорости течения была собрана гидравлическая понижающая система на основе двух поршневых шприцев с объемами 30 и 1 мл. Таким образом, минимальная скорость течения потока в рабочей зоне составляет 100 мкл в час. Минимальное время дискретизации работы насоса около 0.01 с, что обеспечивает необходимую плавность подачи жидкости. В целом система подачи представляет

собой настольную лабораторную установку с габаритами $20 \times 20 \times 10$ см.

Измерительной кюветой, единственным объектом, постоянно контактирующим с образцами крови, является короткая (5 см) силиконовая трубка с внутренним диаметром 1 мм. Три контактные иглы проходят обжим силиконовыми стенками, не допуская утечек образца крови. Используемая трубка является расходным материалом, что обеспечивает санитарную безопасность проведения измерений.

Для расчетов используется оригинальное программное обеспечение, разработанное на базе программного комплекса LabView. В отличие от предыдущих вариантов программы диэлектрической спектроскопии, в данной версии реализован 10-секундный цикл непрерывных измерений с частотой 1000 измерений в секунду с последующей обработкой и сохранением данных.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В качестве примеров использования ФДФС приведем данные измерений объектов – крови лабораторной мыши и крови человека.

В первом эксперименте использовали белых лабораторных мышей-самцов массой 25–27 г, полученных в питомнике Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Новосибирск, Россия). Предварительно мышам в брюшную полость вводили суспензию клеток асцитной карциномы Эрлиха в концентрации 3×10^6 клеток/мл [22].

Отбор проб периферической крови проводили из хвостовой вены мышей в динамике роста опухоли на 5-е, 8-е, 10-е, 12-е, 15-е и 17-е сутки. Период забора проб соответствует этапам развития асцитной карциномы Эрлиха в организме животного: 5–8-е сутки – период экспоненциального роста с активной пролиферацией клеток, 10–12-е сутки – стационарная фаза и 15–17-е сутки – терминальная стадия развития заболевания [23].

На каждую дату проводили измерения диэлектрических характеристик крови и определение лейкоцитарной формулы экспериментальных мышей.

Подсчет лейкоцитарных элементов проводили методом световой микроскопии (ок. $10\times$, об. $90\times$) на мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе [24]. В результате взаимодействия с красителем клетки приобретают ярко выраженную специфическую окраску, что позволяет произвести их подсчет и дифференцировку. На мазках подсчитывали не менее 200 клеток, выделяя пять основных видов лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов). Исследование проводили на оборудовании, входящем в состав УНУ «Комплекс оборудования

для управляемого культивирования изолированных органов».

Во втором эксперименте оценивали диэлектрические характеристики крови двух групп, а именно контрольной группы (20 здоровых людей) и группы с патологическими изменениями – 14 пациентов с диагнозом хронической ишемической болезни сердца (ИБС) (в восьми случаях стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса и у восьми человек нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий, а у девяти из них отмечались признаки декомпенсации хронической сердечной недостаточности).

Средний возраст пациентов – семь женщин (50%), семь мужчин (50%) – составил 70.6 года. Четыре пациента (28.6%) имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, два пациента (18.2%) – острое нарушение мозгового кровообращения. Среди пациентов, госпитализированных по причине декомпенсации хронической сердечной недостаточности (64.3% – девять человек), двусторонний гидроторакс отмечался в 66.67% случаев (шесть человек), в сочетании с асцитом – 22.23% (два человека), при этом отеки стоп и голени были выявлены в 77.78% случаев среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Средняя сатурация составила 95.1%, среди пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности – 93.67%. Среднее артериальное давление среди всех пациентов – 136.7/80.7 мм рт.ст, средняя частота сердечных сокращений – 95.7 уд./мин, частота дыхательных движений – 21/мин.

ПРОЦЕДУРА ИЗМЕРЕНИЙ

Диэлектрические характеристики импеданс-годографов во всех экспериментах измеряли для последовательности 10000 измерений за 10 с образца крови, движущегося под воздействием микронасоса через измерительную капиллярную кювету. Типичная форма измерений для отдельных пациентов в первом и втором экспериментах приведена на рис. 6.

По мере перемещения микроскопического образца крови через измерительную кювету его диэлектрические характеристики флуктуируют, и можно оценить функцию плотности распределения $f(R_b)$ параметра R_b по 10000 измерениям диэлектрических характеристик и функцию распределения $F(\Delta R_b)$ значений разностей $\Delta R_b = (R_b(i) - R_b(i-1))$, где i – номер измерения. Если значения R_b не меняются в процессе измерений, то все значения $\Delta R_b = 0$. Если отличия смежных значений R_b редки и большая часть измеренных показателей равна некоторому значению $R_b(c)$, то разброс значе-

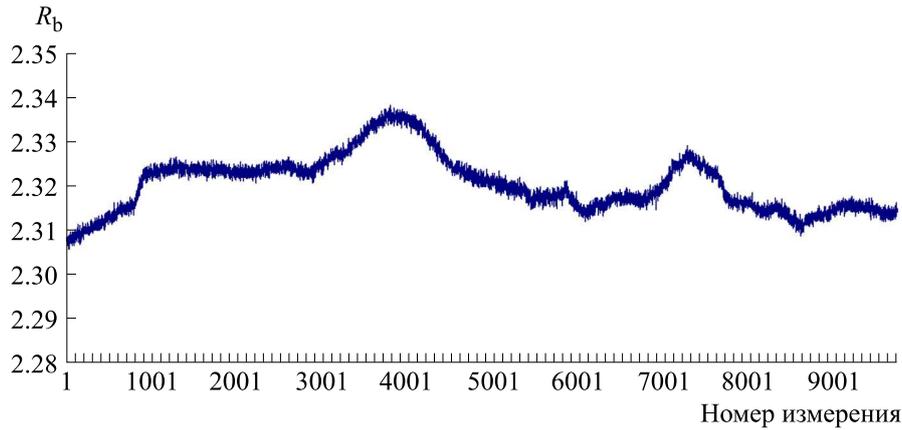


Рис. 6. Порядковый ряд измерений для пациента с ИБС.

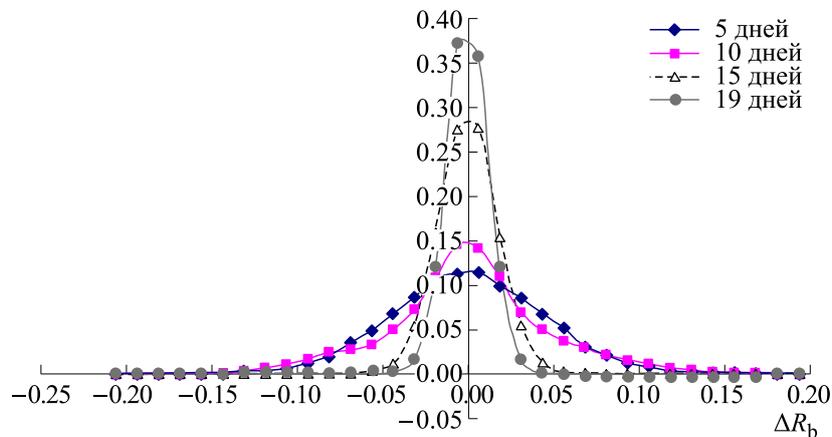


Рис. 7. Функция плотности распределения по диэлектрическому параметру ΔR_b для мышей, зараженных асцитной карциномой Эрлиха. Кривые для разного времени после введения асцитной карциномы Эрлиха.

ний вокруг $R_b(c)$ невелик и значения функции $F(\Delta R_b)$ будут сосредоточены вокруг значения $\Delta R_b = 0$. Если же значения R_b сильно различаются, то функция $F(\Delta R_b)$ будет характеризоваться большим разбросом значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для каждой мыши на различные сутки эксперимента были измерены диэлектрические характеристики и построены функции плотности распределения $F(\Delta R_b)$ по результатам 10000 измерений (рис. 7).

Как видно, по мере роста опухолевых клеток растет эксцесс функции плотности распределения и амплитуда максимума. С чем же связаны изменения функции плотности распределения $F(\Delta R_b)$? В табл. 1 приведены изменения состава форменных элементов крови у мышей в ходе экс-

перимента. Видно, что в ходе эксперимента произошло изменение состава форменных элементов и более 80% клеток в конце эксперимента составляли нейтрофилы. Однородность состава форменных элементов хорошо согласуется с малым значением эксцесса функции плотности распределения $F(\Delta R_b)$.

Аналогичные расчеты функций плотности распределения $f(R_b)$ были выполнены для пациентов с ИБС и здоровых людей из контрольной группы (рис. 8).

Как видно на рис. 8, у пациентов с ИБС функция плотности распределения унимодальная, а в контрольной группе (здоровые люди) — бимодальная. Однако для пациентов характерен индивидуальный разброс абсолютных значений R_b , что затрудняет сравнение характеристик у больных ИБС и здоровых (контрольная группа). Для нормировки функций распределения можно перейти к функциям $F(\Delta R_b)$ (рис. 9).

Таблица 1. Изменения состава форменных элементов крови у мышей в ходе эксперимента

Время после начала эксперимента, сут.	Состав крови, %				
	Лимфоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Моноциты	Базофилы
5	34.51	54.39	3.19	7.48	0.43
8	32.49	55.88	1.69	9.94	0.00
10	17.89	74.81	0.49	6.81	0.00
12	15.11	80.20	0.11	4.17	0.40
15	13.22	82.14	0.22	3.87	0.55
17	12.81	82.58	0.27	4.34	0.00

Как видно из сравнения функций плотности распределения $F(\Delta R_b)$ на рис. 7 и 9, они будут иметь общий вид для всех изученных объектов. Характеристики функций плотности распределе-

ния $F(\Delta R_b)$ – значения максимума функции и эксцесса (четвертого центрального момента распределения) – для контрольной группы сравнивались с данными для больных ИБС (рис. 10).

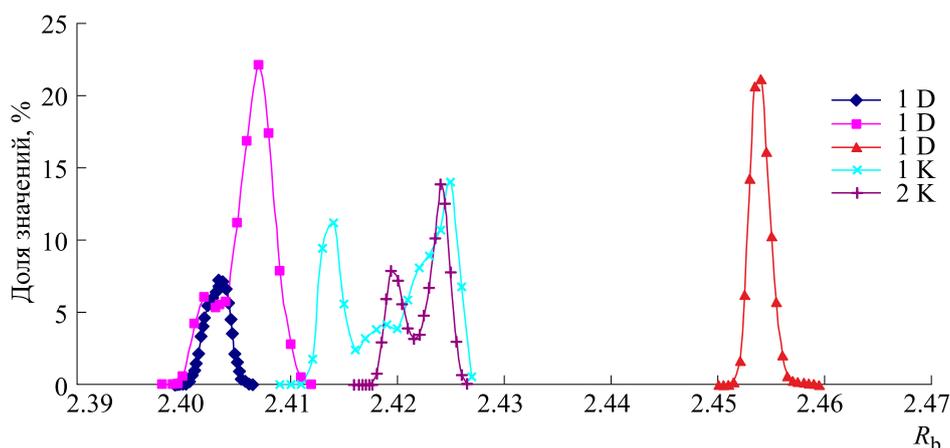


Рис. 8. Функции плотности распределения параметра R_b для пациентов с ИБС (пациенты 1D, 2D, 3D) и здоровых людей контрольной группы (1K и 2K).

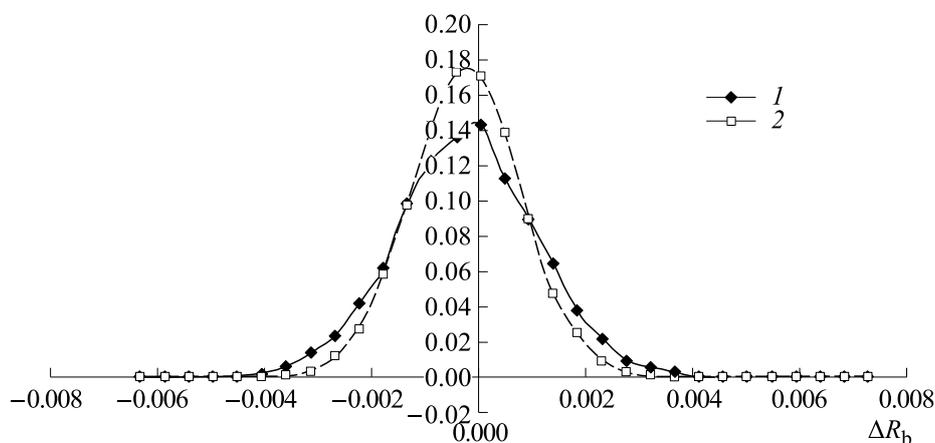


Рис. 9. Типичные функции плотности распределения значений ΔR_b для здоровых людей (контрольная группа) и больных ИБС: 1 – контроль, 2 – пациенты с ИБС.

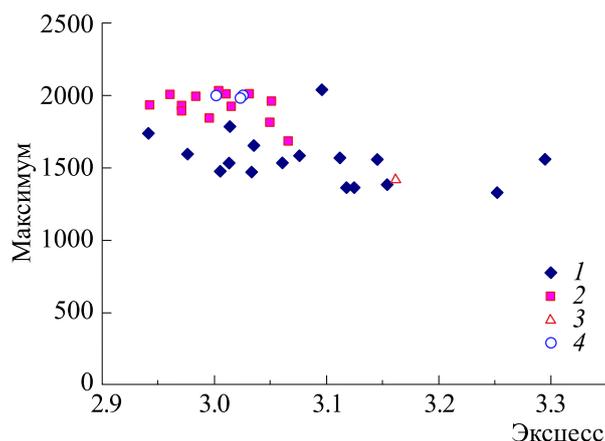


Рис. 10. Различия между контрольной группой и больными ИБС по значениям эксцесса и максимума значения функций плотности распределения: 1 – здоровые люди, 2 – больные ИБС, 3 – ошибка первого рода (пропуск цели), 4 – ошибка второго рода (ложная тревога).

Таблица 2. Классификационная матрица диагностики

	Число точных диагнозов, %	Здоровые	Больные	Ошибки
Здоровые	85.00	17	3	0.150
Больные	92.86	1	13	0.071

Качество диагностики по показателям флуктуационного диэлектрического спектрометра отражено в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрен метод оценки диэлектрических характеристик суспензии крови, позволяющий экспрессно оценить разброс характеристик разных форменных элементов. Предложенный метод позволяет проводить экспресс-диагностику морфофункционального состояния мембран форменных элементов крови у животных и человека. В ходе развития патологических процессов в организме функция плотности распределения диэлектрических показателей трансформируется из поли- в унимодальную форму, что можно рассматривать как показатель состояния крови.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты на животных проводили в соответствии с национальными и международными руководящими принципами по уходу и гуманному использованию животных и рекомендациями локального биоэтического комитета. Процедуры, выполненные в работе с участием людей, соответствовали этическим стандартам Хельсин-

ской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От участников исследования было получено информированное добровольное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов Ю. А., Левыкина Е. Н., Миндукшев И. В. и Суглобова Е. Д. Модификация метода эритрограмм у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, посредством аппаратного исполнения лазерного малоуглового светорассеяния. *Клинич. лабор. диагностика*, № 4, 22–40 (2014).
2. Deryugina A. V., Ivashchenko M. N., Ignatyev P. S., Belov A. A., and Petrov V. A. Diagnostics possibilities of erythrocytes analysis by the method of laser interference microscopy. *Klin. Lab. Diagn.*, **66** (1), 22–25, (2021). DOI: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-22-25
3. Vlasova I. I., Mikhalechik E. V., Gusev A. A., Balabuschevich N. G., Gusev S. A., and Kazarinov K. D. Extremely high-frequency electromagnetic radiation enhances neutrophil response to particulate agonists *Bioelectromagnetics*, **39** (2), 144–155 (2018). DOI: 10.1002/bem.22103
4. Beving H., Eriksson L. E. G., Davey C. L., and Kell D. B. Dielectric properties of human blood and erythrocytes at radio frequencies (0.2–10 MHz); dependence on cell volume fraction and medium composition. *Eur. Biophys. J.*, **57**, 207–215 (1994).
5. Chelidze T. Dielectric spectroscopy of blood. *J. Non-Cryst. Solids*, **305**, 285–294 (2002).

6. Hayashi Y., Katsumoto Y., Omori S., Yasuda A., Asami K., Kaibara M., and Uchimura I. Dielectric Coagulometry: A New Approach To Estimate Venous Thrombosis Risk. *Anal. Chem.*, **82** (23), 9769–9774 (2010). DOI: 10.1021/ac101927n
7. Hayashi Y., Katsumoto Y., Oshige I., Omori S., Yasuda A., and Asami K. Dielectric Inspection of Erythrocytes. *J. Non-Cryst. Solids*, **356**, 757–762 (2010).
8. Jaspard F., Nadi M., Rouane A. Dielectric properties of blood: an investigation of haematocrit dependence. *Physiol. Meas.*, **24** (1), 137–147 (2003). DOI: 10.1088/0967-3334/24/1/310
9. Pribush A., Meiselman H. J., Meyerstein D., and Meyerstein N. Dielectric approach to the investigation of erythrocyte aggregation: I. Experimental basis of the method. *Biorheology*, **36** (5–6), 411–423 (1999).
10. Schwan H. P. Electrical properties of blood and its constituents: alternating current spectroscopy. *Blut*, **46** (4), 185–197 (1983).
11. Sudsiri J., Wachner D., and Gimsa J. On the temperature dependence of the dielectric membrane properties of human red blood cells. *Bioelectrochemistry*, **70** (1), 134–140 (2007). DOI: 10.1016/j.bioelectchem.2006.03.010
12. Gabriel S., Lau R. W., and Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys Med Biol.*, **41**, 2251–2269 (1996). DOI: 10.1088/0031-9155/41/11/002
13. Schanne O., Ruiz P., and Ceretti E., *Impedance measurements in biological cells* (John Wiley & Sons, N.Y., 1978).
14. Schwan H. P. Electrical properties of tissue and cell suspensions. *Adv. Biol. Med. Phys.*, **5**, 147–209 (1957). DOI: 10.1016/b978-1-4832-3111-2.50008-0
15. Cole K. S. and Cole R. H. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *J. Chem. Phys.*, **9**, 341–351 (1941). DOI: 10.1063/1.1750906
16. Cole K. S. Electric impedance of suspensions of spheres. *J. Gen. Physiol.*, **12** (1), 29–36 (1928). DOI: 10.1085/jgp.12.1.29
17. Lisin R., Ginzburg B. Z., Schlesinger M., and Feldman Y. Time domain dielectric spectroscopy study of human cells. I. Erythrocytes and ghosts. *Biochim. Biophys. Acta*, **1280** (1), 34–40 (1996).
18. Суховольский В. Г., Прозоров С. П. и Русских А. В. Диэлектрическая импульсная Фурье-спектроскопия биологических тканей. В кн. *Тезисы докладов II Съезда биофизиков России* (М., 1999), т. II, сс. 624–625.
19. Feldman Y., Ermolina I., and Hayashi Y. Time Domain Dielectric Spectroscopy Study of Biological Systems. *IEEE Trans. Dielectr. Electr. Insul.*, **10** (5), 728–753 (2003). DOI: 10.1109/TDEI.2003.1237324
20. Суховольский В. Г., Ковалев А. В., Гринштейн Ю. И., Андина Л. А. и Косинова А. А. В кн. *Матер. V Троицкой конф-ии «Медицинская физика и инновации в медицине»* (Троицк, 2012), т. 2, сс. 362–363.
21. Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Гринштейн И. Ю., Суховольский В. Г., и Ковалев А. В. Способ экспресс-диагностики резистентности и чувствительности к ацетилсалициловой кислоте. Патент РФ № 2578428 от 25.02.2016.
22. *Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха: методическая разработка* Сост. Е. В. Инжеваткин (КрасГУ, Красноярск, 2004).
23. Ozaslan M., Karagoz I. D., Kilic I. H., and Guldur M. E. Ehrlich ascites carcinoma. *Afr. J. Biotechnol.*, **10**, 2375–2378 (2011).
24. *Клиническая физиология: методические рекомендации*. Сост. А. В. Рыбаков (Костромская ГСХА, Каравеево, 2021).

Fluctuation Dielectric Fourier Spectrometer and Rapid Evaluation of Blood Cell Characteristics

A.V. Kovalev*, Yu.I. Grinstein**, A.N. Maltseva**, O.V. Krukova*, and V.G. Soukhovolsky*

*Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Akademgorodok 50, Krasnoyarsk, 660036 Russia

**Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
ul. Partizana Jeleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

A method for determining a state of formed elements from dielectric properties is considered. A design of a fluctuation dielectric Fourier spectrometer is presented which offers the possibility of estimating the distribution of blood cells according to the state of membranes. To demonstrate this method, experiments on the assessment of the functional state of patients with coronary heart disease and experiments on the effect of Ehrlich ascites carcinoma in laboratory mice are described. It has been shown that using the proposed spectrometer, it is possible to obtain rapid assessments of changes in blood characteristics in diseases and to reveal dynamics of pathological processes in animals after infection.

Keywords: blood, formed elements, state, dielectric characteristics, fluctuations, measurements, device