

**П.Ф. Щапов, д.т.н., проф.
Р.С. Томашевский, к.т.н., доц.**

Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»

Информационная технология и программно-аппаратный комплекс для контроля состояния биологических жидких образцов

Решаются вопросы разработки информационной технологии контроля и диагностики состояния жидких биологических образцов. Предложен метод на основании факторного анализа, вызванного информационного электрического сигнала в результате механического воздействия на биологический образец. Приведен детальный анализ методов применения подобного (пьезоэлектрического) эффекта в медицинской и исследовательской практике. Целью работы являлась разработка и экспериментальное исследование метода и систем контроля состояния жидких биологических образцов. В качестве информационной модели факторного воздействия в работе использованы базовые модели: параметрическая и модель компонент-дисперсий. В качестве уровней влияющего фактора в данном методе используется уровень механического воздействия на жидкий образец, а в качестве информативного сигнала была использована разность потенциалов с погруженных в жидкий образец электродов. В работе приведена структурная схема лабораторной установки и описан принцип ее действия. Для экспериментальной проверки разработанного метода в работе были использованы 10 образцов цельной крови пациентов (5 без патологии, 5 с колоректальным раком). В работе приведена методика подготовки полученных данных и приведена информационная технология выделения информативных признаков. С использованием описанных информативных моделей факторного влияния в работе приведен информативный анализ предложенных параметров и оценка количественного содержания в них контрольной информации. В результате экспериментального исследования получен вывод, что разработанная информационная технология позволяет с 95 % достоверностью выявлять изменения состояния контролируемого биохимического материала.

Ключевые слова: лабораторная диагностика; факторное воздействие; пьезоэлектрический эффект; статистический анализ; биохимическое состояние; информационные параметры; количество информации.

Постановка проблемы. Любые методы лабораторного анализа биохимического состава жидких сред (сыворотки, образцы крови и т.д.) направлены на получение диагностической информации в виде нормативных биохимических показателей. Количество этих показателей может достигать нескольких сотен [1–3], причем большинство этих показателей информационно коррелировано. Любые измерения значений в рамках биохимического анализа предполагают статичность контролируемых параметров и не дают возможности для измерительного контроля динамики внутренних биологических процессов, даже в их естественных проявлениях, особенно на коротких интервалах наблюдения. Таковую динамику можно интенсифицировать путем воздействия регулируемых и контролируемых факторных нагрузок (механические, тепловые [4] и т.д.). Эксперименты, при наличии таких нагрузок, превращаются в активные и позволяют получить дополнительную информацию о динамике переходных режимов объектов испытаний, по индуцированным, например, электрическим случайным нестационарным сигналам. Модель нестационарности в этом случае может задаваться регулируемой динамикой [5–6].

Анализ последних исследований и публикаций. Изучение слабых энергетических преобразований в клеточных структурах и отдельных клетках активно проводится в последние десятилетия. Первые исследования биопериоэлектриков были сделаны в 1963 году: Шамо и Лавин обнаружили пьезоэлектрический эффект в костях [7]. Позже они постулировали пьезоэлектричество на фундаментальное свойство биологических материалов.

Впоследствии пьезоэлектрический эффект был обнаружен на макроскопическом уровне как в твердых тканях (зубах, рогах, хрящах), так и в мягких тканях (шишковидная железа – S.Lang et al., 1996) [8], а также в микро- и (косточки – S.Halperin et al., 2004) [9] и молекулярные (аминокислоты) уровни.

Измерения спонтанной поляризации и петли гистерезиса являются наиболее прямым методом определения присутствия сегнетоэлектриков, особенно в органических материалах. В этом случае абсолютное значение спонтанной поляризации было измерено для большого количества органических сегнетоэлектриков (S.Nogiuchi, Y.Tokura, 2008 [10]).

Yarmarin et al. (2009) [11] провели детальный анализ экспериментальных данных по исследованию диэлектрических характеристик ДНК. Было показано, что аномально высокое значение диэлектрической проницаемости, полученное ранее для образцов ДНК, а также наличие диэлектрических гистерезисных

петель связано не с сегнетоэлектрическими свойствами, а с перераспределением измеренного напряжения по толщине образцов.

Lemanov B.V. et al. (2011) [12] рассмотрел гипотетический фазовый переход D2-C2 в белковых аминокислотах, используя концепцию ферроидов (Aizu et al.).

Известные более 30 лет, пьезоэлектрические эффекты в биологических тканях изучались только на уровне макроструктур, хотя они используются для получения дополнительной диагностической информации, независимо от химических и биологических изменений в живых биологических тканях.

В 2013 году группа ученых из Харькова открыла феномен пьезобиосинтеза [13]. Явление пьезобиосинтеза – это появление потенциалов в исследуемом объекте (биологическая клетка, участок ткани) с изменением приложенного к нему давления. В современной медицине широко используются различные факторы, влияющие на биологические ткани: термические, химические, механические и т.д. Однако эффекты появления вызванных потенциалов в биологических тканях, известные уже более 30 лет, изучались только на уровне макроструктур и используются для получения некоторых специфических эффектов (регенеративная медицина).

Постановка задачи. Задача данной работы состоит в разработке и исследовании технологии программно-аппаратного комплекса для контроля состояния биологических жидких образцов. В качестве информационной модели такого исследования предлагаются методы классического факторного анализа – параметрические и модель классической дисперсии, в качестве влияющего фактора – механические воздействия, в качестве информационных сигналов – временная зависимость вызванного электрического потенциала в исследуемом образце.

Информационная модель факторного воздействия. В большинстве случаев при лабораторной постановке таких экспериментов исследователь оперирует ограниченным нормированным набором факторов воздействия. В простейшем случае это двухуровневая шкала со значениями «Наличие фактора / отсутствие фактора»; в более сложном – набор уровней фактора, значение которых изменяется от минимума до максимума по равномерной или неравномерной, но детерминированной шкале; и наиболее сложном, где фактор изменяется по определенному закону, и его значения в определенные моменты времени могут быть группированы по уровням [14–15, 8].

Стандартные статистические методы однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) результатов медико-биологических экспериментов выделяют две базовых статистические модели для обозначения эффектов уровня влияющего фактора:

- параметрическая модель;
- случайная (модель компонент дисперсий).

Обе модели используют общее условие дискретности (скачкообразного изменения) уровней влияющего фактора (например, k способов лечения) [16–18].

Однако, если в параметрической модели эти k уровней фиксированы в форме параметров и могут однозначно воспроизводиться (k конкретных способов лечения), то в случайной модели эти уровни характеризуются неопределенностью (k выборок, взятых сгруппированных по подмножествам, способов лечения).

Пусть X – измеряемая в ходе эксперимента физическая (биологическая) величина, представляемая, по окончании эксперимента, набором группированных (по номерам $j = \overline{1, k}$ уровней фактора):

$$X = \{x_{1n_1}, \dots, x_{jn_j}, \dots, x_{kn_k}\}, \quad (1)$$

где $n_1, \dots, n_j, \dots, n_k$ количество измерений в каждой из групп. Обозначим индексом i – номер отдельного измерения в j – й группе ($i = \overline{1, n_j}$). Введем верхний индекс (1) или (2) для результата измерений, соответственно, для параметрической или случайной моделей ($x_{ji}^{(1)}$ или $x_{ji}^{(2)}$).

Тогда модели результатов измерений для планов параметрического представления уровней влияющего фактора будут иметь вид:

$$x_{ji}^{(1)} = \bar{X} + \gamma_j + z_{ji}, \quad (2)$$

$$x_{ji}^{(2)} = \bar{X} + u_j + z_{ji}, \quad (3)$$

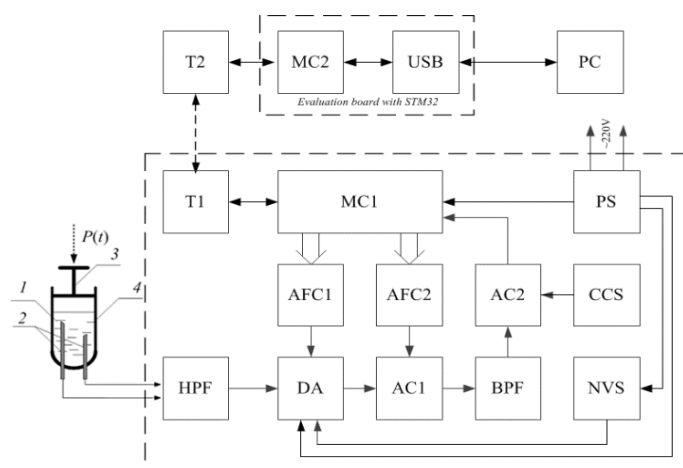
где γ_j и u_j отклонения значений $x_{ji}^{(1)}$ или $x_{ji}^{(2)}$ от общего среднего \bar{X} ;

z_{ji} – случайное остаточное отклонение.

Вероятностные свойства моделей (2) и (3), включая свойства составляющих γ_j , u_j , z_{ji} детально описаны в доступной литературе [4–5].

Описание программно-аппаратного комплекса. Отдел промышленной и биомедицинской электроники разработал и внедрил систему регистрации вызванных потенциалов в жидкой

биологической матрице. Структурная схема системы показана на рисунке 1. Внешний вид первичного преобразователя представлен на рисунке 2.



1 – жидкий образец; 2 – позолоченные электроды разной длины;
3 – подвижный поршень; 4 – цилиндрическая камера.

Рис. 1. Структурная схема системы регистрации вызванных потенциалов в жидкой биологической матрице

В этой схеме измерительный сигнал объекта исследования подается через электроды в фильтр верхних частот (HPF) для устранения постоянной составляющей сигнала, который при дальнейшем усилении будет мешать измерению сигнала. После фильтрации сигнал подается на дифференциальный усилитель (DA), который питается от биполярного напряжения. Для получения требуемого напряжения питания используется отрицательный источник напряжения (NVS), который подаёт дифференциальное питание усилителю. Для получения необходимого усиления сигнала используется контроллер коэффициента усиления (AFC1), который управляется микроконтроллером (MC1). Поскольку усиление после дифференциального усилителя может оказаться недостаточным, сигнал затем подается на усилительный каскад (AC1), коэффициент усиления которого также задается контроллером коэффициента усиления (AFC2). Для устранения помех используется полосовой фильтр (БПФ). Для окончательного усиления сигнала до требуемого уровня используется последний усиливающий каскад (AC2), после которого сигнал подается в аналого-цифровой преобразователь микроконтроллера. Постоянный компонентный источник (CCS) обеспечивает смещение сигнала для половины напряжения питания микроконтроллера, чтобы он мог получить весь свой динамический диапазон. Из (MC1) сигнал подается на приемопередатчик 1 (T1). По беспроводной связи он передает обрабатываемую информацию в приемопередатчик 2 (T2), который подключен к стойке для отладки на основе микроконтроллера (MC2). После этого (MC2) формирует пакеты данных для переноса их с помощью интерфейса (USB) на персональный компьютер (ПК) в требуемом формате для дальнейшего отображения.

Система управляется с помощью (ПК) через программу «Oscil», предназначенную для работы с подставкой. Изображение рабочей области программы показано на рисунке 2.

Программа «Oscil» позволяет вам контролировать усиление каскадов измерительной системы с ПК и отображать данные, полученные после обработки микроконтроллером. Основная функциональность:

- установка коэффициента усиления первого усилительного каскада;
- установка коэффициента усиления второго усиливающего каскада;
- установка уровня смещения для первого усиливающего каскада.

Диапазон этих значений варьируется от 0 до 255 числовых кодов. В этом случае программа отображает фактические коэффициенты усиления каскадов в соответствии с выбранным числовым кодом.

Существует возможность отображения как каналов системы усилителя, так и каждого отдельно с отображением минимального и максимального значений напряжения, а также разницы этих значений. В программе есть возможность активировать цифровые фильтры: фильтр-фильтр 50 Гц и фильтр скользящей средней с другим окном.

Результаты исследований. Для исследования изменений электрофизических свойств биологических жидких материалов были выбраны две группы образцов (цельная кровь с верифицированными биологическими состояниями):

- состояние S_1 (цельная кровь без патологии);
- состояние S_2 (цельная кровь с онкопатологией – колоректальный рак (KPP)).

Объём жидких образцов – 1 см³.

Количество образцов в каждой из двух групп было одинаковым. Величина давления в цикле менялась от нуля до максимального значения (1 атм.) и обратно.

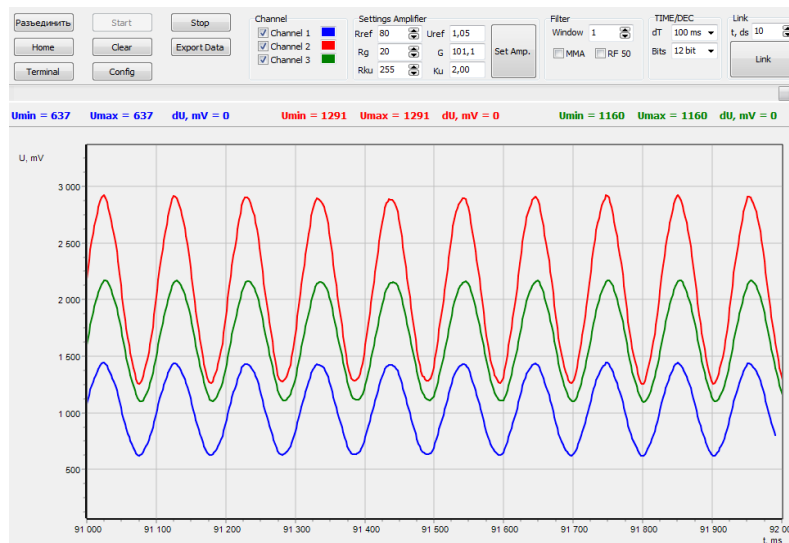


Рис. 2. Рабочая площадь программы «Биопотенциал»

Длительность каждого цикла «нагрузка – разгрузка» – 2÷3 секунд. Типичные зависимости $U(t)$ зарегистрированных во времени t электропотенциалов на электродах первичного измерительного преобразователя для 2-х последовательных циклов изменения давления представлена на рисунке 3.

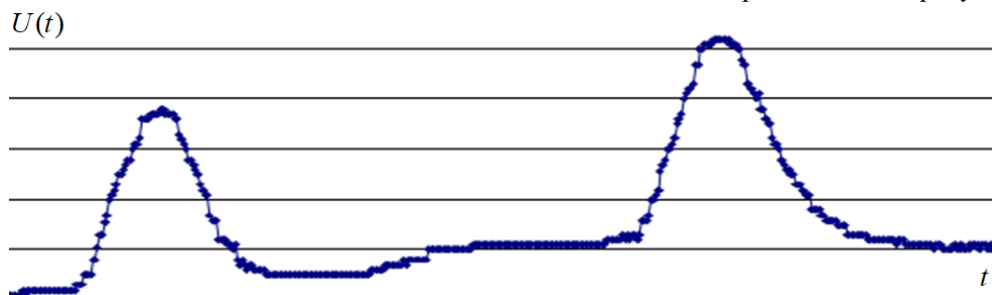


Рис. 3. Временные зависимости регистрируемого биопотенциала $U(t)$

Из рисунка 3 видно, что индуцированные процессы биопотенциальных изменений, это процессы случайные, с периодически задаваемой нестационарностью. Естественно предполагать, что любые изменения математического ожидания таких процессов порождают и нестационарность по спектру, особенно на интервалах времени изменения знака скорости [19]. Получение информации, связанной с изменением динамики таких процессов, должно быть направлено на выявление неслучайных параметров, характеризующих вероятностные свойства скорости изменения процессов. Эффективность информационного анализа результатов динамических измерений зависит от выбора математической модели индуцированных биофизических изменений объекта эксперимента.

Обсуждение результатов. Регистрация электрического напряжения $U(t)$ на электродах электропотенциального измерительного преобразователя показала практически полную идентичность процесса атмосферного «нагрузки-разгрузки» $P(t)$ процессу $U(t)$. За исключением того, что в проинтегрированном процессе $U(t)$:

$$V_U(t) = dU(t) / dt; \quad (4)$$

содержатся, как минимум две ступеньки, отвечающие условию:

$$V_U(t) = const; \quad (5)$$

или условию равенства нулю ускорения:

$$a_U(t) = dV_U(t) / dt = 0. \quad (6)$$

Появление первой ступеньки (для положительных значений $V_U(t) > 0$) соответствует интервалу $\Delta t_{(+)}$ времени, который находится правее положительного экстремума V_{max} скорости $V_U(t)$,

а появление второй ступеньки – интервалу времени $\Delta t_{(-)}$, находящегося правее отрицательного экстремума $V_{U \min}$ скорости $V_U(t)$ (когда $V_U(t) < 0$). Постоянство скорости $V_U(t)$ на интервалах $\Delta t_{(+)}$ и:

$$V_U(t \in \Delta t_{(+)}) = const, \tag{7}$$

$$V_U(t \in \Delta t_{(-)}) = const, \tag{8}$$

указывает на линейное изменение процесса $U(t)$ на участках времени $\Delta t_{(+)}$ и $\Delta t_{(-)}$ (рис. 4).

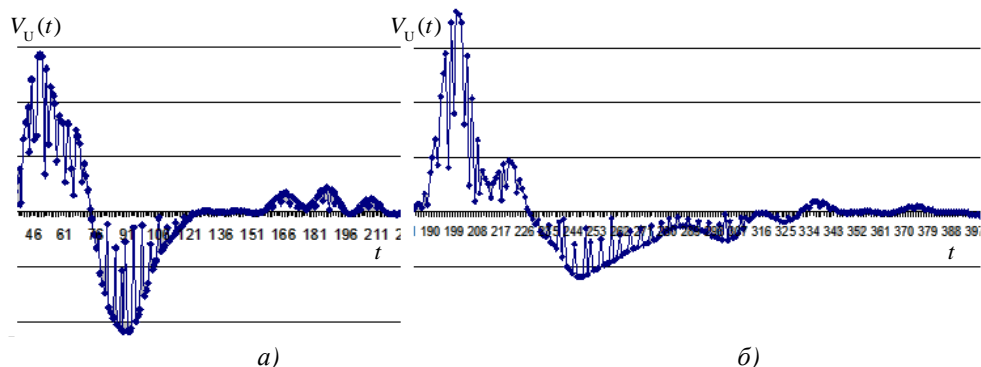


Рис. 4. Процессы изменения скорости $V_U(t)$ потенциала $U(t)$ от времени испытания исследуемого образца крови (а – без патологии; б – с онкопатологией)

Учитывая, что на остальных интервалах времени $U(t)$ изменяется нелинейно, можно предположить существование аддитивной модели динамического электропотенциального взаимодействия для наблюдаемого процесса $U(t)$:

$$U(t) = E(t) + e(t), \tag{9}$$

где $E(t)$ – индуцированный, факторной нагрузкой, процесс изменения общего электрического потенциала жидкого биохимического образца (общая ЭДС, пропорциональная изменению нагрузки $p(t)$); $e(t)$ – квазипостоянная внутренняя ЭДС молекул (клеток) жидкого образца, меняющая скачкообразно и в противофазе с $E(t)$ свои уровни, обеспечивая для наблюдаемого процесса $U(t)$.

Графическая структура аддитивной модели $U(t)$, может быть проиллюстрирована временными диаграммами (рис. 5). Диаграммы показывают, что скорость $V_e(t)$ изменения внутренней ЭДС $e(t)$ является импульсным процессом, а изменение процесса $e(t)$ соответствует модели:

$$E(t) = K \cdot P(t), \tag{10}$$

где $K = const$.

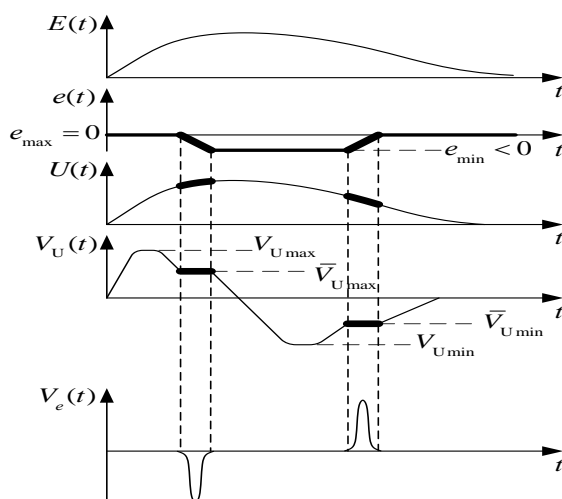


Рис. 5. Временные диаграммы электропотенциальных преобразований

Основной интерес к результатам такого анализа лежит в выяснении вопроса о значимости информационных свойств параметров процесса $V_U(t)$, связанных с квантовыми эффектами электропотенциальных, индуцированных нагрузкой $P(t)$, преобразований.

Сравнение можно провести по отношению к параметрам, не связанным с такими эффектами, но принадлежащим к тому же процессу $V_U(t)$.

Для исследования были выбраны параметры, характеризующие динамические отличия образца цельной крови без патологии и образца крови с онкологией.

В качестве информативного (в отношении биохимического состояния) параметра Y_1 , косвенно связанного с квантовыми эффектами электропотенциальных преобразований, была выбрана функция, зависящая от глобальных и локальных экстремумов $V_{U \max}, V_{U \min}, \bar{V}_{U \max}, \bar{V}_{U \min}$ скорости $V_U(t)$ при нагружении ($V_U(t) > 0$) и разгрузке ($V_U(t) < 0$) образца:

$$Y_1 = F(V_{U \max}, V_{U \min}, \bar{V}_{U \max}, \bar{V}_{U \min}). \quad (11)$$

В качестве параметров, несущих информацию о биохимическом состоянии с учетом непосредственно квантовых эффектов, были выбраны параметры Y_2 и Y_3 :

Y_2 – функция, зависящая от средневзвешенного отношения числа ступенек процесса $V_U(t)$ для областей где $V_U(t) < 0$ и $V_U(t) > 0$;

Y_3 – функция, зависящая от средневзвешенного отношения фазовых сдвигов ступенек относительно точки $V_U(t) = 0$, для областей $V_U(t) < 0$ и $V_U(t) > 0$.

Модель получения информации по значениям параметров Y_1, Y_2 и Y_3 – должна учитывать смещение, хотя бы, их средних значений при смене состояния объекта испытаний (образца крови). Изменениями дисперсий этих параметров – формально, можно пренебречь, как, впрочем, и изменениями других числовых характеристик, из-за ограниченности исходного объема числа образцов с верифицированными состояниями.

Следует отметить, что все параметры Y_1, Y_2 и Y_3 являются относительными и безразмерными. Модель получения информации по измеренным значениям этих параметров должна учитывать смещение, хотя бы, их средних значений при смене состояния объекта испытаний (образца крови). Изменениями дисперсий этих параметров – формально, можно пренебречь, как, впрочем, и изменениями других числовых характеристик, из-за ограниченности исходного объема числа образцов с верифицированными состояниями.

Поскольку все параметры рассчитаны по одним и тем же реализациям процессов $V_U(t/S_1)$ и $V_U(t/S_2)$, где S_1 – состояние крови без патологии, S_2 – состояние крови с патологией, то неопределенность исходных состояний S_1 или S_2 для всех параметров была одинакова. Число образцов с состоянием S_1 и состоянием S_2 было одинаковым ($N_1 = N_2 = N = 5$). Общее число образцов $N_\Sigma = 10$. Количество состояний (групп образцов по состояниям S_1 и S_2) равнялось $K = 2$.

Оценка информативности велась по результатам однофакторного дисперсионного анализа группированных (по состояниям S_1 и S_2) значений исследуемых параметров Y_1, Y_2 и Y_3 .

Количественной оценкой информативности являлась нормативная критериальная F -статистика дисперсионного анализа:

$$F_{1;8} = \left(\frac{N \cdot \sum_{j=1}^K (\bar{Y}_j - \bar{Y})^2}{\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^N (y_{ji} - \bar{Y}_j)^2} \right) \cdot (N_\Sigma - K), \quad (12)$$

где y_{ji} – рассчитанное по процессу $V_U(t)$ значение исследуемого параметра (отдельно для Y_1, Y_2 и Y_3);

\bar{Y}_j – среднее значение в j -той группе ($j = 1; 2$); \bar{Y} – общее среднее значение всех N_Σ результатов; $F_{1;8}$ – обозначение случайной величины, имеющее F -распределение Фишера-Снедекора с одной и восемью степенями $V_1 = 1, V_2 = 8$ свободы ($V_1 = K - 1; V_2 = N - K$). Статистика $F_{1;8}$ связана с ожидаемым количеством информации уравнением:

$$I = 0,5 \cdot \ln(1 + F_{V_1;V_2}) \quad (\text{бит}). \quad (13)$$

В таблице 1 представлены значения параметров Y_1, Y_2 и Y_3 , сгруппированные по состояниям S_1 и S_2 . Представлены также величины F -статистик $F_{1;8}$, и значения ожидаемого количества информации I (в битах).

Из таблицы 1 видно, что количество информации ($I = 1,212$ и $I = 1,111$), получаемой по параметрам Y_2, Y_3 , (учитывающих квантовые эффекты) выше, чем количество информации ($I = 0,974$), полученной по параметру Y_1 (не связанного с квантовыми эффектами).

Таблиця 1

Результаты информационного анализа параметров электропотенциального взаимодействия

Информативный параметр	Значения информативных параметров для одиночных образцов					Состояние образца	F-статистика, $F_{1;8}$	Количество информации, нит
	цикл 1	цикл 2	цикл 3	цикл 4	цикл 5			
Y_1	1,0	1,0	1,34	1,41	1,0	S_1	6,101	0,974
	1,238	2,433	2,673	3,659	1,152	S_2		
Y_2	3,0	2,0	3,0	3,0	2,0	S_1	10,28	1,212
	6,0	7,0	5,0	4,0	3,0	S_2		
Y_3	2,182	2,0	4,333	3,19	2,125	S_1	8,22	1,111
	8,8	4,01	9,8	4,75	4,72	S_2		

Представленные в таблице значения критериальных статистик $F_{1;8}$ позволяют протестировать информативные параметры Y_1 , Y_2 и Y_3 на статистическую значимость решений относительно основной гипотезы H_0 , где H_0 : «изменение вида состояния объекта не меняет среднее значение тестируемого параметра».

Поскольку при заданном уровне значимости (риске первого рода) $\alpha = 0,05$ критическая статистика равна:

$$F_{кр} = F_{1;8;\alpha} = 5,32,$$

то принимается решение отвергнуть нулевую гипотезу, так как любая из F-статистик в таблице 1 превышает величину 5,32.

Это означает, что любой из параметров Y_1 , Y_2 и Y_3 позволяет с 95 %-ной значимостью выявлять изменение состояния контролируемого биохимического материала.

На основании выполненных исследований проведено обобщение информационных свойств параметров электропотенциального взаимодействия в химических и биологических объектах.

Определенный интерес представляет анализ количества получаемой измерительной информации о возможных видах биохимического состояния для объектов не только биологической, но и химической природы. Для этого был проведен активный эксперимент с добавлением группы из восьми химических образцов (физиологический раствор – состояние S_0).

Таким образом, общее число исследуемых групп образцов, включая образцы цельной крови, составило три группы, соответственно по состояниям S_0 , S_1 , S_2 . Состояния S_1 и S_2 соответствовали вариантам «без онкопатологии» и «с онкопатологией». В таблице представлены результаты оценивания значений F-статистик по видам информативных параметров Y_1 , Y_2 и Y_3 .

Из таблицы 2 следует, что максимально информативным является параметр Y_3 (его F-статистика равна 32,98). Следующим по информационной значимости является параметр Y_2 ($F_{2;15} = 12,31$), на последнем месте стоит параметр Y_1 (его F-статистика равна 6,32).

Все F-статистики превышают критическое значение $F_{кр} = 3,68$, что указывает на способность информативных параметров Y_1 , Y_2 и Y_3 реагировать на изменение своего среднего значения при смене не только биологического, но и химического объекта испытаний. В таблице 3 представлены значения количества информации (в нит) для каждого из исследованных параметров.

Таблиця 2

Значения информативных параметров и их F-статистик по видам химического и биологических состояний

Информативный параметр	Состояние образца	Значения информативных параметров для одиночных образцов								F-статистика, $F_{2;15}$
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Y_1	S_0	1,095	1,364	1,333	1,652	1,227	1,111	1,318	1,292	6,32
	S_1	1,0	1,0	1,34	1,41	1,0	–	–	–	
	S_2	2,433	2,673	2,659	1,238	1,152	–	–	–	
Y_2	S_0	1,667	2,0	4,25	2,0	1,667	1,1	1,444	1,444	12,31
	S_1	2,182	2,0	4,333	3,19	2,125	–	–	–	
	S_2	4,01	9,8	4,75	8,8	4,72	–	–	–	

Окончание таблицы 2

Y ₃	S ₀	1	1	1	1	1	1	1	1	32,98
	S ₁	3	2	3	3	2	1	1	1	
	S ₂	6	7	5	4	3	–	–	–	

Таблица 3

Количества ожидаемой информации (в натуральных единицах информации) по видам информативных параметров

Информативный параметр	Количество информации, (нит)
Y ₁	0,995
Y ₂	1,294
Y ₃	1,763

В результате проведенных расчетов был осуществлен анализ взаимно-корреляционных свойств системы информативных параметров.

Выводы. В работе проведен комплекс исследований, направленных на разработку и исследование информационной технологии и ПАК для контроля состояния жидких биологических образцов, на примере цельной крови. Исследования показали, что предложенный метод позволяет с 95 % достоверностью различать цельную кровь 2-х состояний – без онкологии и с колоректальным раком. Использование моделей факторного влияния в этой технологии позволяет исследовать несколько независимых информативных параметров, как отдельно, так и в комплексе. Проведенный информационный анализ этих параметров показал, что наибольшей информационной значимостью обладают временные параметры информационных сигналов (1,736), однако для которых состояния биологического образца могут использоваться и амплитудные (значения F-статистик для них существенно превышают критические значения). Определенный интерес представляет комплексное использование полученных параметров, что в силу их независимости позволяет повысить объём информативности предложенной информационной технологии.

Список используемой литературы:

1. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб. : ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.
2. Методы статистической обработки медицинских данных : методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянз, В.П. Масенко, И.В. Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко. – М. : РКНПК, 2012. – 42 с.
3. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. – М. : Изд-во РАМН, 2000. – 52 с.
4. Simultaneous Measurement of Multiple Mechanical Properties of Single Cells Using AFM by Indentation and Vibration / Ch.Zhang, J.Shi, W.Wang, N.Xi, Yu.Wang, L.Liu // IEEE Trans. Biomed. Engineering. – 2017. – No. 64 (12). – Pp. 2771–2780.
5. Щапов П.Ф. Информационный анализ регрессионной модели факторного планирования медико-биологического эксперимента / П.Ф. Щапов, Р.С. Томашевский, Е.В. Зольтман // Украинский метрологический журнал. – 2017. – С. 58–62.
6. Tomashevskiy R.S. Information analysis of models of planning of the medicalbiological experiment at control of discrete changes of levels of the impactant factor / R.S. Tomashevskiy // Bulletin of the National Technical University «KhPI»: coll. works. Series : New solutions in modern technologies. – 2017. – No. 53 (1274). – Pp. 45–52.
7. Shamos M.H. Nature / M.H. Shamos, L.S. Lavine, M.I. Shamos // Nature. – 1963. – No. 197. – P. 81.
8. Bioengineering / S.Lang, A.Marino, G.Berkovic, M.Fowler, K.Abreo // Bioelectrochem. Series : Bioeng. – 1996. – No. 41. – P. 191.
9. Nano Lett. / C.Halperin, S.Mutchnik, A.Agronin, M.Molotski, P.Urenski, M.Salai, G.Rosenman // Nano Lett. – 2004. – Vol. 4, No. 1253.
10. Horiuchi S. Nature Mater. / S.Horiuchi, Y.Tokura // Nature Mater. – 2008. – No. 7. – P. 357.
11. Yarmarkin V.K. ФТТ / V.K. Yarmarkin, S.G. Shulman, V.V. Lemanov // ФТТ. – 2009. – Vol. 51, No. 1771.
12. Lemanov V.V. ФТТ / V.V. Lemanov, S.N. Popov, G.A. Pankova // ФТТ. – 2011. – Vol. 53, No. 1526.
13. «The phenomenon of piezobiosynthesis in biological tissues» / V.V. Boiko, P.N. Zamyatin, V.I. Zhukov., P.F. Shchapov, V.P. Nevzorov, E.M. Klimova // Materials of the application for opening. – Diploma. – No. 454. – 2012.
14. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики / под ред. и с предисл. Е.М. Четыркина ; пер. с англ. В.С. Занадворова; – М. : Финансы и статистика, 1982. – 344 с. ; ил.
15. Доннелли-мл. Р.А. Статистика / Р.А. Доннелли-мл. ; пер. с англ. Н.А. Ворониной. – М. : Астрель : АСТ, 2007. – XIV, 367 с. – С. 3 ; ил.
16. Hastie T. Generalized Additive Models for medical research / T.Hastie, R.Tibshirani. – Stat. Methods Med. Res., 1995. – Pp. 187–196.
17. Strode P. Using BioInteractive Recourses to Teach. Mathematics and Statistics in Biology / P.Strode, A.Brokaw. – 2015. – 39 p.

18. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
 19. Жовинский А.Н. Инженерный экспресс-анализ случайных процессов / А.Н. Жовинский, В.Н. Жовинский. – М. : Энергия, 1979. – 113 с. ; ил.

References:

- Zajcev, V.M., Lifjandskij, V.G. and Marinkin, V.I. (2003), *Prikladnaja medicinskaja statistika*, ООО «Izd-vo FOLIANT», Sankt-Peterburg, 432 p.
- Kochetov, A.G., Ljang, O.V., Masenko, V.P., Zhirov, I.V., Nakonechnikov, S.N. and Tereshhenko, S.N. (2012), *Metody statisticheskoj obrabotki medicinskih dannyh : metodicheskie rekomendacii dlja ordinatov i aspirantov medicinskih uchebnyh zavedenij, nauchnyh rabotnikov*, RKNPK, Moskva, 42 p.
- Platonov, A.E. (200), *Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologija, logika, komp'juternye metody*, Izd-vo RAMN, Moskva, 52 p.
- Zhang, Ch., Shi, J., Wang, W., Xi, N., Wang, Yu, and Liu, L. (2017), «Simultaneous Measurement of Multiple Mechanical Properties of Single Cells Using AFM by Indentation and Vibration», *IEEE Trans., Series Biomed. Engineering*, No. 64 (12), pp. 2771–2780.
- Shhapov, P.F., Tomashevskij, R.S. and Zolt'man, E.V. (2017), «Informacionnyj analiz regressionnoj modeli faktornogo planirovanija mediko-biologicheskogo jeksperimenta», *Ukrainskij metrologicheskij zhurnal*, pp. 58–62.
- Tomashevskij, R.S. (2017), «Information analysis of models of planning of the medicalbiological experiment at control of discrete changes of levels of the impactant factor», *Bulletin of the National Technical University «KhPI»*, coll. works, Series *New solutions in modern technologies*, No. 53 (1274), pp. 45–52.
- Shamos, M.H., Lavine, L.S. and Shamos, M.I. (1963), «Nature», *Nature*, No. 197, p. 81.
- Lang, S., Marino, A., Berkovic, G., Fowler, M. and Abreo, K. (1996), «Bioengineering», *Bioelectrochem.*, Series *Bioeng.*, No. 41, p. 191.
- Halperin, C., Mutchnik, S., Agronin, A., Molotski, M., Urenski, P., Salai, M. and Rosenman, G. «Nano Lett.», *Nano Lett.*, Vol. 4, No. 1253.
- Horiuchi, S. and Tokura, Y. (2008), «Nature Mater.», *Nature Mater.*, No. 7, p. 357.
- Yarmarkin, V.K., Shulman, S.G. and Lemanov, V.V. (2009), «ФТТ», *ФТТ*, Vol. 51, No. 1771.
- Lemanov, V.V., Popov, S.N. and Pankova, G.A. (2011), «ФТТ», *ФТТ*, Vol. 53, No. 1526.
- Boiko, V.V., Zamyatin, P.N., Zhukov, V.I., Shchapov, P.F., Nevzorov, V.P. and Klimova, E.M. (2012), «The phenomenon of piezobiosynthesis in biological tissues», *Materials of the application for opening*, Diploma, No. 454.
- Pollard, Dzh. (1982), *Spravochnik po vychislitel'nym metodam statistiki*, in Chetyrkin, E.M. (ed.) and predisl., Translated from English by Zanadvorov, V.S., *Finansy i statistika*, Moskva, 344 p., il.
- Donnelli-ml., R.A. (2007), *Statistika*, Translated from English by Voronina, N.A., Astrel', AST, Moskva, Vol. XIV, 367 p., P. 3, il.
- Hastie, T. and Tibshirani, R. (1995), *Generalized Additive Models for medical research*, *Stat. Methods Med. Res.*, pp. 187–196.
- Strode, P. and Brokaw, A. (2015), *Using BioInteractive Recourses to Teach. Mathematics and Statistics in Biology*, 39 p.
- Glanc, S. (1998), *Mediko-biologicheskaja statistika*, Translated from English, *Praktika*, Moskva, 459 p.
- Zhovinskij, A.N. and Zhovinskij, V.N. (1979), *Inzhenernyj jekspress-analiz sluchajnyh processov*, *Jenergija*, Moskva, 113 p., il.

Щапов Павел Федорович – доктор технических наук, профессор кафедры промышленной и биомедицинской электроники национального технического университета «Харьковский политехнический институт».

Научные интересы:

- статистический анализ;
- случайные процессы;
- динамическая нестационарность в сложных системах;
- теория информации.

E-mail: shapov.p.f@gmail.com.

Томашевский Роман Сергеевич – кандидат технических наук, доцент кафедры промышленной и биомедицинской электроники национального технического университета «Харьковский политехнический институт».

Научные интересы:

- измерение и обработка биофизических сигналов;
- теория информации, планирование и оптимизация эксперимента.

E-mail: romiosat.khpi@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 07.05.2018.