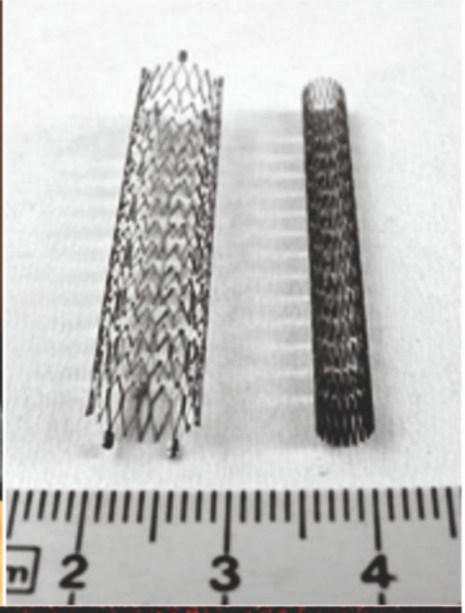
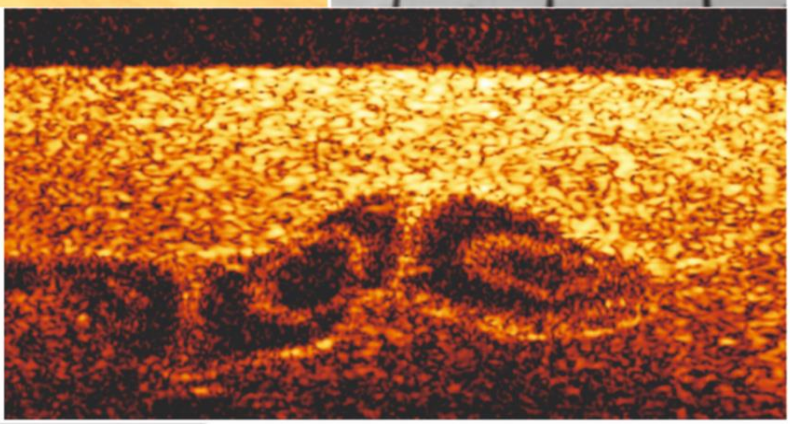
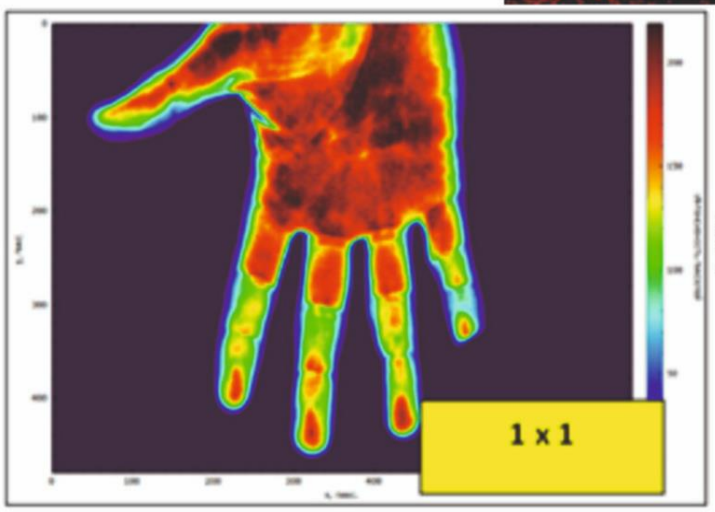
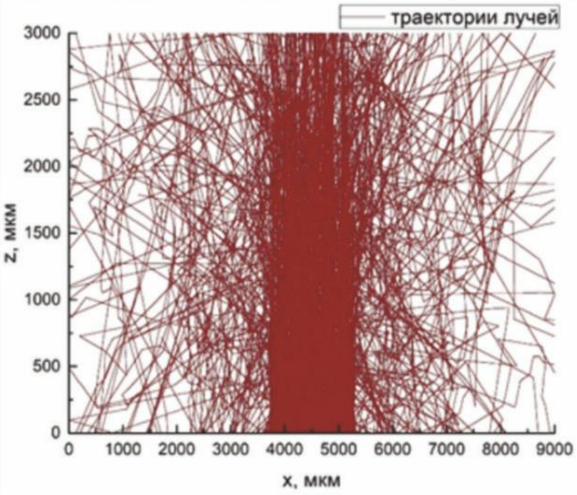
МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ - 2021









Саратовский национальный исследовательский государственный
университет им. Н.Г. Чернышевского

М Е Т О Д Ы
КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2021

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора *Ан.В. Скрипаля*

Саратов

2021

УДК [004:57:616-07](082)
ББК 32.97я43+53.4я43+28.707я43

Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2021: Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Ан.В. Скрипаля. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2021. – 208 с.: ил.
ISBN 978-5-6047271-7-1

Приведены результаты научных исследований по проблемам медицинской диагностики, компьютерной обаботке сигналов в биомеханике, биофизике, биоинженерии и медицинской физике, по математическому моделированию в биологии и медицине. Представлены новейшие разработки компьютерных медицинских комплексов, систем и приборов для функциональной диагностики.

Для специалистов и научных работников, занимающихся исследованиями в области компьютерной диагностики в биомеханике, биофизике, биоинженерии и медицинской физике, аспирантов и студентов соответствующих направлений.

Редакционная коллегия:
Ан.В. Скрипаль (отв. редактор),
В.М. Аникин, Ал.В. Скрипаль, С.Ю.Добдин

УДК [004:57:616-07](082)
ББК 32.97я43+53.4я43+28.707я43

ISBN 978-5-6047271-7-1

© Коллектив авторов, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ***9***

В. М. Аникин

КЛАССИК ДОЗВУКОВОЙ АЭРОДИНАМИКИ ПРОФЕССОР САРАТОВСКОГО И МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТОВ ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ ГОЛУБЕВ *10*

1. БИОИНФОРМАТИКА *15*

С.Ю. Щеголев

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ НАУК О ЖИЗНИ: О ПРОРЫВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ALPHAFOLD2 В ОБЛАСТИ ПРЕДСКАЗАНИЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ *15*

Е.Л. Кречетова, С.А. Потапов

ИССЛЕДОВАНИЕ Т4-ПОДОБНЫХ ЦИАНОФАГОВ В ОЗ. БАЙКАЛ ПО МАРКЕРНОМУ ГЕНУ G20 ..... *21*

А.Л. Осипов, В.П. Трушина, Н.А. Исаев

ПРЕДСКАЗАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА ЭКОНОМЕТРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ *25*

2. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА *27*

И.С. Залетов, В.А. Клочков, А.А. Сагайдачный, Ан.В. Скрипаль, А.В. Фомин

ИМПЕДАНСНАЯ РЕОГРАФИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГРАВИТАЦИОННОЙ ПРОБЫ *27*

В.В.Сказкина, К.А. Попов, Караваев А.С.

ИССЛЕДОВАНИЕ СИНХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ НИЗКОЧАСТОТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ *31*

Д.И. Майсков, А.В. Фомин, И.С. Залетов, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЛАСТЕЙ КОЖИ С ИНТАКТНОЙ И НАРУШЕННОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИЕЙ МЕТОДОМ ИНТЕГРАЛЬНОГО КАРТИРОВАНИЯ ИНФРАКРАСНЫХ ТЕРМОГРАММ *35*

Д.В.Сахаров, Т.С.Викулова, И.Н.Диденкулов, Н.В.Прончатов-Рубцов

ДИАГНОСТИКА КРОВОТОКА НЕЛИНЕЙНЫМ АКУСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ .. *40*

М.В. Пригородов, С.В. Капралов, А.В. Скрипаль, А.В. Кулигин, А.Д. Усанов, В.Ф. Антонов, К.А. Коваленко
ИЗМЕРЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ВНЕ ЗОНЫ КОЖНОЙ АНЕСТЕЗИИ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ.....*45*
3. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ.....*49*
Д.А. Звонарева, Е.Э. Ан, М.Ф. Чешева, И.В. Запороцкова
НОВОЕ СВЕРХТОНКОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОКРЫТИЕ МЕДИЦИНСКИХ СТЕНТОВ: МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НАНЕСЕНИЯ...*49*
Д.Д. Дрозд, П.Д. Строкин, А.С. Мошков, О.А. Горячева, И.Ю. Горячева
КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ НА ОСНОВЕ ТВЕРДЫХ РАСТВОРОВ КАК ЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ МЕТКА ДЛЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ.....*53*
В.А. Кузнецова, К.В. Зубова, Е.В. Глинская, Е.Г. Глуховской
ВЫДЕЛЕНИЕ НАТИВНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ ИЗ БАКТЕРИЙ E. coli K-12 И АПРОБАЦИЯ ИХ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ МОНОСЛОЕВ ЛЕНГМЮРА.....*57*
Н.А. Бабкина, А.П. Рытик, А.М Палагута
СКОРОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИКЛОЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭМИ НА ОТДЕЛЬНЫХ ЧАСТОТАХ СВЧ И КВЧ ДИАПАЗОНАХ *61*
О.С. Ушакова, А.Б. Шиповская
ПЕРСПЕКТИВА РАЗРАБОТКИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ «ЖИДКИЕ ПЛАСТЫРИ» *66*
Ю.А. Подколодная, А.А. Кокорина, И.Ю. Горячева
ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ КОМПОЗИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ В КАЧЕСТВЕ МЕТОК ДЛЯ ИММУНОАНАЛИЗА: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА *69*
А.В. Пантюков, Е.А. Исаева, А.А. Исаева
МОДЕЛИРОВАНИЕ РАССЕЯНИЯ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПЕНОПОДОБНЫХ СРЕДАХ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО.....*72*
А.А. Хакимова, Т.С. Бабичева, С.Л. Шмаков
ПОЛУЧЕНИЕ МАКРО- И МИКРОСФЕР ИЗ РАСТВОРОВ ХИТОЗАНА В ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЕ *76*
П.Д. Строкин, Д.Д. Дрозд, А.С. Мошков, О.А. Горячева, И.Ю. Горячева
МОДИФИКАЦИЯ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ ТВЁРДЫХ РАСТВОРОВ ТИОСОЕДИНЕНИЯМИ.....*78*

И.Н. Дашевский, А.В. Балуева
ОЦЕНКА ЭНЕРГИИ СВЯЗИ ТИТАНА С ПОКРЫТИЕМ ИЗ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ.....*82*
С.Ю. Алдашкин, И.В. Бакуткин, В.В. Бакуткин,. Н.В. Болотова
КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ *86*
С.Б. Вениг, Н.Н. Щербакова, З.Ю. Хапцев, В.Г. Сержантов
ТЕСТИРОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ В КАЧЕСТВЕ ИММОБИЛИЗОВАННОГО БИОКАТАЛИЗАТОРА (ДЛЯ СОЗДАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ).....*89*
С.Б. Вениг, Н.Н.Щербакова, В.Г. Сержантов, Е.И. Селифонова, А.М. Захаревич
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ГЛАУКОНИТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН *94*
В.В. Оломская, А.А. Бакал, И.Ю. Горячева
ОЦЕНКА ПРИМЕНИЯ УГЛЕРОДНЫХ НАСТРУКТУР НА ОСНОВЕ L-АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ В АНАЛИЗЕ.....*99*
О.А. Горячева
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДАМИ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУПРОВОДНИКОВЫХ НАНОСТРУКТУР *103*
4. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ *107*
И.Ю. Волков, А.В. Фомин, Д.И. Майсков, И.С. Залетов, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный
ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В НИЗКОЧАСТОТНОМ ДИАПАЗОНЕ *107*
Ю.И. Сурков, И.А. Серебрякова, А.Н. Башкатов, Э.А. Генина
МЕТОД МОНИТОРИНГА ОБЪЕМНОЙ ДОЛИ ВОДЫ И ОПА В КОЖЕ ПРИ ЕЕ ОПТИЧЕСКОМ ПРОСВЕТЛЕНИИ EX VIVO *111*
К.А. Садчикова, А.В. Джафаров, М.Г. Инкин, С.Ю. Добдин, Ан.В. Скрипаль
ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРО- И НАНОДВИЖЕНИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОЙ ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ.....*117*

Е.А.Гамаюнова, Н.И.Казадаева, В.И.Кочубей
СРАВНЕНИЕ ОСЛАБЛЕНИЯ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ, ПРОХОДЯЩЕЙ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ РЕГИСТРАЦИИ *121*
Д.К. Тучина, Н.А. Наволокин, В.В.Тучин
ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ МИОКАРДА КРЫСЫ EX VIVO РАСТВОРОМ ГЛИЦЕРИНА С ДОБАВЛЕНИЕМ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА *125*
Д.М. Ежов, Е.И. Боровкова, А.Е. Храмов, А.С. Караваев
УСТРОЙСТВО ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ И ГЛУБИНЫ ДЫХАНИЯ ЧЕЛОВЕКА *128*
А.А. Гаранин, П.Ф. Кравцов
ЦИФРОВАЯ ПЕРЧАТКА-ДАТЧИК ДЛЯ ОЦЕНКИ СИЛЫ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ *130*
Бакуткин В.В., Нугаева Н.Р.
КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ЗАДАЧАМ ЛАЗЕРНОЙ ХИРУРГИИ *134*
И.А. Серебрякова, Ю.И. Сурков, Э.А. Генина, Е.Н. Лазарева, Я.К. Кузинова, О.М. Конопацкова, А.Н. Башкатов, В.В. Тучин
НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ЧЕЛОВЕКА, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ.....*138*
С.Н. Баранова, А.А. Лебединская, А.Э. Постельга, С.Ю. Добдин
РАЗРАБОТКА И АНАЛИЗ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ВНЕШНИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ.....*142*
5. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ *148*
Ю.Д. Гудова, С.О. Усталков, В.И. Кочубей, А.А.Скапцов
ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТЕПЛА В НАТИВНОЙ И ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ФОРМЕ ОВАЛЬБУМИНА.....*148*
А.Ю. Потлов, С.В. Фролов
ФАНТОМЫ ОПТИЧЕСКИХ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ДЛЯ НУЖД ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ *151*
И.Н. Дашевский
ИНЖЕНЕРНЫЙ ПОДХОД К ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКЕ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ВНУТРИСОСУДИСТЫХ СТЕНТОВ.....*155*

А.А.Капустников, М.В. Сысоева, И.В. Сысоев
КЛАСС МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НЕЙРООСЦИЛЛЯТОРОВ МОДЕЛИ ФИТЦХЬЮ-НАГУМО *158*
А.Д. Борин, И.Ю. Демин
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА HIFU-BEAM ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭВОЛЮЦИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЛН В МЯГКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ.....*162*
М.В.Чирков
МОДЕЛИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОГО УПРАВЛЕНИЯ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРОЙ ФОРМЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.....*167*
Е.А. Вавилова, Е.В. Солодкая, С.З. Савин
ОБ ОПЫТЕ ОНЛАЙН-ДИАГНОСТИКИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ *171*
Е.В. Солодкая, С.З. Савин, Н.Э. Косых
МНОГОМЕРНЫЕ ВИРТУАЛЬНЫЕ ИНФОРМАЦИОННО - ИМИТАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ В МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ *174*
А.А. Захаров, И.Л. Пластун
ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПУТЕМ АНАЛИЗА СТРУКТУР КОНФОРМЕРОВ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ.....*177*
А.А. Наумов, И.Л. Пластун
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦИАНИНА 7 С АМИНОКИСЛОТАМИ ИЗ СОСТАВА ИММУНОГЛОБУЛИНА И TNF НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕТОДАМИ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ.....*181*
П.А. Жулидин, П.Д. Филин, И.Л. Пластун
ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ БЕЛКОВЫХ_СТРУКТУР НА ПРИМЕРЕ ЦИТОКИНА TNF *186*
6. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ *189*
С.В. Шилько, Ю.Г. Кузьминский, И.А. Мельников
МОНИТОРИНГ ГЕМОДИНАМИКИ СПОРТСМЕНА В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ И ЭРГОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПОРТИВНОГО СНАРЯЖЕНИЯ ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ *189*

В.А. Данилин, А.А. Скапцов
СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПОЛИДИСПЕРСНЫХ ЗОЛОТЫХ НАНОСТЕРЖНЕЙ *194*
Т.И. Долганова, А.Ю.Аксенов, Т.А.Клишковская, Л.В.Смолькова, А.О. Трофимов
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ ПАТТЕРНОВ ЛОКОМОТОРНОГО ПРОФИЛЯ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ПОХОДКИ *196*
М.Г. Петрушанский, М.А. Мишуков
МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРЕХОДА ОТ ЕДИНИЦ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ ДОЗЫ К ЕДИНИЦАМ АМБИЕНТНОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОЙ ДОЗЫ *201*
А.С. Ершова, А.А. Грищенко, Л.В. Виноградова, И.В. Сысоев
АВТОМАТИЧЕСКОЕ ДЕТЕКТИРОВАНИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ У КРЫС — ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ *205*

ВВЕДЕНИЕ

В Саратовском государственном университете ежегодно проводится Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине».

В ее работе принимают участие ученые, научные сотрудники, инженеры, преподаватели, аспиранты и студенты, представляющие новейшие разработки компьютерных медицинских комплексов, систем и приборов для функциональной диагностики, а также исследования по биоинформатике и математическому моделированию в биологии и медицине. В 2021 году 130 участниками представлено 50 докладов из 3 стран и 15 городов России и зарубежья, 28 университетов и научных институтов.

Известные ученые читают молодым ученым и студентам лекции по проблемам компьютерной диагностики в биомеханике, биофизике, биоинженерии и медицинской физике, основанные на все более широком применении компьютерных и информационных технологий для описания процессов, происходящих в живых системах.

Особенностью научной школы-семинара является участие в нем практикующих медиков, математиков, механиков, физиков-теоретиков, физиков-экспериментаторов, специалистов по биофизике, химии. Такое объединение способствует уменьшению барьеров между узкой профессиональной ориентацией, формированию научных коллективов, включающих специалистов из различных областей знаний.

КЛАССИК ДОЗВУКОВОЙ АЭРОДИНАМИКИ ПРОФЕССОР САРАТОВСКОГО И МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТОВ ВЛАДИМИР ВАСИЛЬЕВИЧ ГОЛУБЕВ

В. М. Аникин
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: AnikinVM@sgu.ru

Аннотация: В Саратовском университете 1920-е годы отмечены деятельностью выдающегося математика, блестящего педагога и умелого администратора профессора Владимира Васильевича Голубева. В СГУ он выполнил цикл научных работ в области теории аналитических функций и их приложений к решению аэродинамических проблем. Занимал посты заведующего кафедрой чистой математики, декана физико-математического факультета, проректора и ректора Саратовского университета. Впоследствии – член-корреспондент АН СССР, генерал-майор авиационно-инженерно-авиационной службы, декан механико-математического факультета Московского университета, начальник кафедры высшей математики Военно-воздушной инженерной академии им. Н. Е. Жуковского. Его фундаментальные научные работы сохраняют свою ценность.

Ключевые слова: Саратовский университет, физико-математическое образование, Владимир Васильевич Голубев.

В. В. Голубев,
конец 1910-х гг.

В. В. Голубев,
конец 1930-х гг.)

Первые двадцать лет, в 1909–1930 гг., в подготовке специалистов в области физики и математики в Саратовском университете ведущую роль играли преподаватели Московского университета, занявшие профессорские должности по приглашению первого руководителя Физического института и первого декана физико-математического факультета Саратовского университета Владимира Дмитриевича Зёрнова [1,2]. Среди них особыми

научными, педагогическими и административными талантами выделялся математик и механик Владимир Васильевич Голубев.

Родившийся 21 ноября (3 декабря) 1884 г. в семье высокообразованного выпускника магистратуры Московской духовной семинарии Владимира Сергеевича Голубева, он в 1903 г. с золотой медалью окончил Московскую 1-ю гимназию и в том же году, поддерживаемый отцом в своих сформировавшихся в гимназические годы интересах, поступил на математическое отделение физико-математического факультета Московского университета. Здесь он учился у людей, которые составляют славу отечественной науки – у математиков Д. Ф. Егорова, Л. К. Лахтина и Б. К. Млодзеевского, механиков Н. Е. Жуковского и С. А. Чаплыгина, физика Н. А. Умова, астронома В. К. Цераского.

Весной 1908 г. В. В. Голубев окончил Московский университет и по представлению Д. Ф. Егорова и Б. К. Млодзеевского был оставлен в нем на два года для приготовления к профессорскому званию. В. В. Голубев вспоминал:

«Как из гимназии я вышел с ясным сознанием того, чему я дальше буду учиться, так из университета я вышел с ясным сознанием того, что я буду делать дальше.

Я хотел учить, но учась сам на разработке научных теорий. Моей любимой специальностью совершенно ясно наметилась красивейшая математическая дисциплина – теория функций комплексного переменного, но не сама по себе, а как инструмент познания окружающего нас мира, связь с которым мне представлялась в виде теории дифференциальных уравнений. Аналитическая теория дифференциальных уравнений и была моей первой и, пожалуй, единственной математической любовью» [3, с. 181].

Магистерскую диссертацию В. В. Голубев защитил в мае 1917 г., а осенью того же года был избран на должность ординарного профессора по кафедре чистой математики Саратовского университета. Преподавал математику и математическую статистику в существовавших в то время вузах Саратова, не оставляя занятий научной работой. Кроме того, в связи с избранием осенью 1918 г. В. Д. Зёрнова ректором университета Голубев становится деканом физико-математического факультета, в 1920 г. – проректором, а весной 1921 г. – ректором Саратовского университета. Это были тяжелые годы разрухи, голода, бесконечных и бестолковых по сути изменений планов университетского образования. В частности, в 1922 г. Голубеву пришлось заниматься изменением структуры университета, включая «растворение» физико-математического факультета в педагогическом факультете, на котором он и проработал до конца своего пребывания в Саратове. Воспоминание о Голубеве как о ярком педагоге оставил студент Саратовского университета и будущий профессор МГУ Б. В. Гнеденко, поступивший на педагогический факультет в 1927 г.:

«Голубев обладал изумительным обаянием, умением привлечь к себе души студентов, умением заинтересовать математикой, ее возможностями даже самых безразличных студентов. Он обладал исключительной находчивостью, остроумием, умел так преподнести любую часть математического курса, что мы не могли оставаться равнодушными» [4].

Первые несколько лет пребывания в Саратове В. В. Голубев следовал своему прежнему научному увлечению, завершив в 1921 г. докторскую диссертацию «Исследования по теории особых точек однозначных функций» и опубликовав ее в «Учёных записках Саратовского университета» в 1922–1927 гг. (Докторская степень была присуждена В. В. Голубеву в 1935 г., сразу же после «реанимации» системы учёных степеней в СССР).

Затем произошли события, которые позволили Владимиру Васильевичу спустя годы сказать: «***Двенадцатилетнее пребывание в Саратове сыграло в моей жизни исключительное значение***»:

«Мои научные интересы получили дальнейшее расширение в несколько ином направлении в связи со счастливым поводом. Летом 1925 года <…> я занялся изучением бывших у меня оттисков работ по теории крыла Н. Е. Жуковского и С. А. Чаплыгина и совершенно неожиданно для себя обнаружил, что в этих работах содержится то, о чем я мечтал: приложение теории функций комплексного переменного к изучению явлений природы и техники. При этом приложение непосредственное, минуя дифференциальные уравнения.

Теорию функций комплексного переменного можно было буквально видеть, осуществить на модели течения жидкости. Это было претворением гениальных идей Римана в области техники и естествознания. Эти идеи совершенно очаровали меня. Область гидродинамического истолкования аналитических функций стала наряду с аналитической теорией дифференциальных уравнений моей самой любимой областью науки, а сам творец этого направления Бернгард Риман стал моим самым любимым, самым авторитетным ученым. Его гениальные идеи и воплощение их в науке в замечательных исследованиях Жуковского и Чаплыгина, их развитие и углубление стали основным делом моей научной жизни» [3, с. 181].

Так началась выдающаяся деятельность В. В. Голубева в области дозвуковой аэродинамики. В 1924–1925 учебном году он прочитал студентам специальный курс по теории крыла, на базе лекций подготовил монографию «Теория крыла аэроплана в плоскопараллельном потоке», которая была издана в 1927 г. по постановлению коллегии Центрального аэрогидродинамического института (ЦАГИ). Вскоре последовало продолжение – монография «Теория крыла аэроплана конечного размаха» (1931). Эти издания стали настольными книгами инженеров-аэродинамиков.

В. В. Голубев покинул Саратов с семьей летом 1930 г.: он был причислен к «реакционной профессуре», поскольку осуждал отмену экзаменов и дипломных работ в вузах, бригадно-лабораторную систему занятий, классовый подход к выдвижению «назначенцев» в аспирантуру и к выборам ректора.

В Москве – в ЦАГИ и МГУ – развернулась его многогранная и энергичная научная, образовательная, методическая и административная деятельность. На своих многочисленных должностях В. В. Голубев проявлял восхищавшую всех окружающих исключительную компетентность. Его методические заметки об организации работы аспирантуры остаются актуальными и по сей день. В 1934 г. В. В. Голубев был избран в члены-корреспонденты Академии наук СССР.

Работы В. В. Голубева составили теоретический фундамент отечественного дозвукового самолетостроения. Одновременно он заслужил славу классика в области теории граничных свойств аналитических функций. В 1957 и 1961 гг. главные труды В. В. Голубева были объединены в книги с подробным научным анализом [5,6]. В статье в журнале «Успехи математических наук», посвященной 100-летию со дня рождения В. В. Голубева, подчеркивалась актуальность фундаментальных работ В. В. Голубева:

«Математизация наук – одно из характерных проявлений современного этапа их развития. Огромную роль в становлении и развитии данного процесса в нашей стране сыграла общетеоретическая группа ЦАГИ и ее научный семинар. Высокой математической культуре в наших авиационных и космических науках мы во многом обязаны деятельности этого коллектива, куда входили такие замечательные ученые, как М. В. Келдыш, Н. Е. Кочин, М. А. Лаврентьев, Л. С. Лейбензон, А. И. Некрасов и др. А основным помощником С. А. Чаплыгина и его заместителем в этой группе был В. В. Голубев.

Интенсивное развитие вычислительного эксперимента дало новую жизнь фундаментальным достижениям науки. Среди них достойное место занимают труды и идеи В. В. Голубева. Исследования аэродинамики крыльев с механизацией были одним из ведущих направлений в его работах. На крыльях современных самолетов широко используются различные виды механизации: щитки и закрылки, отклоняемые носки и предкрылки, элероны и элевоны, интерцепторы и спойлеры. Определение стационарных и нестационарных характеристик этих органов, создание методов расчета их обтекания на ЭВМ – одна из актуальных задач современной аэродинамики. В становлении данной области решающую роль сыграл В. В. Голубев. Продолжают жить и развиваться и его общие идеи по нелинейной теории крыла и образованию вихревых дорожек за крылом при больших углах атаки» [7, с. 229].

3 декабря 1954 г. состоялось последнее публичное выступление В. В. Голубева. При огромном стечении народа Актовом зале Московского

университета отмечался его 70-летний юбилей. Владимир Васильевич выступил с замечательной, почти часовой, речью [3], в очередной раз подтвердившей его славу блестящего оратора, человека глубокого ума, большой культуры и эрудита. Он добрым словом вспомнил замечательных людей, способствовавших его становлению как учёного и педагога, отметил творчески плодотворный период свой деятельности в Саратовском университете, изложил свое научное и преподавательское кредо, которое в современной трактовке являет собой кредо креативного ученого-инноватора и педагога.

На больном сердце юбиляра, видимо, сказались напряжение и волнение того дня. Спустя буквально несколько часов, 4 декабря 1954 г., Владимира Васильевича не стало.

Библиографический список

1. *Аникин В. М.* Физико-математический факультет Саратовского университета (1917–1945) // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2018. Т. 18. вып. 1. С. 64–79.

2. *Аникин В. М.* «Бифуркационная летопись» физико-математического факультета Саратовского университета. 1917–1945 // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2018. Т. 26. № 6. С. 5-19.

3. Последнее слово профессора Московского университета Владимира Васильевича Голубева в день семидесятилетия 3 декабря 1954 г. // Вестник Московского университета. 1955. № 2. С. 173–182.

4. *Гнеденко Б.В*. Беседа 5 декабря 1983 года // Математики рассказывают. М.: «Минувшее». 2005. С. 89–98.

5. *Голубев В.В.* Труды по аэродинамике: С приложением очерка А.А. Космодемьянского о жизни и деятельности В.В. Голубева. М.; Л.: ГИТТЛ. 1957. 979 с.

6. *Голубев В. В.* Однозначные аналитические функции. Автоморфные функции. М.: Физматгиз. 1961. 455 с.

7. *Белоцерковский С. М., Ишлинский А. Ю., Кочина П. Я., Шабат Б. В.* Владимир Васильевич Голубев (к столетию со дня рождения) // УМН.1985. Т. 40. вып. 1(241). С. 225–229

1. БИОИНФОРМАТИКА

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ НАУК О ЖИЗНИ: О ПРОРЫВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ALPHAFOLD2 В ОБЛАСТИ ПРЕДСКАЗАНИЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ

С.Ю. Щеголев[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2]Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН
E-mail: shegolev_s@ibppm.ru

Аннотация: Обсуждаются возможности и ограничения инновационной вычислительной технологии AlphaFold2 предсказаний 3D структуры белков по аминокислотным последовательностям, основанной на глубоком машинном обучении на результатах экспериментов из базы данных PDB. Демонстрируются возможности ее применения на стандартном оборудовании серверного уровня благодаря открытости опубликованного кода и с использованием веб-ресурсов на основе блокнотов Google. Отмечается место AlphaFold2 в изучении белковых комплексов и посттрансляционных модификаций белков.

Ключевые слова: 3D структура белков, аминокислотные последовательности, вычислительная молекулярная биология, нейронные сети, искусственный интеллект, открытый код, веб-ресурсы, посттрансляционные модификации.

3D структура белков определяет их функции и оказывает влияние на принципиальные механизмы жизнедеятельности организмов на самых разных ее этапах: от формирования белковой структуры клеток до функционирования иммунной системы и работы ферментов в многочисленных биохимических процессах.

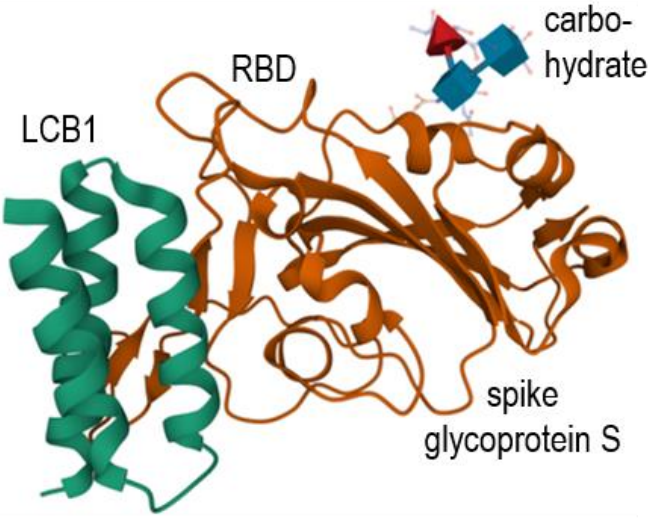


Рис. 1. SARS-CoV-2 в комплексе с LCB1, PDB 7JZU

Одним из актуальных примеров практического применения знания пространственной структуры белка может служить работа [1]. В ней описаны результаты определения методом крио-электронной микроскопии (крио-ЭМ) 3D структуры комплекса ингибитора LCB1 с доменом RBD связывания S-белка (шипа) коронавируса SARS-CoV-2 с рецептором клеток человека (рис. 1). Разработанная авторами синтетическая конструкция LCB1 эффективно взаимодействует с RBD, что служит отправной точкой для создания лекарства против COVID-19.

15 июля 2021 года одновременно в двух ведущих мировых изданиях по естественным наукам, журналах Nature и Science [2, 3], были опубликованы резюмирующие статьи двух авторских коллективов, конкурирующих в течение ряда лет в развитии вычислительных технологий предсказания 3D структур белков по их аминокислотным последовательностям, полученным в результате секвенирования ДНК, с использованием разработок в области искусственного интеллекта. По итогам независимых тестов, регулярно публикуемых на сайте [4], на этапе CASP14 (критическая оценка методов прогнозирования структуры белка) в 2020 году наиболее успешными были признаны результаты, полученные группой исследователей и инженеров DeepMind [5] с программой AlphaFold2 [2, 6]. В этих испытаниях продемонстрирована атомарная точность предсказаний AlphaFold2, сопоставимая с экспериментом. Медианное значение меры сходства GDTTS (тест глобального расстояния) между экспериментальными и предсказанными структурами для AlphaFold2 составило 85%, при 62% для ее ближайших конкурентов [4].

Технология AlphaFold2 основана на глубоком машинном обучении с использованием результатов экспериментальных исследований белков, аккумулируемых в базе данных белковых структур PDB [7], и превосходит традиционные методы, моделирующие белковый фолдинг (пространственную укладку мономерных единиц в аминокислотной последовательности) явно на основе общих энергетических и статистических принципов *ab initio* [2, 3]. Заметим, что AlphaFold2 не предлагает и не использует новых теоретических подходов к описанию механизмов белкового фолдинга, но лишь добивается высокой эффективности в использовании обучающих данных из PDB.

Следует отметить, что экспериментальные методы определения 3D структуры белков, среди которых доминируют рентгеноструктурный анализ (РСА, 89%), крио-ЭМ (4%) и ЯМР-спектрометрия (7%), сложны и дорогостоящи (порядка 100000$ на один белок для РСА), с продолжительностью от недель до месяцев. Доля 3D структур белков в базе данных PDB [7] составляет около 0,1% от общего числа более 200 млн белковых последовательностей в базе данных UniProt [9], расшифрованных по результатам намного более простых и дешевых методов секвенирования ДНК.

О реакции мирового научного сообщества на описание принципов [2] и предоставление в открытом доступе кода программы AlphaFold2 [6] можно судить по комментарию Нобелевского лауреата, президента Королевского общества естественных наук (Великобритания) В. Рамакришнана (V. Ramakrishnan) [8]: «*Эта вычислительная работа представляет собой ошеломляющий шаг вперед в решении проблемы пространственной укладки белков, грандиозной задаче биологии 50-летней давности. Это произошло на десятилетия раньше, чем предсказывали многие специалисты в этой области. Будет интересно увидеть, как это фундаментально изменит биологические исследования*».

AlphaFold2 может быть реализована на стандартном оборудовании серверного уровня. В описании кода [6] приводится пример ее тестирования на устройстве с 12 виртуальными ЦП, 85 ГБ ОЗУ, загрузочным диском 100 ГБ, базами данных на дополнительном диске 3 ТБ и видеоускорителем A100 с 40 ГБ GPU. В зависимости от длины аминокислотной последовательности время возврата предсказаний варьирует от минут до нескольких часов. Примерная стоимость оборудования на уровне автономного системного блока, минимально адекватного вычислительным нагрузкам программы AlphaFold2, в ценах «Ситилинк» (Саратов) на август 2021 г. составляет около 1 млн рублей.

Программный комплекс AlphaFold2 был развернут также в ПРЦНИТ СГУ [10] на вычислительном кластере csit-cuda1 с 4-х ядерным процессором E5-2603 (1.8 ГГц), 16 ГБ ОЗУ, с одним видеоускорителем NVIDIA Tesla K20m (5 ГБ GPU), монтируемым дисковым пространством с генетическими базами данных 2.8 ТБ. Время возврата результатов для белков длиной около 350 ао составляет 10-15 часов машинного времени. Для более крупных белков (примерно 600 ао) система сообщает о нехватке оперативной памяти, и для эффективного использования AlphaFold2 требуется существенное обновление и расширение вычислительных ресурсов, предоставляемых ПРЦНИТ СГУ для работы с этой программой.

На рисунке 2 приведен пример предсказания 3D структуры белка растительного цитоскелета Actin1 из резуховидки Таля (*Arabidopsis thaliana*), полученного в ПРИЦНИТ СГУ с применением программы AlphaFold2, в сравнении с результатом от DeepMind, представленным в базе данных [11]. Значение TM-score количественно характеризует соответствие структур белков, выровненных в 3D, и варьирует от 0 до 1, RMSD есть среднеквадратичное отклонение в расположении аминокислотных остатков. При TM-score > 0.5 сравниваемые структуры считаются сходными, значение TM-score=1 соответствует полностью совпадающим белковым структурам, при TM-score < 0.17 выравнивание в 3D признается случайным.

Относительно небольшие вычислительные ресурсы, потребляемые AlphaFold2, делают реальными планы DeepMind (совместно с Европейским институтом биоинформатики, EMBL-EBI) создания базы данных AlphaFold

предсказанных 3D структур белков [11], охватывающей все каталогизированные протеомы (полные наборы кодируемых в геномах белков) земных организмов. В настоящее время в свободном доступе в базе данных [11] представлены белки из 21 эталонного организма. К концу 2021 г. в нее должны войти примерно 130 млн предсказаний (около половины всех известных белков) общее число которых, таким образом, может достичь порядка 300 млн.

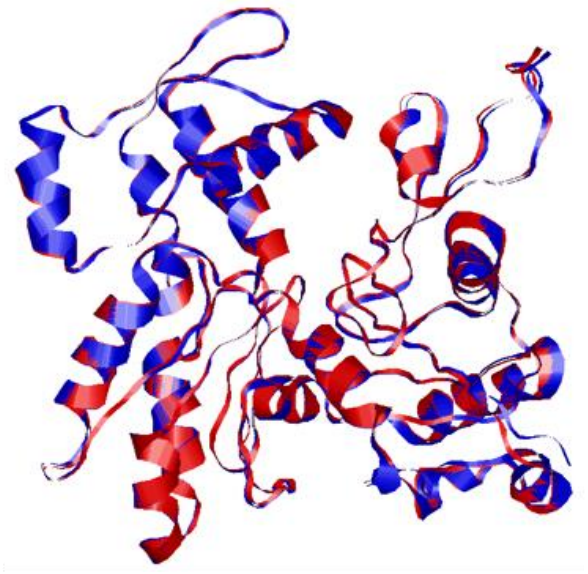


Рис. 2. Выравнивание в 3D предсказания AlphaFold2 для Actin-1 из *A. thaliana* из базы данных [11] (синее) и полученного в ПРЦНИТ СГУ (красное). TM-score=0.991, RMSD=0.42 Å.

Важным дополнением полномасштабной версии программы AlphaFold2 [6] является комплект ее облегченных вариантов, ссылки на которые можно найти на веб-странице [12]. По этим ссылкам пользователи, зарегистрированные в Google, получают бесплатный доступ on line к соответствующим вычислительным ресурсам с помощью блокнотов Google. В данной разработке [13] объединены возможности технологий AlphaFold2 [2] и RoseTTAFold [3] с программой быстрой генерации множественных выравниваний аминокислотных последовательностей. Такой подход обеспечивает расширенный функционал, включая моделирование гомо- и гетерокомплексов белков.

Увеличение производительности и уменьшение ресурсоемкости в облегченных вариантах AlphaFold2 [13] обеспечено обоснованным отказом от использования 3D шаблонов из PDB и применением только специальным образом отобранных частей генетических баз данных с уменьшением общего количества принимаемых в расчет последовательностей с 2.5 миллиардов до примерно 500 миллионов. Точность усеченных версий оказалась сравнимой с полномасштабной системой AlphaFold2 для многих протестированных авторами объектов. Но отмечаются также случаи существенного падения точности их-за введенных ограничений, наиболее вероятного для относительно крупных белков. Поэтому в наиболее

ответственных случаях рекомендуется для контроля использовать полномасштабную версию AlphaFold2.

Необходимо принять во внимание границы применимости метода AlphaFold2, достаточно четко очерченные на веб-странице [14]. Разработчики AlphaFold2 отмечают [2], что программа наиболее эффективна в случаях, когда для исследуемого белка не удается найти гомолога (происходящего от общего предка с целевым белком) с результатами экспериментального определения в базе данных PDB его 3D структуры. Однако если такой(кие) гомолог(и) существует(ют), достаточную точность могут обеспечить традиционные методы сравнительного (гомологичного) моделирования, чья результативность определяется высокой устойчивостью 3D структур белков-гомологов к мутационным изменениям аминокислотных последовательностей белков (до 15-20% их идентичности).

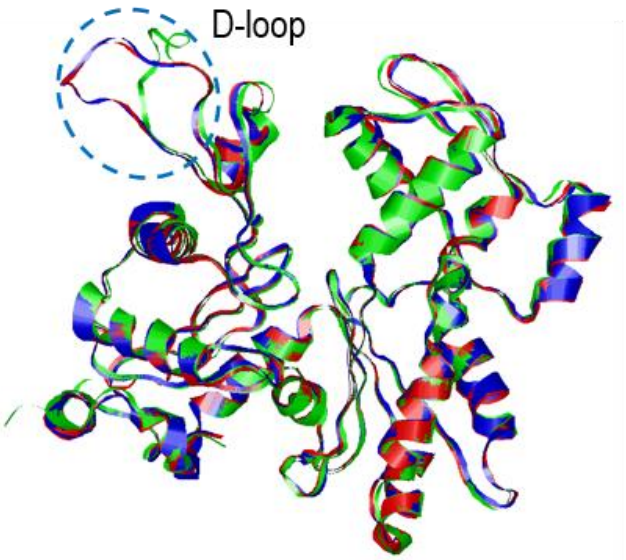


Рис.3. Выравнивание 3D структур: экспериментально определенной (PCA) для аналога Actin-1 из *A. thaliana* – 3EKS в PDB (синее); предсказанный I-TASSER (красное) и AlphaFold2 (зеленое); TM-score=0.987.

Одним из таких методов, неоднократно получавшим высокие оценки в CASP [4], является I-TASSER [15] с недавней модификацией C-I-TASSER. Его применение в сравнении с AlphaFold2 иллюстрирует рисунок 3 с результатами расчетов для Actin1 из *A. thaliana*, проведенных нами с помощью программы I-TASSER. Значение TM-score=0.987 свидетельствует о практическом совпадении рассматриваемых 3D структур с точностью до петлевой области D-loop. Эта область отличается внутренней структурной неупорядоченностью (присущей до 70% белков), принципиально снижающей достоверность предсказаний этой части структуры белка методом AlphaFold2 [14] и другими, основанными на шаблонах или обучающих данных из PDB.

Список ограничений AlphaFold2 [14] включает также то, что программа имеет дело только с одноцепочечными объектами. Это частично

компенсируется в ее облегченных версиях [12, 13] с привлечением функционала программы RoseTTAFold [3] для моделирования белковых комплексов. За пределами возможностей предсказаний AlphaFold2 оказываются небелковые компоненты (кофакторы, металлы, лиганды, ионы, ДНК/РНК), обнаруживаемые в экспериментальных белковых структурах. В том числе обусловленные посттрансляционными модификациями белков, среди которых наиболее часто встречающейся и сложной является их гликозилирование [16]. По оценкам [16] до 70% белков, аннотированных и охарактеризованных в базе данных [9], оказываются гликопротеинами. Для получения их более полных моделей, приближенных к нативным, необходимо дополнительно привлекать [16] программы моделирования углеводных структур гликопротеинов и предсказания мест их присоединения к протеиновой основе, весьма эффективно моделируемой с помощью AlphaFold2, занявшей видное место в общем ряду современных методов вычислительной молекулярной биологии.

Библиографический список

1. *Cao L., Goreshnik I., Coventry B. et al.* De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. Science. 2020. V. 370. P. 426-431.
2. *Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold // Nature. 2021. V. 596. P. 583-589.
3. *Baek M., DiMaio F., Anishchenko I. et al.* Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. Science. 2021. V. 373. P. 871-876.
4. *https://predictioncenter.org/index.cgi*. Protein Structure Prediction Center. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
5. *https://deepmind.com. DeepMind*. What if solving one problem could unlock solutions to thousands more? Обращение к ресурсу 30.10.2021.
6. *https://github.com/deepmind/alphafold. AlphaFold*. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
7. *https://www.rcsb.org. Protein Data Bank*. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
8. *https://deepmind.com/blog/article/alphafold-a-solution-to-a-50-year-old-grand-challenge-in-biology*. AlphaFold: a solution to a 50-year-old grand challenge in biology. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
9. *https://www.uniprot.org*. UniProtKB. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
10. *https://www.sgu.ru/structure/cdto/prcnit*. Поволжский региональный центр новых информационных технологий. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
11. *https://alphafold.ebi.ac.uk*. AlphaFold Protein Structure Database. Developed by DeepMind and EMBL-EBI. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
12. *https://github.com/sokrypton/ColabFold*. ColabFold. Making Protein folding accessible to all via Google Colab! Обращение к ресурсу 30.10.2021.
13. *Mirdita M., Schuetze K., Moriwaki Y., Heo L., Ovchinnikov S., Steinegger M.* ColabFold - Making protein folding accessible to all. bioRxiv. 2021.
14. *https://alphafold.ebi.ac.uk/faq#faq-8*. What use cases does AlphaFold not support? Обращение к ресурсу 30.10.2021.
15. *https://zhanggroup.org/I-TASSER*. I-TASSER. Protein Structure & Function Predictions. Обращение к ресурсу 30.10.2021.
16. *Bioinformatics for glycobiology and glycomics: an Introduction.* – Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2009. 471 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ Т4-ПОДОБНЫХ ЦИАНОФАГОВ В ОЗ. БАЙКАЛ ПО МАРКЕРНОМУ ГЕНУ *G20*

Е.Л. Кречетова[1], *С.А. Потапов*[2]
[1] Педагогический институт «Иркутский государственный университет»
[2] Лимнологический институт СО РАН
E-mail: ekrechetova24@gmail.com

Аннотация: Исследовано генетическое разнообразие Т4-подобных цианофагов по маркерному гену *g20* в виромах, полученных из пелагиали оз. Байкал. Выявлено высокое разнообразие вирусных последовательностей, их уникальность, а также наибольшее сходство с последовательностями некультивированных фагов из озёр Анси (Франция), Грин (США) и Раунд (США).

Ключевые слова: цианофаги, генетическое разнообразие, ген *g20*, оз. Байкал.

Среди факторов, загрязняющих оз. Байкал, выделяют цианобактерий, а точнее, синтезируемые ими токсины. К последним относятся сакситоксин и его производные (PST) и микроцистины (MC), обладающие мощным блокирующим действием транспортной функции мембран и клеточных ферментов. Они представляют опасность не только для обитателей водоема, но и для людей [1].

Естественными «врагами» цианобактерий являются бактериофаги. С одной стороны, вирусы вызывают лизис бактерий, что снижает их численность, но с другой стороны, из отмерших клеток высвобождается органическое вещество, которое вновь может использоваться бактериями [2]. Изучение цианофагов позволит определить роль вирусов в биотических процессах водоема, а кроме того, оценив их генетическое разнообразие, можно обсуждать вопросы фагоиндикации и фаготипирования цианобактерий Байкала.

Ген *g20* кодирует белок gp20, ответственный за начало сборки головы фагов, принадлежащих семейству *Myoviridae*, связывание её с хвостовым отростком и упаковку ДНК.

Целью настоящего исследования было изучение генетического разнообразия Т4-подобных цианофагов в оз. Байкал по маркерному гену *g20*.

Для исследования *g20* гена в виромах использованы «сырые» данные, полученные в работе Potapov et al., 2020 [3]. Контроль качества ридов, полученных шотган секвенированием (BVP1, BVP2, BVP3, BVP4, BVP6) осуществляли с помощью программы FastQC (v. 1.11.4.), затем полученные данные отсортированы по качеству, используя программу Trimmomatic (v. 0.36) (параметр SLIDINGWINDOW:4:20).

Для сборки *de novo* первичных последовательностей из виромов использовался metaSPAdes (v. 3.12.0), с параметрами по умолчанию. Все расчеты проводились на HPC-кластере «Академик В. М. Матросов» (Иркутский суперкомпьютерный центр СО РАН,

http://hpc.icc.ru\T1\textquotedblright). Из контигов были отобраны последовательности, принадлежащие бактериофагам, используя программу VIBRANT (v. 1.2.1). Полученные контиги были разделены на CDS (Coding region sequences, кодирующая область). CDS анализировали в Local BLASTn (параметр e-value 10^{-3}) с использованием баз данных NCBI (Refseq и GenBank NR), в которую входили только *g20* последовательности из GenBank, фланкируемые праймерами CPS1 и CPS4 [4].

Идентичные последовательности исключали из последующего анализа с помощью программы CD-HIT (v. 4.6.6). С помощью BioEdit **(**v. 7.2.6.1) транслировали нуклеотидные последовательности в белки. Поиск ближайших соседей осуществляли по базам данных (Refseq и NR), используя blastp (параметр e-value 10^{-3}).

Филогенетическое дерево строили на основе полученных последовательностей, включая ближайших родственников, в качестве аутогруппы добавлена последовательность *Escherichia virus* T4 (X16055), выравнивали в программе MEGA**7** с использованием алгоритма ClustalW. Дерево строили в программе Mr. Bayes (v. 3.2.7) (Average standard deviation< 0,01; 1 млн. генераций).

Для сравнения β разнообразия взяты последовательности из NCBI (из морских и пресноводных экосистем). На основе аминокислотных последовательностей вирусных сообществ из различных водоёмов получена матрица дистанций метрикой UniFrac (алгоритм выравнивания – ClustalW, модель – Blosum62), с последующим использованием иерархического кластерного анализа (hclust) (Murtagh, 1992), метода UPGMA и применения пакетов phyloseq (v. 1.21.0), phangorn (v. 2.2.0), vegan (v.2.4-2.), реализованных в программе R (v. 3.2.4). Дендрограмма получена на основе сравнения байкальских фрагментов гена *g20* с 13 пулами фрагментов *g20* из различных источников.

В результате из виромов после биоинформатического анализа получено 20 уникальных нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *g20*. Длина нуклеотидных последовательностей варьировала от 447 до 486 п.н. По blastp анализу только 4 последовательности (BVP1_NODE_420, BVP2_NODE_5420, BVP3_NODE_4268, BVP4_NODE_4485) имели 100% сходство с последовательностями из озер Грин и Раунд.

Анализ филогенетического дерева фрагмента гена *g20* показал, что большинство анализируемых последовательностей кластеризовались с некультивированными клонами, полученными как из морских, так и из пресных водоёмов (рис.1). Три последовательности расположены в кластере с культивированными цианофагами из морских экосистем, остальные распределились по всему дереву. Одна последовательность (BVP2 NODE_6758) со 100% поддержкой попала в клад с последовательностью из оз. Байкал, полученной ранее. Четыре последовательности озера Байкал сформировали монофилитическую группу. Это может свидетельствовать об уникальности этих генотипов. Пять последовательностей вошли в кластер с

последовательностями, полученными из озер Грин (США), Раунд (США) и Анси (Франция).

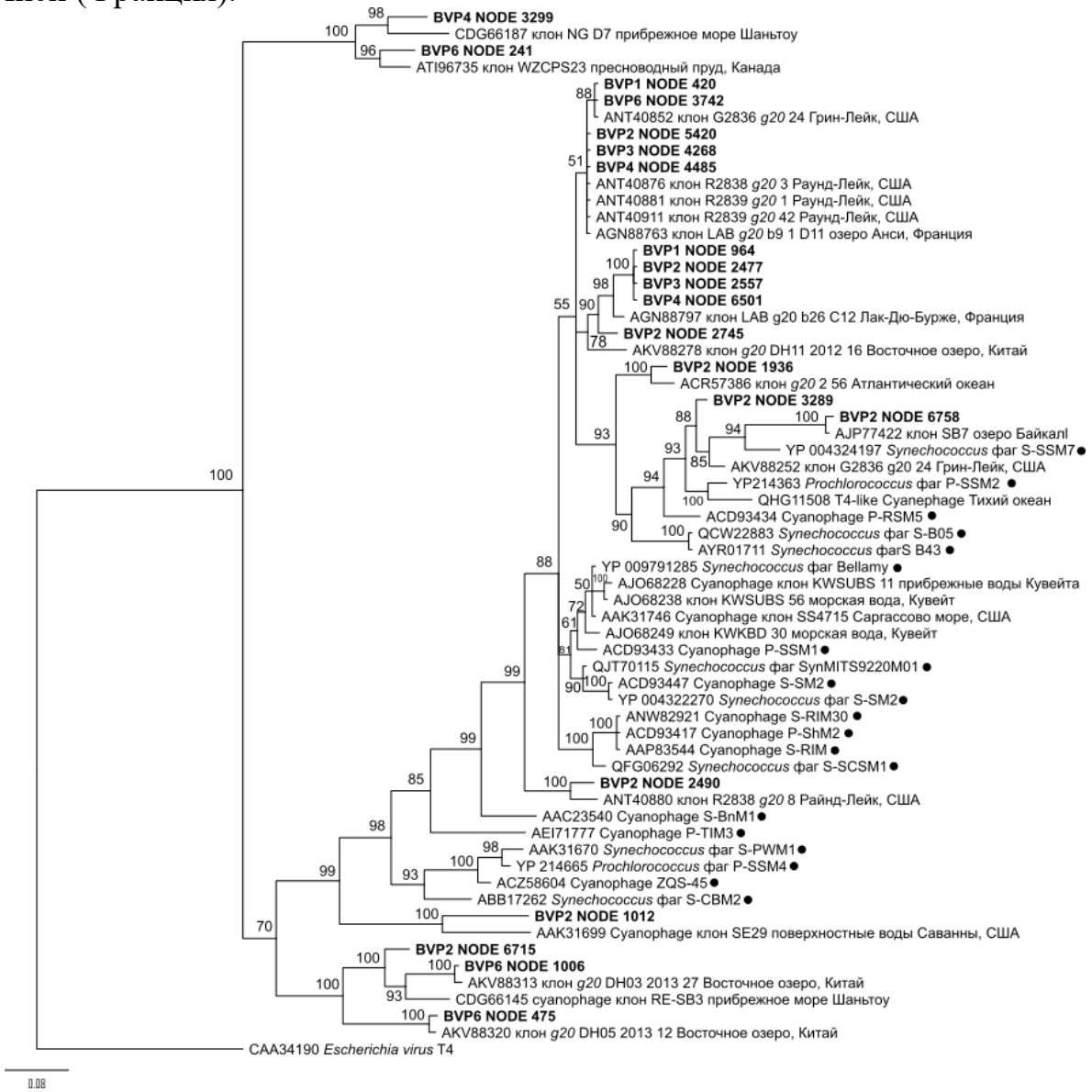


Рис.1. Филогенетический анализ фрагмента гена *g20*.

Анализ β-разнообразия. Анализ методом UPGMA показал, что кластеризация последовательностей происходила в зависимости от трофического статуса вод, как это было подтверждено ранее на примере генов *g23* [5], а также морские и пресноводные вирусы обычно не являются генетически близкими и группируются в обособленные кластеры (рис.2). Последовательности данного исследования отнеслись к олиготрофным, и оказались в кладе с озёрами Грин (США) и Раунд (США). Вероятнее всего, это связано со сходным бактериальным составом и физико-химическими свойствами вод.

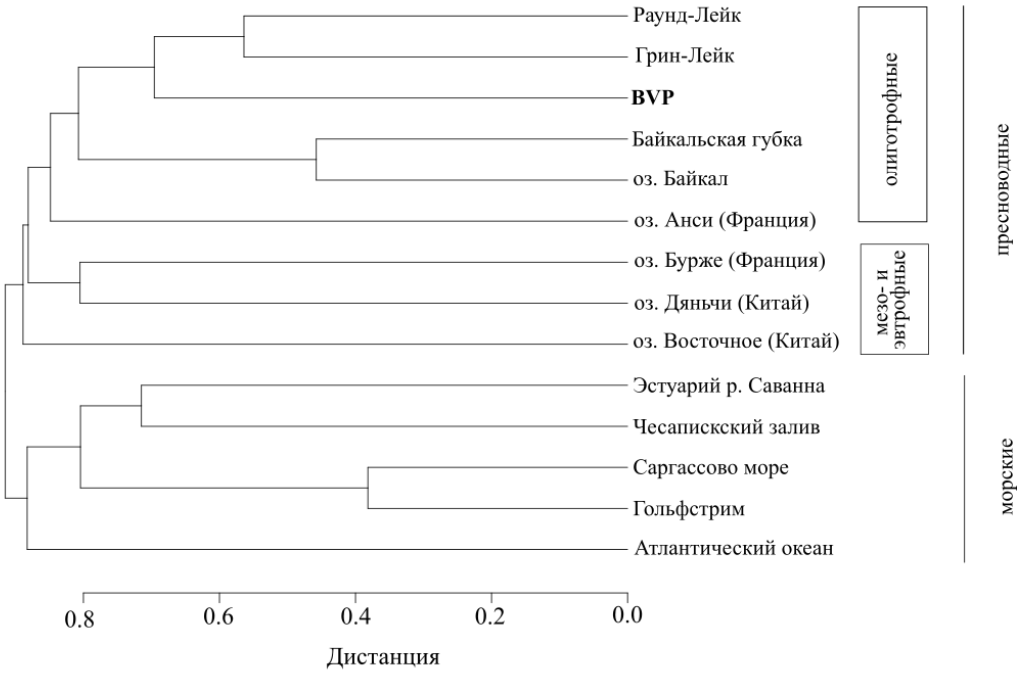


Рис. 2. Дендрограмма UPGMA, построенная на основе 14 наборов последовательностей гена *g20* из различных источников.

В результате данной работы было показано, что последовательности гена *g20* из оз. Байкал имеют высокое разнообразие; большая часть из них уникальна и не имеет идентичных гомологов в GenBank. Методом UPGMA установлено деление на клады по трофности водоёмов и отнесение анализируемых последовательностей к группе олиготрофных.

Библиографический список

1. *Белых О.И., Тихонова И.В., Кузьмин А.В., Сороковикова Е.Г., Потапов С.А., Галкин А.В., Федорова Г.А.* Токсин-продуцирующие цианобактерии в озере Байкал и водоёмах Байкальского региона (обзор) // Теоретические проблемы экологии. 2020. № 1. С. 21–27.

2. *Дрюккер В. В.* Автохтонные бактериофаги в экосистеме озера Байкал – самого глубокого древнего озера мира: краткие итоги изучения // Изв. Иркут. гос. ун-та . Сер.: «Биология. Экология». 2016. Т. 16. С. 84–89

3. *Potapov S.A., Tikhonova I.V., Krasnopeev A.Yu., Kabilov M.R., Tupikin A.E., Chebunina N.S., Zhuchenko N.A., Belykh O.I.* Characteristics of the viromes in the pelagic zone of Lake Baikal // Limnology and Freshwater Biology. 2020. №4. P. 1013–1014.

4. *Zhong Y., Chen F., Wilhelm S., Poorvin L., Hodson R.* Phylogenetic diversity of marine cyanophage isolates and natural virus communities as revealed by sequences of viral capsid assembly protein gene g20 // Appl. Environ. Microbiol. 2002. V. 68. P. 1576–1584.

5. *Потапов С. А., Бутина Т.В., Белых О.И., Беликов С.И.* Генетическое разнообразие Т4-подобных бактериофагов в озере Байкал // Изв. Иркут. гос. ун-та . Сер.: «Биология. Экология». 2013. Т 6. №3. С. 14–19.

ПРЕДСКАЗАНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА ЭКОНОМЕТРИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

А.Л. Осипов, В.П. Трушина, Н.А. Исаев
Новосибирский государственный университет экономики и управления
E-mail: alosip@mail.ru

Аннотация: В данной работе представлены QSAR модели прогнозирования противогрибковой активности, реализованные с помощью регрессионных зависимостей, факторы в которых выбирались из шести типов молекулярных дескрипторов. В наилучших моделях, построенных по одному, двум и более двух факторов, точность прогноза равнялась 81,39%, 85,33% и 89,26%. Выявлены дескрипторы из представленных шести типов, которые вносят наибольший вклад в противогрибковую активность производных 1,2,4-триазола. В результате проведенных изысканий предложены корреляционные уравнения для проведения дальнейших научных QSAR исследований, которые позволяют производить достоверный прогноз противогрибковой активности, выявляя соединения с высокой активностью до проведения их синтеза и биологических испытаний. Разработанные модели могут быть рекомендованы для практического применения в химико-биологических и медицинских исследованиях.

Ключевые слова: противогрибковая активность, количественные соотношения структура – активность, производные 1,2,4-триазола, многомерная линейная регрессия, молекулярные дескрипторы.

В настоящее время имеется большое количество работ российских и зарубежных исследователей, посвященных разработке эффективных QSAR моделей в химии, биологии и медицине [1-3].

В данной работе исходным материалом для проведения научных исследований послужили экспериментальные данные по противогрибковой активности 28 производных 1,2,4-триазола, представленных в статье [1].

В качестве факторов в моделях использовались шесть типов молекулярных дескрипторов [1]. Два из них $eeig11r$ и $eeig12r$ включаются в класс Edge adjacency indices (индексы смежности ребер молекулярного графа) топологических молекулярных дескрипторов, полученных из матрицы смежности ребер, которая кодирует связность между ребрами графа. Дескриптор ish включается в семейство GETAWAY descriptor. Дескрипторы этого семейства рассчитываются на основе молекулярной матрицы влияния, построенной по центрированным атомным координатам. Два дескриптора $mor18v$ и $mor20e$ это семейство 3D-MoRSE descriptors (представление структур трехмерными молекулами на основе электронной дифракции). Широко используемая программа DRAGON [1] вычисляет пять типов дескрипторов, один из которых невзвешенный 3D-MoRSE и четыре взвешенные: по атомной массе; атомному объему Ван-дер-Ваальса ($mor18v$); атомной электроотрицательности Сандерсона ($mor20e$); атомной поляризуемости. Фактор $belm2$ является дескриптором класса Burden eigenvalues (собственные значения матрицы Бердена). Дескриптор $belm2$

является наименьшим собственным значением матрицы Бердена взвешенный по атомной массе.

По статистическим характеристикам наилучшими моделями, включающими один дескриптор, оказались уравнения вида: $\log Y = -0{,}4357 + 2{,}5215 \cdot \ln(eeig11r)$ с точностью прогноза 81,14%; $\log Y = 0{,}101415 \cdot e^{1{,}2723 \cdot eeig11r}$ с точностью прогноза 81,27%; $\log Y = 0{,}252669 \cdot eeig11r^{2{,}351767}$ с точностью прогноза 81,33%. Из приведенных выше моделей видно, что дескриптор eeig11r является наиболее значимой переменной для прогнозирования противогрибковой активности производных 1,2,4-триазола с помощью QSAR моделей по сравнению с другими пятью дескрипторами.

По статистическим характеристикам наилучшей моделью, включающей два молекулярных дескриптора, оказалось нелинейное уравнение вида $\log X = 2{,}72 \cdot \ln(eeig11r) - 1{,}01 \cdot \ln(mor20e)$ с точностью прогноза 85,33%.

По статистическим характеристикам наилучшая нелинейная модель по четырем факторам имеет следующий вид $\log X = -21{,}45 + 3{,}003 \ln(eeig11r) - 1{,}9997 \ln(mor20e) + 33{,}772 \ln(belm2) - 2{,}127 \ln(ish)$ с точностью прогноза 89,26%.

С использованием шести факторов построена линейная модель с точностью прогноза 91,25% вида

$$\log Y = -47{,}2576 + 2{,}3791 eeig11r - 1{,}1818 mor20p + 31{,}7157 belm2 + 2{,}5321 rtm + \\ - 4{,}5753 behp5 - 1{,}2157 Mv.$$

Анализируя наилучшие модели, включающие один дескриптор, два дескриптора, более двух дескрипторов, можно заметить наличие в них дескриптора $eeig11r$. Поэтому данный дескриптор является наиболее важной переменной для прогнозирования противогрибковой активности производных 1,2,4-триазола с помощью QSAR моделей.

Библиографический список

1. *Rostami Z., Manesh A., Samie L.* QSPR Modeling of Antimicrobial Activity with Some Novel 1,2,4-Triazole Derivatives, Comparison with Experimental Study // Iranian Journal of Mathematical Chemistry. 2013. Vol 4. No 1. P. 91-109.

2. *Осипов А.Л., Трушина В.П.* Взаимосвязь электронных параметров молекулы с канцерогенной активностью // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. Т. 11. № 3-2. С. 54-57.

3. *Осипов А.Л., Трушина В.П., Осипов Ф.Л.* QSPR моделирование теплоемкости альдегидов/ А.Л. Осипов, В.П. Трушина, Ф.Л. Осипов // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2020. Т. 12. № 1. С. 92-97.

2. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ИМПЕДАНСНАЯ РЕОГРАФИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГРАВИТАЦИОННОЙ ПРОБЫ

И.С. Залетов[1], В.А. Клочков[2], А.А. Сагайдачный[1], Ан.В. Скрипаль[1], А.В. Фомин[1]
[1]Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: izaletov25@gmail.com

Аннотация: В работе обсуждается возможность использования метода импедансной реографии с модифицированными электродами для оценки состояния механизмов, регулирующих периферический кровоток человека в норме и при патологии. Проанализирована реакция периферической гемодинамики на гравитационную пробу в нормальных условиях и при достижении состояния температурного симпатолиза.

Ключевые слова: импедансная реография, температурный симпатолиз, гравитационная проба, ортостатическая проба.

В настоящее время существует ряд методик, позволяющих проводить исследование состояния периферической сосудистой системы. К таким методам можно отнести: лазерную допплеровскую флуометрию, фотоплетизмографию, реографию, допплеровское ультразвуковое исследование, сфигмографию [1, 2]. Каждый из представленных методов обладает рядом преимуществ и ограничений, что не позволяет ни одну из методик принять как золотой стандарт для исследования механизмов регуляции гемодинамики в норме и при патологии.

Целью данной работы является определения соотношения между симпатическим влиянием и миогенной регуляцией тонуса периферических артерий в норме и при артериальной гипертонии с использованием метода импедансной реографии.

К преимуществам данного метода можно отнести неинвазивность, высокое соотношение сигнал/шум, в малой степени зависящее от условий проводимого эксперимента, возможность использования различных конфигураций электродов в зависимости от специфики решаемой задачи. К недостаткам реографии можно отнести избыточность данных, получаемых при использовании стандартных кольцевых электродов, не позволяющая разделить вклад артериального и венозного кровотока в общее изменение биоимпеданса исследуемого участка организма.

Измерения проводились с использованием реографического комплекса Мицар-РЕО (ООО Мицар, Санкт-Петербург, Россия). В работе был выбран биполярный метод получения реографического сигнала с использованием специально сконструированных для данного исследования электродов, обеспечивающих высокую степень локализации получаемых данных. Электроды представляют собой пару круглых контактных пластин с диаметром 1см, расположенных на расстоянии 1см на пластмассовой основе. Высокая степень локализации обеспечивается за счет малой площади контакта электрод-ткань и расположения электрода на запястье вблизи лучевой артерии. Данные, полученные с использованием электродов высокой степени локализации, также послужили основой для работы [3].

Группа испытуемых включала в себя молодых людей 19 – 25 лет без выявленных нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы. В качестве нагрузочной пробы была выбрана гравитационная проба. В ходе проведения эксперимента испытуемый принимал положение сидя, вытянутая рука фиксировалась на уровне сердца, через 1 минуту по команде испытуемый поднимал руку вверх (90° относительно среднего положения) и удерживал её в статичном положении 1 минуту, далее рука на 1 минуту возвращалась в среднее положение, после чего на 1 минуту опускалась вниз(-90° относительно среднего положения). По изменению уровня кровенаполнения конечности в ответ на данную пробу можно оценить состояния регуляторных механизмов сердечно сосудистой системы [4]. Гравитационная проба проводилась для каждого испытуемого в 2 вариантах: без нагрева и с нагревом конечности в термостате с температурой воды 42 °С для достижения состояния температурного симпатолиза (снижения симпатического тонуса) [5].

Предобработка реографических записей заключалась в вычитании низкочастотного тренда, разделении на отдельные кардиоциклы, построении огибающих максимумов систолической и диастолической волны. На рисунке 1 представлен типичный вид огибающей систолической волны реографической записи во время проведения нагрузочного тестирования. Участок 0 – 35с соответствует положению руки на уровне сердца (отклонение 0°), 36 – 85 соответствует положению руки над головой (отклонение 90°), 85 – 110с соответствует положению руки, опущенной ниже среднего положения (отклонение -90°).

В качестве параметра для сравнения амплитудных изменений биоимпеданса была выбрана усредненная огибающая максимумов реографической волны на участках статичного положения руки.

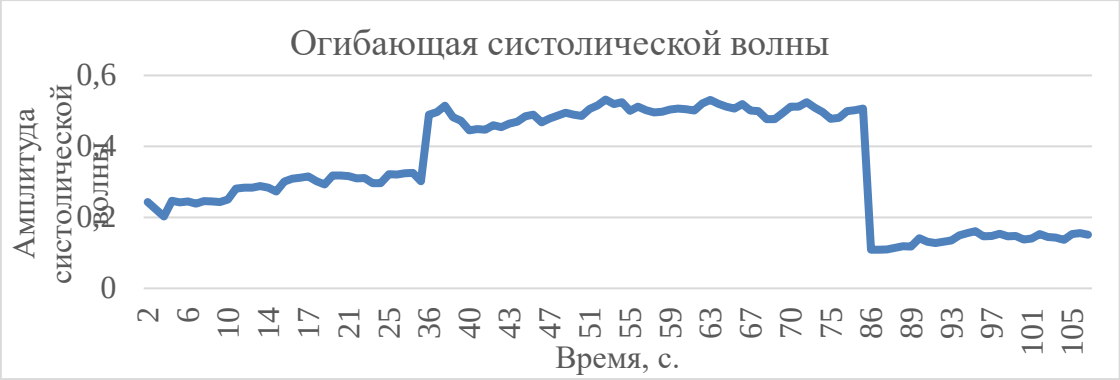
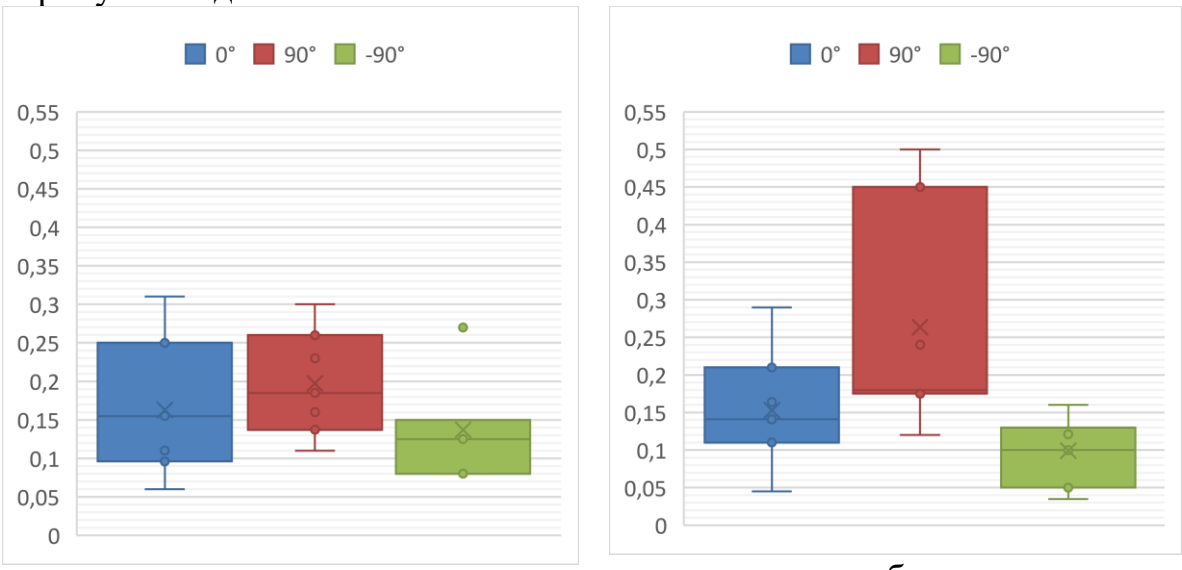


Рис. 1 График огибающей систолических максимумов реографической записи испытуемого из группы нормы.

Рисунок 2 демонстрирует наличие повышения амплитуды реографической волны при поднятии руки и уменьшение при опускании. Анализ данных, полученных после достижения состояния температурного симпатолиза, показывает увеличение амплитуды реографической волны в ответ на поднятие руки. Подобная динамика может указывать на смещение баланса между симпатической констрикцией и миогенной дилатацией в сторону последней.

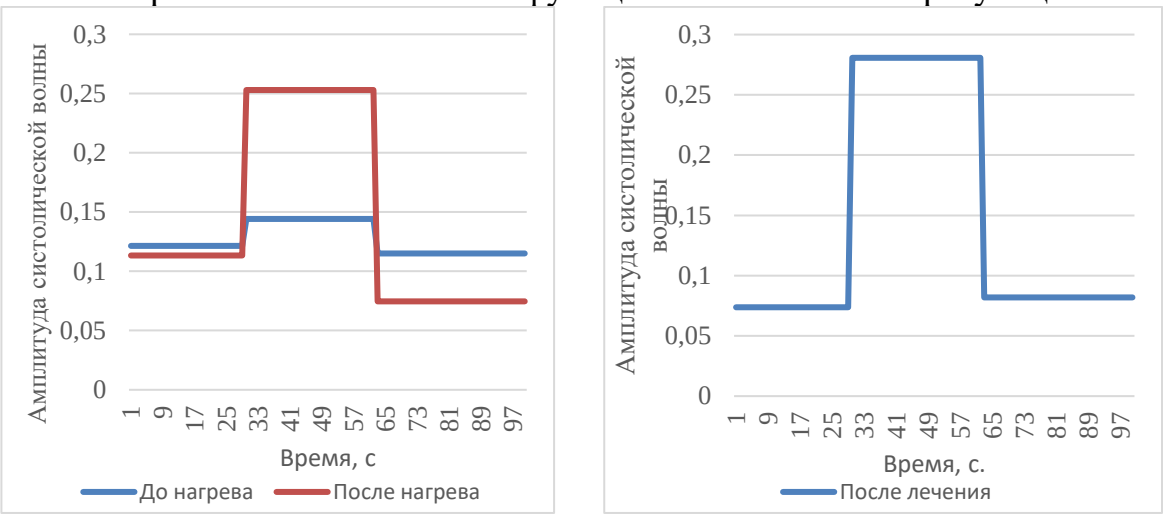


а б

Рис. 2. Средний уровень огибающей максимумов реографической волны в группе нормы на характерных участках: а – до нагревания, б – после нагревания

Далее был проведен анализ реографических записей пациентов с диагнозом артериальной гипертонии. На рисунке 3 продемонстрирован график оценки реакции регуляторных механизмов на нагрузку до назначения лечения и после прохождения курса медикаментозной терапии. Анализ данных, представленных на рисунке 3, показывает сниженную, в сравнении с группой здоровых испытуемых, реакцию на гравитационную пробу до нагрева и подобную группе нормы реакцию после. Из этого можно сделать вывод о снижении симпатического констрикторного влияния и дилатации, как проявления миогенной регуляции тонуса сосудов при

поднятии конечности выше уровня сердца. После проведенного лечения у пациента наблюдается реакция, подобная реакции в группе нормы, что может говорить о восстановлении функции симпатической регуляции.



а б

Рис.3 Средний уровень огибающей систолической волны пациента с установленным диагнозом гипертонической болезни: а – до прохождения терапии, б – после терапии.

Таким образом, полученные данные демонстрируют вклад миогенного механизма в регуляцию периферического кровотока при отсутствии симпатической регуляции сосудов. Дальнейшая работа будет направлена на накопление и обработку данных пациентов с установленными нарушениями регуляции кровообращения. Анализ реакции периферической гемодинамики в ответ на ортостатическую пробу может иметь высокое практическое значение как для диагностики поражений периферических сосудов, так и для оценки динамики восстановления в период терапии.

Библиографический список.

1. *Крупаткин А.И., Сидорович В.В.* Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М.: Книжный дом “ЛИБРКОМ”. 2016. 496 с.

2. *Budidha K. and Kyriacou P.A.* Photoplethysmography for Quantitative Assessment of Sympathetic Nerve Activity (SNA) During Cold Stress. // Front. Physiol. 2019; V. 9 P.1863.

3. *Залетов И.С., Майсков Д.И., Фомин А.В., Скрипаль А.В., Сагайдачный А.А.* Термографическая и реографическая оценка синхронности колебаний кровотока в контралатеральных областях конечностей // Материалы 16-й международной научно-технической конференции «Оптические методы исследования потоков» Москва, 2021.

4. *Cooke J.P., Creager M.A., Osmundson P.J., and Shepherd J.T.* Sex differences in control of cutaneous blood flow. // Circulation. 1990. V. 82 P. 1607–1615.

5. *Kraus A., et al* Gravitational Changes in Hand -Wrist Volume are Smaller in Older Adults as Compared to Younger Adults. // J Cardio Vasc Med. 2013. V. 1 P. 1-6.

ИССЛЕДОВАНИЕ СИНХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ НИЗКОЧАСТОТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.В.Сказкина[1], К.А. Попов[2], Караваев А.С.[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: skazkinavv@yandex.ru

Аннотация: Исследована синхронизация процессов симпатической регуляции вариабельности сердечного ритма и среднего артериального давления у больных COVID-19. В исследование включена группа больных без признаков сердечных патологий в анамнезе и группа больных с хронической артериальной гипертензией. Для каждого пациента был рассчитан индекс степени синхронизации исследуемых процессов, основанный на расчете суммарного процента фазовой синхронизации колебаний. Показано, значения индексов синхронизации для обоих групп больных близки, однако вероятность получения статистически значимой оценки синхронизации исследуемых процессов для группы больных без выявленных патологий сердечно сосудистой системы выше.

Ключевые слова: низкочастотный диапазон, вариабельность сердечного ритма, фотоплетизмограмма, симпатическая регуляция, RR-интервал.

Объектами исследования данной работы являются процессы в сердечно сосудистой системе (ССС), которые проявляют свою колебательную динамику в сигнале R-R интервалов и фотоплетизмограммы (ФПГ) в диапазоне частот 0.04-0.15 Гц. Такие низкочастотные колебания сигнала R-R интервалов связывают с процессом симпатической регуляции вариабельности сердечного ритма [1], а сигнала ФПГ − с процессом барорефлекторной регуляции среднего артериального давления [2-4]. Исследование взаимодействия между рассматриваемыми процессами имеет важное фундаментальное значение для развития модельных представлений о регуляции ССС [5, 6] и важное прикладное значение для решения задач медицинской диагностики [7-9].

В ряде работ показано, что COVID-19 оказывает негативное влияние на функциональное взаимодействие всех систем организма, в том числе на взаимодействие вегетативной нервной системы, которая обеспечивает подстройку ритма сердца и среднего артериального давления под текущие потребности организма [10-13]. Для исследования особенностей изменения функционального взаимодействия исследуемых процессов мы исследовали фазовую синхронизацию процессов симпатической регуляции вариабельности сердечного ритма и среднего артериального давления у 36 больных COVID-19, возраста от 18 до 34 лет, без признаков сердечной патологии в анамнезе, и 39 больных COVID-19, возраста от 18 до 34 лет, с хронической артериальной гипертензией. Все больные находились на стационарном лечении в клинической больнице Саратовской городской

клинической больнице №10 и переносили COVID-19 в легкой форме, не нуждались в поддержке кислородом. Всем испытуемым выполнялась одновременная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и ФПГ. Регистрация сигналов проводилась многоканальным цифровым полирегистратором Реакор-Т (ООО НПКФ "Медиком МТД", Россия) с частотой дискретизации 250 Гц и 16-ти разрядным разрешением. Длительность записей составляла 25 минут. Регистрация осуществлялась при комнатной температуре (21–22°C) в спокойном состоянии в горизонтальном положении тела примерно через 2 часа после приема пищи в утренние часы.

Согласно рекомендациям [1] из ЭКГ выделялась и с помощью интерполяции приводилась к эквидистантному представлению последовательность R-R интервалов. С помощью прямоугольного фильтра из сигналов ФПГ и R-R интервалов выделялись низкочастотные спектральные составляющие в частотном диапазоне 0.06-0.14 Гц. С помощью преобразования Гильберта выделялись мгновенные фазы колебаний с частотой около 0.1 Гц [14]. Для каждого испытуемого попарно между низкочастотными колебаниями ФПГ и R-R интервалов рассчитывался индекс - суммарный процент фазовой синхронизации *S* [15]. Каждый индекс *S* сопровождался контролем статистической значимости с помощью генерации ансамбля Amplitude Adjusted Fourier Transform суррогатных данных [16]. Результаты считались значимыми и использовались для дальнейшего статистического анализа и интерпретации при уровне значимости *p*, меньшем 0.05.

На рис. 1 представлены разности мгновенных фаз анализируемых сигналов для пациента без признаков сердечной патологии в анамнезе #1 (рис. 1а) и пациента с хронической артериальной гипертензией #2 (рис. 1б). На графиках разностей фаз видны участки фазовой синхронизации, где разность фаз практически постоянна. Эти плато чередуются с интервалами изменения, которые соответствуют некогерентному поведению фаз. Индекс *S* для пациента #1 принимает значение 26%, для пациента #2 - 18%.

На рис. 2 представлены результаты расчета статистической значимости индексов *S* для всех испытуемых. Для группы пациентов без патологий ССС величина *S* и его статистическая значимость *p* показаны кружками, а для пациентов с хронической артериальной гипертензией точками. У группы пациентов без патологий ССС величина *S* принимала значения от 6% до 43%, а ее среднее значение равнялось 20%. У пациентов с хронической артериальной гипертензией, индексы *S* исследуемых ритмов принимал значения от 6% до 39% и имел среднее значение 21%. На рис. 2 горизонтальной линией показан уровень значимости p=0.05. Результаты исследования свидетельствуют, что рассчитанные по экспериментальным рядам значения *S* являются статистически значимыми на уровне 0.05 примерно для 38% пациентов первой группы и 16% второй группы.

У группы пациентов без патологий ССС величина статистически значимых на уровне p=0.05 *S* принимала значения от 19% до 39%, а ее среднее значение равнялось 27%. У пациентов с хронической артериальной

гипертензией, индексы *S* исследуемых ритмов принимал значения от 17% до 43% и имел среднее значение 26%.

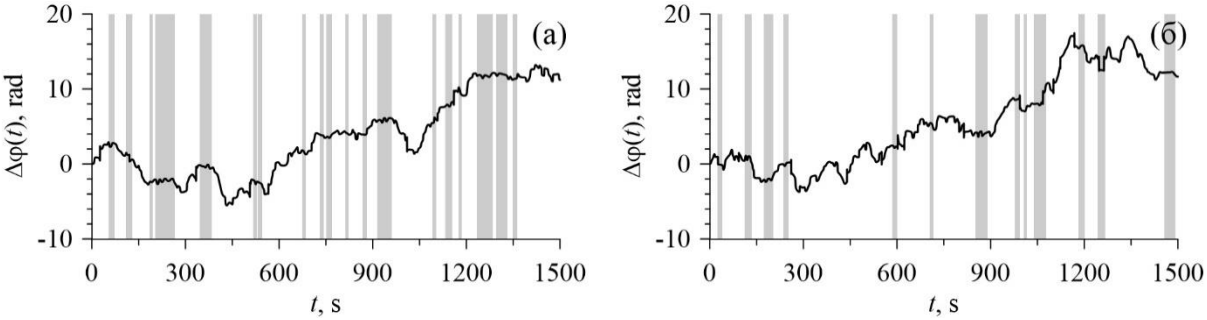


Рис. 1. Сопоставление разностей мгновенных фаз колебаний для пациентов: #1 без признаков патологий ССС, #2 с хронической артериальной гипертензией. Значения $\Delta\varphi$ нормированные на 2π. Серым цветом отмечены участки фазовой синхронизации.

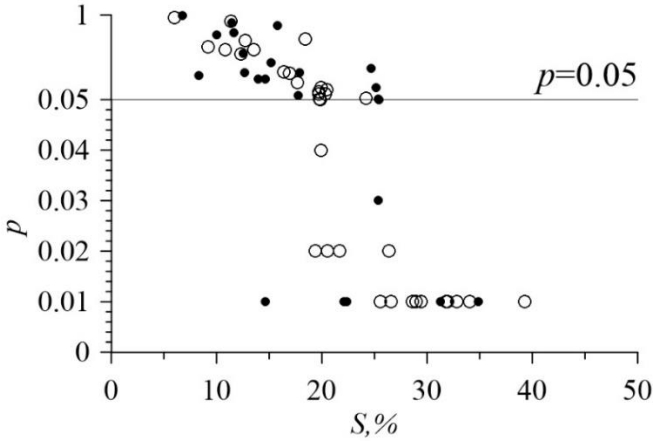


Рис. 2. Статистическая значимость индексов *S* для группы пациентов без патологий ССС (треугольники) и пациентов, с хронической артериальной гипертензией (кружки).

Показано, что значения суммарного процента фазовой синхронизации колебаний, рассчитанные по экспериментальным рядам и статистически значимые на уровне 0.05, не различаются для группы больных COVID-19 без признаков патологий ССС и группы больных COVID-19 с хронической артериальной гипертензией. Однако показано, что вероятность получения значимой оценки индекса *S* существенно выше у группы пациентов без патологий ССС, чем у пациентов с хронической артериальной гипертензией. Таким образом, анализ синхронизации низкочастотных колебаний ССС может оказаться полезным в клинической практике.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии президента РФ (СП-2261.2021.4).

Библиографический список

1. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043-1065.

2. *Allen J.* Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // Physiological Measurement. 2007. Vol. 28.P. R1–R39.

3. *Rhee S., Yang B.-H., Asada H.H.* Artifact-resistant power-efficient design of finger-ring plethysmographic sensors // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2001. Vol. 48. №7. P. 795-805.

4. *Fitchett D.* Forearm arterial compliance: A new measure of arterial compliance? // Cardiovascular Research. 1984. Vol. 18. P. 651–656.

5. *Ishbulatov Y.M., Karavaev A.S. Kiselev A.R., Simonyan M.A., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Mironov S.A., Gridnev V.I., Bezruchko B.P., Shvartz V.A.* Mathematical modeling of the cardiovascular autonomic control in healthy subjects during a passive head-up tilt test // Scientific Reports. 2020. Vol. 10. P. 16525.

6. *Ишбулатов Ю.М., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Киселев А.Р., Сергеев С.А., Селезнев Е.П., Безручко Б.П., Прохоров М.Д.* Фазовая синхронизация колебаний контуров вегетативной регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы // Нелинейная динамика. 2017. Vol. 13. №3. С. 381-397.

7. *Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Bezruchko B.P.* Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: Application to medical diagnostics and treatment // The European Physical Journal Special Topics. 2013. Vol. 222. P. 2687–2696.

8. *Kiselev A.R., Karavaev A.S., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ishbulatov Y.M., Posnenkova O.M. Bezruchko B.P.* Method of estimation of synchronization strength between low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability // Russian Open Medical Journal. 2016. Vol. 5. №1. e0101.

9. *Kiselev A.R., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Skazkina V.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ispiryan A.Y., Mironov S.A., Bockeria O.L.* Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // Scientific Reports. 2020. Vol. 10. P. 2118.

10. *Hirten R.P., Danieletto M., Tomalin L.K., Choi H., Zweig M., Golden E., Kaur S., Helmus D., Biello A., Pyzik R., Charney A., Miotto R., Glicksberg B.S., Levin M., Nabee I., Aberg J., Reich D., Charney D., Bottinger E.P., Keefer L., Suarez-Farinas M., Nadkarni G.N., Fayad Z.A.* Use of Physiological Data From a Wearable Device to Identify SARS-CoV-2 Infection and Symptoms and Predict COVID-19 Diagnosis: Observational Study // Journal of Medical Internet Research. 2021. Vol. 23. №2. e26107.

11. *Del Rio R., Marcus N.J., Inestrosa N.C.* Potential role of autonomic dysfunction in COVID-19 morbidity and mortality // Frontiers in Physiology. 2020. Vol. 11. P. 561749.

12. *Briguglio M., Porta M., Zuffada F., Bona A.R., Crespi T., Pino F., Perazzo P., Mazzocchi M., Giorgino R., De Angelis G., Ielasi A., De Blasio G., Turiel M.* SARS-CoV-2 Aiming for the Heart: A Multicenter Italian Perspective About Cardiovascular Issues in COVID-19 // Frontiers in Physiology. 2020. Vol. 11. P. 571367.

13. *Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X.* COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology. 2020. Vol. 17. №5. P. 259-260.

14. *Gabor D.* Theory of communication. Part 1: The analysis of information // Journal of the Institution of Electrical Engineers - Part III: Radio and Communication Engineering. 1946. Vol. 93. №26. P. 429-441.

15. *Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Ruban E.I., Bezruchko B.P.* Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // CHAOS. 2009. Vol. 19. P. 033112.

16. *Schreiber T., Schmitz A.* Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests // Physical Review Letters. 1996. Vol. 77. №4. P. 635–638.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЛАСТЕЙ КОЖИ С ИНТАКТНОЙ И НАРУШЕННОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИЕЙ МЕТОДОМ ИНТЕГРАЛЬНОГО КАРТИРОВАНИЯ ИНФРАКРАСНЫХ ТЕРМОГРАММ

Д.И. Майсков, А.В. Фомин, И.С. Залетов, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: dmayskov@gmail.com

Аннотация: В работе проведен анализ деятельности потовых желез путем построения интегральной карты времени активности потовых пор. Для анализа пространственно-временных особенностей распределения активности потовых желез и определения областей кожи с интактной и нарушенной симпатической иннервацией предлагается применять покадровый анализ, а также анализ интегральных карт при помощи статистических показателей таких, как среднеквадратическое отклонение (СКО) и статистический индекс активации пор (statistical pore activation index, SPAI). Представленные карты активности потовых желез и методы их обработки в перспективе могут использоваться, как инструмент для обнаружения патологий малых нервных волокон, развивающихся при ряде болезней, например, таких как сахарный диабет.

Ключевые слова: термография, потовые поры, интегральная карта.

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2019 году диабет стал непосредственной причиной 1,5 миллиона случаев смерти. Однако для получения более точного представления о смертности от диабета к этому следует добавить случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний почек и туберкулеза, вызванных повышенным по сравнению с оптимальным уровнем глюкозы в крови.

Нейропатии являются наиболее частыми осложнениями при наличии у человека диабета, особенно при высоком стаже заболевания [1]. Самым характерным является множественное поражение периферических нервов, но, известны случаи поражения более крупных нервов, регулирующих важнейшие центральные и периферические процессы. Следовательно, диагностика диабетических нарушений и осложнений в организме является одной из важнейших задач мировой медицины.

Тесной взаимосвязью с симпатической иннервацией периферических областей тела человека обуславливается интерес к изучению активности потовых желез. Повышение этой активности и выделение секрета происходит не только вследствие терморегуляции, но также является ответом на физиологическую и медикаментозную нагрузку [2].

Нарушение деятельности потовых желез проявляется при таких патологиях как сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипергидроз, тиреотоксикоз и др. [3 - 5]. Таким образом, фундаментальное значение для биомедицинской диагностики и контроля процесса лечения

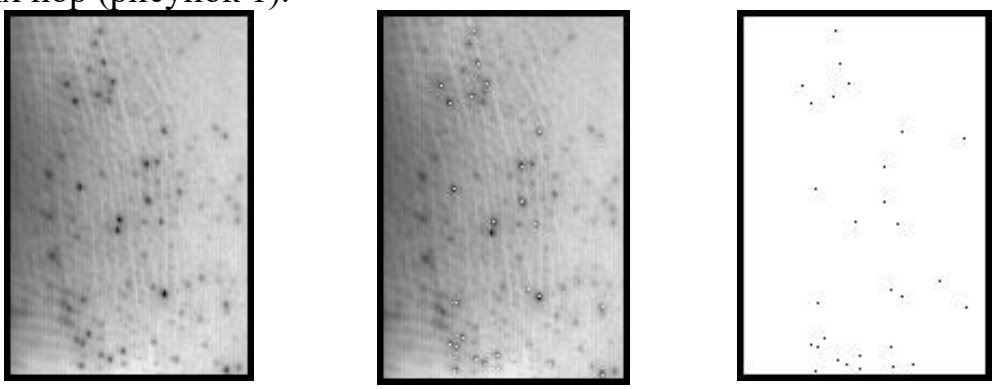
широкого спектра болезней приобретает количественный анализ активности потовых желез.

Использование инфракрасных изображений для визуализации открытых потовых пор, ставшее возможным относительно недавно лишь с повышением амплитудного и пространственного разрешений термограмм, является одним из наиболее перспективных методов контроля. В свою очередь, это позволило открыть ряд новых физиологических эффектов и описать регуляторные реакции во время физической и тепловой нагрузки [6, 7]. Для оценки общего уровня активности потовых желез у конкретного индивида целесообразно учесть как временную, так и пространственную динамику процесса открытия/закрытия потовых пор.

Цель данной работы состоит в анализе деятельности потовых желез путем построения интегральной карты времени активности потовых пор и разработке методики определения областей с нарушениями симпатической иннервации.

Измерения проводились на волярной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой руки. Первичные термографические данные записывались с помощью тепловизионной камеры ThermaCam SC 3000, FLIR Systems (Швеция) с макро линзой 34/100, в спектральном диапазоне 8–9 мкм с температурной чувствительностью 0.02 °C, разрешением изображения 320 × 240 пикселей и частотой дискретизации 5 кадров/с. Площадь анализируемой поверхности фаланг пальцев оставалась постоянной и имела значение 4 см^2, что обеспечивало пространственное разрешение около 80 мкм/пиксель. Измерения выполнялись в лабораторных условиях при стабильной температуре окружающей среды 23±0.2 °C и отсутствии форсированной конвекции.

После получения первичных термографических данных производился поиск потовых пор на термограмме с помощью алгоритма, который подробно описан в работе [8]. В результате получали карты распределения потовых пор (рисунок 1).



а б в

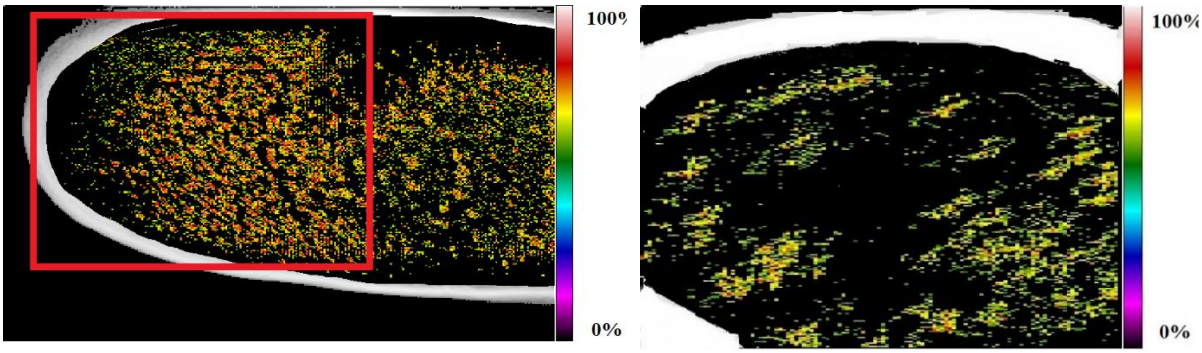
Рис. 1. Пример термограммы с найденными открытыми потовыми порами: а – исходная термограмма; *б* – обнаруженные открытые потовые поры; *в* – карта локальных минимумов, соответствующая обнаруженным потовым порам

На основе карты открытых потовых пор строилась интегральная карта, каждая точка которой с координатами (*i*, *j*) количественно характеризует процент времени, в течение которого данная потовая пора находилась в открытом состоянии по отношению к общему времени наблюдения (1).

$$I_{i,j} = \frac{I_{\sum i,j}}{I_{max}} \cdot 100\% , \qquad (1)$$

где $I_{i,j}$ – интенсивность точки с координатами (*i*, *j*) интегральной карты, $I_{\sum i,j}$ - суммарная интенсивность в точке с координатами (*i*, *j*), I_{max} – максимально возможная интенсивность, количественно определяемая числом кадров в термограмме (длительности термограммы) [9].

Затем к построенной интегральной карте применялась цветовая палитра (рисунок 2).



а б

Рис. 2. Интегральная карта, иллюстрирующая пространственное распределение времени активности потовых желез у нормального испытуемого (*а*) и пациента с диабетической периферической нейропатией (*б*) (прямоугольной рамкой на рисунке (*а*) выделена область, соответствующая зоне интереса на рисунке (*б*)).

Сравнение интегральных карт активности потовых желез в норме (рис. 2а) и патологии (рис. 2б) демонстрирует, что при сохраненной функции потовых желез их активность выше и распределена пространственно более однородно. У пациента с периферической нейропатией активность потовых желез снижена и отличается менее однородным пространственным распределением (рис. 2б). Таким образом, построение интегральной карты является информативным и наглядным способом представления информации о пространственно-временной активности потовых желез, связанных с сохранением функции симпатических нервов.

Для получения более полной и комплексной информации с целью оценки пространственно-временного распределения активности потовых желез возможно применять покадровый анализ статистических показателей таких, как среднеквадратическое отклонение (СКО) и, например, статистический индекс активации пор (statistical pore activation index, SPAI)

$$\mathrm{SPAI} = \frac{N_{left}}{N_{right}}, \qquad (2)$$

где N_{left} -количество пикселей термограммы с температурой ниже или равное порогу Trs, N_{right} -количество пикселей термограммы с температурой выше порога Trs. При этом порог Trs на каждом кадре определяется относительно максимального значения температуры как T_{max}-(T_{max}-T_{min})/4, где T_{min} и T_{max} минимальная и максимальная температура гистограммы данного кадра.

На рисунке 3 отражена временная динамика SPAI для нормального испытуемого и испытуемого с диабетической нейропатией. Приведенные зависимости показывают различную реакцию симпатической системы на дыхательную пробу. У испытуемого с диабетической нейропатией не наблюдается выраженного ответа, заключающегося в увеличении количества активных пор, при глубоком вдохе.

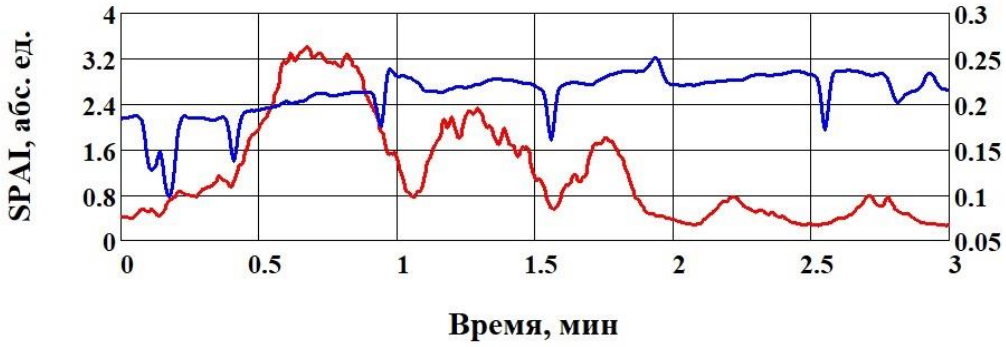


Рис. 3. Статистический индекс активации пор (SPAI) для условно здорового испытуемого (красная кривая, левая ось Y) и испытуемого с диабетом (синяя кривая, правая ось Y).

Кроме того, для более детального анализа интегральной карты целесообразным будет применить расчет, например, СКО по нескольким пространственным областям с целью сравнения значений этого показателя в области с большим скоплением активных пор и в области, где количество активных пор намного меньше.

На рисунке 4 представлена диаграмма, отражающая пространственное распределение СКО, рассчитанное в нескольких областях вдоль координаты X с шагом в 10 пикселей. Данная зависимость иллюстрирует пространственную неоднородность активных потовых пор у пациента с нарушением симпатической иннервации.

Таким образом, предложенные методы обработки динамических термограмм с целью выявления нарушений симпатической иннервации посредством анализа пространственного распределения активных потовых пор, могут служить инструментом для ранней диагностики диабетических осложнений и других заболеваний, связанных с поражением симпатической нервной системы.

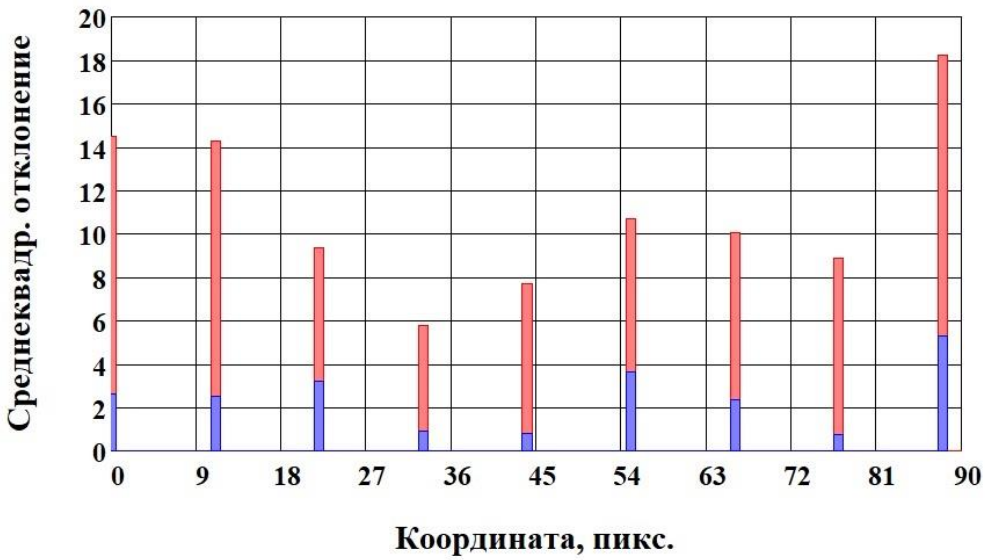


Рис. 4. Среднеквадратическое отклонение по области на интегральной карте для условно здорового испытуемого (красные столбцы) и испытуемого с диабетом (синие столбцы).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00035.

Библиографический список

1. *Балаболкин М.И., Креминская В.М.* Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. №10. С. 58-64

2. *Shibasaki M., Kondo N., Crandall C.G.* Non-thermoregulatory modulation of sweating in humans // Exercise and sport sciences reviews. 2003. V. 31. № 1. P. 34-39

3. *Вайнер Б. Г.* Матричное тепловидение в физиологии // Сиб. отд-ния Рос. АН. 2004. 95 с.

4. *Вайнер Б.Г.* Коротковолновые матричные тепловизоры – оптимальное средство медицинской диагностики и контроля // Больничный лист. 2002. С. 14-21

5. *Vainer B. G.* FPA-based infrared thermography as applied to the study of cutaneous perspiration and stimulated vascular response in humans // Physics in Medicine & Biology. 2005. V. 50. № 23. p. 63

6. *Shastri D., Merla A., Tsiamyrtzis P., Pavlidis I.* Imaging facial signs of neurophysiological responses // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2009. V. 56. № 2. P. 477-484.

7. *Cardone D., Pinti P., Merla A.* Thermal infrared imaging-based computational psychophysiology for psychometrics // Computational and mathematical methods in medicine. 2015.

8. *Сагайдачный А. А., Майсков Д. И., Залетов И. С., Фомин А. В., Скрипаль Ан. В.* Детектирование активности единичных потовых желез методом макротермографии и ее взаимосвязь с температурой кожи и периферической гемодинамикой // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2020. Т. 20. вып. 2. С. 103–115.

9. *Майсков Д. И., Сагайдачный А. А., Залетов И. С., Фомин А. В., Скрипаль Ан. В.* Интегральное картирование активности потовых желез методом дифференциальной термографии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2021. Т. 21. вып. 3. С. 222–232.

ДИАГНОСТИКА КРОВОТОКА НЕЛИНЕЙНЫМ АКУСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Д.В.Сахаров[1], Т.С.Викулова[1], И.Н.Диденкулов[1,2], Н.В.Прончатов-Рубцов[1]
[1]Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
[2]Институт прикладной физики Российской академии наук, г. Нижний Новгород
E-mail: sakhirsp@gmail.com

Аннотация: Для измерения скорости кровотока широко используется доплеровский метод. Однако рассеивающие ультразвук эритроциты неравномерно распределены по сечению сосуда. Более точную информацию о распределении скорости по сечению может дать нелинейный доплеровский метод, использующий в качестве рассеивателей, контрастные агенты. Метод основан на генерировании микропузырьками – контрастными агентами волны разностной частоты при облучении их двумя высокочастотными волнами. Представлены теоретические и экспериментальные результаты, демонстрирующие возможности метода.

Ключевые слова: кровеносный сосуд, скорость кровотока, нелинейный доплеровский метод, физическое моделирование.

Ультразвуковое сканирование широко используется для доплеровского измерения скорости кровотока в крупных артериях [1]. Измеренные скоростные характеристики кровотока помогают выявить стенозирующие поражения.

Существует и другой подход к измерению параметров движения жидкости, основанный использовании пузырьков, являющегося сильным рассеивателем акустических волн [2]. Возможность использования газовых пузырьков, движущихся вместе с кровью в сосудах, в последние годы привлекло внимание многих исследователей. Разработаны и внедрены практику медицинской диагностики, так называемые, контрастные агенты – специальные микропузырьки в липидной оболочке размерами порядка единицы микрометра, которые в растворе жидкости вводятся в кровеносное русло [3,4]. За время жизни до полного растворения в крови порядка 10 мин эти контрастные агенты разносятся по различным органам, что позволяет при ультразвуковой эхоскопии этих органов увеличить контрастность изображения [5].

В достаточно сильных акустических полях свободные газовые пузырьки и контрастные агенты проявляют нелинейные свойства, которые обуславливают, в частности, появление гармоник высших порядков, а также комбинационных частот в спектре сигнала, рассеянного микропузырьком [6]. Нелинейные акустические эффекты находят применение в диагностике жидких и твердых сред, биологических тканей [2, 7-9]. В работах [8-11] исследовался метод разностной частоты, основанный на рассеянии

пузырьками волн разностной частоты при воздействии на них двух высокочастотных волн.

Целью данной работы является анализ возможности оценки состояния кровеносной системы по распределению скорости кровотока по сечению сосуда с помощью нелинейного акустического доплеровского метода.

Нелинейный акустический метод измерения скорости кровотока

Для применения нелинейных акустических методов в поставленной задаче необходимо, чтобы в крови присутствовали нелинейные акустические рассеиватели. В качестве таковых предполагается использовать контрастные агенты [3-5]. Являясь, по-существу, мягкими включениями – микропузырьками, они совершают нелинейные объемные колебания в акустическом поле, в результате чего в рассеянном ими сигнале появляются новые спектральные компоненты: высшие гармоники и комбинационные частоты по отношению к волнам накачки. Контрастные агенты, как правило, меньше эритроцитов и лучше сохраняют сферическую форму и поэтому более равномерно распределяются по сечению потока. По этой причине использование контрастных агентов при доплеровском сканировании способно дать более достоверную картину распределения скорости потока в сечении сосуда.

Пусть на пузырек падают две волны с частотами w_1 и w_2:

$$p_a(t) = P_1 e^{iw_1 t} + P_2 e^{iw_2 t} \ . \qquad (1)$$

Тогда пузырек будет генерировать сигналы на комбинационных частотах $w_s = nw_1 \pm mw_2$, где n и m – целые числа, а излучаемая пузырьком волна $p(r)$ разностной частоты $\Omega = w_1 - w_2$ составит на расстоянии r [10]:

$$p(r) = -\rho\Omega^2 \frac{2\pi P_1 P_2}{\rho^2 R_0 w_1^2 [w_0^2 - \Omega^2 + i\delta\Omega^2]} \ \frac{\exp(-ik_\Omega r)}{4\pi r} \ , \qquad (2)$$

где p – давление в волне на расстоянии r от пузырька, $k_\Omega = \Omega/c$ – волновое число на разностной частоте, R_0 – радиус, а w_0 – резонансная частота пузырька, δ – коэффициент затухания, ρ – плотность жидкости.

Если пузырек движется, то принимаемая частота Ω_r будет отличаться от разностной частоты Ω. Рассмотрим схему на рис. 1. На пузырек падают две акустические волны с частотами соответственно w_1 и w_2, а рассеянная пузырьком волна, имеет разностную частоту Ω. Частота первой волны, попадающей на пузырек, равна:

$$w_{r1} = w_1 (1 - \frac{v}{c} \cos\theta_1) \ . \qquad (3)$$

Для частоты второй волны аналогичным образом запишем:

$$w_{r2} = w_2 (1 - \frac{v}{c} \cos\theta_2) \ . \qquad (4)$$

Тогда излучаемая пузырьком разностная частота Ω_s [10]:

$$\Omega_s = \frac{w_{r1} - w_{r2}}{1 - \left(\frac{v}{c}\right) \cos\theta_3)} \approx$$

$$(w_1 - w_2) - \frac{v}{c} [w_1 \cos\theta_1 - w_2 \cos\theta_2 - (w_1 - w_2) \cos\theta_3] \ . \qquad (5)$$

Из формулы (5) следует, что доплеровский сдвиг частоты максимален для скользящих вдоль сосуда встречных пучков:

$$\Omega_s \approx (w_1 - w_2) - \frac{v}{c}(w_1 + w_2)\cos\theta_1 \ . \qquad (6)$$

Если одна из падающих волн, например, w_1 перпендикулярна скорости движения пузырька, то есть $\theta_1 = \pi/2$, то формула (5) принимает вид:

$$\Omega_s = (w_1 - w_2) + w_2 \cos\theta_2 \ . \qquad (7)$$

Отметим, что сдвиг на разностной частоте аномально большой, так как определяется доплеровскими сдвигами на частотах накачки.

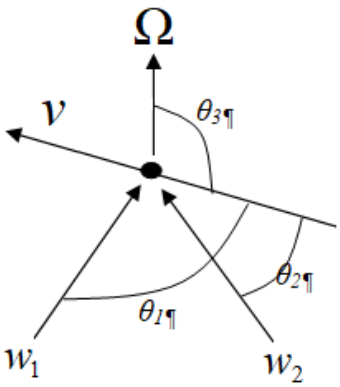


Рис. 1. Схема задачи

Таким образом, воздействуя на пузырек двумя высокочастотными акустическими волнами накачки с близкими частотами, можно определять его скорость, измеряя доплеровский сдвиг в низкочастотной компоненте рассеянного сигнала. Если в области пересечения пучков накачки находится много пузырьков, движущихся с разными скоростями (в разных точках сечения сосуда), то в спектре сигнала на разностной частоте появятся доплеровские сдвиги для каждого пузырька и таким образом, доплеровский спектр на разностной частоте будет давать распределение пузырьков по скоростям.

Эксперимент был поставлен по схеме рис. 1. В ПВХ-трубке диаметром 10 мм создавался поток воды, средняя скорость которого оценивалась по расходу жидкости за определенное время.

Сигналы с генераторов на частотах w_1 и w_2 подавались на усилители мощности и с них на излучатели 1 и 2, соответственно. Фокусирующие излучатели A395S Panametrix с фокусным расстоянием 31.2 см юстировались таким образом, чтобы зона пересечения их пучков проходила через ПВХ-трубку, в которой был поток воды с пузырьками. При этом пучок на частоте w_1=2.1 МГц падал на трубку под прямым углом, а угол наклона пучка с частотой w_2=2 МГц составлял $\theta_2 = 30°$. Генерация пузырьков в трубке производилась путем электролиза. Регистрация сигналов разностной частоты осуществлялась с помощью гидрофона 8103 фирмы Брюль и Кьер. Сигналы разностной частоты с гидрофона после усиления поступали на цифровой осциллограф Agilent DSO-X 3034A.

Обработка сигналов заключалась в спектральном анализе и последующем накоплении спектральной мощности сигнала в течение 30 с. В серии измерений изменялись параметры потока воды в трубке. Все остальные параметры оставались неизменными. Результаты измерений приведены ниже.

На рис. 2 показана спектральная плотность мощности принятого сигнала для разностной частоты $\Omega/2\pi$=100 кГц при средних скоростях потока воды в трубке: 30 и 50 см/с. Характерный пик на разностной частоте $\Omega/2\pi$ = 100 кГц обусловлен откликом от неподвижных пузырьков, прилепившихся к стенкам ПВХ-трубки. Второй пик на рис.2 справа соответствует доплеровскому смещению частоты волны разностной частоты от движущихся пузырьков. Уширение этого пика связано с разбросом скоростей пузырьков, движущихся в потоке на разных расстояниях от оси трубки. Случаю (a) на рис. 2 соответствует средняя скорость потока 30 см/с, а случаю (b) – 50 см/с. Видно, что чем больше центральная скорость потока v, тем больше доплеровский сдвиг, что соответствует формуле (7). Таким образом, измерение доплеровского спектра сигнала рассеяния на контрастных агентах в кровотоке может дать распределение скорости потока по поперечному сечению сосуда и оценить пропускную способность сосуда.

Такие измерения возможны в каждый момент времени, то есть синхронно с сердечным циклом. Это дает возможность проводить пространственно-временную диагностику сосудистого русла, в частности, выявлять нарушения в характере движения крови (неоднородности мгновенного распределения скорости), связанные с патологией сосуда. Кроме того, получая мгновенные доплеровские спектры, синхронизованные с сокращениями сердца, можно зафиксировать время прихода пульсовой волны.

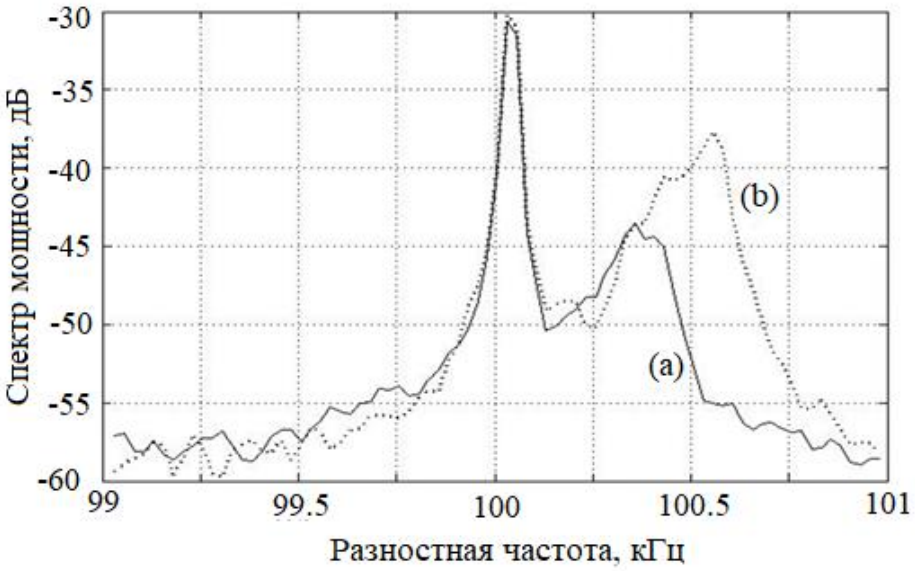


Рис. 2. Спектр сигнала на разностной частоте от потока пузырьков.

В работе были рассмотрены возможности нелинейного акустического метода диагностики кровотока, основанного на использовании вводимых в кровь контрастных агентов, порождающих рассеянный сигнал на разностной частоте по отношению к двум частотам волн накачки, пересекающихся в области сосуда. Предложенная схема позволяет получить доплеровский спектр, обусловленный распределением скорости по сечению потока. Серия измерений доплеровских спектров синхронно с сердечным циклом позволяют проводить пространственно-временную диагностику сосудистого русла и тем самым получить количественные критерии состояния кровеносной системы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (государственное задание № 0729-2020-0040).

Библиографический список

1. *Postema M.* Fundamentals of medical ultrasonics. London. Spon Press. 2011. 248p.
2. *Leighton T.G.* The Acoustic Bubble. London: Academic Press. 1997. 613p.
3. *Hoff L.* Acoustic properties of ultrasound contrast agents // Ultrasonics. 1996. V.34. P.591-593.
4. *Sarkar K., Shi W.T., Chatterjee D., Forsberg F.* Characterization of ultrasound contrast microbubbles using in vitro experiments and viscous and viscoelastic interface models for encapsulation // J. Acoust. Soc. Am. 2005. V.118. №1. P.539-550.
5. *Черешнева Ю.Н, Митьков В.В.* Контрастные вещества в ультразвуковой диагностике (обзор литературы) // Ультразвуковая диагностика. 1999. №2. С.6-13.
6. *Ma J., Yu J., Fan Z., Zhu Z., Gong X., U G.* Acoustic nonlinearity of liquid containing encapsulated microbubbles // J. Acoust. Soc. Am. 2004. V.116. №1. P.186-193.
7. *Островский Л.А., Гурбатов С.Н., Диденкулов И.Н.* Нелинейная акустика в Нижнем Новгороде // Акуст. Журнал. 2005. Т.51. №2. С.150-166.
8. *Диденкулов И.Н., Кустов Л.М., Мартьянов А.И., Прончатов-Рубцов Н.В.* Акустическая диагностика пузырьковых объектов в жидкости // Акуст. Журнал. 2011. Т.57. №2. С.251-257.
9. *Chapelon J.Y., Newhouse V.L., Cathignol D., Shankar P.M.* Bubble detection and sizing with a double frequency Doppler system // Ultrasonics. 1988. V.26. P.148-154.
10. *Didenkulov I.N., Yoon S.W., Sutin A.M., Kim E.J.* Nonlinear acoustic Doppler effect and its use for bubble flow velocity measurement // J. Acoust. Soc. Am. 1999. V.106. P.2431-2435.
11. *Вилов С.А., Диденкулов И.Н., Мартьянов А.И., Прончатов-Рубцов Н.В.* О возможности использования эффекта нелинейного рассеяния акустических волн в медицинской диагностике // Известия ЮФУ. Технические науки. 2014. №10. С.145-153.

ИЗМЕРЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ВНЕ ЗОНЫ КОЖНОЙ АНЕСТЕЗИИ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ

[1] М.В. Пригородов, [1] С.В. Капралов, [2] А.В. Скрипаль,
[1] А.В. Кулигин, [2] А.Д. Усанов, [1] В.Ф. Антонов, [2] К.А. Коваленко
[1]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
[2]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: aka_norton@mail.ru

Аннотация. Проведены измерения индекса перфузии периферической системы кровообращения пациентов в ходе открытых травматичных операций под сочетанной анестезией. По спектру лазерного допплеровского флоуметра определялся вклад пассивных и активных факторов сосудистого тонуса. Показано, что во время операции на пике сочетанной анестезии в спектре колебаний кровотока преобладали пассивные факторы сосудистого тонуса: дыхательные и сердечные.

Ключевые слова: сочетанная анестезия, микроциркуляция, сосудистый тонус, лазерная флоуметрия.

Введение. Люмбальная эпидуральная анестезия широко применяется при различных вариантах анестезиологического обеспечения сложных хирургических операций на органах брюшной полости и малого таза. Поясничная эпидуральная анестезия [1] повышает кровоток в глубоких венах нижних конечностей. В зоне развития эпидуральной анестезии происходит расширение сосудов и ускорение кровотока, вне этой зоны – вазоконстрикция и замедление кровотока [2]. В литературе описываются изменения индекса микроцикуляции (Pi) при эпидуральной анестезии [3-4], при этом изменения сосудистого тонуса в системе регионального кровотока не исследованы.

Целью работы явилось исследование влияния пассивных и активных факторов сосудистого тонуса на изменение индекса микроцикуляции под сочетанной анестезией при травматичных хирургических операциях.

Материал и методы. Проведено продольное проспективное исследование 4-х пациентов в ходе открытых травматичных операций по поводу онкологической патологии под сочетанной анестезией. Во всех наблюдениях была выполнена передняя резекция прямой кишки с лимфодиссекцией в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями. По антропометрическим параметрам, ASA все пациенты не отличались друг от друга. Изучали кожную микроциркуляцию, выполняя лазерную допплеровскую флоуметрию (ЛДФ) лазерным портативным анализатором микроциркуляции крови ЛАЗМА-ПФ (ООО НПП "ЛАЗМА", РФ). Фиксировали этапы регистрации ЛДФ: до операции и анестезии и на пике развития сочетанной анестезии. Определяли индекс микроцикуляции – показатель перфузии (Pi), рассчитывали амплитудно-частотные

показатели. Сигнал лазерного анализатора пропорционален произведению числа эритроцитов на среднюю скорость их движения. Анализатор обеспечивает фильтрацию допплеровских частот, соответствующих скоростям эритроцитов в диапазоне 0,8-4,5 мм/с (при частоте допплеровского сигнала 1800-11400 Гц). Показатель перфузии находится в диапазоне 7-20 относительных единиц с пределами допускаемого отклонения не более ±20%. Мощность непрерывного лазерного излучения на выходе анализатора не более 1мВт на длине волны 850 нм.

Результаты. До начала анестезии средний уровень перфузии (Pi) пациентов составлял 12,5 (рисунок 1). На рис.2 приведен спектр ЛДФ-граммы, на котором выделены области, соответствующие диапазону эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных колебаний микроциркуляции крови в периферической системе кровообращения.

До начала операции при уровне Pi ~ 12,5 в спектре ЛДФ-граммы преобладали активные факторы сосудистого тонуса: эндотелиальные, нейрогенные и миогенные. Максимальное значение имела эндотелиальная составляющая равная 1,32 (рисунок 2).

Во время операции на пике сочетанной анестезии средний уровень микроциркуляции возрастал до 25 (рисунок 3). При уровне Pi~ 25 в спектре преобладали пассивные факторы сосудистого тонуса: дыхательные и сердечные. Максимальное значение имела сердечная составляющая равная 1,08 (рисунок 4).

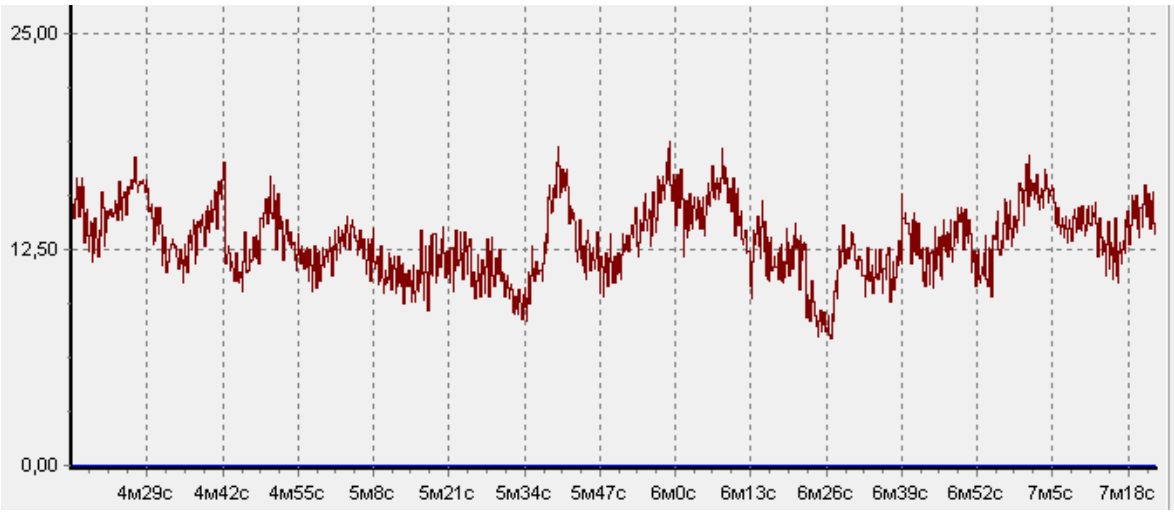


Рис. 1. ЛДФ-грамма уровня микроциркуляции во времени (до начала операции)

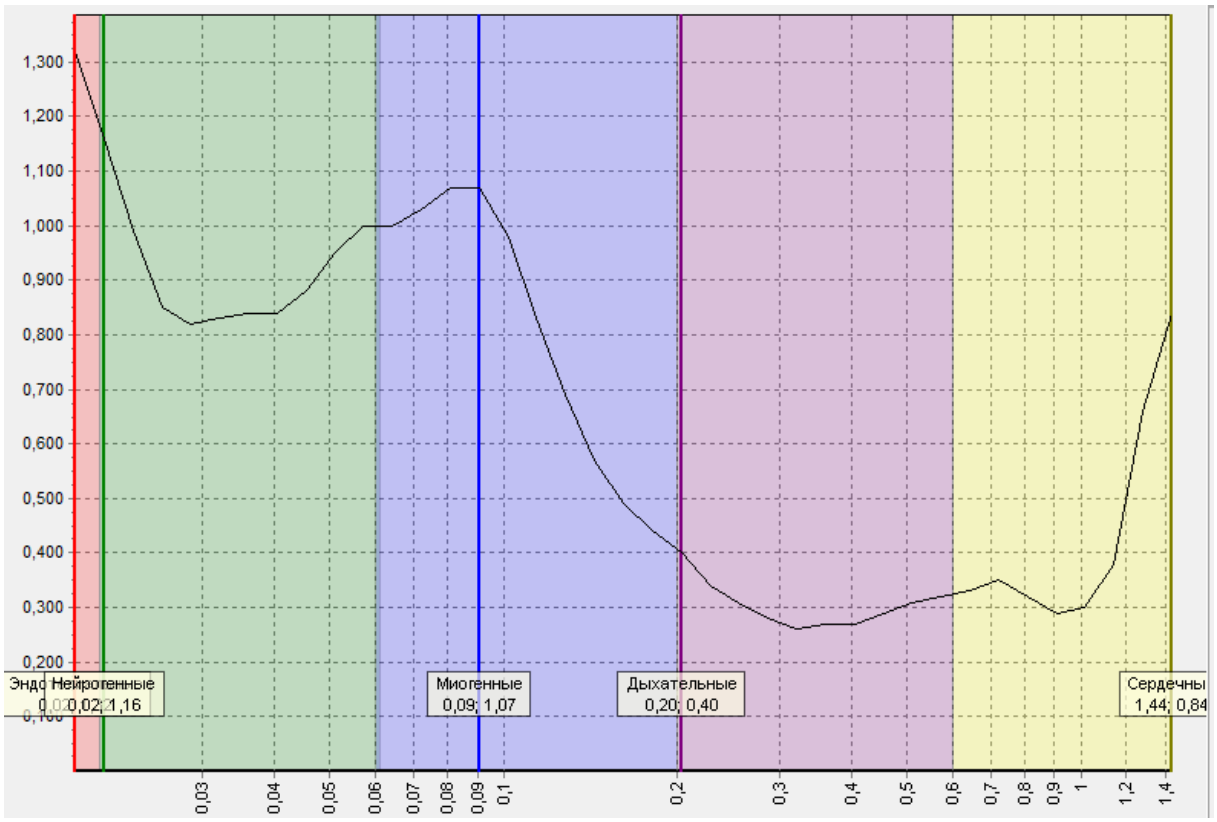


Рис. 2. Спектр ЛДФ-граммы (до начала операции): красная зона (первая левая) – эндотелиальная, зеленая зона – нейрогенная, синяя зона – миогенная, фиолетовая зона – дыхательная, желтая зона (правая) – сердечная.

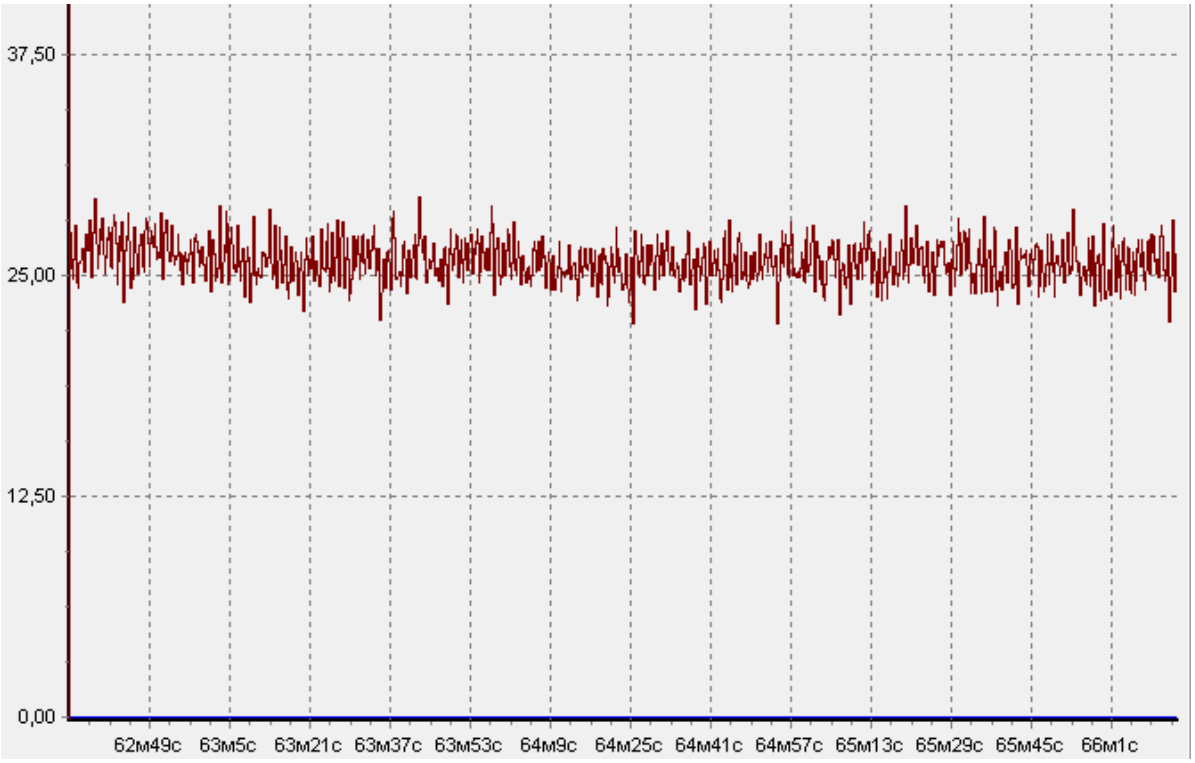


Рис. 3. ЛДФ-грамма уровня микроциркуляции во время сочетанной анестезии

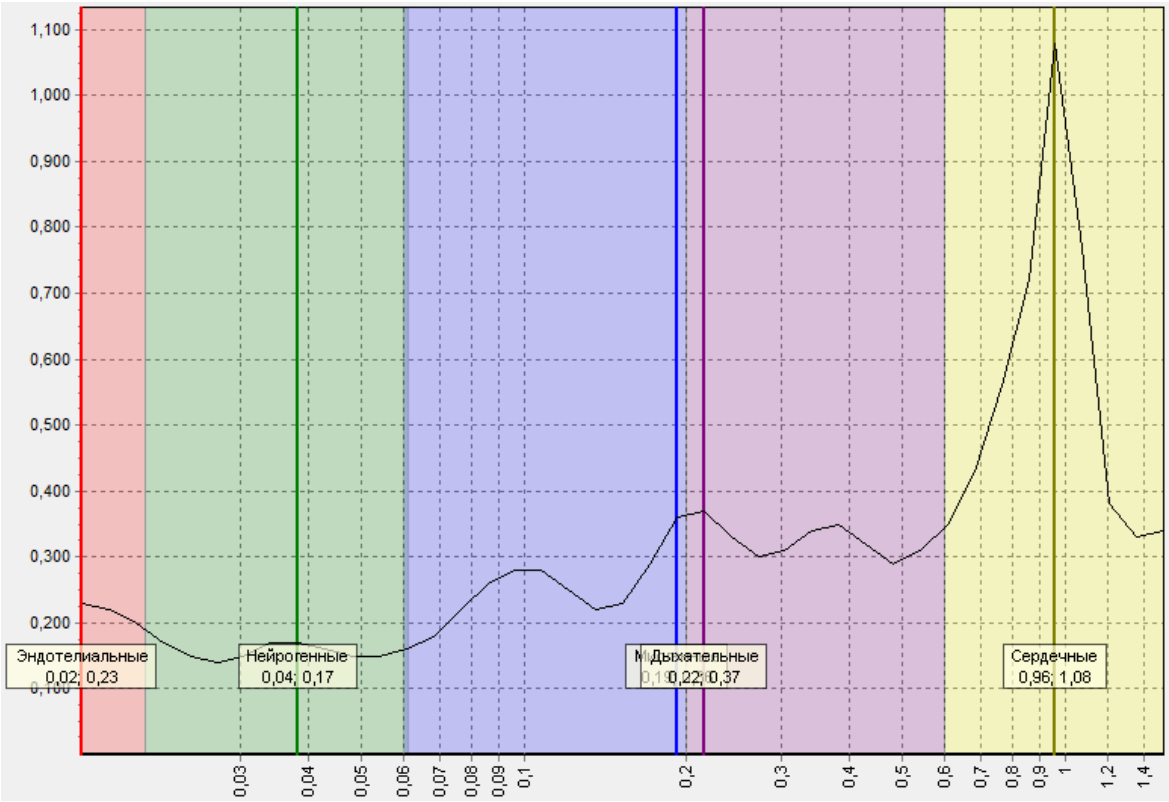


Рис. 4. Спектр ЛДФ-граммы (во время сочетанной анестезии): красная зона (левая) – эндотелиальная, зеленая зона – нейрогенная, синяя зона – миогенная, фиолетовая зона – дыхательная, желтая зона (правая) – сердечная

Заключение. По данным лазерной доплеровской флоуметрии при сочетанной анестезии во время проведения травматичных хирургических операций происходило увеличение уровня кожной микроциркуляции. До начала операции в спектре преобладали активные факторы сосудистого тонуса: эндотелиальные, нейрогенные и миогенные. Максимальное значение имела эндотелиальная составляющая равная 1,320. Во время операции на пике сочетанной анестезии средний уровень микроциркуляции возрастал до 25. При уровне Pi ~ 25 в спектре преобладали пассивные факторы сосудистого тонуса: дыхательные и сердечные. Максимальное значение имела сердечная составляющая равная 1,08.

Библиографическийсписок

1. *Delis K.T., Knaggs A.l., Mason P., Macleod K.G.* Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia alone on the venous hemodynamics jf the lower limb. A randomized study // Thromb. Haemost. 2004. V.92. №5. P. 1003-1011.

2. *Sessler D.I.* Perioperative heat balance // Anesthesiology. 2000. V.92. №.2. P.578-96.

3. *Kawana S., Watanabe H., Namiki A., Kokita N.* Epidural anesthesia affects pulse oximeter readings and response time. Journal of Anesthesia. 1994. V.8 №.2. P. 159-162.

4. *Ginosar Y., Weiniger C. F., Kurz V., Babchenko A., Nitzan M., Davidson E.* Sympathectomy-mediated vasodilatation: a randomized concentration ranging study of epidural bupivacaine // Canadian Journal of Anesthesia/Journal CanadienD'anesthésie. 2009. V. 56. №3. 213–221.

3.МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

НОВОЕ СВЕРХТОНКОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОКРЫТИЕ МЕДИЦИНСКИХ СТЕНТОВ: МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НАНЕСЕНИЯ

Д.А. Звонарева, Е.Э. Ан, М.Ф. Чешева, И.В. Запороцкова
Волгоградский государственный университет
E-mail: zvonareva@volsu.ru

Аннотация: В статье рассмотрена технология создания нового сверхтонкого медицинского покрытия для билиарных стентов на основе поливинилпирролидона с добавлением доксорубицина и углеродных нанотрубок с уникальными сорбционными свойствами. Описаны этапы нанесения лекарственного покрытия на поверхность стента и подбор оптимального содержания углеродных нанотрубок в составе покрытия. Выполнены теоретические исследования процессов взаимодействия компонентов лекарственного покрытия.

Ключевые слова: лекарственное покрытие, билиарные стенты, углеродные нанотрубки, поливинилпирролидон, доксорубицин, адсорбция.

Несколько лет назад не существовало результативных способов для лечения структур желчепроводящих путей, но ситуация существенно изменилось при изобретении стента. Использование билиарных стентов для лечения механической желтухи [1] позволило облегчить процедуру их изъятия из организма. Однако, остановить появление рестеноза и тромбоза не удавалось. Для предотвращения подобных осложнений на поверхность стента стали наносить лекарственные покрытия, представляющие собой полимерную матрицу с введенными в нее лекарственными препаратами. В настоящее время, несмотря на довольно широкий спектр лекарственных покрытий, по-прежнему актуальным остается поиск новых биоразлагаемых полимеров-носителей, обеспечивающих создание качественного и недорогого покрытия билиарных стентов.

Нами было предложено лекарственное покрытие, в состав которого входили: лекарственный препарат доксорубицин, углеродные нанотрубки (УНТ) и полимер – поливинилпирролидон (ПВП), выступающий в качестве основы-носителя лекарственного вещества. [2]

Для доказательства эффективности создания комплексов «ПВП + УНТ + доксорубицин» и изучения механизмов взаимодействия были выполнены расчеты процесса с использованием квантово-химического метода MNDO. Для расчетов использованы программные пакеты Gamesse, Gaussyan, GaussView.

Процесс взаимодействия в предложенном комплексе моделировался пошаговым приближением фрагмента ПВП, состоящего из трех структурных единиц, к адсорбционному комплексу "УНТ + доксорубицин". Модель такой системы приведена на рис. 1.

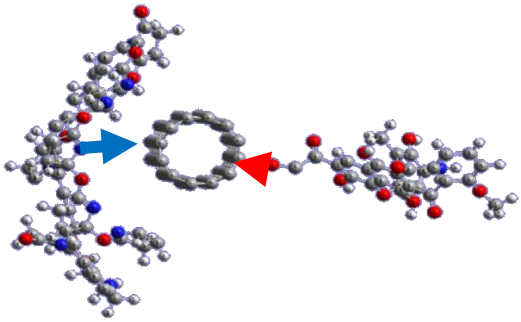


Рис. 1. Модель оптимизированного комплекса "ПВП + УНТ + доксорубицин"

Адсорбционное взаимодействие ПВП с комплексом "УНТ + доксорубицин" моделировался пошаговым приближением (с шагом 0,1 Å). Расстояние изменялось от 4,5 Å до 1 Å. Геометрия системы на каждом шаге оптимизировалась. Энергия адсорбции вычислялась как разность полных энергий невзаимодействующих молекул адсорбента (поливинилпирролидона) плюс молекулы адсорбата (УНТ + доксорубицин) и их адсорбционного комплекса: $E_{адс} = E_{ад.к} - (E_{УНТ+ДОКС} + E_{ПВП})$.

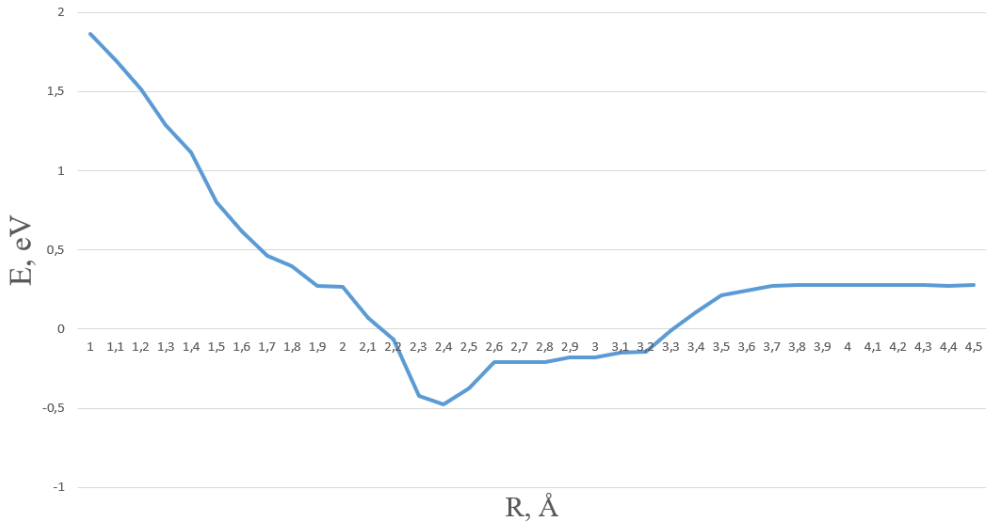


Рис. 2. Энергетическая кривая взаимодействия ПВП с комплексом "УНТ + доксорубицин", приводящего к образованию сложного комплекса "ДОКСО- УНТ + ПВП"

В результате выполненных расчетов процесса взаимодействия была получена энергетическая зависимость, представленная на рис. 2.

Анализ кривой (рис. 2) показал, что процесс приближения фрагмента молекулы ПВП к оптимизированному комплексу доксорубицина УНТ иллюстрируется кривой, на которой присутствует четкий минимум, соответствующий расстоянию 2,4 Å и энергии $E_{адс} = -0{,}48$ еВ .

Следовательно, реализуется процесс адсорбции с образованием устойчивого комплекса "ПВП + УНТ + доксорубицин". Таким образом, можно утверждать, что углеродная нанотрубка способствует образованию стабильного комплекса.

После полученных теоретических расчетов нами была произведена апробация результатов с целью определения подходящей концентрации ПВП в растворе, выявления оптимальной концентрации УНТ для создания стойкого лекарственного покрытия.

Процесс нанесения лекарственного покрытия на поверхность стента проводился в несколько этапов. Предварительно поверхность билиарного стента была обезжирена растворителем (ацентоном). Следующим этапом работы было приготовление водного раствора ПВП. Опытным путем была подобрана оптимальная концентрация ПВП в воде: 60% - 63 г ПВП и 40% - 42 мл воды. Для полного растворения поливинилпирролидона в воде потребовалось 24 часа. Затем в раствор был добавлен лекарственный препарат - доксорубицин в количестве 5 мг. При тщательном перемешивании и полном растворении вещества в воде образовался прозрачный раствор ярко-оранжевого цвета. Нанесение покрытия производилось химическим способом – выдерживанием стента в приготовленном растворе в течение 24 часов.

Для просушки образца была использована специальная установка, состоящая из двух одновременно вращающихся стержней. Стент с нанесенным покрытием устанавливался между ними и вращался вдоль своей оси, что обеспечивало равномерное высушивание покрытия без образования потеков раствора.

После полного высушивания образец с нанесенным покрытием был исследован на оптическом микроскопе МИМ-8 при увеличении х100. Анализ снимков позволил определить толщину созданного покрытия, которая оказалась равной 0,02 - 0,03 мм. Также выявилось, что лекарственное покрытие с 60% концентрацией ПВП зафиксировалось на стенте значительно лучше покрытий с другими концентрациями, что также подтвердилось дальнейшей диссолюцией лекарственного слоя в растворе хлорида натрия с концентрацией 0,9%, продержавшись в физрастворе в течении 5 минут. [4]

В дальнейшем был произведен расчет оптимальной массовой доли углеродных нанотрубок в приготовленном растворе при помощи «взбивания» их в сухом виде посредством ультразвука. После нанесения на стенты покрытий с разными массовыми долями УНТ и просушки, образцы были изучены микроскопическим методом с использованием светового микроскопа МИМ-8М при увеличении х100. Данный анализ показал, что толщина созданного нами покрытия составляет в среднем 0,02мм (рис. 3).

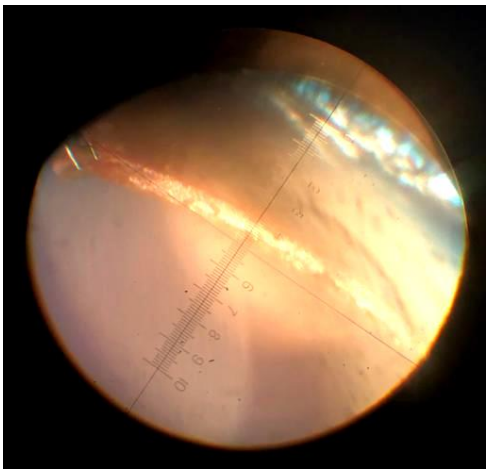


Рис. 3. Фрагмент полимерного стента с лекарственным покрытием состава: 60%-ый раствор ПВП с добавлением доксорубицина в количестве 5 мг от объема раствора и углеродных нанотрубок

Последним этапом работы являлось погружение образцов, билиарных стентов, с нанесенным на них лекарственным покрытием в физраствор – натрия хлорид 0,9%. Который по своему химическому составу схож с плазмой человеческой крови и легко имитировал внутреннюю среду организма в лабораторных условиях. Цель данного этапа заключалась в выявлении качества и стойкости лекарственного покрытия на поверхности стента к воздействию физиологических сред.

Таким образом, методом наблюдения было зафиксировано точное время растворения лекарственного покрытия на поверхности стента в растворе хлорида натрия: 0,01% мас. доли УНТ – 10 минут, 0,05% мас. доли УНТ – 12 минут, 0,1% мас. доли УНТ – 21 минута.

В результате исследования было установлено, что выполненные теоретические исследования процессов взаимодействия компонентов лекарственного покрытия на основе ПВП с введенным лекарственным препаратом доксорубицином и однослойными УНТ доказали возможность создания нового комплекса, обладающего геометрической и энергетической стабильностью. Также присутствующие в покрытии УНТ положительно влияют на стойкость и сохранение лекарственного покрытия на поверхности билиарного стента. Оптимальной концентрацией является концентрация 0,1 мас % нанотрубок от массы раствора.

Библиографический список

1. *Заруцкая Н. В., Бедин В. В., Подолужный В. И.* Хирургическое лечение больных желчнокаменной болезнью, осложнённой механической желтухой // СМЖ. 2007. №2.

2. *Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. В.* Полимеры – носители биологически активных веществ. – СПб. // ЦОП «Профессия». 2014. 304 с

3. *Ермаков А. И.* Квантовая механика и квантовая химия: учебное пособие // Издательство Юрайт. 2010. 555 с.

4. *Бебуришвили А.Г., Запороцкова И.В., Спиридонов Е.Г., Мандриков В.В., Шинкарев Р.А.* Возможности создания нового лекарственного покрытия на поверхности билиарного стента // Вестник ВолГМУ. 2014. Т 50. № 2. С. 124-130.

КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ НА ОСНОВЕ ТВЕРДЫХ РАСТВОРОВ КАК ЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ МЕТКА ДЛЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Д.Д. Дрозд, П.Д. Строкин, А.С. Мошков, О.А. Горячева, И.Ю. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: daniild.drozd@yandex.ru

Аннотация: В данной работе мы представляем результаты исследования влияния тиольных стабилизирующих лигандов на спектральные характеристики и коллоидную стабильность квантовых точек на основе твердых растворов. В качестве тиола-стабилизатора в рамках данной работы рассматривали дигидролипоевую кислоту. Оценку характеристик, полученных нанокристаллов осуществляли в соответствии с требованиями, предъявляемыми к люминесцентной метке для аналитических систем, предназначенных для работы в среде образцов биологических жидкостей.

Ключевые слова: квантовые точки на основе твёрдых растворов, дигидролипоевая кислота, люминесценция, коллоидная стабильность.

Квантовые точки (КТ) на основе твердых растворов являются популярным материалом для изготовления светодиодов из-за их превосходных оптических параметров [1]. Одной из наиболее интересных особенностей, присущих этому классу квантовых точек, является возможность контролируемой настройки длины волны максимума эмиссии путем изменения соотношения полупроводниковых компонентов без изменения физического размера нанокристалла [2]. Описанная особенность также является значимым преимуществом при разработке люминесцентных аналитических систем, поскольку позволяет применять стандартизированные протоколы поверхностной модификации для нанокристаллов с различной длиной волны эмиссии, что упрощает применение КТ данного класса в системах совместного определения нескольких аналитов. Неизменность размера люминесцентного ядра также обеспечивает универсальность и повышение точности измерений в аналитических системах, основанных на контролируемом тушении люминесценции [3].

Четырехкомпонентные КТ состава CdxZn1-xSeyS1-y / ZnS с узким (FWHM <26 нм) пиком эмиссии (541 нм) и квантовым выходом фотолюминесценции (КВФЛ) 64 % были получены по ранее опубликованной методике [4], спектральные характеристики представлены на Рисунке 1. Расчет КВФЛ осуществляли относительным методом, в качестве флуоресцентного красителя сравнения был применен кумарин 153. Пассивацию поверхности широкозонным полупроводником ZnS осуществляли нанесением 4 условных оболочек. Полученные гидрофобные КТ были стабилизированы в водной среде методом замены исходных лигандов на молекулы дигидролипоевой кислоты (ДЛК) по адаптированному протоколу, опубликованному в статье A.R. Clapp [5].

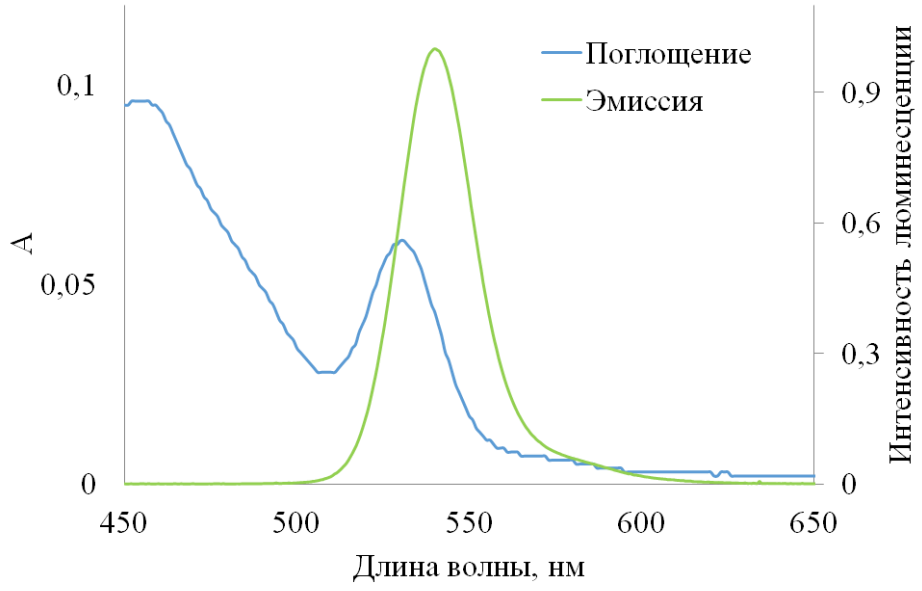


Рис. 1. Спектры поглощения и эмиссии синтезированных гидрофобных КТ на основе твердых растворов.

0,2 г (±)-α-липоевой кислоты растворяли в 4 мл 0,25 М бикарбоната натрия посредством обработки ультразвуком (30 мин). Реакционную колбу помещали в емкость со льдом (<7 ° С) и перемешивали содержимое в течение 30 минут при помощи магнитной мешалки. В реакционную смесь порциями добавляли 0,04 г боргидрида натрия ($NaBH_4$). Смесь перемешивали в течение 1 часа в емкости со льдом, в потоке инертного газа, затем добавляли 3,3 мл толуола и подкисляли до pH = 1 с помощью HCl. Восстановленная форма липоевой кислоты (ДЛК) полностью переходила в органическую фазу и была отобрана на делительной воронке. 20 мг очищенных методом осаждения и сушки исходных гидрофобных КТ диспергировали в свежеприготовленном растворе ДЛК, затем инкубировали в течение 2 часов при нагревании до 90° С на водяной бане. После инкубации гидрофильные КТ осаждали центрифугированием и сушили на воздухе. Полученные КТ, стабилизированные ДЛК, диспергировали в минимальном объеме 0,1 М NaOH, затем разбавляли бидистиллированной водой или буферным раствором и обрабатывали ультразвуком в течение 30 минут для удаления следов органического растворителя и агрегатов.

Установлено незначительное снижение КВФЛ (с 64% до 59%) для КТ после гидрофилизации, при этом положение пика эмиссии не было обнаружено, что говорит о достаточной изоляции люминесцентного ядра и отсутствии переноса электронов между нанокристаллом и лигандом. Чтобы определить оптимальный растворитель для применения полученных КТ в качестве люминесцентных меток в среде биологических жидкостей, наночастицы были диспергированы в различных буферных растворах, чаще всего используемых в биоанализе, таких как фосфатно-буферный раствор

(ФСБ), трисборат-ЭДТА (ТБЭ), цитратным буферный раствор (ЦБР), бикарбонатный буферный раствор (БКБ). В качестве эталона использовали бидистиллированную воду.

Точкой потери коллоидной стабильности считали день, на котором при центрифугировании образца на малых оборотах (1000 g) наблюдали визуально детектируемый осадок наночастиц. При этом фиксировали изменение оптических свойств путем сравнения спектров люминесценции стандартной аликвоты (30 мкл в 3 мл растворителя) со спектром люминесценции аналогичной аликвоты, отобранной в день гидрофилизации образца. Диапазон коллоидной стабильности для выбранных буферных растворов представлен в Таблице 1. Основной мотивацией выбора бидистиллированной воды вместо Milli-Q или деионизированной была идея испытания характеристик, полученных наночастиц в условиях, близких к реальным. Образцы, диспергированные в ФСБ (4 месяца) и бидистиллированной воде (6 месяцев), имели лучший период коллоидной стабильности. При агрегации и седиментации наночастиц также отмечено тушение люминесценции во всех образцах, кроме диспергированных в ФСБ и бидистиллированной воде. Поскольку pH бидистиллированной воды находился в диапазоне 5.5–7.0, можно предположить, что для КТ на основе твердых растворов, стабилизированных ДЛК, ионная сила оказывает большее влияние чем pH на фото- и коллоидную стабильность. Важно отметить, что для образцов КТ с диспергированных в воде, через 6 месяцев исследования не наблюдается тенденции к потере коллоидной стабильности, соответственно реальный интервал коллоидной стабильности может превышать 6 месяцев.

Таблица 1

pH исследованных дисперсных сред и соответствующие им периоды коллоидной стабильности КТ, стабилизированных ДЛК.

Буферный раствор	ФСБ	БКБ	ТБЭ	ЦБР	Бидистиллированная вода
pH	7.4	9.6	8.3	5.5	5.5 – 7.0
Период коллоидной стабильности	4 месяца	3 месяца	2 дня	нет	6 месяцев

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что наилучшим растворителем для длительного хранения КТ, стабилизированных ДЛК является бидистиллированная вода, а влияние pH и ионной силы на оптические характеристики и коллоидную стабильность данных наночастиц велико. Тем не менее, диапазон, в котором КТ стабилизированные ДЛК сохраняют свои свойства в ФСБ (являющимся

наиболее близкой моделью биологической среды), достаточен для осуществления анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21–73–10046).

Библиографический список

1. *Tang J. et al.* Reducing the chromaticity shifts of light-emitting diodes using gradient-alloyed CdxZn1− xSeyS1− y@ ZnS core shell quantum dots with enhanced high-temperature photoluminescence // Advanced Optical Materials. 2019. V.7. №.10. P.1801687.
2. *Aubert T. et al.* Homogeneously alloyed CdSe1-xSx QDs (0≤ x≤ 1): an efficient synthesis for full optical tunability // 2013 MRS Spring meeting and exhibition. – Materials Research Society. 2013.
3. *Speranskaya E. S. et al.* Enzyme modulation of quantum dot luminescence: Application in bioanalysis // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2020. V.127. P.115897.
4. *Дрозд Д. Д. и др.* Синтез и модификация люминесцентных квантовых точек на основе твердых растворов // Химия биологически активных веществ. 2019. С. 273-274.
5 *Clapp A. R., Goldman E. R., Mattoussi H.* Capping of CdSe–ZnS quantum dots with DHLA and subsequent conjugation with proteins // Nature protocols. 2006. V.1. №.3. P.1258-1266.

ВЫДЕЛЕНИЕ НАТИВНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ ИЗ БАКТЕРИЙ *E. coli* K-12 И АПРОБАЦИЯ ИХ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ МОНОСЛОЕВ ЛЕНГМЮРА

В.А. Кузнецова, К.В. Зубова, Е.В. Глинская, Е.Г. Глуховской
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: viktoriakuznecova807@gmail.com

Аннотация: В работе представлены исследования ленгмюровских монослоев нативных фосфолипидов, выделенных из клеточных мембран тест-культуры *E. coli* K-12. В составе липида А бактерий *E. coli* K-12 обнаружены шесть метиловых эфиров жирных кислот: метил гексадеканоат, метил транс-9-октадеканоат, метил цис-9-гексадеценоат, метил цис-9,10-метиленгексадеканоат, метил октадеканоат и метил тетрадеканоат. Для формирования монослоя готовили рабочий раствор нативных фосфолипидов в хлороформе с концентрацией $C=10^{-4}$ М. Для исследования влияния объема аликвоты рабочего раствора на формирование монослоя фосфолипиды вносили на поверхность воды в количествах V=50, 100 и 150 мкл. Для исследования стабильности монослоя использовали разную температуру и разную концентрацию раствора NaCl. Монослои исследовали методом изотерм сжатия, анализ которых показал наличие как минимум трех устойчивых плотно упакованных состояний с высокой механической прочностью.

Ключевые слова: нативные фосфолипиды, *E. coli* K-12, ленгмюровские монослои, устойчивые состояния, плотная упаковка.

Фосфолипиды являются важнейшими структурными компонентами клеточной стенки бактерий [1]. Известно, что строение клеточной стенки грамотрицательных бактерий сложнее, чем грамположительных. Большая часть наружной мембраны представлена двойным слоем липидов, основным компонентом которых являются фосфолипиды. Бимолекулярная природа и амфипатический характер позволяют клеточным мембранам формировать двуслойную структуру, защищающую бактерии от влияния негативных факторов, но не препятствующую поступлению необходимых для роста питательных веществ [2].

Целью настоящей работы являлось выделение нативных фосфолипидов клеточных мембран бактерий *E.coli* K-12 и создание модели клеточной мембраны с использованием метода ленгмюровских монослоев.

Работа выполнена на базе кафедры микробиологии и физиологии растений биологического факультета, лаборатории пленочных наноструктурированных материалов ОНИ наноструктур и биосистем Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского, лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН.

В исследовании использовали стандартную тест-культуру *E. coli* K-12. Бактерии культивировали в стерильном режиме на термостатируемой качалке в колбах с жидкой средой Лэнди при температуре 37 °С в течение

24 ч. Далее клетки центрифугировали при 10000 g в течении 30 минут на центрифуге. К полученным 2 г образца биомассы добавляли 3 мл смеси хлороформа и метанола в соотношении 1:2. Далее образец выдерживали на холоде в течение 1 часа, периодически помешивая. Повторно центрифугировали в течение 5 минут при 10000 g, добавляли в образец смесь хлороформа и метанола (1:2). Далее образец подвергали ультразвуковой обработке в течение 15 минут. После центрифугирования (10000 g, 5 мин) к супернатанту добавляли смесь воды и хлороформа в соотношении 1:1, центрифугировали 15 минут при 6000 g. Отбирали нижний слой фосфолипидов. Экстракцию и отбор фосфолипидов проводили повторно три раза. С помощью методики определения общего фосфора по Беренблюму и Чейну [3] установили, что концентрация фосфора в 100 мкл образца составляет 53,1 мкг/мл.

Определение состава и соотношения жирных кислот липида А осуществляли методом ГЖХ метиловых эфиров ЖК (МЭЖК). Метилирование жирных кислот липида А выполняли согласно методике, описанной в работе Mayer et al. [4].

Идентификацию метиловых эфиров жирных кислот (МЭЖК) выполняли на газовом хроматографе, снабженном капиллярными колонками.

Результаты показали, что в составе липида А бактерий *E. coli* K-12 обнаружены шесть метиловых эфиров жирных кислот: метил гексадеканоат, метил транс-9-октадеканоат, метил цис-9-гексадеценоат, метил цис-9,10-метиленгексадеканоат, метил октадеканоат и метил тетрадеканоат. Более 60 % от общего объема всех эфиров жирных кислот составляет метил гексадеканоат.

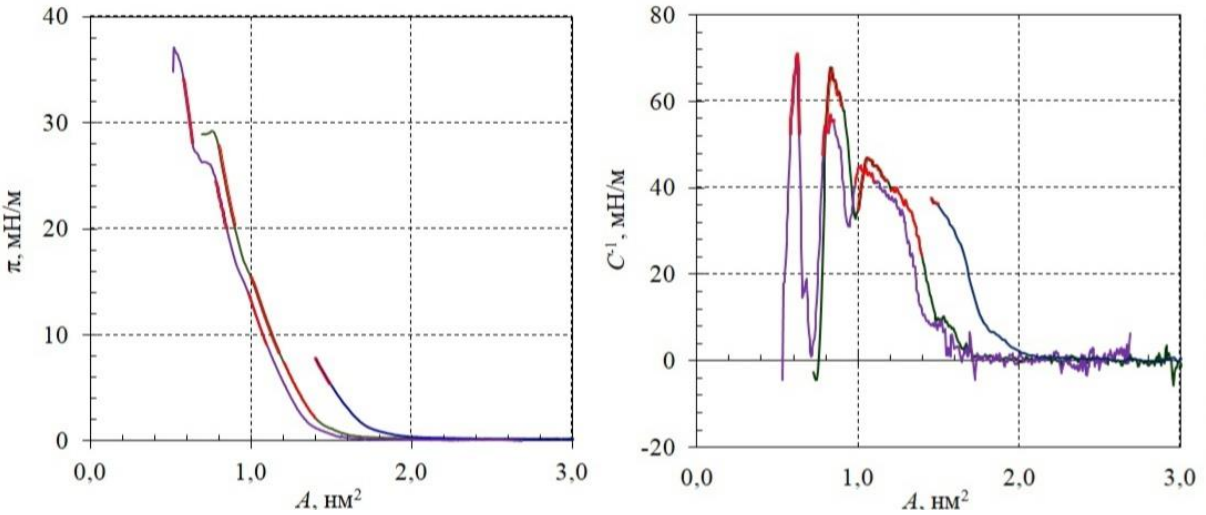


Рис. 1. Изотермы (слева) и модуль сжатия монослоев (справа) (синий – 50 мкл, зеленый – 100 мкл, фиолетовый – 150 мкл).

Для формирования монослоя готовили рабочий раствор нативных фосфолипидов в хлороформе с концентрацией $C=10^{-4}$ М [2]. Для исследования влияния объема аликвоты на формирование монослоя раствор вносили на поверхность воды в количествах V=50, 100 и 150 мкл. Монослои исследовали методом изотерм сжатия, рассчитанные зависимости модуля сжатия от удельной площади представлены на рисунке 1. На зависимости давления и модуля сжатия от удельной площади можно видеть 3-4 участка, которые соответствуют состояниям молекул с плотной упаковкой.

Для исследования формирования монослоя при разных значениях температур (30, 33, 37, 41, 44 °С) раствор вносили на поверхность воды в количестве V=100 мкл. На зависимости давления и модуля сжатия от удельной площади можно видеть 3-4 участка, которые соответствуют состояниям молекул с плотной упаковкой (рисунок 2).

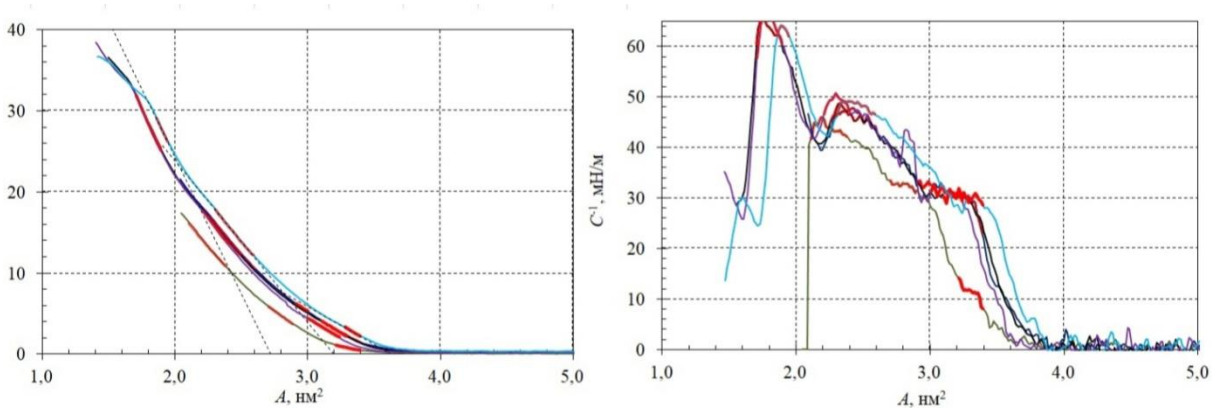


Рис. 2. Изотермы (слева) и модуль сжатия монослоев (справа)
(зеленый – 30 °С, синий – 33 °С, черный – 37 °С, фиолетовый – 41 °С, голубой – 44 °С).

Для исследования формирования монослоя при разных концентрациях NaCl (0,9, 3, 5, 9%) 250 мл раствора вносили на поверхность воды и сверху вносили раствор фосфолипидов в количестве V=100 мкл. На зависимости давления и модуля сжатия от удельной площади можно видеть 3 участка, которые соответствуют состояниям молекул с плотной упаковкой (рисунок 3).

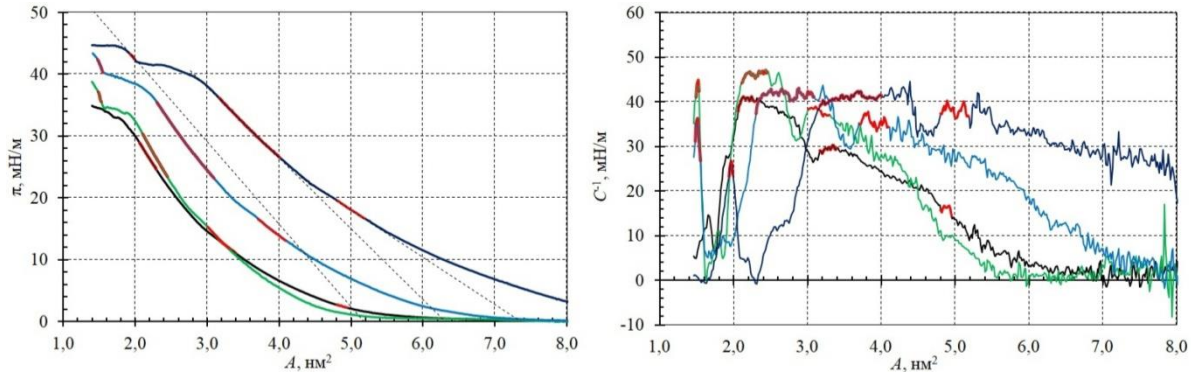


Рис. 3. Изотермы (слева) и модуль сжатия монослоев (справа)
(черный – 0,9 %, зеленый – 3,0 %, синий – 5,0 %, голубой – 9,0 %).

Таким образом, проведены исследования ленгмюровских монослоев нативных фосфолипидов, выделенных из клеточных мембран тест-культуры *E.coli* K-12. Результаты МЭЖК выявили, что в составе липида А исследуемых бактерий наиболее часто встречаются метил гексадеканоат и метил транс-9-октадеканоат, составляя 76,82 % от общего объема всех исследуемых эфиров жирных кислот. Исследование монослоев методом изотерм сжатия при разном количестве раствора фосфолипидов, при разных значениях температур и разных концентрациях раствора NaCl показало наличие как минимум трех устойчивых плотно упакованных состояний с высокой механической прочностью. Из полученных данных можно сделать вывод, что ленгмюровские монослои на основе фосфолипидов могут использоваться как модели клеточных мембран.

Библиографический список

1. *Лысак В.В.* Микробиология / В. В. Лысак – Минск: БГУ. 2008. 427 с.
2. *Sastre D.E., Basso LG.M. et al.* Membrane fluidity adjusts the insertion of the transacylase PlsX to regulate phospholipid biosynthesis in Gram-positive bacteria. *J. Biol. Chem.* 2020. vol. 295. no. 7. P. 2136-47.
3. *Berenblum Y., Chain E.* An improved method for colorimetric determination of phosphate. *Biochem.G.* 1938. vol. 32. no. 2. P. 295-298.
4. *Mayer H., Tharanathan R.N., Weckesser J.* Analysis of lipopolysaccharide of Gram-negative bacteria. *Meth. Microbiol*. 1985. vol. 18. P. 157-207.

СКОРОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИКЛОЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭМИ НА ОТДЕЛЬНЫХ ЧАСТОТАХ СВЧ И КВЧ ДИАПАЗОНАХ

Н.А. Бабкина, А.П. Рытик, А.М Палагута
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: ra4csz@yandex.ru

Аннотация: В работе приведены результаты исследований изменению однородности водного раствора эвкалипта, при воздействии сверхвысокочастотного электромагнитного излучения (СВЧ) в диапазоне 45-90 ГГц и плотности мощности 0,04 мВт/см^2 и КВЧ диапазоне 129-150 ГГц.

Ключевые слова: хлорофилл, визуализация СВЧ-излучения, изотропный раствор, электромагнитное излучение.

Визуализация магнитных и электромагнитных (ЭМП) полей является важной задачей для понимания механизмов влияния СВЧ-излучения на человека. Методы визуализации электромагнитного излучения (ЭМИ) используются не только в научных исследованиях, но и в промышленности, экологическом мониторинге, а также в радиосвязи. Для этого используются теоретические методы [1] и инструментальные, такие как, ближнеполевые сканеры или люминофор-сцинтиллятор, который служит для визуализации рентгеновского излучения [2]. Следует отметить, что появляются новые методы и среды для визуализации электромагнитного излучения (ЭМИ), к примеру, на основе радиолюминесценции органических конденсированных сред [3] или железоаммониевые квасцы [4]. Главными характеристиками в подборе новых сред для визуализации являются диапазон частот и плотность мощности которые можно детерминировать. Целью данной работы является исследование изменения однородности водного раствора эвкалипта, при воздействии неионизирующего излучения в полосе частот от 45 до 90 ГГц и плотности мощности 0,04 мВт/см^{2}и в КВЧ диапазоне 129-150 ГГц.

Для выполнения исследований была разработана экспериментальная установка на основе СВЧ-генератора сигналов Г4-142 и открытой оптопары, для оценки изменения оптической плотности раствора. Облучение выполнялось в прозрачной полипропиленовой кювете. В роли исследуемой среды использовался гомогенизированный раствор эвкалипта на масляной основе и деионизованной воды. Генератор позволял настраивать частоту и выходную мощность в ходе исследования насколько это необходимо.

В ходе эксперимента было установлено следующее: изотропность раствора хлорофилла не нарушается до момента включения генератора и подачи мощности более 0, 01 мВт/см^2. При воздействии излучения, спустя 45 секунд начинается формирование прозрачной области в части кюветы, наиболее близко расположенной к волноводу. Также дополнительно были проведены тепловизионные исследования и достоверно было показано

отсутствие нагрева среды и кюветы. Важно заметить, что нарушение изотропности возникало только лишь при частотах 45 и 90 ±1 ГГц. В ходе проведения данной работы было обнаружено, что при воздействии излучения частотой 45 ГГц цвет раствора в области примыкания к волноводу изменялся относительно остального раствора (был приобретен бледный зелено-коричневый окрас), а также проявилось расслоение раствора по оттенку и появлению на дне полипропиленовой кюветы некоторого количества пузырей (рис.1). Продолжительность воздействия составляла 35 минут.

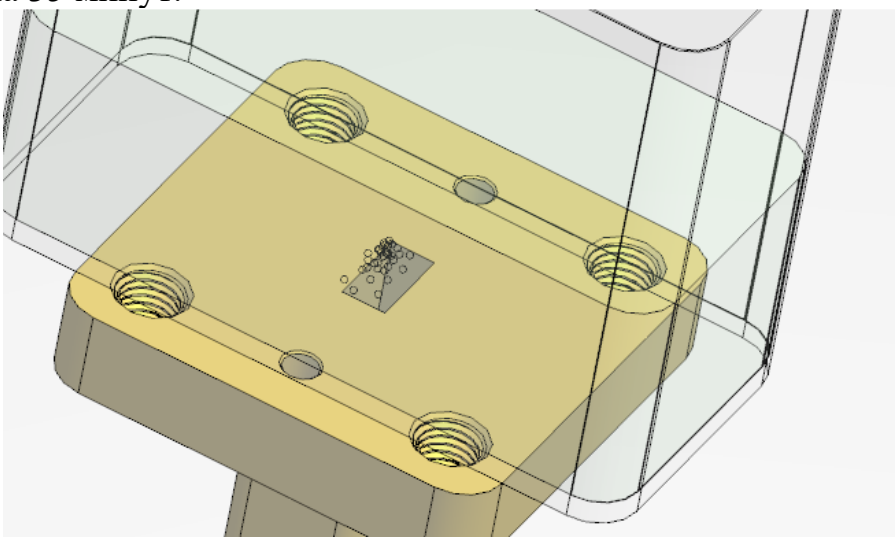


Рис.1. Кювета с раствором эвкалипта с пузырьками воздуха в области примыкания к волноводу

Поскольку изначально был исключен локальный нагрев кюветы и среды, то можно сделать вывод что образование пузырьков газа в кювете в области примыкания волновода к кювете связано с воздействием СВЧ излучения. В данном случае частота воздействия была равной 45 ГГц, что совпадает с одной из линий поглощения кислорода [5]. Вполне вероятно, воздействие ЭМ излучения на линии поглощения кислорода приводит к изменению конформации молекул и запасании энергии излучения во вращательной степени свободы. Это приводит к увеличению коэффициента диффузии и образованию пузырьков воздуха растворенного кислорода.

При облучении раствора эвкалипта СВЧ излучением с различными уровнями выходного сигнала при постоянной частоте равной 45 ГГц было обнаружено, что раствор может изменять свои свойства, а именно наблюдался рост его сопротивления, причем это увеличение стало пропорционально росту уровня выходного сигнала и раствор изменял свое положение в пространстве кюветы.

Было проведено измерение спектрального состава химической среды кюветы в областях с разной оптической плотностью и цветом. Спектр был получен при помощи спектрофотометра SHIMADZU UV-1700 PharmaSpec UV-VIS. Рабочий спектральный диапазон был равен значениям от 190-1100 нм. Ещё одним характерным было значение частоты равной 129 ГГц, на

которой и возникал достоверно воспроизводимый эффект в среде – нарушение изотропности и появление осветленной области.

Таблица 1

Результаты измерений сопротивления при облучении раствора эвкалипта СВЧ-излучением частотой 45 ГГц

Время, мин	Сопротивление X (при 0 дБ), Ом	X (при 3 дБ), Ом	X (при 5 дБ), Ом	X (при 7 дБ), Ом	X (при 10 дБ), Ом
0	8,1	8,2	7,7	8	7,9
5	9,2	8,1	8,07	11,2	12,5
10	10,4	10,2	10,31	19,8	21,7
15	11,7	11,9	12,61	28,7	33,2
20	12,4	13,1	14,02	39	40,9
25	13	14	14,93	44,8	49,5
30	13,4	13,7	15,68	47,6	53,4

Дополнительно были проведены спектральные измерения в области поглощения хлорофилла. На УФ-спектрофотометра в полосах частот видно, что большой разницы в спектре не наблюдается, и что это может быть связано с тем, что воздействие ЭМ излучения приводит к «очищению» раствора, то есть, другими словами, происходит ускорение расслоения раствора и определённые его части в виде осадка вытесняются за пределы фронта распространяющийся волны. Результат спектрального анализа изображен на рис. 2.

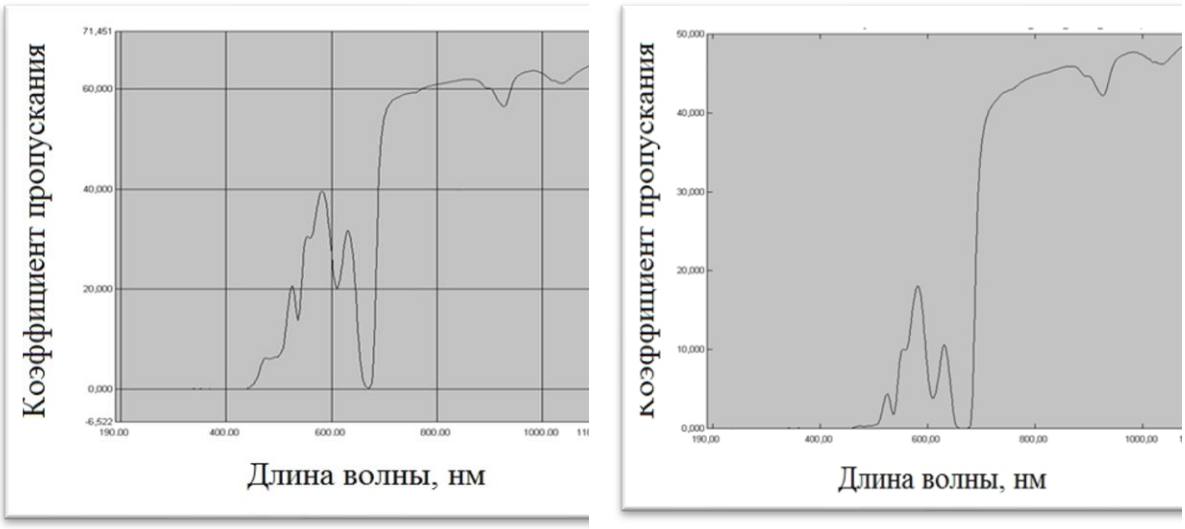


Рис. 2. Графики с УФ-спектрофотометра SHIMADZU

На первом графике можно наблюдать спектр оптически более плотной среды (исходная среда изотропного раствора эвкалипта. На втором графике

соответственно спектр осветленной области эвкалипта в области примыкания волновода.

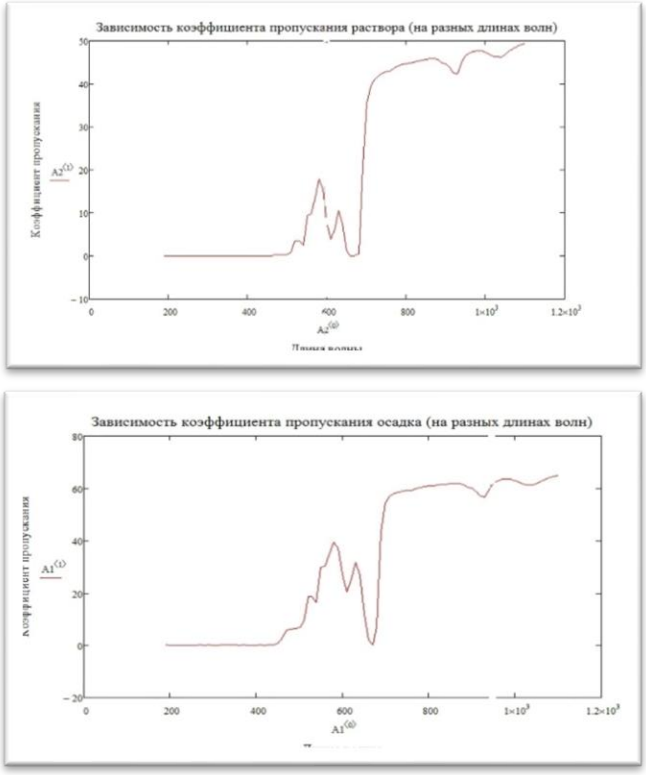


Рис. 3. Графики с УФ-спектрофотометра SHIMADZU

Также были проведены исследования на ИК-Фурье спектрометре IRAFFINITY-1S в диапазоне длин волн 7800–350 см$^{-1}$. Из полученных данных можно наблюдать сходство на участках как в осветленной области, так и в области оптически более плотной среды. Приведенные результаты позволяют подтвердить выдвигаемую гипотезу об очищении раствора под воздействием ЭМИ СВЧ.

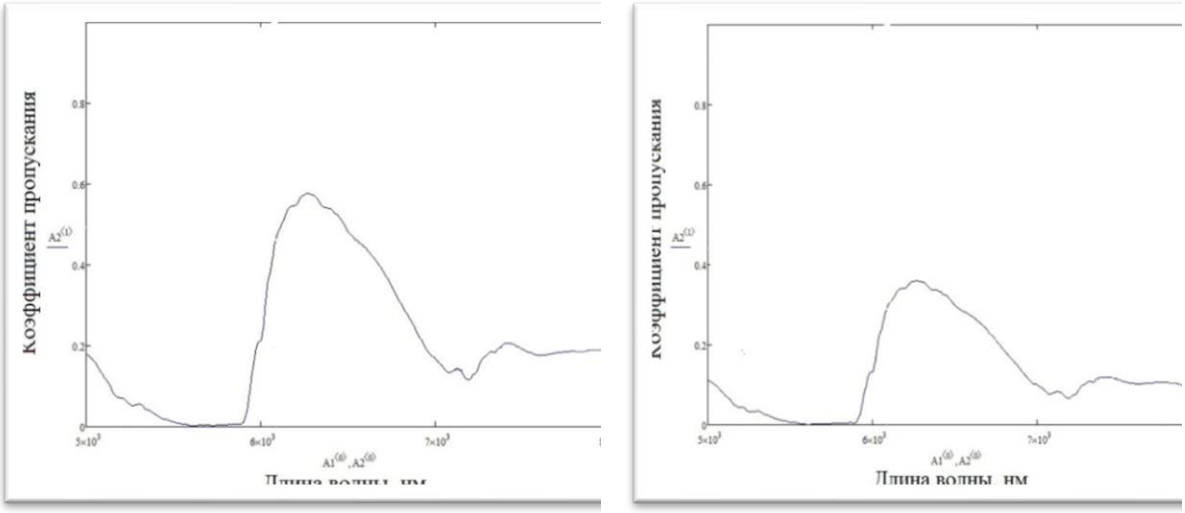


Рис. 4. Спектры оптических плотных сред с ИК-Фурье спектрометра IRAFFINITY-1S.

Слева находится – спектр оптически более плотной среды (затемненная исходная среда изотропного раствора эвкалипта) и справа – спектр осветленной области эвкалипта в области примыкания волновода.

Таким образом, воздействие СВЧ-излучения влияет на однородность раствора хлорофилла – появляется осветленная область и в растворе появляются структуры, по которым можно судить о наличии ЭМ излучения.

В результате обработки полученных данных можно говорить о том, что, воздействие СВЧ-излучения влияет на однородность раствора эвкалипта – появляется осветленная область и в растворе появляются структуры, по которым можно говорить о наличии ЭМ излучения. Результаты могут быть полезны, например, для экологического аспекта очистки вод.

Предложенная в данной работе установка, а также предложенный метод для детектирования ЭМ излучения СВЧ-диапазона и КВЧ-диапазона с возможностью определения типа распространяющихся в пространстве волн, в будущем поможет точнее изучить влияние на физические и биологические среды, в том числе влияние на человека

Библиографический список

1. *Звездина М.Ю., Шокова Ю. А., Шоков А. В.,* Визуализация электромагнитного поля апертурной антенны подвижной связи в рамках социально ориентированного электромагнитного мониторинга // Universum: технические науки. 2015. Т. 20. №8-9.

2. *Rossi M., Casali F., Golovkin S.V., Govorun V.N.* Digital radiography using an EBCCD-based imaging device // Appl. Radiation and Isotopes 2000. Vol.53. P.699-709

3. *Galunov N., Гринев Б., Tarasenko O.* Особенности сцинтилляционного процесса в органических сцинтилляторах // Voprosy atomnoj nauki i techniki. Pytannja atomnoї nauky i techniky. Problems of atomic science and technology. 2005. P. 176-181.

4. *Березовчук, А. В.* Электромагнитное излучение и химические реакции / А. В. Березовчук, А. В. Шантроха, М. А. Старшов. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. 2010. Т. 1. № 11. С. 109-112.

5. *Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д.* СВЧ-волны в биологии. М.: Знание. 1988. 64 с.

6. *Маслов М.Ю., Сподобаев М.Ю., Сподобаев Ю.М.* Электромагнитный мониторинг мегаполиса // Труды научно-исследовательского института радио. 2013. No 4. С. 5-7.

7. *Маслов М.Ю., Сподобаев М.Ю., Сподобаев Ю.М.* Современные проблемы электромагнитной экологии // Электросвязь. 2014. No 10. С. 39—42.

8. *Трубецков Д.И., Храмов А.Е.* Лекции по сверхвысокочастотной электронике для физиков. В 2-х томах. 2003-2004. С. 496-648.

9. *Харвей А.Ф.* Техника сверхвысоких частот. В 2-х томах.1965 г. С. 59-63.

10. *Гвоздовер С. Д.* Теория электронных приборов сверхвысоких частот. М., Гостехиздат. 1956. С 98-100.

11. *Усанов Д.А., Горбатов С.С., Орлов В.Е., Вениг С.Б.* Резонансы в полубесконечном волноводе с диафрагмой, связанные с возбуждением волн высших типов // Письма в ЖТФ. 2000. Т. 26, вып. 18. С47-53.

12. *Усанов Д.А., Рытик А.П., Бабкина Н.А.* Изменение сопротивления раствора хлорофилла при воздействии различной плотности мощности ЭМИ на частоте 60 ГГц // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине. 2018. С. 162—165.

ПЕРСПЕКТИВА РАЗРАБОТКИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ «ЖИДКИЕ ПЛАСТЫРИ»

О.С. Ушакова, А.Б. Шиповская
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: olgakol4ina777@yandex.ru

Аннотация: Традиционно для защиты от загрязнения и инфицирования (в некоторых случаях и лечения) различных типов повреждений кожного покрова используют медицинские пластыри. Привычные пластыри на клеевой основе устарели, поскольку имеют ряд недостатков, к которым, прежде всего, относится неудобство использования. На смену им приходят мягкие лекарственные формы, известные как кожные клеи и жидкие пластыри, которые не только удобны в применении, но и обладают различными биологическими функциями.

Ключевые слова: жидкие пластыри, кожные клеи, полимеры.

Для лечения поверхностных ран разной этиологии применяют мази и антисептики, в том числе включенные в пластыри и раневые повязки [1]. Традиционные пластыри представляют собой волокнистую или пленочную основу из синтетических полимеров (поливинилхлорид, полиэтилен и др.) с клейкой поверхностью (акриловые полимеры). На клейкой стороне пластыря находится впитывающая подушечка из целлюлозы. Кроме того, основа пластыря и подушечка часто пропитаны антисептическими веществами. Такие материалы применяются для закрытия ссадин, порезов и натираний, защищая повреждённый участок кожи от загрязнения, инфицирования и дальнейшей травматизации. Однако традиционные пластыри имеют ряд недостатков. Во-первых, они практически не оказывают лечебного эффекта. Во-вторых, главным противопоказанием к применению является повышенная чувствительность к веществам, входящим в состав пластыря. В-третьих, они неудобны в использовании: плохо держатся на поверхности кожи, требуют регулярного обновления и т.д. Для решения данных проблем были предложены новые материалы – кожные клеи и жидкие пластыри.

Кожные клеи представляют собой мягкую лекарственную форму, предназначенную для закрытия хирургических ран путём образования адгезивной изолирующей плёнки на раневой поверхности. Основа кожных клеев – пленкообразующие композиции на основе органических смол и легколетучих растворителей. Применяются в различных областях хирургии при совместном использовании с внутрикожными швами. Одним из классических представителей кожных клеев является клей БФ-6 (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», г. Тула, РФ) на основе фенолформальдегидной смолы и этилового спирта [2]. Применяется для обработки микротравм эпидермиса и в стоматологии при хирургическом лечении инфекционных заболеваний. К недостаткам клея БФ-6 относятся наличие в составе фенолформальдегидной смолы (риск возникновения

дерматитов и экзем) и спирта (нарушение водно-липидного баланса), отсутствие лечебного действия. В настоящее время наиболее часто используют кожный хирургический клей DERMABOND («Ethicon», г. Раритан, США) на основе 2-октилцианокрилата [3]. Применяется в хирургии, в особенности пластической и косметологической, разрешён для применения в педиатрии. Производитель отмечает, что при использовании на повреждённом участке клей создаёт антибактериальный барьер. Главный недостаток клея DERMABOND – наличие в составе пластыря токсичного производного цианокрилата, способного вызывать аллергические реакции. Перечисленные кожные клеи формируют изолирующую защитную плёнку на поврежденном участке кожного покрова. Однако, нанесение клеящих композиций на раневую поверхность затруднительно, что частично решается при использовании жидких пластырей.

Коммерческие жидкие пластыри представляют собой спреи, формирующие на ране обезвоженную полимерную плёнку за счёт испарения органического растворителя. Основной компонент таких пластырей представлен биоинертными синтетическими полимерами, вследствие чего требуется введение в состав препарата лекарственных веществ. Одним из главных достоинств жидкий пластырей является возможность их применения как в стационаре, так и в домашних условиях. Представитель жидких пластырей российского производства – АФАПЛАСТ (ООО «АФА-Волга», г. Чапаевск, РФ) на основе сополимеров акриламида и изопропанола с пантенолом, без/с коллоидным Ag [4]. Используется для обработки ссадин, ожогов и мелких поверхностных ран. К недостаткам относятся: необходимость регулярного обновления защитной плёнки на ране, лечебный эффект достигается за счёт наличия активной лекарственной добавки, а входящий в состав изопропанол может нарушать целостность эпидермиса, вызывая раздражения и воспаления кожи, а также усиливает секрецию сальных желёз. Его зарубежный аналог Cavilon («3M Health Care», г. Сент-Пол, США) на основе акриловых полимеров, полифенилметилсилоксана и легколетучих жидкостей применяется для обработки кожи при опрелостях и повреждениях от использования хирургических повязок и пластырей [5]. Недостатки: состав полностью из синтетических полимерных компонентов, осуществляет только механическую защиту повреждённого участка без лечения. Исключает возможность применения на инфицированных участках кожи, например, поражённых грибковой инфекцией, а также на открытых ранах. Описанные образцы жидких пластырей в подавляющем большинстве случаев не применимы для инфицированных и кровоточащих ран ввиду наличия в их составе биоинертных синтетических полимеров. Необходимой является разработка многофункциональных жидких пластырей нового поколения на основе биологически активной полимерной композиции.

На кафедре полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ» Института химии СГУ им. Н.Г.Чернышевского разрабатываются жидкие пластыри нового

поколения. Они отличаются от коммерческих аналогов как биоактивностью исходного сырья, так и механизмом формирования защитного покрытия. Во-первых, их состав представлен биологически и фармакологически активными полимерами, что не требует введения лекарств. Во-вторых, формирование протекает посредством гелирования на раневой поверхности без испарения компонентов композиции в окружающую среду [6]. При этом на ране образуется глицерогидрогель – биологически активная трёхмерная полимерная матрица, наполненная водой и глицерином, защищающая рану от инфицирования и оказывающая многофункциональное лечебное действие: выраженный антибактериальный эффект, противовоспалительная активность и др. [7,8]. Они также применимы для использования в стационарных и домашних условиях. Анализ мирового рынка показал отсутствие аналогов предлагаемых жидких пластырей и высокую заинтересованность производителей к данной продукции.

Библиографический список

1. *Ниязов Б.С., Динлосан О.Р.* Диагностика и лечение гнойных ран (обзор литературы) // Научная дискуссия: инновации в современном мире. 2016. №11. С. 99–109.
2. Клей БФ-6 // https://tulapharm.ru/klej-bf-6-15g-tuba
3. Клей DERMABOND // https://www.jnjmedicaldevices.com/en-US/search-company?search_api_fulltext=DERMABOND&company=56
4. Жидкий пластырь АФАПЛАСТ // https://afaplast.ru
5. Жидкий пластырь Cavilon // https://www.3m.com/3M/en_US/medical-us/cavilon-skin-care-solutions
6. *Журавлева Ю.Ю., Малинкина О.Н., Шиповская А.Б., Хонина Т.Г.* Гидрогелевый материал на основе соли хитозансодержащего вещества и способ его получения. Патент РФ № 2695223. МПК A61L 15/28, A61K 9/00, A61K 31/722. // Б.И. 2018. № 21.
7. *Gegel N.O., Zhuravleva Y.Y., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V.* Influence of chitosan ascorbate chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels // Polymers. 2018. Vol. 10. Is. 3. 17 p.
8. *Shipovskaya A.B., Zhuravleva Y.Y., Tat'yana G.K., Malinkina O.N., Gegel N.O.* Influence of the ascorbic acid isoform on the sol–gel synthesis kinetics and properties of silicon–chitosan-containing glycerohydrogel plates // J. Sol-Gel Sci. Technol. 2019. Vol. 92. Is. 2. P. 349-358.

ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ КОМПОЗИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ В КАЧЕСТВЕ МЕТОК ДЛЯ ИММУНОАНАЛИЗА: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Ю.А. Подколодная, А.А. Кокорина, И.Ю. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: podkolodnaya00@mail.ru

Аннотация: Получены люминесцентные нанокомпозиты, представляющие собой наночастицы диоксида кремния, модифицированные углеродными наноструктурами. Композитные материалы отвечают необходимым требованиям для их применения в качестве меток в иммунохимическом анализе.

Ключевые слова: углеродные наноструктуры, наночастицы диоксида кремния, люминесцентные композитные наночастицы, иммунохимический анализ

Преобладающей тенденцией в современной мировой медицине является развитие экспресс-тестов, позволяющих проводить диагностику, прогнозирование и мониторинг различных инфекционных заболеваний, метаболических нарушений [1]. Поэтому в настоящее время крайне востребованы тест-системы, основанные на иммунохимическом анализе. Методы иммунохимического анализа основаны на применении высокоактивных меток, модифицированных рецепторами для специфичного распознавания, позволяющих обнаружить продукт иммунной реакции непосредственно в биологической жидкости [2]. Среди иммунохимических методов анализа традиционно почетное место занимает иммунохроматографический анализ (ИХА) благодаря высокой селективности и лучшей скорости получения результатов [3].

Улучшение меток для ИХА является одним из наиболее многообещающих подходов, позволяющих увеличить чувствительность определения аналита [2, 4]. В современной аналитической химии большое внимание уделяется наноразмерным меткам в качестве простого и эффективного инструмента улучшения аналитических характеристик для иммунохроматографического анализа. Наиболее важными требованиями к наночастицам являются: высокая интенсивность сигнала, широкий диапазон определения, стабильность, отсутствие или очень низкое неспецифическое связывание, простота биоконъюгирования и низкая стоимость [4]. В настоящее время не существует «универсальной» метки, отвечающей всем требованиям одновременно.

Мы предлагаем люминесцентные композитные наночастицы, представляющие собой наночастицы диоксида кремния, модифицированные углеродными наноструктурами (УНС) как

перспективные метки для иммунохроматографического анализа. Использование наночастиц диоксида кремния в качестве носителей для УНС позволит увеличить яркость метки, поскольку интенсивность фотолюминесценции нескольких УНС, выше интенсивности одной структуры.

В этой работе мы сообщаем о гидротермальном методе синтеза люминесцентных композитных наночастиц. Первоначально получали наночастицы диоксида кремния с поверхностными амино-и карбоксильными группами методом обратной микроэмульсии. Полученные наночастицы диоксида кремния гидротермально обрабатывали в присутствии лимонной кислотой (0,01 М) при 180 ºС в течение 3 часов. Мы предполагаем, что в процессе гидротермального синтеза на поверхности наночастиц диоксида кремния формируется флуорофор типа 1,2,3,5-тетрагидро-5-оксо-, имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновая кислота (ИПКК) (рисунок 1). Таким образом, мы получаем люминесцентные композитные наночастицы. Для их очистки от непрореагировавших компонентов и доказательства формирования флуорофора на поверхности носителя мы использовали диализ.

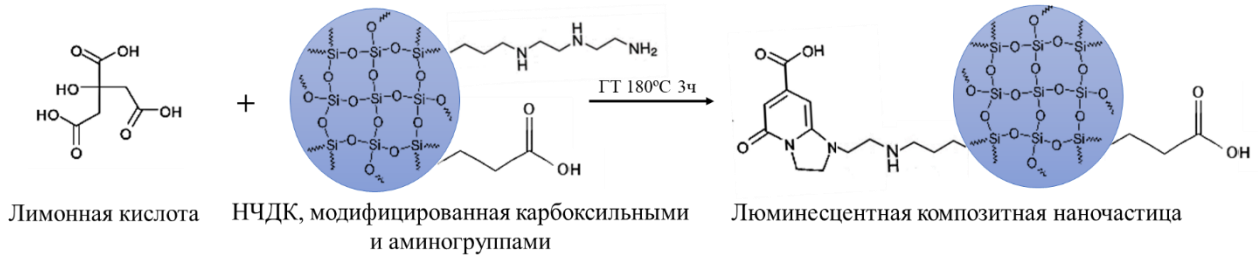


Рис. 1. Предположительная схема образования люминесцентных композитных наночастиц при гидротермальном синтезе из лимонной кислоты и НЧДК, модифицированной карбоксильными и аминогруппами

Современными физико- химическими методами были исследованы важнейшие характеристики полученных люминесцентных композитных наночастиц: квантовый выход люминесцентных композитных наночастиц после очистки составил (53±4) %. Средний размер люминесцентных композитных наночастиц имел значение (43±2) нм, индекс полидисперсности (0,17±0,01), дзета-потенциал (-27±2) мВ.

Также нами были получены инфракрасные (ИК) спектры наночастиц диоксида кремния, выступающих в роли носителя, молекулярного флуорофора типа ИПКК, полученного гидротермальным методом из лимонной кислоты и аминосодержащего органического соединения 1,2-этилендиамина и очищенного диализом, и люминесцентных композитных

наночастиц, очищенных диализом. На ИК-спектре композитов наблюдались характеристичные максимумы структурных групп, отнесенных к наночастицам диоксида кремния и флуорофора ИПКК.

Полученные композитные наночастицы отвечают основным требованиям, предъявляемым к люминесцентным меткам: характеризуются высоким сигналом фотолюминесценции; коллоидно- и химически-стабильны; поверхность наночастиц богата функциональными группами, необходимыми для последующей конъюгации с антителами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 20-13-00195.

Библиографический список

1. *Urusov A. E., Zherdev A. V., Dzantiev B. B.* Towards lateral flow quantitative assays: detection approaches // Biosensors. 2019. T.9. №3. P.89.
2. *Goryacheva I.Y.* Contemporary trends in the development of immuno-chemical methods for medical analysis // Journal of analytical chemistry. 2015. Vol.70. №.8. P. 903-914.
3. *Gong X. et al.* A review of fluorescent signal-based lateral flow immunochromatographic strips // Journal of Materials Chemistry B. 2017. T. 5. № 26. P. 5079-5091.
4. *Farka Z. et al.* Nanoparticle-based immunochemical biosensors and assays: recent advances and challenges // Chemical reviews. 2017. T. 117. № 15. P. 9973-10042.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАССЕЯНИЯ ОПТИЧЕСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ПЕНОПОДОБНЫХ СРЕДАХ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО

А.В. Пантюков, Е.А. Исаева, А.А. Исаева
Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.
E-mail: alex.pantukoff@yandex.ru

Аннотация: Представлены промежуточные результаты разработки компьютерной модели для исследования морфологии вспененных и пористых материалов оптическими методами. Описан алгоритм построения структуры «сухой» пены с усреднёнными размерами ячеек. Выполнено моделирование рассеяния света методом Монте-Карло. Проведено сравнение полученных результатов с экспериментальными данными. Сделан вывод о необходимости учёта размеров ячеек и их ориентации при моделировании структуры пеноподобных сред.

Ключевые слова: рассеяние света, «сухая» пена, пористые среды, метод Монте-Карло.

Многофазные системы, например, пенообразные структуры на жидкой основе и пористые материалы, представляют большой интерес для науки и промышленности. В биомедицине такие структуры встречаются при разработке скаффолдов, тканеинженерных матриксов и систем доставки лекарств в организм [1-3]. Функциональность таких систем определяются как физическими свойствами компонент системы, так и морфологией системы: канальной взаимосвязанностью пор, её пористостью, формой пор и их плотностью распределения. Большинство методов синтеза высокопористых систем сопровождаются фазово-структурными перестройками, которые могут приводить к нарушению их функциональности. Наблюдение за динамикой таких систем при производстве процесс затруднительный. В связи с этим активней применяются акустические и оптические методы диагностики [4]. Адекватная модель пористых и вспененных сред должна помочь в разработке и оптимизации оптических и акустических приборов для 3D сканирования в реальном времени и отслеживания динамики их морфологии.

Структура «сухой» пены схожа со структурой пористых сред. Но внутренняя динамика, оптическая проницаемость и несложность в получении исследуемых образцов позволяет сформировать нужную экспериментальную базу для создания оптимальной модели.

На промежуточном этапе её разработки сформирована модель структуры «сухой» пены в статическом виде с усредненными размерами ячеек. Объём системы $243 \cdot 10^9$ мкм^3, ширина каналов 5,86 мкм, объёмная доля жидкости 6%, показатель преломления жидкости 1,4, воздуха – 1.

На начальном этапе случайным образом генерируются координаты центров будущих ячеек, и выполняется их релаксация отталкиванием от ближайших соседей. Смещение центра будущей ячейки (x_1, y_1, z_1) на каждом

этапе их перебора осуществляется после определения суммы смещений относительно соседних центров (x_2, y_2, z_2) в заданном радиусе:

$$\begin{cases} x_w = (x_2 - x_1)\cdot F \\ y_w = (y_2 - y_1)\cdot F \\ z_w = (z_2 - z_1)\cdot F \end{cases}, \qquad F = \frac{2\cdot R_f}{3}\cdot H^{L-S}, \tag{1}$$

где R_f – заданный минимальный радиус ячеек (130 мкм в представленной работе); F – определяет вклад центров ячеек в отталкивание друг друга; L – расстояние между рассматриваемыми центрами. Коэффициенты H и S вычисляются так, чтобы $F = 0$ на расстоянии $2\cdot R_f \cdot 1{,}25$. Если $L < 2\cdot R_f$, тогда функция F умножается на 1000 для уравнивания размеров ячеек. Полученные значения x_w, y_w, z_w нормируются и умножаются на задаваемый шаг. Алгоритм повторяется до достижения оптимальной структуры.

Грани ячеек задаются уравнениями касательных плоскостей от центра ячейки к середине расстояния с соседней ячейкой. При указании ширины каналов эти плоскости смещаются к центрам. Полученная статистика форм ячеек сравнивается с данными из источников [5,6] (рис. 1.).

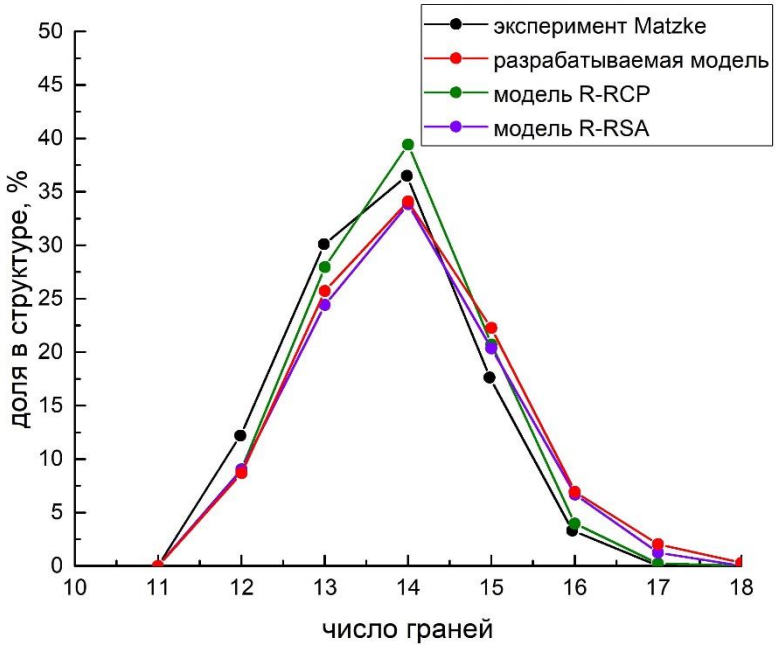


Рис. 1. Распределение количества граней ячеек.

Выражения (1) являются предварительными и могут быть изменены при дальнейшей разработке модели. Однако они позволяют получить усредненные по размерам ячейки с распределением значений радиуса, представленным на рисунке 2.

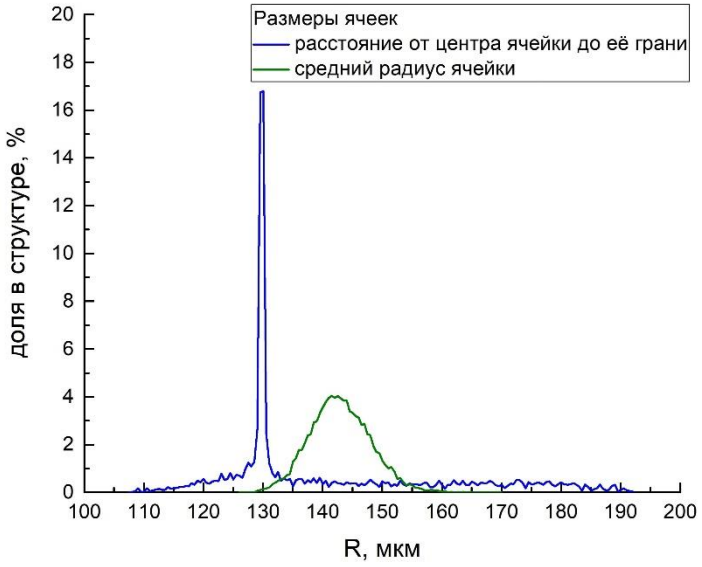


Рис. 2. Распределение радиусов ячеек в системе.

Через структуру смоделировано распространение падающего под прямым углом оптического излучения по законам геометрической оптики методом Монте-Карло и построены проекции траектории лучей света (рис 3).

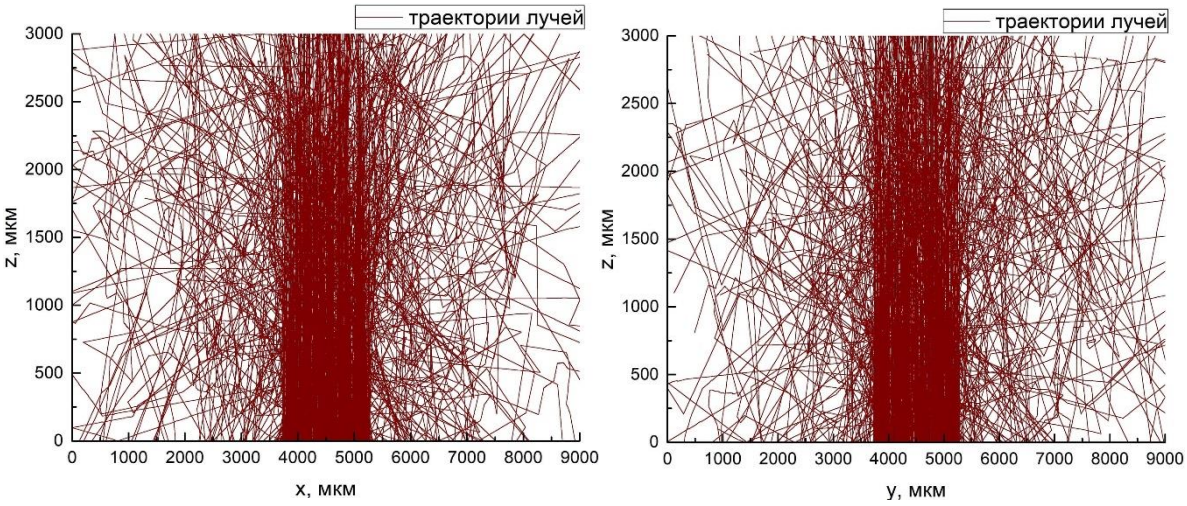


Рис. 3. Проекции траектории лучей света.

Полученные значения пропускания света модели с усредненными размерами сильно отличаются от экспериментальных данных по реальной пене [7] (20% в эксперименте и 56% в модели). Можно заметить, что многие траектории практически не имеют искажений и распространяются почти под прямым углом. На рисунке 4 построена одна из таких траекторий.

Видно, как за счёт приблизительно равных размеров ячеек и параллельных граней луч меняя траекторию при преломлении на границе «газ-жидкость» частично её восстанавливает на границе «жидкость-газ». Наличие таких лучей в таком количестве не характерно для экспериментальных наблюдений рассеяния света в реальной пене.

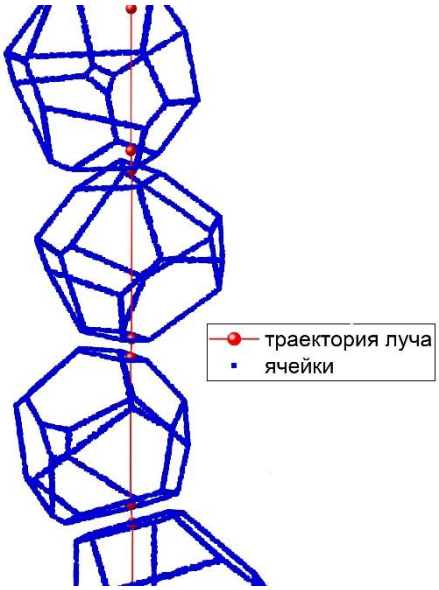


Рис. 4. Практически неизменная траектория луча.

Эти результаты указывают на необходимость учёта размеров ячеек и их ориентации при моделировании рассеяния света во вспененных жидкостях и пористых средах. При дальнейшей разработке адекватной модели эта информация должна быть учтена.

Библиографический список

1. *Митрошин А.Н., Федорова М.Г., Латынова И.В., Нефедов А.А.* «Современные представления о применении скаффолдов в регенеративной медицине (обзор литературы)» // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. Т. 50. No 2. С. 133–143.

2. *Севостьянова В.В., Elgudin Y.L., Wnek G.E. и др.* Свойства тканеинженерных матриксов из поликапролактона, импрегнированных факторами роста VEGF и bFGF // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. 3. № 7. С. 62-67.

3. *Ксенофонтова О.И., Васин А.В., Егоров В.В. и др.* Пористый кремний и его применение в биологии и медицине // Журнал технической физики. 2014. Т. 84. вып. 1.

4. *Фандеев В.П., Самохина К.С.* Методы исследования пористых структур // Интернет-журнал «Науковедение». 2015. Т. 7. № 4.

5. *Kraynik A.M., Reinelt D.A., Frank van Swol.* Structure of random monodisperse foam // Physical Review E 67. 2003. P. 031403.

6. *Matzke E.B.* The three-dimensional shape of bubbles in foam—an analysis of the rôle of surface forces in three-dimensional cell shape determination // Am. J.Botany. 1946. Vol.33. P. 58-80.

7. *Зимняков Д.А., Ювченко С.А., Исаева Е.А., Исаева А.А., Ушакова О.В.* Анизотропия рассеяния света вспененными жидкостями // Оптика и спектроскопия. 2018. Т. 125. вып. 5.

ПОЛУЧЕНИЕ МАКРО- И МИКРОСФЕР ИЗ РАСТВОРОВ ХИТОЗАНА В ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЕ

А.А. Хакимова, Т.С. Бабичева, С.Л. Шмаков
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: konduktorova.anastasiya@gmail.com

Аннотация: Получены макро- и микросферы из растворов гликолята хитозана методами коацервации и классическим капельным. В основе методов лежит проведение межфазной реакции полимераналогичного превращения соль→основание хитозана. Установлено влияние природы нейтрализующего реагента и концентрации хитозана в растворе на физико-химические свойства получаемых макро- и микросфер. Предложена перспективность применения данных объектов в качестве матрикса для биологически активных веществ.

Ключевые слова: макросферы, микросферы, хитозан, реакция полимераналогичного превращения соль→основание хитозана.

В настоящее время значительный интерес проявляется к получению материалов, способных стать матриксами для биологически активных веществ. Весьма перспективны с этой точки зрения шарообразные объекты из биологически активного полимера − хитозана. На данный момент большинство существующих способов получения макро- и микросфер хитозана многостадийны и требуют наличия специального оборудования. Кроме того, чаще всего в процессе получения таких материалов требуется использование сшивающих агентов либо поверхностно-активных веществ [1]. В частности, используют реакцию отверждения хитозановой оболочки с двухстадийной сшивкой гексаметафосфатом натрия и адипиновой кислотой при нагревании и др. [2]. Применение одностадийного способа получения таких структур, основанного на проведении межфазной полимераналогичной реакции соль→основание хитозана, позволит сформировать матриксы из биосовместимых материалов по простой и быстрой технологии.

Целью работы является получение макро- и микросфер одностадийным способом, в основе которого лежит реакция полимераналогичного превращения соль→основание хитозана.

В работе использовали хитозан со средневязкостной молекулярной массой 700 кДа, степенью деацетилирования 80 мольн.% производства ЗАО «Биопрогресс» (РФ). Для растворения применяли 1.5% водный раствор гликолевой кислоты (Sigma-Aldrich, США). Реакцию нейтрализации солевой формы хитозана проводили 5%-ным водным раствором NaOH (АО «Химреакив», РФ) и 50%-ным водным раствором триэтаноламина (ТЭА, ЗАО «База №1 Химреактивов», РФ). Реакцию высаливания осуществляли 50%-ным водным раствором роданида аммония (ЗАО «Биопрогресс», РФ). Диаметр полученных образцов измеряли цифровым микрометром (Electronic Digital Outside Micrometer (Япония) с точностью 0.01 мм).

Исследуемые объекты получали двумя способами. Капельным методом получали макросферы − ручным дозированием формовочного раствора в раствор нейтрализующего агента. Далее образцы выдерживали до их полного формирования (разрезая после извлечения из среды), фиксируя время образования с точностью до 10 минут, с визуальной оценкой формы.

В случае использования NaOH формируются макросферы с правильной округлой формой. В органическом и солевом нейтрализующем агенте они формируются медленнее и с рядом особенностей: сначала на поверхности раствора, что связано с соотношением плотностей, а затем (спустя ~30 мин в ТЭА и ~20 мин в растворе роданида аммония) погружаются на дно. Вследствие этого форма образцов искажается. Все образцы имеют диаметр в диапазоне 3.06±0.16 мм и немного увеличиваются с повышением концентрации хитозана в системе.

Микросферы получали методом коацервации. В растительное масло при постоянном перемешивании помещали раствор гликолята хитозана, после чего добавляли нейтрализующий агент (ТЭА). Выдерживали полученную систему ещё в течение часа на мешалке. Полученную эмульсию исследовали в поляризационном микроскопе.

Установлено, что при использовании 2 мас.% раствора хитозана формируются микросферы размером 30 − 210 мкм, 3 мас.% − 10 − 150 мкм, а 3,4 мас.% − 2 − 90 мкм. Таким образом, увеличение концентрации хитозана приводит к уменьшению размера микросфер.

Таким образом, показана возможность формирования макро- и микросфер на основе хитозана двумя способами одностадийным методом. В первом случае диаметр образцов несколько увеличивается с повышением концентрации хитозана в растворе и практически не зависит от природы нейтрализующего агента. В случае использования метода коацервации размер микросфер уменьшается с повышением концентрации хитозана. В дальнейшем планируется исследование морфоструктуры полученных образцов. Возможно, что получаемые макро- и микросферы будут иметь многослойную структуру, вследствие особенностей массопереноса, изученного нами ранее [3]. Полученные макро- и микросферы могут быть перспективны для применения, в качестве матриксов биологических активных веществ.

Библиографический список

1. *Song W., Zhao G., Zheng H., He G., Li J., Zhang J., Wang Y.* Chitosan capsules with hydrogel core for encapsulation and controlled-release of small molecule materials // Materials Letters. 2020. V.278. P.128348.

2. *Седякина Н.Е., Решетова В.Ю., Кривощепов А.Ф., Буторова И.А., Фельдман Н.Б., Луценко С.В., Кусков А.Н.* Антибактериальная активность биодеградируемых частиц на основе хитозана, содержащих коллоидное серебро // Биотехнология. 2020. Т.36. № 4. С. 87-93

3. *Babicheva T.S., Konduktorova A.A., Shmakov S.L., Shipovskaya A.B.* Formation of Liesegang Structures under the Conditions of the 2 Spatiotemporal Reaction of Polymer-Analogous Transformation 3 (Salt → Base) of Chitosan // J. Phys. Chem. B 2020. V.214. № 41. P. 9255-9266.

МОДИФИКАЦИЯ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ ТВЁРДЫХ РАСТВОРОВ ТИОСОЕДИНЕНИЯМИ

П.Д. Строкин, Д.Д. Дрозд, А.С. Мошков, О.А. Горячева, И.Ю. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: pavellstrokin@mail.ru

Аннотация: В данной работе мы представляем результаты сравнения влияния гидрофилизирующих агентов на оптические свойства квантовых точек на основе твёрдых растворов, их стабильность и токсичность, для выбора оптимального модификатора и дальнейшего применения полученных наноструктур в биоанализе.

Ключевые слова: квантовые точки на основе твёрдых растворов, гидрофилизация, квантовый выход, коллоидная стабильность.

Квантовые точки (КТ) - люминесцентные полупроводниковые нанокристаллы, которые являются перспективными для применения в различных областях науки и техники. Узкий пик эмиссии, одностадийный синтез и возможность контролируемого изменения длины волны максимума люминесценции нанокристаллов без изменения их физического размера являются основными преимуществами квантовых точек на основе твёрдых растворов (КТТР) [1, 2]. Свойства коллоидных растворов КТ данного типа изучены в меньшей степени, исследования в данном направлении необходимы для дальнейшего применения КТТР в ряде аналитических методов, в том числе в биоанализе.

Объект данного исследования – КТТР состава CdZnSeS/ZnS, получаемые методом одностадийного высокотемпературного металлоорганического синтеза [3]. Полученные таким образом КТ гидрофобны, что делает невозможным их применение в биологических средах и обуславливает необходимость гидрофилизации полученных КТ [4, 5]. В представленной работе рассмотрены следующие гидрофилизирующие агенты: дигидролипоевая кислота (ДЛК) и меркаптоэтанол (МЭт). Изучено влияние модификаторов на следующие свойства гидрофилизированных КТТР: относительный квантовый выход люминесценции (КВ), ширина и положение пика люминесценции, периоды коллоидной и оптической стабильности.

В данной работе синтезированы КТТР состава $Cd_xZn_{1-x}Se_yS_{1-y}$/ZnS, расчетный КВ для составил 37%. Для гидрофилизации полученных КТТР использовались следующие мольные соотношения ДЛК:МЭт: 2:1, 1:1, 1:2, 1:4 , 1:16, 1:97, 1:387. Помимо представленных соотношений проводились индивидуальные ДЛК-модификация и МЭт-модификация. В случае

применения ДЛК, необходимость присоединения сразу двух SH-групп к поверхности КТТР для формирования равномерного лигандного слоя стериохимически затруднено. Таким образом, МЭт встраивается в поверхность нанокристалла значительно эффективнее.

При исследовании оптических свойств модифицированных КТТР было установлено, что ширина пика люминесценции изменяется в пределах погрешности. Положение пика люминесценции не изменяется. Наблюдается существенное увеличение КВ при гидрофилизации КТТР с участием МЭт. Это объясняется присутствием дефектов на поверхности нанокристалла до модификации. Сера SH-группы МЭт, встраиваясь в поверхность нанокристалла, компенсирует влияние данных дефектов. Это так же объясняет резкое увеличение КВ МЭт-модифицированных КТТР по сравнению с ДЛК-модифицированными, для которых наблюдается незначительное, характерное для данного метода гидрофилизации, снижение КВ. Наибольшее значение относительного КВ среди рассмотренных образцов имеет образец, гидрофилизированный комбинацией ДЛК:МЭт в мольном соотношении 1:4 (Рис. 1). Данное явление требует дополнительного фундаментального исследования.

Для оценки поверхности квантовых точек применяли гель-электрофорез. Поверхность наночастицы, при наличии дигидролипоевой кислоты, заряжается отрицательно, и мы должны увидеть после электрофореза смещение образца к аноду. Образцы, модифицированные с избытком МЭт, не смещаются. МЭт эффективнее закрепляется на поверхности квантовой точки. Поэтому мы предполагаем, что присоединение ДЛК при данных соотношениях стерически затруднено. Это делает невозможным последующую биоконъюгацию КТТР с антителами.

В дальнейшем были изучены образцы, модифицированные без избытка МЭт. При гель-электрофорезе мы наблюдали, смещение данных образцов к аноду, что доказывает наличие ДЛК на поверхности КТТР. Данные наноструктуры потенциально применимы в биоанализе.

Через 2 месяца после гидрофилизации образцы, модифицированные с избытком МЭт, полностью утратили коллоидную стабильность (образцы хранились при температуре 20°C). Наблюдаемый эффект может являться следствием способности МЭт разрывать и восстанавливать дисульфидные связи, в случае избытка гидрофилизирующих молекул относительно доступных центров связывания на поверхности нанокристалла. При этом происходит не только отделение стабилизирующих лигандов, но и выведение их из сферы реакции путем образования димеров. При реализации данного механизма происходит агрегация и седиментация КТТР. Есть возможность замедлить данный процесс. Следует понизить

температуру хранения модифицированных образцов. КТТР, модифицированные с избытком меркаптоэтанола, при температуре хранения 4°С стабильны больше 8 месяцев.

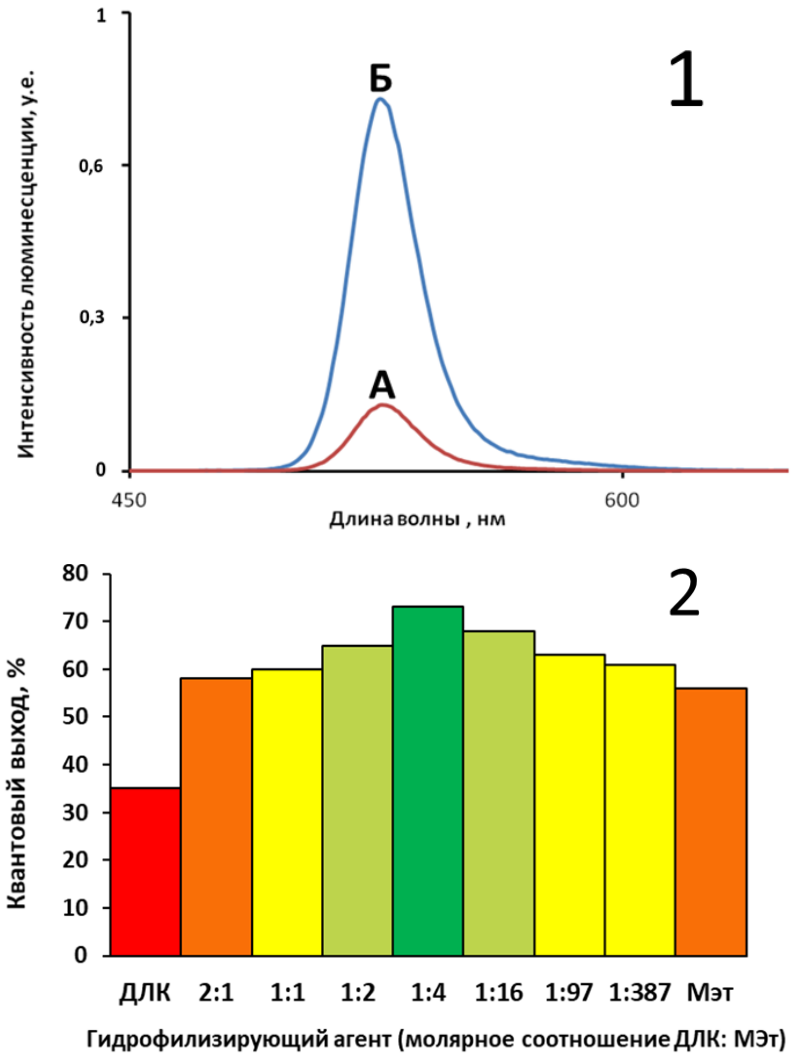


Рис. 1. Спектры люминесценции КТТР: А – до гидрофилизации (КВ = 37%), В – после гидрофилизации использованием МЭт (КВ=70%) (1) и зависимость КВ модифицированных КТТР от используемого соотношения ДЛК:МЭт (2).

Образцы, модифицированные без избытка МЭт, стабильны 5 месяцев при температуре хранения 20°С (наблюдение продолжается). В представленной серии это КТТР модифицированные сочетанием ДЛК:МЭт в соответствующих мольных соотношениях 2:1, 1:1, 1:2. Данные образцы имеют бифункциональную оболочку, а также наилучшие результирующие параметры в исследованной выборке.

Учитывая изложенные данные, наиболее оптимальное мольное соотношение ДЛК:МЭт для гидрофилизации КТТР было определено как 1:2. При использовании данного соотношения удаётся получить КТТР с КВ=65%, которые потенциально применимы для биоанализа и имеют

большой период стабильности (5 месяцев), что полностью раскрывает преимущества бифункциональной оболочки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №21-73-10046.

Библиографический список

1. *Vastola G., Zhang Y.W., Shenoy V.B.* Experiments and modeling of alloying in self-assembled quantum dots // Curr. Opin. Solid State Mater. Sci. Elsevier Ltd. 2012. Vol. 16. № 2. P. 64–70.
2. *Aubert T. et al.* Homogeneously alloyed CdSe1-xSx quantum dots ($0 \leq x \leq 1$): An efficient synthesis for full optical tunability // Chem. Mater. 2013. Vol. 25. № 12. P. 2388–2390.
3. *Lee K.H. et al.* Highly Efficient, Color-Reproducible Full-Color Electroluminescent Devices Based on Red/Green/Blue Quantum Dot-Mixed Multilayer // ACS Nano. 2015. Vol. 9. № 11. P. 10941–10949.
4. *Zhou J., Yang Y., Zhang C.Y.* Toward Biocompatible Semiconductor Quantum Dots: From Biosynthesis and Bioconjugation to Biomedical Application // Chem. Rev. 2015. Vol. 115. № 21. P. 11669–11717.
5. *Biju V.* Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43, № 3. P. 744–764.

ОЦЕНКА ЭНЕРГИИ СВЯЗИ ТИТАНА С ПОКРЫТИЕМ ИЗ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

И.Н. Дашевский[1], А.В. Балуева[2]
[1]Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН, Москва.
[2]University of North Georgia, Gainesville, USA
E-mail: dash@ipmnet.ru

Аннотация: Для ускорения остеоинтеграции имплантатов на них наносят биоактивные покрытия. Типовой материал для имплантов – титан, для покрытия – трикальцийфосфат (ТКФ). В клинике наблюдались случаи отслоения на интерфейсе имплант-покрытие. Характеристика адгезионной прочности покрытия с подложкой – энергия связи между титаном и ТКФ. Приводятся результаты расчетов 3D структуры, энергии образования и других характеристик реакции взаимодействия атома Ti с молекулой ТКФ в расчетном комплексе вычислительной химии Gaussian 09.

Ключевые слова: имплант(ат)ы, биоактивные покрытия, титан, трикальцийфосфат, ТКФ, прочность адгезии, энергия связи, квантовохимическое моделирование, Gaussian 09.

Чтобы улучшить и ускорить остеоинтеграцию (срастание) имплантатов с костью, на них наносятся специальные биоактивные покрытия [1]. Наиболее распространенным биосовместимым материалом для имплантатов является титан, одним из типичных материалов для покрытия – ортофосфат кальция (трикальцийфосфат, ТКФ) $Ca_3(PO_4)_2$ (рис. 1).

Поскольку в клинике наблюдались случаи отслоения на границе раздела имплантат-покрытие [2-4], актуальной проблемой является изучение адгезионной прочности покрытия с титаном. Характеристика этой прочности – энергия связи между титаном и ТКФ. Целью данной работы было определение энергии связи между функциональными группами (анионами), а также и полной молекулой трикальцийфосфата, и титаном Ti (II) с помощью методов вычислительной квантовой химии (расчетный комплекс вычислительной химии Gaussian 09, Rev. C.01 [5]).

Результаты вычисления основных расчетных величин приведены в таблице 1. По мере поступления в структуру все новых атомов кислорода электронная плотность у Ti (II) увеличивается гораздо значительнее, чем у заряда атома фосфора. По-видимому, это говорит о том, что наиболее сильным взаимодействием в отношении энергии связи Ti (II) и ТКФ является взаимодействие между титаном и кислородом.

Кроме того, по мере роста сложности конструкций более благоприятной становится и геометрия. По мере того, как от структуры к структуре увеличивается электронная плотность вокруг титана,

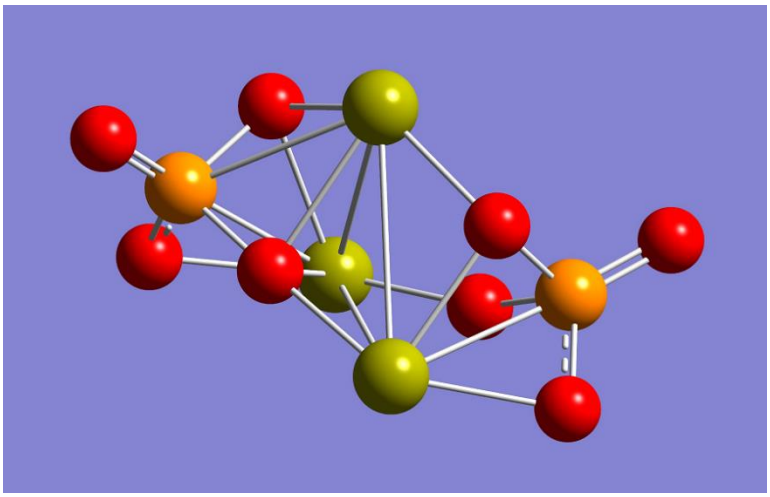
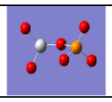
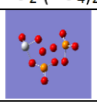
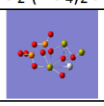


Рис. 1. Трикальцийфосфат (ТКФ) $Ca_3(PO_4)_2$;
Ca – зеленый, P – оранжевый, O – красный

увеличивается и прочность связи между титаном и соседними с ним атомами кислорода. Влияние титана с его резким изменением заряда является доминирующим по сравнению с атомом фосфора, заряд которого меняется мало. С усложнением структуры заряд атома титана становится все более отрицательным, что приводит к более центрально отрицательной структуре и меньшей энергии основного состояния. Поскольку орбитальное пространство титана все больше заполняется электронами от соседних атомов кислорода, существует ограниченное число фосфат-ионов, которые могут образовывать связь с титаном. Это говорит о том, что фосфат-титановые (II) взаимодействия могут выступать в качестве ограничительного параметра для этой модели. В биологической и медицинской практике типичным является

Таблица 1

Энергия связывания Ti (II) с составляющими ионами трикальцийфосфата

Molecule	PO_4	Ca	TiO_2	TiO_2PO_4	$TiO_2(PO_4)_2$	$TiO_2(PO_4)_2Ca_3$
Picture						
TiO_2 Bond Length (Å)	N/A	N/A	1.63	1.76 & 1.63	1.85 & 1.60	1.70 & 1.71
TiO_2 Bond Angle (degrees)	N/A	N/A	107.61	103.95	106.89	114.57
Ground Energy of Structure (a.u.)	-638.2	-674.2	-995.0	-1633.8	-2272.6	-4295.9
Charge of Titanium	N/A	N/A	0.961	1.156	1.188	1.127
Binding Energy (a.u.)	N/A	N/A	N/A	0.59	0.54	0.62

рассмотрение вопроса о том, будет ли энергия связывания химических веществ, которые присоединяются к соединениям и тканям человеческого организма, влиять на необходимые биологические функции организма. Определение точного оптимизационного максимума энергии связи ТКФ с Ti (II) будет полезно для практических целей, таких как обеспечение того,

чтобы сила сцепления ТКФ и Ti (II) не влияла на естественный процесс заживления.

Полученные в работе расчетные оценки энергии связи Ti (II) с фрагментами и полной молекулой ТКФ разумны и сопоставимы с аналогичными величинами, вычисленными для других кальцийфосфатных соединений ([6-9], а также другими авторами и другими средствами в [10, 11]), а в пересчете на прочность адгезии – со значениями, померенными в эксперименте [12-14].

По-видимому, наиболее значимым фактором, определяющим прочность связи Ti (II) с фосфатами кальция, является количество атомов кислорода в образующемся соединении и их взаимодействие с атомом титана. При этом с увеличением числа атомов кислорода происходит параллельное увеличение электронной плотности вокруг атома Ti (II), характерных частот межатомных связей, прочности сцепления, а также формирование более благоприятных геометрических формы полученных соединений. Выявленная закономерность может быть полезна при регулировании прочности сцепления покрытия с подложкой.

В целом квантово-химическое моделирование представляется полезным и эффективным методом оценки прочности связи между подложкой и покрытием, который имеет преимущество универсальности и позволяет существенно сократить объем, стоимость и трудозатраты, связанные с проведением физических экспериментов.

Исследование проводилось по теме государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117021310386-3) и при частичной поддержке грантов РФФИ №17-08-01579 и №17-08-01312 совместно с P. Todebush и W. Kwiatkowski. В работе использовалась среда Extreme Science and Engineering Discovery Environment (XSEDE) при поддержке гранта Национального научного фонда №ACI-1548562.

Библиографический список

1. *Civantos A., Martínez-Campos E., Ramos V., et al.* Titanium Coatings and Surface Modifications: Toward Clinically Useful Bioactive Implants // ACS Biomater. Sci. Eng. 2017. V.3. № 7. P. 1245–1261.
2. *Ong JL, Chan DC.* Hydroxyapatite and their use as coatings in dental implants: a review. *Crit Rev Biomed Eng*. 2000;28(5-6): 667-707.
3. *Pezeshki P, Lugowski S, Davies JE.* Dissolution of discrete calcium phosphate crystals from candidate ti-based implant surfaces // *Presented at: Society for Biomaterials 32nd Annual Meeting;* April 2007; Chicago, IL.
4. *Roy M., Bandyopadhyay A., Bose S.,* Induction Plasma Sprayed Nano Hydroxyapatite Coatings on Titanium for Orthopaedic and Dental Implants // Surface & coatings technology. 2011. V.205. № 8-9. P. 2785-2792.
5. *http://www.gaussian.com/* Expanding the limits of computational chemistry. Обращение к ресурсу 15.10.2021.
6. *Дашевский И.Н., Балуева А.В.* Расчет энергии связи компонентов покрытия импланта с субстратом методами квантовой химии // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2018: Сборник статей Всероссийской школы-

семинара / под ред. проф. Д. А. Усанова. – Саратов: Изд-во Саратовский источник. 2018. С. 13-16.

7. *Alla V. Balueva, Ilia N. Dashevskiy, Patricia Todebush, Chasen Campbell.* Modeling Bonding Energy in Novel Bio-active Nano Coatings on Dental Implants // Procedia Structural Integrity. 2019. V.23. P. 173-178.

8. *Balueva A.V., Dashevskiy I.N., Todebush P., Campbell C., and Valdez E.* First-Principle Calculations of the Binding Energy of the Coating Components of New Generation Dental Implants // Proceedings of the ASME 2019 International Mechanical Engineering Congress and Exposition. Volume 10: Micro- and Nano-Systems Engineering and Packaging. Salt Lake City, Utah, USA. November 11–14. 2019. V010T12A010. ASME.

9. *Dashevskiy I., Balueva A., Todebush P., et al.* On Estimation of Adhesive Strength of Implants Bioactive Coating with Titanium by Density Functional Theory and Molecular Dynamics Simulations // Materials Research. 2019. V.22. № 3, e20190030.

10. *Grubova I.Y., Surmeneva M.A., Huygh S., Surmenev R.A., Neyts E.C.* Density Functional Theory Study of Interface Interactions in Hydroxyapatite/Rutile Composites for Biomedical Applications // The Journal of Physical Chemistry C. 2017. V. 121(29). P. 15687-15695.

11. *Грубова И.Ю.* Механизмы межатомного взаимодействия на границе раздела титан-кальций-фосфатное покрытие: первопринципное исследование. Дис. к.ф.-м.н. Томск: 2018. 251 с.

12. *Fadeeva I.V., Kalita V.I., Komlev D.I., Radiuk A.A., Fomin A.S., Davidova G.A., Fursova N.K., et al.* In Vitro Properties of Manganese-Substituted Tricalcium Phosphate Coatings for Titanium Biomedical Implants Deposited by Arc Plasma // Materials. 2020(13). P. 4411.

13. *Suttin Z, Gubbi P.* Adhesion shear strength of nanometer scale CaP crystals applied by discrete crystalline deposition // Presented at: European Association of Osseointegration 15th Annual Scientific Meeting; October 2006, Zurich, Switzerland.

14. *Shekhawat, G., Suttin, Z.*. Determination Of CaP Crystal Shear Strength Using contact-Mode Atomic Force Microscopy (AFM). – Palm Beach Gardens: BIOMET 3i™, 2007.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ

С.Ю. Алдашкин,[2], И.В. Бакуткин[1], В.В. Бакуткин, [1]. Н.В. Болотова
[1]О.О.О.Интемсис
[1]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
E-mail: bakutv@bk.ru

Аннотация: Целью работы являлась разработка компьютерной программы диагностики и мониторинга состояния пациентов с эндокринной офтальмопатией и оценка эффективности ее использования в клинической практике. Была разработана программа дистанционного опроса пациента с целью выявления жалоб и симптомов заболевания. Они учитывают как состояние пациента в целом, так и непосредственно органа зрения. Разработана количественная оценка состояния органа зрения для определения стабилизации процесса. Мониторинг состояния осуществлялся в различных возрастных категориях.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, телемедицина, диагностика, мониторинг, компьютерные методы, персонализированная медицина

Актуальность. Эндокринная офтальмопатия - распространенное заболевание, при котором возникает поражение органа зрения в результате изменений в щитовидной железе. Диагностика данного заболевания весьма затруднена в связи с дефицитом специалистов и необходимого оборудования. Существенным фактором является отсутствие объективных методов обследования, в том числе в варианте телемедицинского консультирования. Клинические проявления заболевания разнообразны в зависимости от формы и стадии.

Цель работы. Разработка компьютерной программы диагностики и мониторинга состояния пациентов с эндокринной офтальмопатией.

Материалы и методы. Для диагностики и мониторинга состояния пациентов с эндокринной офтальмопатией была разработана программа, размещенная в открытом доступе на сайте intemsys.ru. Первичной информацией для анализа и определения объема обследования являются жалобы пациента. Была разработана программа дистанционного опроса пациента с целью выявления жалоб и симптомов заболевания. Они учитывают как состояние пациента в целом, так и непосредственно органа зрения. Приводим перечень вопросов 1. Эмоциональная лабильность 2. Плаксивость 3. Беспокойство 4. Нарушение сна 5.Суетливость 6. Нарушение концентрации внимания 7. Слабость 8. Потливость 9. Нарушение сердцебиения 10.Дрожь в теле 11.Потеря веса 12.Частый стул 13.Нарушение менструального цикла 14.Нарушение потенции 15.Мышечная слабость 16.Выпячивание глаза (или двух) 17.Неожиданная боль за глазом 18.Боль при движении глаз 19.Покраснение век 20.Покраснение конъюнктивы 21.Отек век 22. Отек слизистой оболочки глаза 23.Чувство сухости 24. Редкое мигание 25.Непостоянное двоение

(утром) 26.Отеки век (утром). В каждом разделе жалоб имеется количественная оценка: слабо выраженная, умеренная, выраженная, нет.

Это позволяет оценивать динамику состояния, то есть мониторинг состояния пациента. Комбинация признаков (жалоб и степени их выраженности) является диагностическими признаками, то есть симптомокомплексом. Диагностический алгоритм обеспечивает выявление наиболее значимые признаки для постановки предварительного диагноза и определение степени неотложности оказания медицинской помощи. При появлении симптомокомплекса неотложной помощи пациенту отсылается описание признаков и обоснование для обращения ко врачу. Также имеется возможность дистанционного обращения ко врачу, то есть осуществления телемедицинской консультации. Если имеется возможность персональной консультации в очном варианте. Дальнейший этап заключается в клиническом обследовании на лабораторном уровне.

Реализована возможность экстренного обращения при наличии следующих симптомов 1. спонтанная ретробульбарная боль; 2. боль при движении глаз; 3. покраснение век; 4. инъекция конъюнктивы; 5. отек век; 6. хемоз; 7. покраснение и отек полулунной складки и слезного мясца.

Динамическое наблюдение осуществляют в среднем через 2 месяца.

Разработана количественная оценка состояния органа зрения для определения стабилизации процесса. Отрицательными показателями и признаками декомпенсации эндокринной офтальмопатии являются увеличение экзофтальма более чем на 2 мм за последние 2 месяца. Одним из наиболее значимых признаков отрицательного локального процесса является ограничение подвижности глаза более чем на 8° преимущественно в верхне-внутреннем квадранте. Неблагоприятным признаком является появление двоения постоянно ли при зрительной нагрузке. Данный этап можно считать функциональным, который приводит к дисфункции зрительного анализатора без потери зрительных функций. Наиболее неблагоприятным фактором является снижение зрения более чем на 1 десятую остроты зрения за последние 2 месяца. Это показатель для госпитализации, проведения дополнительных обследований, таких, как ультразвуковое обследование глаза, наружных мышц и ретробульбарной клетчатки. Это также является показанием к обследованию зрительного нерва с целью выявления наличия атрофии и стадии эндокринной офтальмопатии.

Полученные результаты. Диагностика и мониторинг состояния пациентов с эндокринной офтальмопатией с использованием предложенной компьютерной программой осуществляется в клинике «Эндокрин» с августа 2020 года по настоящее время. Клиническое использование у пациентов имеет особую актуальность ввиду ограничения оказания медицинской помощи в связи с пандемией Ковид -19. Мониторинг состояния осуществлялся в различных возрастных категориях. Следует отметить, что применение данного метода перспективно прежде всего в

группе детей и подростков. Ранее диагностика в детском возрасте имела ограничения и трудности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ 18-29-02008 по теме «Интеллектуальная лазерная система для хирургии глаза».

Библиографический список

1. Эндокринная офтальмопатия: учебное пособие. - Благовещенск: 2018 -119 с.
2. *Крассас Г., Вирсинга В.* Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии// Thyroid International. 2005. P. 3-19.
4. *Пантелеева О.Г.* Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии // Автореф. дис. д. мед. наук – М. 2007. 47с.
5. *Пантелеева О.Г., Куроедов А.В., Шамшинова А.М., Саакян С.В., Романова Е.В., Пономарева Е.Н.* Морфофункциональные характеристики сетчатки и зрительного нерва при эндокринной офтальмопатии // Вестник офтальмологии. 2006. №4. С.25-28.
6. *Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В.,* Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / под редакцией академика РАН И РАМН И.И. Дедова и академика РАМН Г.А. Мельниченко // М.,МАИ-ПРИНТ. 2012. 143 стр.
7. *Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И*. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса// Пробл. эндокринол. 2011. № 2. С. 23-26.
3. *Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN.* Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. // Thyroid. 2011. Vol. 21.
8. *Bartalena l., Tanda Ml., Piantanida E., Lai A., Pinchera A.* Relationship between management of hyperthyroidism and course of ophthalmopathy// J. Endocrinol invest. 2004.V.27. P.288-294

ТЕСТИРОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ В КАЧЕСТВЕ ИММОБИЛИЗОВАННОГО БИОКАТАЛИЗАТОРА (ДЛЯ СОЗДАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ)

С.Б. Вениг [1], Н.Н. Щербакова [1], З.Ю. Хапцев [2], В.Г. Сержантов [1]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского,
[2]Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова
E-mail: nn-sar@mail.ru, dfst@list.ru

Аннотация. Иммобилизация антибиотиков на различных носителях является действенным средством повышения их эффективности и обеспечивает возможность создания биотехнологических процессов длительного пользования с высоким выходом целевых продуктов. Установлены оптимальное время и температурные условия (30 мин при 40^0С) иммобилизации доксициклина на обогащенном глауконите (60 мкм). Получены экспериментальные образцы антибактериального препарата для определения общетоксического действия на лабораторных животных.

Ключевые слова*:* глауконит, доксициклин, сорбент, сорбционная емкость, иммобилизация на неорганических носителях.

Иммобилизация клеток, ферментов, антибиотиков — это помещение и закрепление их на материальном носителе, и полученная система называется иммобилизованным биокатализатором. Основные требования, предъявляемые к материалам - носителям для иммобилизации [1-2]:

- высокая механическая, химическая и биологическая устойчивость, обеспечивающая стабильность получаемых иммобилизованных препаратов;
- возможность получения технологически удобных форм (гранул, мембран, листов и т. д.);
- носитель не должен затрагивать активность антибиотика, фермента или ферментативные системы клетки при реализации конкретной технологии, необходимо исключить нежелательные воздействия носителя (токсичность, температура, стресс и т. д.);
- надежное удержание антибиотика, фермента и клетки носителем; материал носителя не должен препятствовать обеспечению иммобилизованного препарата субстратами, газообмену и отводу продуктов жизнедеятельности; высокая гидрофильность, обеспечивающая возможность реакций в водной среде;
- дешевизна носителя и простота иммобилизации, т. е. экономическая оправданность. Глауконит, недорогой природный алюмосиликат, обогащенный по разработанной технологии [3], как неорганический носитель соответствует большинству изложенных выше требований. Для получения иммобилизованных биокатализаторов использованы Полисорб и глауконит, и антибиотик тетрациклинового ряда доксициклин, применяемый в ветеринарии. Для получения антибактериального препарата

и последующего определения общетоксического действия его на лабораторных животных отрабатывалась технология иммобилизации антибиотика на носителе и методы контроля.

В работе использовались следующие препараты:

- Доксициклин, действующее вещество: Доксициклина гидрохлорид. Полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка возбудителей, активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в том числе штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcusspp. (в том числе Streptococcus pneumoniae), Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes; анаэробных бактерий: Clostridiumspp. Доксициклин также активен в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Bordetella pertussis, а также в отношении Rickettsia spp., Treponema spp., Mycoplasma spp. И Chlamydia spp. К доксициклину устойчивы Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Serratia spp., большинство штаммов Bacteroides fragilis. Доксициклин относится к препаратам пролонгированного действия: быстро всасывается и медленно выводится из организма, в основном с мочой. После однократного перорального введения концентрация доксициклина в крови удерживается на терапевтическом уровне в течение 24 ч.
- Полисорб (ГОСТу 10259-78). Неорганический, неселективный, полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема с размерами частиц до 0.09 мм и с химической формулой SiO2. Полисорб обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами.
- Обогащенный глауконит Белоозерского месторождения-порошок с размером частиц 10 и 60 мкм.
- Дистиллированная вода, ГОСТ 6709-72.
- Кислота хлористоводородная категория, «х.ч.», ГОСТ 857-95.
- ГРМ бульон для культивирования микроорганизмов.
- Staphylococcus aureus P 209.
- Escherichia coli.

Порядок проведения определения сорбции доксициклина гидрохлорида на неорганических сорбентах. Анализируемые вещества взвешивались в количествах, указанных в таблице 1 и помещались в стеклянные флаконы, куда затем добавлялось по 10 мл дистиллированной воды. Получившиеся анализируемые смеси помещали в шейкер для перемешивания в течение двух часов. Для текущего контроля из флаконов отбирались пробы каждые 10 минут, 30 минут, 60 минут и 120 минут. По окончании перемешивания образцы помещали в центрифугу на 20 минут, при 1500 об/мин.

Для определения концентрации антибиотика проведен спектрофотометрический анализ (спектрофотометр СФ – 102, при длине волны 600 нм) образцов растворов и построение градуировочных графиков. Раствором сравнения являлась дистиллированная вода. После полученных результатов, каждый ранее полученный образец разбавляли дистиллированной водой в 5, 10 и 15 раз, а затем так же проводили фотометрию.

Порядок проведения иммобилизации. Доксициклин гидрохлорида растворяли дистилированной водой с таким расчетом, чтобы в 1 мл содержалось 2000 мкг и стерилизовали механическим способом через нитроцеллюлозные фильтры с размером пор 0,45 мкм. После чего проводили иммобилизацию доксициклина гидрохлорида на стерильном порошке глауконита и полисорба при 40^0С в шуттель-аппарате при 130 об\мин в течение 30 мин. После этого фильтровали при помощи перистальтического насоса через фильтр Шора в колбу. Затем отфильтрованный порошок растворяли в стерильной дистилированной воде и проводили фотометрию раствора. Результаты определений сведены в таблицу 1.

Таблица 1

Сорбция доксициклина гидрохлорида на неорганических сорбентах

Растворы	конц. исходного раствора мг/мл	Оптическая плотность	Концентрация анализ. раствора, мг/мл	Концентрация адсорбированного доксициклина, мг/мл	% адсорбированного ппредоксициклина	Время иммобилизации
0,1 Доксициклин + 0,1 Глауконит 60 мкм..	4,3	1,101	0,172	5,7	57%	10
	1,7	0,488	0,069	8,3	83%	30
	2	0,55	0,079	8	80%	60
	2,4	0,658	0,097	7,6	76%	120
0,1 Доксициклин+ 0,1 Полисорб	1,8	0,501	0,071	8,2	82%	10
	1,9	0,532	0,076	8,1	81%	30
	1,8	0,512	0,073	8,2	82%	60
	1,5	0,441	0,061	8,5	85%	120
0,2 Докициклин+ 0,1 Полисорб	10,7	1,341	0,213	9,3	47%	10
	9,7	1,232	0,194	10,3	52%	30
	7	0,908	0,14	13	65%	60
	7,7	0,987	0,153	12,3	62%	120

0,2 Доксициклин+ 0,1 Глауконит 60 мкм.	14,5	1,792	0,289	5,5	28%	10
	10,7	1,35	0,214	9,3	47%	30
	11,2	1,401	0,223	8,8	44%	60
	11,3	1,411	0,225	8,7	44%	120

Как следует из таблицы 1, оптимальные комбинации 0,1 г доксициклина + 0,1г глауконит 60 мкм и 0,1г доксициклина + 0,1г Полисорба. При этом оптимальное временя сорбции доксициклина на глауконите составляло 30 мин, а на Полисорбе - 120 мин. - 83 и 85% соответственно. Для сравнения значения сорбционной емкости образцов представлены в виде кривых на рисунке 1. Характер кривых показывает преимущество глауконита по сравнению с Полисорбом как минерального носителя доксициклина при данных условиях иммобилизации.

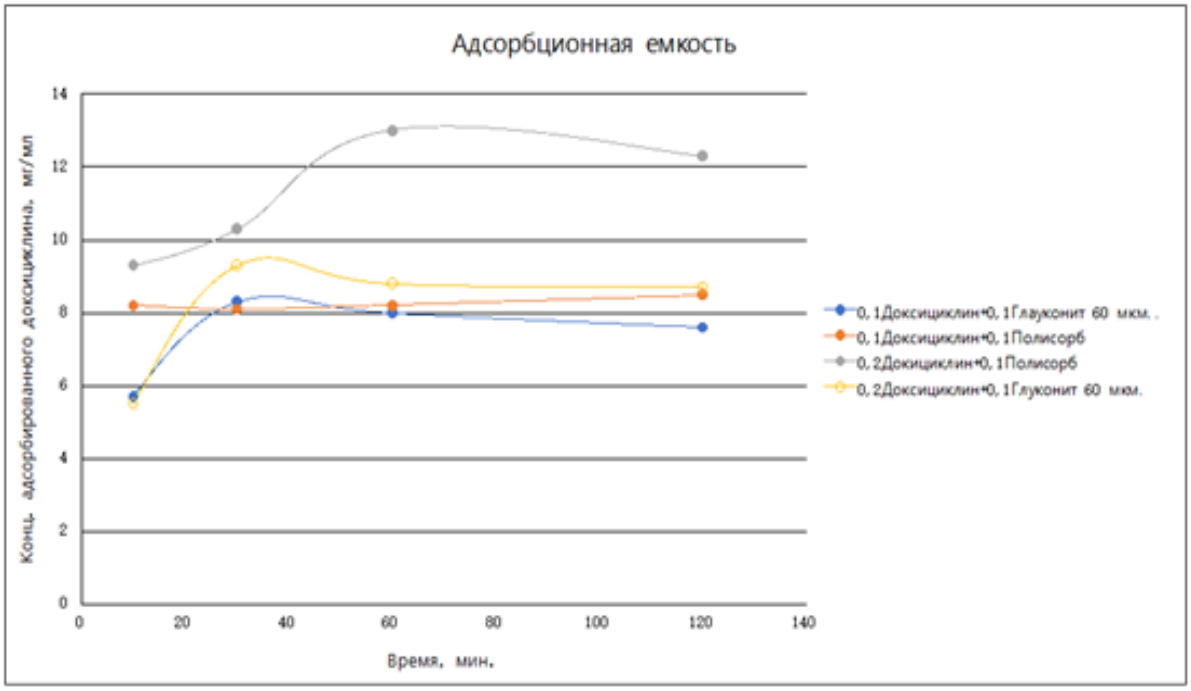


Рис. 1 Кривые сорбции доксициклина на минеральных носителях.

Проведенные исследования показали пригодность обогащенного глауконита Белозерского месторождения Саратовской области, как оптимального неорганического носителя для иммобилизации доксициклина. Определено оптимальное соотношение глауконит: доксициклин, время иммобилизации и температурные условия (30 мин при 40^0 С). Полученные по технологии иммобилизации образцы антибактериального препарата пригодны для последующего определения его общетоксического действия на лабораторных животных.

Библиографический список

1. *Вудвард Д.* Иммобилизация клеток и ферментов / Д. Вудварт.-М.: "МИР". 1988. 162 с.

2. *Юрин В.М., Дитченко Т.И.* Учебно-методический комплекс по дисциплине «Иммобилизированные клетки и ферменты» [Электронный ресурс] / Юрин В.М., Дитченко Т.И. // Минск: БГУ, 2014. Режим доступа: http://elib.bsu.by/bitstream/123456789/106785/1/umk_imm_cell.pdf. Дата обращения: 4.11.2015.

3. *Щербакова Н. Н.* Обогащение глауконитовых песков месторождений Саратовской области / Щербакова Н. Н., Синельцев А. А. // Технологическая минералогия в оптимизации процессов рудоподготовки и обогащения минерального сырья: сборник статей по материалам докладов VIII Российского семинара по технологической минералогии, Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2013 г. - Петрозаводск, 2014.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ГЛАУКОНИТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН

С.Б. Вениг, Н.Н.Щербакова, В.Г. Сержантов, Е.И. Селифонова, А.М. Захаревич
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: nn-sar@mail.ru

Аннотация: Для интенсификации процесса заживления ожоговых ран необходимы средства, препятствующие развитию инфекционного процесса способствующие очищению раны, формированию грануляционной ткани. Проведены исследования и эксперименты по получению наноструктурированного глауконита с иммобилизованными лекарственными средствами - антибиотиками и антисептиками. Приведены фотографии течения процесса заживления ожоговых ран. Сделан акцент на возможности применения наноструктурированного глауконита для борьбы с инфекционными осложнениями, что позволяет улучшить результаты лечения ожоговых ран.

Ключевые слова: наноструктурированный глауконит, тетрациклин, докициклин, метиленовый синий, ожоговая рана, сорбция, инфильтрат.

В пораженном участке ожоговых ран нарушаются регенерационные процессы, особенно если имеет место ожог с поражением эпидермального слоя и верхнего слоя дермы (пограничный ожог). Вторая причина долгого заживления ожогов инфицирование раны и, как следствие, гнойно-воспалительный процесс, ожоги плохо заживают также из-за резистентности патогенной микрофлоры к воздействию ранее разработанных антибиотиков и антисептиков. Эффективность лечения ожоговых ран во многом обусловлена сорбционными свойствами перевязочных материалов, т.к. раны продуцируют значительное количество экссудата, и удаление его с раневой поверхности необходимо для предотвращения обратного всасывания в организм токсичных продуктов распада некротических тканей. Сорбирующая способность повязки зависит от скорости впитывания экссудата и сорбционной емкости перевязочного материала.

Широко применяются в медицине классические сорбенты целлюлоза и ее производные, обладающие отрицательным эффектом приклеивания перевязочного материала к ране, что приводит к травматичности при смене повязок. Пациентам с наличием обширных септических ожоговых поверхностей требуется проведение гемосорбционной детоксикации и применение аппликационной сорбции.

В последнее время для лечения первой стадии раневого процесса используются угольсодержащие сорбенты, обладающие антибактериальными свойствами, но при применении гранулированных угольных сорбентов часть гранул проникает в живые ткани и трудно удаляется из раны. Кроме того, гранулированные абсорбенты не

обеспечивают регулируемое направление оттока жидкости от раны [1]. Во многом результаты лечения ожоговых больных определяются одним из ведущих факторов – инфекцией. Эффективность профилактики инфекции зависит от местного лечения ожога использованием местных противомикробных средств - применение антисептиков снижает летальность у больных с ожогами до 60 % поверхности тела и снижает вероятность развития ожогового сепсиса.

В последнее время приоритет за антисептиками: их применение в лечении и профилактике «местных» инфекций позволяет предупредить контаминацию или добиться эрадикации микроорганизмов на стадии колонизации нежизнеспособных тканей раны, уменьшить риск диссеминации и генерализации инфекционного процесса. Антисептики по сравнению с антибиотиками проявляют более высокую антимикробную активность (в том числе фунгицидную и вирулицидную) в отношении основных групп микроорганизмов, вегетирующих в ожоговых ранах, и к ним медленнее развивается устойчивость микроорганизмов. При этом многие антисептики доступны и стоимость их ниже чем у антибиотиков, удобны в использовании [2].

Технология ООО «ЭкоСорбент» обработки и обогащения природного глауконитового песка позволяет получить обеззараженный наноструктурированный глауконитовый материал, обладающий прекрасными сорбционными свойствами. На рис.1 представлена гранулометрия глауконитового продукта.

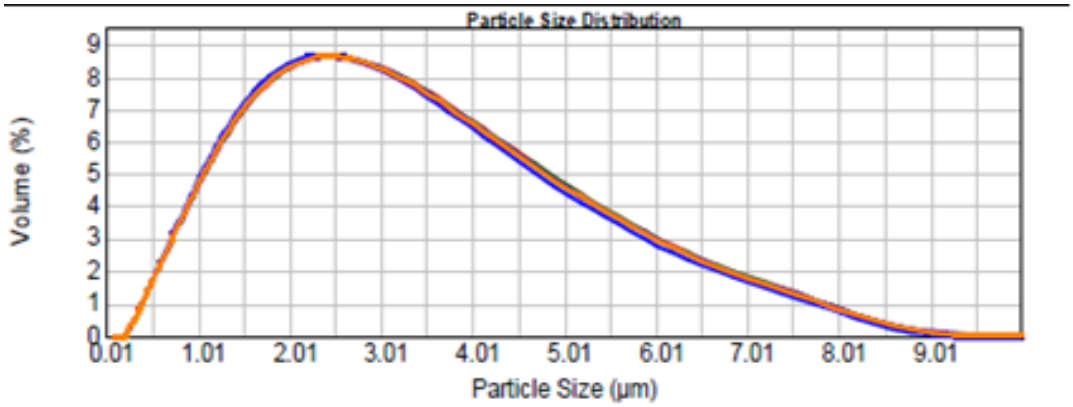


Рис. 1. Кривая рассева мелкой фракции глауконитового порошка,получаемая в процессе приготовления глауконитового сорбента по разработанной технологии.

Ниже, на рисунке 2 представлен вид поверхности глауконитовой частицы, отражающий ее чешуйчатую, слоистую структуру, определяющую высокую сорбционную способность глауконита.

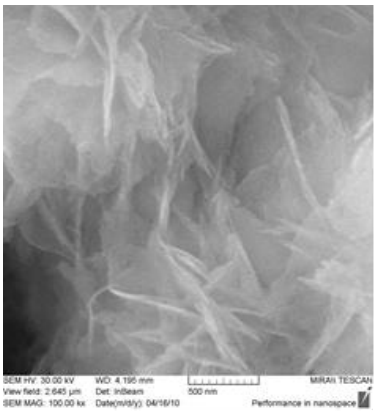


Рис. 2 Ув. х 100 кх. Микроструктура поверхности частицы

Проведены предварительные исследования и эксперименты по получению наноструктурированного глауконита с иммобилизованными лекарственными средствами и использованию глауконита для обработки ожоговых ран. В качестве сорбента использовали глаконитовые порошки различной дисперсности, полученные на базе глауконитового песка Белоозерского месторождения Саратовской области: обогащённый глауконит, обогащённый мелкодисперсный глауконит (до 60 мкм) и обогащённый гранулированный. Методом статической сорбции получены композиты глауконита с иммобилизованным метиленовым синим, тетрациклином и доксициклином. Оценены параметры сорбционной способности обогащенного глауконита по отношению к метиленовому синему, оценена сорбционная способность глауконита по отношению к доксициклину (R = 91,2%) и тетрациклину (R = 82,3 %). Они адсорбируются на поверхности минерала за счет процесса хемосорбции, чему способствует наличие гидроксильных групп в структуре глауконита и активных групп в составе исследуемых антибиотиков.

Исследованы антимикробные свойства: минимальная ингибирующая концентрация (МИК) водного раствора метиленовой сини (бактерицидная и бактериостатическая) составляет в отношении штамма S.aureus FDA 209P 7,2 мкг/мл. Изучалось влияние тетрациклина, иммобилизованного на глауконите, на динамику развития популяций стандартных штаммов S. Aureus 209 P. Композит оказал выраженное ингибирующее действие на динамику развития популяций штамма S. Aureus 209 P. Изучено влияние композитов глауконита и антибиотиков доксициклина и тетрациклина на динамику развития популяций штаммов Escherichia coli и Staphylococcus aureus в Lag- и Log-фазе. Lag-фаза – фаза адаптации к питательной среде, она является основной и длится первые 3–4 ч после посева использованных штаммов (известно, что в lag-фазе антибиотики обычно не влияют на бактерии, а клетки начинают размножаться и расти только в конце этой фазы). Исследования действия композитов с тетрациклином показали, что значения концентрации композитов (1,25 и 2,5 мг) проявляют антибактериальный эффект, соизмеримый с действием чистого антибиотика. Отмечены достоверные различия числа клеток стафилококка

для композита с доксициклином (0,03 мг) и контроля (К) через 6 ч инкубации [3-5].

При открытом методе лечения ожогов, благодаря постоянному притоку свежего воздуха, обожженная кожа подсыхает естественным образом и легко заживает, уменьшить риск инфицирования открытой раны позволит использование глауконита с иммобилизованными бактерицидными компонентами. На фотографиях рис. 3 представлен процесс заживления ожоговой раны при нанесении порошкового глауконитового композита. Как видно из снимков, в результате лечения на месте ожога образовалась здоровая кожная поверхность.

Рис. 3. Течение процесса заживления ожоговой раны при использовании наноструктурированного глауконита.

Первоочередная обработка ожоговой раны глауконитовым порошком снизила вероятность инфицирования, после нанесения порошковый материал активно впитывает отделяемое раны, оставляя доступ воздуха, снижает воспаление и отечность. В период первой фазы раневого процесса было купировано воспаление, произошло сорбционное очищение раны от экссудата, в короткие сроки ликвидирована интоксикация, и созданы предпосылки для ускоренной регенерации и эпителизации тканей. Рубцов на коже нет.

Таким образом, высокие сорбционные характеристики и нетоксичность глауконита, возможность получения разных бактерицидных композитов, открывают перспективы применения глауконита Белоозерского месторождения в медицине для создания антибактериальных препаратов, средств лечения кожи. Комплексные наноструктурированные сорбенты нового поколения с лекарственными средствами на основе природного глауконита способны составить серьезную конкуренцию аналогам, используемым на рынке в настоящее время.

Библиографический список

1. *Ославский А.И.* Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. Т. 55. № 3. С. 30-37

2. *Владимиров И.В., Черданцев Д.В., Владимиров Д.В., Ванюхина Т.П.* Современные возможности улучшения результатов лечения ожоговых ран. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. С. 380

3. *Вениг С.Б., Чернова Р.К., Сержантов В.Г., Селифонов А.А., Шаповал О.Г., Нечаева О.В., Сплюхин В.П., Селифонова Е.И., Наумова Г.Н., Щербакова Н.Н.* Антибактериальные композиты на основе природного сорбента // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2018. Т. 59. № 3. С. 223-229.

4. *Вениг С.Б., Сержантов В.Г., Сплюхин В.П., Шаповал О.Г., Щербакова Н.Н., Селифонова Е.И., Наумова Г.Н., Захаревич А.М.* Биологически активный комплекс на основе природного сорбента // Сб. науч. трудов по матер. Междун. научно-практич. конф. «Актуальные проблемы развития современной науки и образования». 2015. С.48 – 50.

5. *Наумова Г.Н., Селифонов А.А., Сплюхин В.П., Селифонова Е.И., Щербакова Н.Н., Сержантов В.Г., Чернова Р.К., Вениг С.Б.* Исследование возможности сорбции метиленового синего природным сорбентом // Сборник: Современные проблемы биофизики, генетики, электроники и приборостроения. Материалы III Всероссийского семинара памяти профессора Ю.П. Волкова. 2017. С. 67-70.

ОЦЕНКА ПРИМЕНИЯ УГЛЕРОДНЫХ НАСТРУКТУР НА ОСНОВЕ L-АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ В АНАЛИЗЕ

В.В. Оломская, А.А. Бакал, И.Ю. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: o-v-v99@mail.ru

Аннотация: В последние годы различные наноструктурированные материалы широко изучаются в качестве химических сенсоров из-за их высокой чувствительности, селективности и быстрого обнаружения. Среди различных наноматериалов - углеродные наноструктуры (УНС) привлекают внимание за счет уникальных характеристик. В данной работе получены образцы УНС на основе L-аспарагиновой кислоты с применением гидротермального метода, оптимизированы условия синтеза УНС и оценена возможность аналитического применения синтезированных УНС в качестве химического сенсора для детектирования тяжелых металлов и 4-нитрофенола.

Ключевые слова: углеродные наноструктуры, 4-нитрофенол, гидротермальный синтез, тяжелые металлы

Загрязнение тяжелыми металлами и нитропроизводными фенола вызывает серьезную озабоченность из-за их пагубного воздействия на окружающую среду и здоровье человека [1,2]. В связи с чем разработка высокоэффективных методов селективной и чувствительной идентификации ионов тяжелых металлов имеет первостепенное значение при мониторинге окружающей среды.

В последнее время, сенсоры на основе различных наноструктур находят широкое применение в анализе [3,4], среди них наноструктуры на основе углерода вызывают особый интерес благодаря своим уникальным химическим и физическим свойствам, такими как хорошая теплопроводность, высокая механическая прочность, биосовместимость, низкая цитотоксичность и флуоресценция [5]. Для УНС характерно поглощение в ультрафиолетовом диапазоне (230–320 нм). Варьируя параметры (температура, время) на этапе синтеза, можно синтезировать УНС с максимумом испускания в диапазоне длин волн от дальней ультрафиолетовой до ближней инфракрасной области. УНС отличаются разнообразием своей внутренней структуры и химическими группами на поверхности, что открывает возможности для их модификации в зависимости от цели применения [6,7].

В работе нами был осуществлен гидротермальный синтез УНС из L-аспарагиновой кислоты. L-аспарагиновая кислота (АспК) представляет собой одну из протеиногенных аминокислот организма, содержащая в своей структуре две карбоксильные группы (COOH-) и одну аминогруппу (NH_2-) [8,9]. Данная кислота была выбрана нами для получения углеродных флуоресцентных наноструктур с высокой биосовместимостью.

С целью оптимизации физико-химических характеристик УНС варьировали добавки к основному компоненту и соотношения между ними,

температуру и время синтеза. В ходе оптимизации синтеза было установлено, что лучшими характеристиками обладали образцы УНС, полученных при температуре автоклавирования 300 ºС в течение 2 часов с соотношением реагентов L-аспарагиновой кислоты и 1,2-этилендиамина как 2:1.

Для изучения влияния различных внешних условий на спектральные характеристики синтезированных УНС было исследовано влияние ионной силы и pH. В процессе исследования было установлено, что ионная сила не оказывает существенного влияния на оптические свойства флуоресцентных наноструктур. В сильнокислой среде наблюдалось тушение флуоресценции, а в слабокислой и сильнощелочной – увеличивалась интенсивность флуоресценции, что вероятно связано с протонированием и депротонированием активных групп на поверхности флуоресцентных наноструктур.

Для оценки потенциального применения полученных УНС на основе L-аспарагиновой кислоты в качестве химического сенсора для детектирования различных аналитов нами было исследовано влияние 4-нитрофенола и ионов тяжелых металлов на спектральные характеристики УНС.

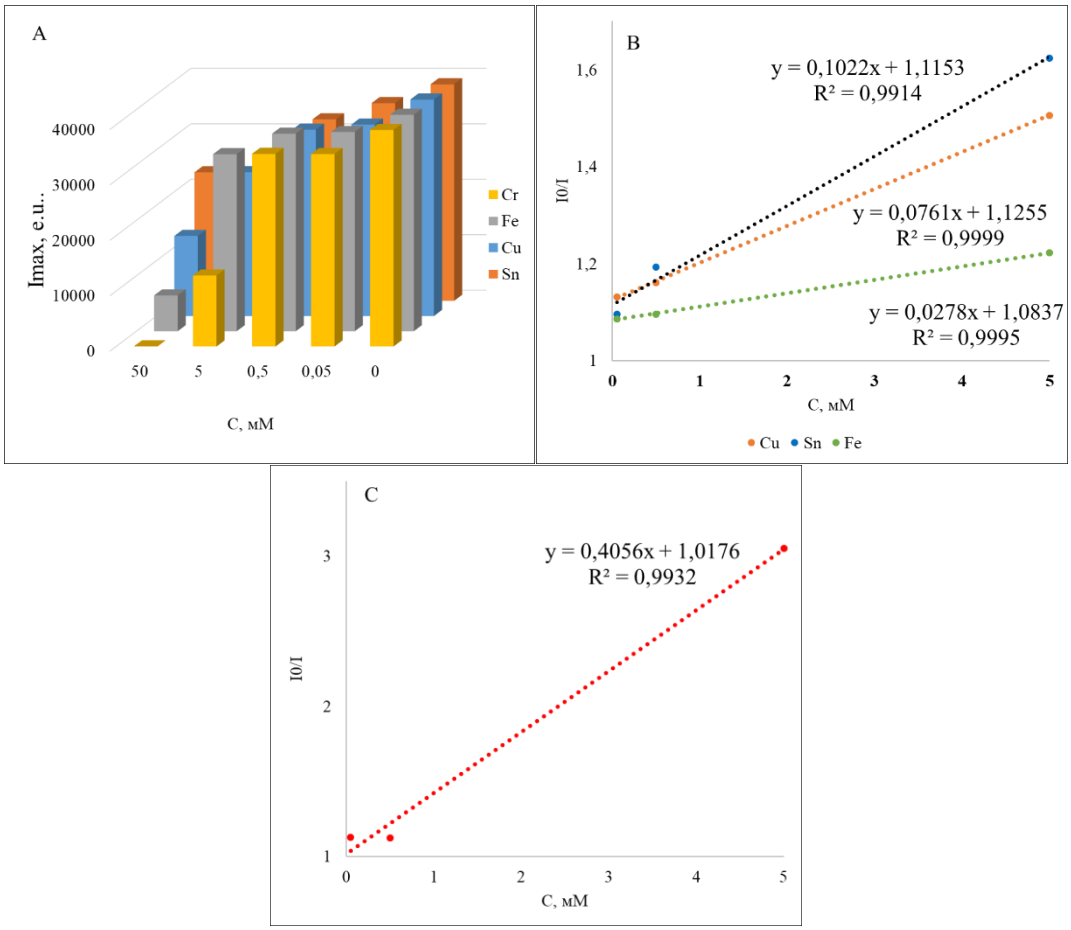


Рис. 1. Зависимость интенсивности испускания УНС (λ возб = 330 нм) от концентрации ионов металлов Cu^{2+}, Sn^{2+}, Fe^{3+}, $Cr_2O_7^{2-}$ (A); График Штерна-Фольмера тушения флуоресценции УНС добавлением различных концентраций ионов Cu^{2+}, Sn^{2+}, Fe^{3+} (B) и $Cr_2O_7^{2-}$ (C)

Как видно из представленных данных на рисунке 1, увеличение концентрации ионов Cu^{2+}, Sn^{2+}, Fe^{3+}, $Cr_2O_7^{2-}$ привело к уменьшению интенсивности флуоресценции УНС, вероятно, это можно объяснить образованием нелюминесцентных комплексов с поверхностными группами. Возможная причина такого разного обнаружения ионов в разной способности к комплексообразованию разных ионов. $Cr_2O_7^{2-}$ показал наилучшую чувствительность, предел обнаружения составил $2{,}5 \cdot 10^{-4}$ М.

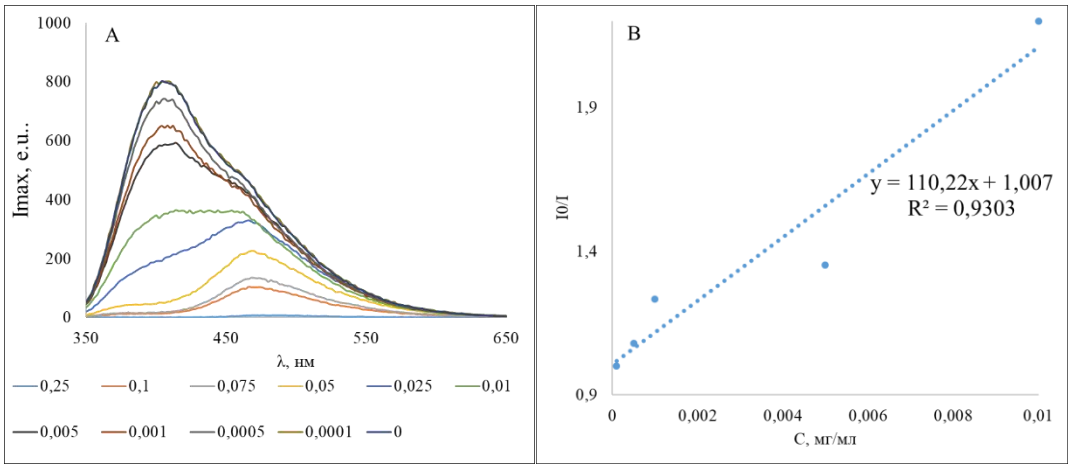


Рис. 2. Спектр испускания раствора УНС и 4-нитрофенола при различных концентрациях 0 - 0,25 мг/мл (А); График Штерна-Фольмера тушения флуоресценции УНС добавлением различных концентраций 4-нитрофенола (В)

Согласно данным представленных на рисунке 2 видно, что с увеличением концентрации 4-нитрофенола уменьшалась интенсивность флуоресценции УНС. Батохромное смещение максимума испускания на 60 нм при концентрации нитрофенола выше 0,01 М говорит о взаимодействии нитрогрупп Предел обнаружения 4-нитрофенола составил $2{,}3 \cdot 10^{-2}$ мг/мл.

Учитывая изложенные выше данные можно сделать вывод о потенциальном применении УНС на основе L-аспарагиновой кислоты в качестве нетоксичного, рентабельного и биосовместимого материала в биоаналитических исследованиях, а также о его будущей значимости в фундаментальных исследованиях, связанных с уменьшением рисков техногенной нагрузки на окружающую среду.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № FSRR-2020-0002)

Библиографический список

1. *Singh V., Mishra K. A.* Green and cost-effective fluorescent carbon nanoparticles ror the selective and sensitive detection of iron (III) ions in aqueous solution: Mechanistic insights and cell line imaging studies // Sensors and Actuators B: Chemical. 2016. № 227. P. 467-474.

2. *Hao T., Wei X., Nie Y., Zhou Z., Xu Y., Yan Y.* An eco-friendly molecularly imprinted fluorescence composite material based on carbon dots for fluorescent detection of 4-nitrophenol // Microchimica Acta. 2016. V. 183. №. 7. P. 2197-2203.

3. *Груздев И.В., Кондратёнок Б.М., Лю-Лян-Мин Е.И.* Определение монозамещенных нитрофенолов в в оде методом газовой хроматографии // Аналитика и контроль. 2020. Т. 24. № 2. С. 142-151.

4. *Bogireddy N. K. R., Silva R.C., Valenzuela M.A., Agarwal V.* 4-nitrophenol optical sensing with N doped oxidized carbon dots // Journal ofhazardous materials. 2020. T. 386. №121643.

5. *Решетов В.И., Старухин А.Н.,* Поляризованная люминесценция углеродных наноточек: выпускная квалификационная работа магистра. Санкт-Петербург. 2019. 50 с.

6. *Hana M., Zhu S., Lu S., Songa Y., Fenga T., Tao S., Liu J., Yanga B.* Recent progress on the photocatalysis of carbon dots: Classification, mechanism and applications // Nano Today. 2018. V. 19. P. 201-218.

7. *Kaur J. Sharma S., Mehta S.K., Kansal S.K.* Highly photoluminescent and pH sensitive nitrogen doped carbon dots (NCDs) as a fluorescent sensor for the effiicient detection of Cr (VI) ions in aqueous media // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2020. № 227. P. 1386-1425.

8. *Martindale B.C.M., Hutton G.A.M., Caputo C.A., Prantl S., Godin R., Durrant J.R., Reisner E.* Enhancing light absorption and charge transfer efficiency in carbon dots through graphitization and core nitrogen doping // Angewandte Chemie Communication. 2017. V. 56. № 23. P. 6459-6463.

9. *Zheng M., Ruan S., Liu S., Sun T., Qu D., Zhao H., Xie Z.* Self-Targeting Fluorescent Carbon Dots for Diagnosis of Brain Cancer Cells // ACS Nano. 2015. V. 24. P. 14455-14461.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДАМИ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛУПРОВОДНИКОВЫХ НАНОСТРУКТУР

О.А. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: olga.goryacheva.93@mail.ru

Аннтоация: Квантовые точки (КТ) — это полупроводниковые нанокристаллы, обладающие уникальными оптическими свойствами и широко использующиеся в биоанализе и медицине. КТ применялись в качестве донора для Фёрсторовского резонансного переноса энергии. Система тушения за счёт соблюдения дистанции при образовании пары антитело-антиген позволяет получить предел обнаружения в рамках нескольких нанограммов при использовании малого объёма образца и перейти с 96 луночного планшета для иммунохимического анализа на 384.

Ключевые слова: квантовые точки, иммунохимический анализ, экспресс-тест, микотоксины.

Фёрстеровский резонансный перенос энергии (ФРПЭ) – эффект, используемая для аналитический система, представляет собой безызлучательную передачу энергии от донора в возбуждённом состоянии к невозбуждённому акцептору за счёт диполь-дипольных взаимодействий. Системы на основе ФРПЭ обеспечивают высокую чувствительность при гетеро- и гомогенном анализе. Гомогенные иммуноанализы на основе ФРПЭ не требуют твёрдой подложки и, в большинстве случаев, пропускают этапы инкубации и промывки. Это значительно сокращает время анализа по сравнению с наиболее популярными гетерогенными методами[1]. Механизм ФРПЭ приводит к тушению эмиссии донора и сильно зависит от расстояния между донором и акцептором. Взаимодействие антиген-антитело позволяет донору и акцептору сблизиться и реализовать ФРПЭ. Однако размер антитела (150 кДа) может привести к довольно большому расстоянию донор-антитело-антиген-акцептор. Это может ограничить эффективность передачи энергии. Тщательный выбор донорно-акцепторной пары и оптимизация донорно-акцепторного расстояния за счёт образования иммунокомплексов - два основных пути улучшения метода. Благодаря уникальным оптическим и коллоидным свойствам полупроводниковые флуоресцентные квантовые точки (КТ) активно используются в качестве меток в биодатчиках[2]. Наночастицы золота (НЗ) могут служить отличными акцепторами ФРПЭ из-за их характерного плазмонного резонанса, который может спектрально перекрываться с излучением различных доноров, включая КТ, и хорошей коллоидной стабильности. Меченые антитела КТ и антигены НЗ составляют пару КТ-НЗ в случае образования иммунокомплекса, реализации ФРПЭ и тушение флуоресценции КТ. Таким образом, интенсивность флуоресценции

донорных квантовых точек может использоваться в качестве аналитического сигнала, указывающего на образование иммунокомплекса антиген-антитело и на присутствие (или отсутствие) целевого аналита. В случае аналитов с низкой молекулярной массой и формата конкурентного иммуноанализа присутствие целевого аналита приводит к высокой интенсивности флуоресценции из-за предпочтительного связывания аналита с антителом, меченным КТ. В отсутствие аналита иммунокомплекс образуется между антителом, меченным КТ, и антигеном, меченным НЗ и флуоресценция КТ гасится. Эту систему можно легко модифицировать, изменяя размер и форму белка, а также окружающую химическую среду. Адаптация классического подхода со стандартными компонентами и методами сопряжения для анализа нескольких проб снизит трудности с коммерциализацией[3].

Экспериментальная часть. Материалы. КТ CdSeS/ZnS, функционализированные карбоксилом (525 нм), хлорид золота (III) гидрат (≈50% Au основного), 5 нм НЗ, фосфатно-солевой буфер (ФСБ, pH 7.4), карбонатно-бикарбонатный буфер (КББ, pH 9,6) N-этил-N '- (3-диметиламинопропил) карбодиимид гидрохлорид, N-гидроксисулнатриевая соль фосукцинимида и Твин 20 (Sigma-Aldrich (Overijse, Бельгия)). Микотоксины зеараленон (ЗЕН) и диоксиливаленол (ДОН) (Fermentek (Иерусалим, Израиль)). Мембрана «Fusion 5», агароза, бычий сывороточный альбумин (БСА) и Овальбумин (ОВА) (Healthcare (Иллинойс, США)). Кроличий антимышиный иммуноглобулин (вторичные антитела, IgG, концентрация белка 2,1 г/л) (DakoCytomation (Хеверли, Бельгия)). Моноклональные анти-ЗЕН (ЗЕН-АТИ) и анти-ДОН (ДОН-ати) были произведены в университете Гент (Бельгия).

Подготовка наночастиц золота. НЗ были приготовлены по модифицированному методу Френса [28]. 4мг гидрата HAuCl4 (50% Au) растворяли в 200 мл дистиллированной воды в круглодонной колбе объёмом 500 мл при интенсивном перемешивании и нагревали. Затем к раствору добавляли 8 мл 1% цитрата натрия. В процессе зародышеобразования смесь стала синей и через 1 мин перешла в тёмно красный. Затем смесь кипятили ещё 10 мин процесс остановили. Были получены НЗ размером 18 нм и концентрацией 20 нМ соответственно. Раствор ГН хранили при 4 ◦C в тёмном стекле.

Связывание НЗ с белками. Полученный 18 нм раствор НЗ разводили в КББ и добавляли функциональный белок ДОН-ОВА или ЗЕН-БСА и раствор и инкубировали 30 мин при 37 ◦C. Раствор НЗ-белок центрифугировали (15 000 g, 4 ◦C, 30 мин), осадок растворили в ФСБ и промыли ещё два раза. Затем осадок разбавляли в ФСБ хранить при 4 ◦C в темноте.

Конъюгация КТ с моноклональным антителом. 100 мкл КТ (2×10^{-4} мкмоль) разводили в 300 мкл ФСБ. N-этил-N '- (3-диметиламинопропил) карбодиимид гидрохлорид, N-гидроксисулнатриевая соль фосукцинимида

были добавлены в молярном соотношении 1:10:10, и смесь инкубировали при комнатной температуре 45 мин. Затем добавляли 160 мкл (1×10^{-3} мкмоль) ДОН-АТИ или ЗЕН (в соотношении КТ:АТИ 1:5) и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч. Наконец, раствор центрифугировали (10000 g, 4 ◦C, 45 мин) трижды и осадок разбавляли ФСБ с 0,2% БСА и хранили при 4 ◦C в темноте.

Конкурентный иммуноанализ на ДОН. Аликвоты образцов пшеницы (50 мкл) помещали в лунки 384-луночного микропланшета (Greiner Bio-one Vilvoorde, Бельгия). Затем 25 мкл КТ-ДОН-АТИ добавляли в каждую лунку, и планшет инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 25 мкл НЗ-ДОН-ОВА в каждую лунку и инкубировали 15 мин. Интенсивность флуоресценции измеряли при возбуждении на 360 нм планшет-ридером (Safari 2, Tecan, Швейцария). Предел обнаружения рассчитывался согласно рекомендациям IUPAC как сигнал образца плюс 3-кратное стандартное отклонение.

Результаты и обсуждения. Эффекты тушения в системе КТ-НЗ. Различные эффекты могут приводить к снижению флуоресценции КТ. В системе КТ-НЗ, покрытые полимером КТ имеют небольшой размер - около 6 нм с карбоксильной группой на поверхности, что позволяет уменьшить стехиометрические эффекты для конъюгата АТИ-КТ. НЗ имеют простой процесс синтеза и хорошо устоявшиеся техники конъюгации. Применение безызлучательного акцептор энергии во ФРПЭ может избежать перекрытия излучений во время анализа. Аналитическим сигналом являлось уменьшение флуоресценции КТ в зелёной области спектра (525 нм).

Влияние концентрации акцептора на аналитическую систему. Повышение концентрации НЗ-ОВА-ДОН в растворе уменьшает количество свободного КТ-ДОН-АТИ, следовательно, интенсивность флуоресценции тоже снижается. Концентрация КТ-ДОН-АТИ/КТ-ЗЕН-АТИ была зафиксирована на уровне 0,01 нМ с изменениями концентрации ДОН-ОВА-ГН в диапазоне от 0 до 0.5 нМ/мл (рис. 1А) и от 0 до 0.35 нМ/мл для ЗЕН. Наблюдалась разница в зависимостях интенсивности флуоресценции конъюгатов КТ-АТИ в зависимости от концентрации функционализированных НЗ. Меньший эффект тушения проявлялся в аналитической системе с ЗЕН (постоянная Штерна-Фольмера = 5,7 * 107 M^{-1}) по сравнению с системой ДОН (постоянная Штерна-Фольмера = 1,44 * 108 M^{-1}) обусловлен большим размером белка в конъюгате микотоксин-белок-НЗ (66 кДа для БСА против 45 кДа для OVA) и, тем самым, большее расстояние в донорно-акцепторной паре. Безызлучательный перенос

энергии и эффективность для теста на ЗЕН была меньше.

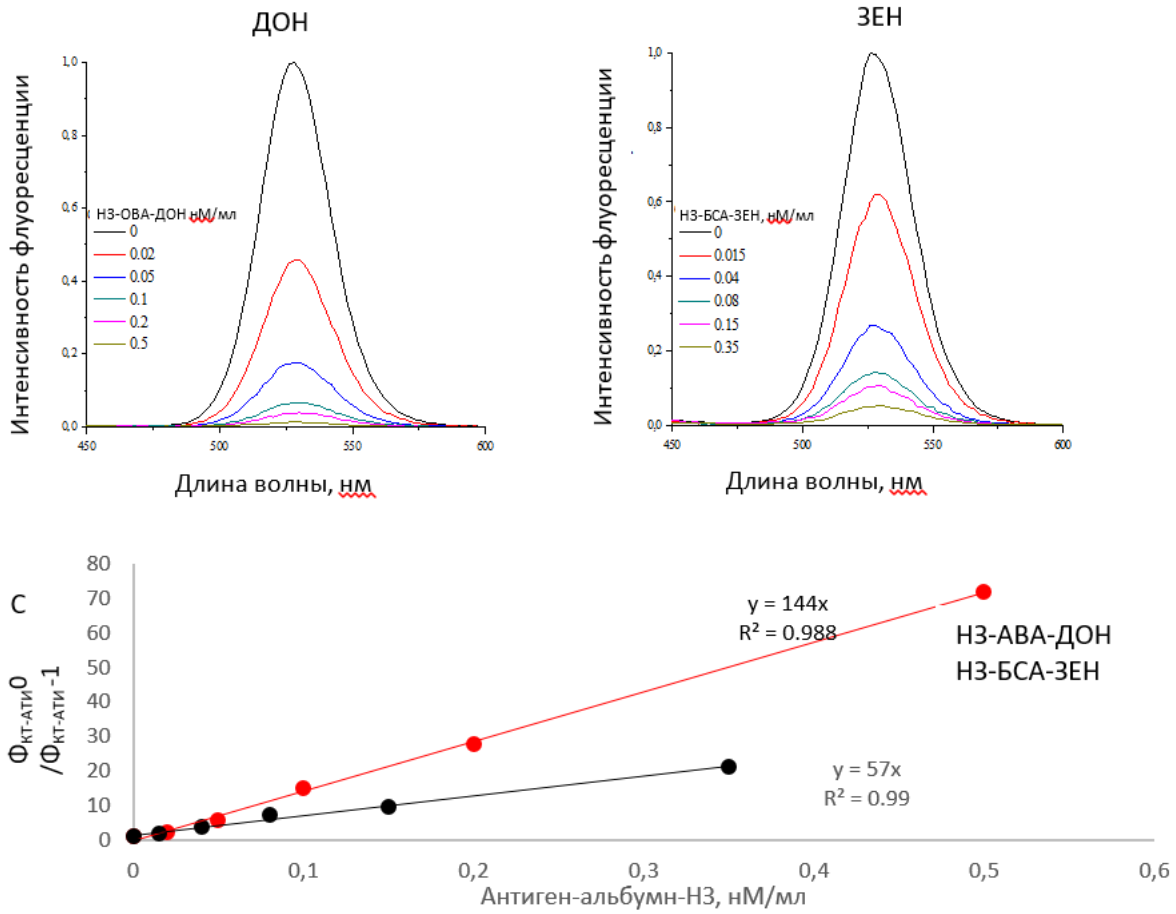


Рис. 1. Спектры флуоресценции КТ-ДОН-АТИ (0.01 нМ/мл) (A) and КТ-ЗЕН-АТИ (0.01 нМ/мл) (B) в присутствии различных концентраций антиген-альбумин-НЗ. Константа Штерна-Фольмера для КТ-ДОН-АТИ-ДОН-ОВА-НЗ (красный) и КТ-ЗЕН-АТИ-ЗЕН-БСА-НЗ (чёрный) (C).

Выводы. Была разработана и применена эффективная пара ФРПЭ для одношагового быстрого и простого гомогенного иммуноанализа на основе. Были использованы КТ с флуоресценцией при 525 нм в качестве донора энергии и 18 нм НЗ в качестве акцептора энергии. Мы разработали анализ для микропланшета на 384 лунки, сократив расход реактивов и время, затрачиваемое на большое количество образцов для анализа ДОН и ЗЕН.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, проект № 21-73-10046.

Библиографический список

1. *Dos Santos M.C. Algar, W.R., Medintz, I.L., Hildebrandt, N.* Quantum dots for Förster resonance energy transfer (FRET) // TrAC Trends Anal. Chem. 2020. T. 125. C. 115819
2. *Goryacheva O.A., Beloglazova N.V., Vostrikova A.M., Pozharov M.V., Sobolev A.M., Goryacheva I.Y.* Lanthanide-to-quantum dot Förster resonance energy transfer (FRET): Application for immunoassay // Talanta. 2017. T. 164. C. 377-385.
3. *Goryacheva O.A., Beloglazova N.V., Goryacheva I.Y., De Saeger S* Homogenous FRET-based fluorescent immunoassay for deoxynivalenol detection by controlling the distance of donor-acceptor couple // Talanta. 2021. T. 225. C. 121973.

4. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В НИЗКОЧАСТОТНОМ ДИАПАЗОНЕ

И.Ю. Волков, А.В. Фомин, Д.И. Майсков, И.С. Залетов,
А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: andsag@yandex.ru

Аннотация: С использованием метода фотоплетизмографической визуализации продемонстрированы возможности определения карты амплитуд колебаний гемодинамики в области частот ниже диапазона сердечных сокращений.

Ключевые слова: фотоплетизмография, гемодинамика, активные ритмы регуляции тонусов сосудов.

В настоящее время фотоплетизмографическая (ФПГ) технология, представляющая собой анализ интенсивности оптического излучения прошедшего или отраженного от биоткани, активно применяется для изучения периферической гемодинамики в основном в частотном диапазоне сердечных сокращений (0.5-4 Гц). Вследствие простоты аппаратной реализации методики широко распространено ее использование в спортивных часах и трекерах пульса [1]. Наряду с точечной ФПГ развиваются методы двухмерной ФПГ- визуализации для реализации которой в качестве приемника излучения используется видеокамера видимого или ближнего инфракрасного диапазона [2-3]. При этом ФПГ анализу низкочастотных ритмов гемодинамики в периферических сосудах посвящено всего несколько работ, например, исследование [4]. Как показано в работе [5], низкочастотный (НЧ) ФПГ-сигнал хорошо коррелирует с НЧ сигналом лазерной допплеровской флоуметрии, а следовательно, отражает динамику показателя микроциркуляции и активность связанных с этим механизмов регуляции тонуса периферических сосудов. Поэтому актуальным является более глубокое исследование возможностей фотоплетизмографии и ФПГ-визуализации в области анализа низкочастотных ритмов колебаний периферической гемодинамики. В данной работе описаны результаты ФПГ-визуализации (ФПГВ) распределения интенсивности низкочастотных колебаний

гемодинамики в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и дыхательном диапазонах частот.

Визуализация колебаний гемодинамики методом ФПГВ осуществлялась с помощью математической обработки последовательности видео кадров. Межкадровое изменение интенсивности отраженного излучения отслеживалась в каждом пикселе, затем к кривой, полученной после обработки полного видеоряда, применялось комплексное преобразование Фурье с вычислением амплитудного спектра, как модуля коэффициентов Фурье. Затем вычислялось среднее значение амплитуды спектра в каждом пикселе и каждому такому значению ставилось в соответствие определенное значение цвета палитры. В результате, фильтруя динамику интенсивности отраженной компоненты в дыхательном, миогенном, нейрогенном или эндотелиальном частотных диапазонах, можно построить цветовую карту интенсивностей гемодинамики отдельно для каждого из указанных диапазонов.

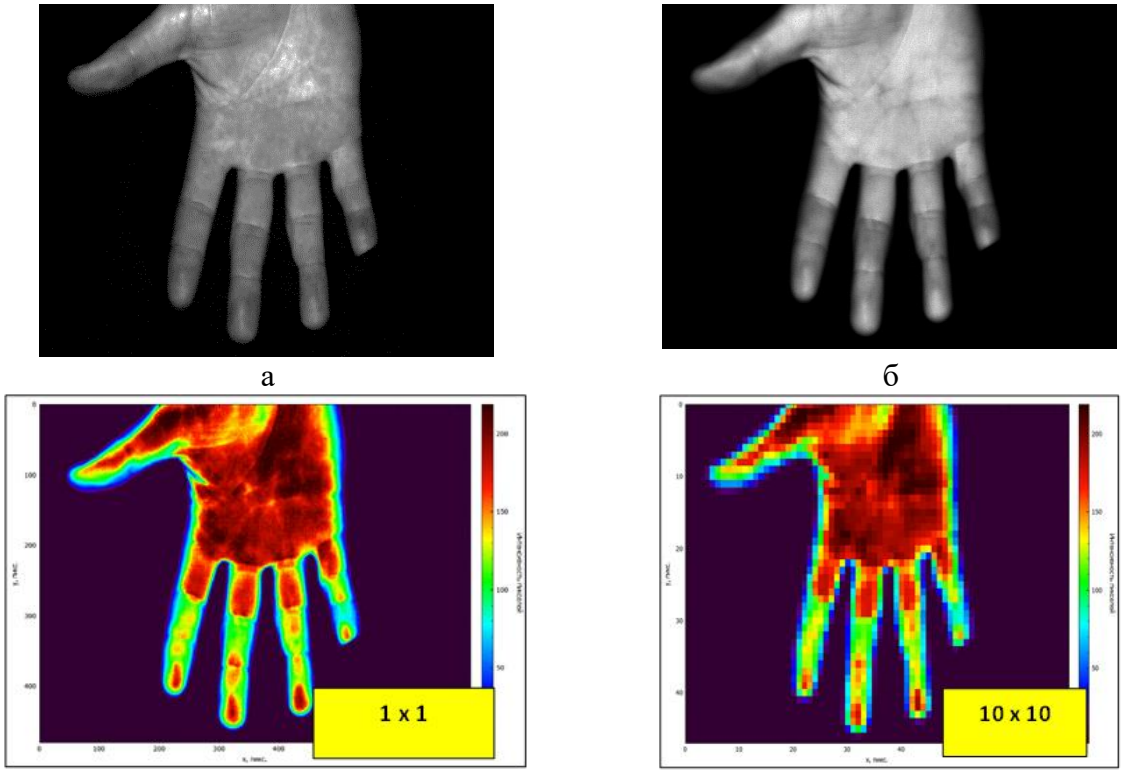


Рис. 1. Фотоплетизмографическая визуализация: *а* – изображение кисти при использовании освещения зеленой области спектра с центральной длиной волны 530 нм; *б* – изображение кисти при использовании освещения красной области спектра с центральной длиной волны 660 нм; *в* – карта амплитуды пульсаций без пространственного усреднения; *г* – карта амплитуды пульсаций с пространственным усреднением в пределах квадратов 10*10 пикселей

В зависимости от длины волны зондирующего излучения будет анализироваться поглощение в коже на различной глубине. Зная зависимость глубины зондирования от длины волны падающего на кожу

излучения, теоретически возможно построить томограмму поверхностных сосудов с помощью регистрации изменения двухмерного ФПГ-сигнала при плавном изменении длины волны. В качестве примера на рисунке 1а представлено изображение кисти, полученное при использовании в качестве источника излучения светодиода с центральной длиной волны 530 нм (зеленый), на рисунке 1б – с центральной длиной волны 660 нм (красный). На изображениях видна поверхностная структура сосудистой сети при использовании зеленого света (рисунок 1а) и сеть более крупных и глубоко расположенных сосудов при использовании красного света (рисунок 1б).

Для уменьшения зашумленности карт распределения интенсивности гемодинамических колебаний применялось пространственное усреднение по квадрату 10*10 пикселей. Как видно на рисунке 1г в сравнении с рисунком 1в усреднение привело к уменьшению пространственного разрешения без значимого улучшение общего вида карты, что свидетельствует о высоком уровне полезного сигнала даже при анализе ФПГ-сигнала в пределах квадрата минимального размера в 1 пиксель.

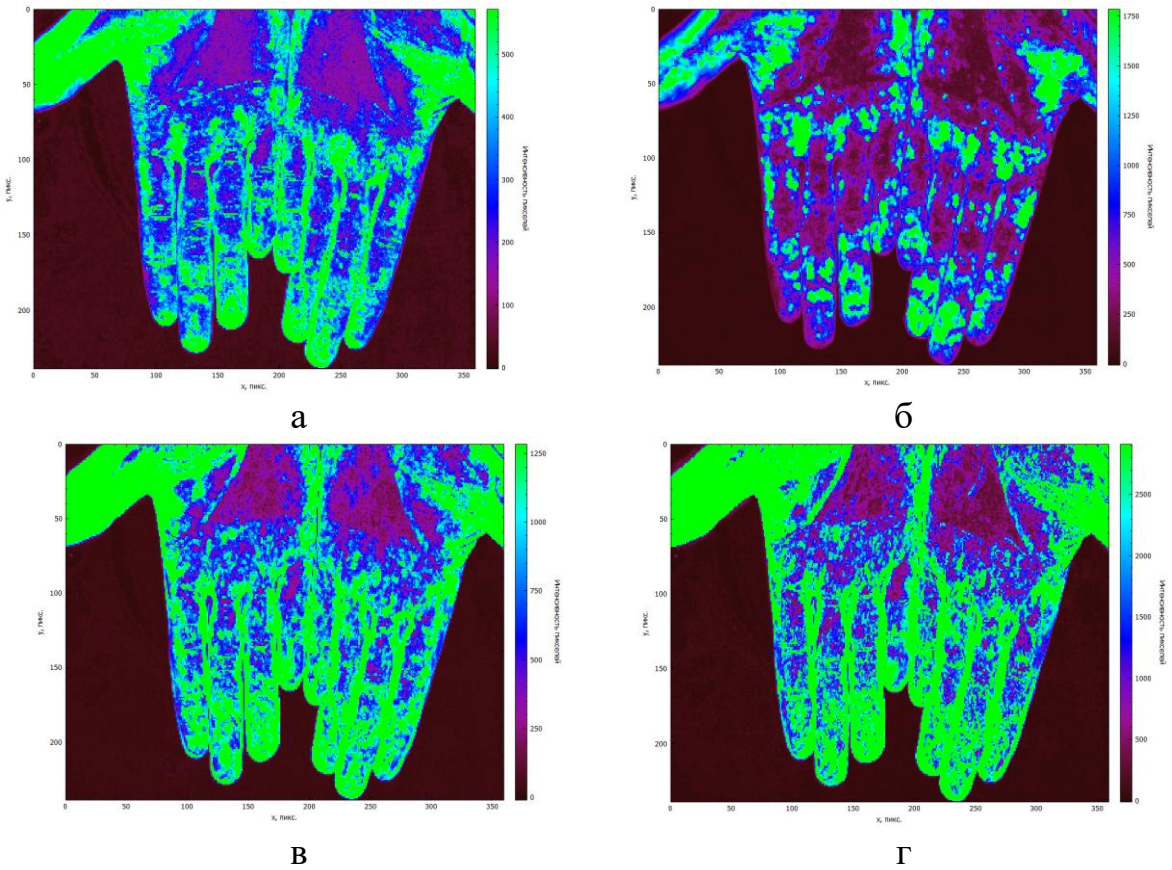


Рис. 2. Карта амплитуды пульсаций гемодинамики в: *а* – дыхательном; *б* – миогенном; *в* – нейрогенном; *г* – эндотелиальном диапазонах частот, соответствующих различным механизмам регуляции тонуса периферических сосудов

Карты амплитуд колебаний гемодинамики в различных диапазонах частот физиологических механизмов регуляции тонуса периферических сосудов здорового добровольца (рисунок 2) демонстрируют симметричные

высокие амплитуды пульсаций в областях тенара и кончиков пальцев обеих кистей в дыхательном, нейрогенном и эндотелиальном диапазонах. В диапазоне миогенной регуляции распределение амплитуды пространственно более фрагментировано. Таким образом, метод фотоплетизмографической визуализации может находить практическое использование для обнаружения нарушений пространственной симметрии амплитуды колебаний гемодинамики в области низких частот менее 0.5 Гц, а не только в кардиальном диапазоне.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых-кандидатов наук (проект № МК-140.2021.4).

Библиографический список

1. *Saquib N., Papon M. T. I., Ahmad I., Rahman A.* Measurement of heart rate using photoplethysmography. IEEE International Conference on Networking Systems and Security (NSysS). 2015. V. P. 1-6.

2. *Zaunseder S., Trumpp A., Wedekind D., & Malberg H.*. Cardiovascular assessment by imaging photoplethysmography–a review // Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik. 2018. V. 63. №5. P. 617-634.

3. *Волков И.Ю., Фомин А.В., Майсков Д.И., Скрипаль А.В., Сагайдачный А.А.* Фотоплетизмографическая визуализация гемодинамики и оксиметрии с применением оптического просветления кожи человека // Оптические методы исследования потоков: Труды XVI Международной научно-технической конференции. 2021. С. 63-68.

4. *Kiselev A. R., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Skazkina V. V., Karavaev A.S., Prokhorov M. D. and Bockeria O. L.* Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // Scientific Reports. 2020. V. 10. №1. P. 1-9.

5. *Mizeva I., Di Maria C., Frick P., Podtaev S., Allen J.* Quantifying the correlation between photoplethysmography and laser Doppler flowmetry microvascular low-frequency oscillations // Journal of biomedical optics. 2015. V.20. № 3. P. 037007.

МЕТОД МОНИТОРИНГА ОБЪЕМНОЙ ДОЛИ ВОДЫ И ОПА В КОЖЕ ПРИ ЕЕ ОПТИЧЕСКОМ ПРОСВЕТЛЕНИИ EX VIVO

Ю.И. Сурков[1,2], И.А. Серебрякова[1,2], А.Н. Башкатов[1,2], Э.А. Генина[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2]Национальный исследовательский
Томский государственный университет
E-mail: surkov9898@gmail.com

Аннотация: Реализован простой метод мониторинга объемной доли воды и оптического просветляющего агента (ОПА) в образце коже *ex vivo* с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Основным достоинством данного метода мониторинга является то, что он позволяет одновременно и непрерывно отслеживать средний по толщине групповой показатель преломления, геометрическую толщину и объемные доли воды и ОПА в образце коже без прерывания естественного хода процесса оптического просветления (ОП) и без изменения начального положения образца, что позитивно сказывается на точности измерений. Получена кинетика объемной доли воды и ПЭГ-300 в коже крысы при ее ОП *ex vivo*.

Ключевые слова: ОКТ, оптическое просветление, показатель преломления, объемная доля воды.

Главными механизмами ОП являются осмотическая дегидратация под действием ОПА и имерсия агента в биоткань. Эти процессы имеют противоположную направленность: дегидратация приводит к уменьшению объема образца, а диффузия ОПА в ткань к его увеличению. При этом механизмы ОП дают аналогичный оптический эффект: уменьшение рассеяния света в биоткани и увеличение среднего показателя преломления. Таким образом, сложно достаточно точно оценить вклад дегидратации и диффузии ОПА при ОП [1-4]. Количественная оценка скорости и степени выраженности дегидратации и диффузии в конкретных условиях может быть получена при одновременном мониторинге среднего группового показателя преломления и геометрических размеров образца.

Так как средний показатель преломления образца ткани зависит от, так называемого, «сухого» компонентного состава ткани и объемной доли воды в ней, то по его измеренным значениям и количественной оценке изменения геометрических параметров образца можно количественно оценить содержание воды и ОПА в биоткани [1].

В качестве объекта исследования использовались 3 образца кожи *ex vivo* с нижней брюшной части лабораторных крыс-альбиносов. Размер образцов кожи приблизительно составлял 2×3 см^2. Жировой слой предварительно удалялся и образец кожи фиксировался на предметном стекле. Предметное стекло с образцом кожи помещались в ОКТ-систему так, чтобы одновременно наблюдать и образец, и участок предметного стекла, где биоткань отсутствует. На поверхность кожи и область рядом с ней, которая наблюдается в ОКТ-системе, наносилось большое количество

ОПА. Поскольку объем ОПА во много раз превышает максимально возможный объем выделившейся в него воды из образца, то показатель преломления агента можно считать неизменным и равным начальному значению. В качестве ОПА использовался ПЭГ-300 с групповым показателем преломления равным 1.4612 [5].

Для мониторинга состояния кожи проводилось зондирование исследуемого участка с помощью спектрального ОКТ OCM0930SR (Thorlabs, США), работающего на центральной длине волны 930 нм с аксиальным и латеральным разрешением 2.67 и 7.32 мкм, соответственно. ОКТ сканирование длилось не менее 2 часов, до завершения процесса ОП. Для уменьшения спекл-шума производилось усреднение во времени 15 А-сканов в один А-скан.

Расстояние между двумя точками (R_{OCT}), расположенных на одной линии вертикального ОКТ-зондирования, пропорционально оптической длине пути между этими точками - l.

$$R_{OCT} \sim l = n_{\text{гр}} d, \tag{1}$$

где $n_{\text{гр}}$ – средний групповой показатель преломления между точками, расположенными на одном А-скане, d – геометрическое расстояние между данными точками [5]. В рассматриваемой задаче это может быть использовано для оценки среднего группового показателя преломления ткани и объемной доли воды и ОПА в образце. Принцип измерения среднего группового показателя преломления проиллюстрирован на рисунке 1. Оптическая толщина образца определяется как $l_s = n_{\text{гр}} d_s$, где d_s – геометрическая толщина образца, $n_{\text{гр}}$ – средний групповой показатель преломления образца в объеме рассматриваемого А-скана. В случае отсутствия образца при той же геометрической длине пути d_s оптическая длина пути определяется как $l_0 = n_{\text{ОПА}} d_s$, где $n_{\text{ОПА}}$ – групповой показатель преломления ОПА. Смещение точки изображения верхней границы предметного стекла при наличии образца относительно ее положения в отсутствии образца (Δ) на В-скане можно определить как

$$\Delta = l_s - \frac{n_{\text{ОПА}} l_s}{n_{\text{гр}}}. \tag{2}$$

Определив по ОКТ-томограмме l_s и Δ, можно рассчитать искомый показатель преломления

$$n_{\text{гр}} = \frac{n_{\text{ОПА}} l_s}{l_s - \Delta}. \tag{3}$$

По нашим оценкам при толщине образца 300 мкм предложенный подход позволяет определить $n_{\text{гр}}$ с точностью порядка 0.008 и прямо пропорционально зависит от аксиального разрешения ОКТ. Методы оценки показателя преломления, которые используют этот принцип измерения, широко применяются на практике. [6]

Одним из отслеживаемых параметров является коэффициент изменения объема образца, определяемый как

$$k_V = \frac{V(t)}{V_0}, \tag{4}$$

где V – текущее значение объема, V_0 – объем образца в исходном состоянии. Результаты экспериментов показали, что объем кожи, зафиксированной на предметном стекле, изменяется при воздействии ОПА в основном за счет изменения толщины. Поэтому при данной геометрии эксперимента для количественной оценки изменения объема биоткани достаточно следить за изменением толщины образца

$$k_V = \frac{d_s(t)}{d_{s0}}, \tag{5}$$

где $d_s(t)$ – текущее значение геометрической толщины образца, d_{s0} – геометрическая толщина образца кожи в исходном состоянии на заданной линии ОКТ сканирования. Геометрическая толщина образца в момент времени *t* определяется выражением:

$$d_s(t) = \frac{l_s(t)}{n_{\text{гр}}(t)}\,. \tag{6}$$

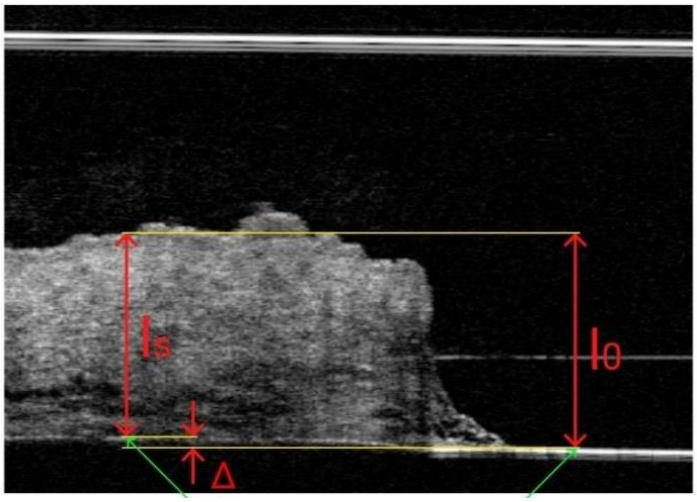


Рис. 1. Схема измерения и используемые параметры для вычисления среднего группового показателя преломления по данным ОКТ. Зелеными стрелками обозначена верхняя граница предметного стекла

Рассматривая кожу с проникающим в нее иммерсионным агентом как трехкомпонентную систему, состоящую из «сухой» составляющей ткани, воды и ОПА, и предполагая аддитивность объемов этих трех компонентов, а также применимость к этой системе соотношения Гладстона-Дейла, можно оценить содержание воды и ОПА в любой момент времени.

$$\begin{cases} k_V(t) = \dfrac{V_{dry}+V_w(t)+V_{\text{ОПА}}(t)}{V_{dry}+V_w(t=0)} \\ n(t) = \dfrac{n_{dry}\times V_{dry}+n_w(t)\times V_w(t)+n_{\text{ОПА}}(t)\times V_{\text{ОПА}}(t)}{V_{dry}+V_w(t)+V_{\text{ОПА}}(t)}, \end{cases} \tag{7}$$

где V_{dry} – объем «сухой» составляющей кожи крысы, $V_w(t)$ – объем воды в биоткани в момент времени t, $V_{\text{ОПА}}(t)$ -объем ОПА в биоткани в момент времени t.

Объёмная доля i-го компонента в коже:

$$f_i(t) = \frac{V_i(t)}{\sum_j \quad V_j(t)}\,. \tag{8}$$

В начальный момент времени $f_{\text{ОПА}}(t = 0) = 0$, поэтому уравнение (7) можно записать как:

$$\begin{cases} k_V(0) = \frac{V_{dry}+V_w(0)}{V_{dry}+V_w(0)} \\ n(0) = \frac{n_{dry}\times V_{dry}+n_w(0)\times V_w(0))}{V_{dry}+V_w(0)} \end{cases} \tag{9}$$

Групповой показатель преломления воды, ПЭГ-300 и сухого остатка кожи составлял n_{w} = 1.3416, $n_{\text{ОПА}}$ =1.4612 и n_{dry}=1.5940 для λ_0 = 930 нм соответственно [5]. Из уравнений (3,5-9) можно определить $f_w(t)$ и $f_{\text{ОПА}}(t)$.

На рисунке 2 проиллюстрированы типичные ОКТ-изображения кожи в процессе её ОП. Средний по всему зондируемому объему интактной кожи групповой показатель преломления составил 1.416±0.013, что с хорошей точностью соответствует известным данным 1.41±0.03 [1]. Через 210 минут после нанесения ПЭГ $n_{\text{гр}}$ в удаленных от края участках (более чем на 3 мм) составил в среднем 1.484±0,02. Границы изменения объема k_V сопоставимы с результатами других авторов, полученные с использованием другого метода [4].

На рисунке 3 представлена зависимость объемной доли воды и ПЭГ-300 в образце кожи крысы в процессе ее ОП, можно заметить, что у края образца дегидратация более выражена, а объемная доля ПЭГ-300 в коже выше, чем на участках удаленных от края, что может быть связано с наличием боковой диффузии со стороны, где эпидермис и роговой слой отсутствует и ОПА взаимодействует напрямую с дермой. На расстоянии более 4±1 мм от края образца вклад боковой диффузии не наблюдался или не различим.

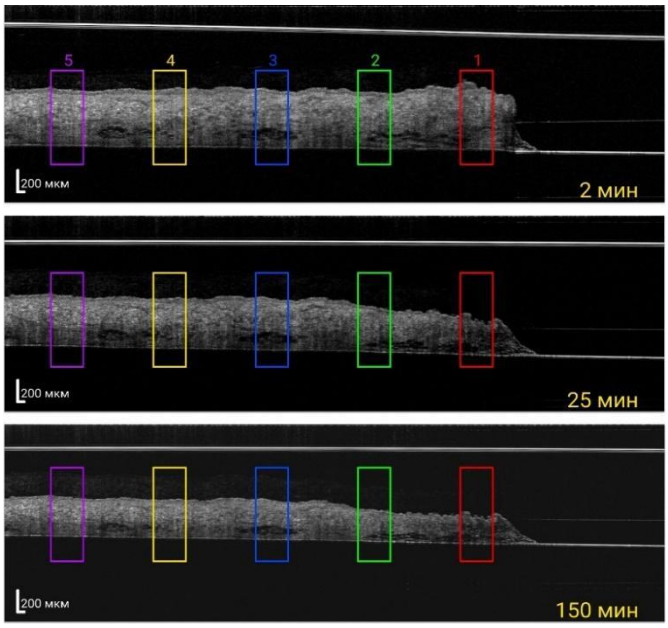


Рис. 2. Типичные ОКТ-сканы кожи крысы в процессе ее оптического просветления в разные промежутки времени после нанесения ПЭГ-300. Цветными прямоугольниками отмечены области интереса на расстоянии от края образца: 1. 0.77 мм; 2. 3.00 мм; 3. 5.10 мм; 4. 7.30 мм; 5. 9.50 мм

Объемная доля воды в начальный момент времени в образцах кожи составила 70.6±1.1%, после 210 минут наблюдения 34.9±4.3% у края образца и 42.2±2.1% на удаленных от края участках. Точность измерения $n_{\text{гр}}$ при уменьшении толщины образца значительно снижается и при толщине, например, 100 мкм составляет всего 0.026.

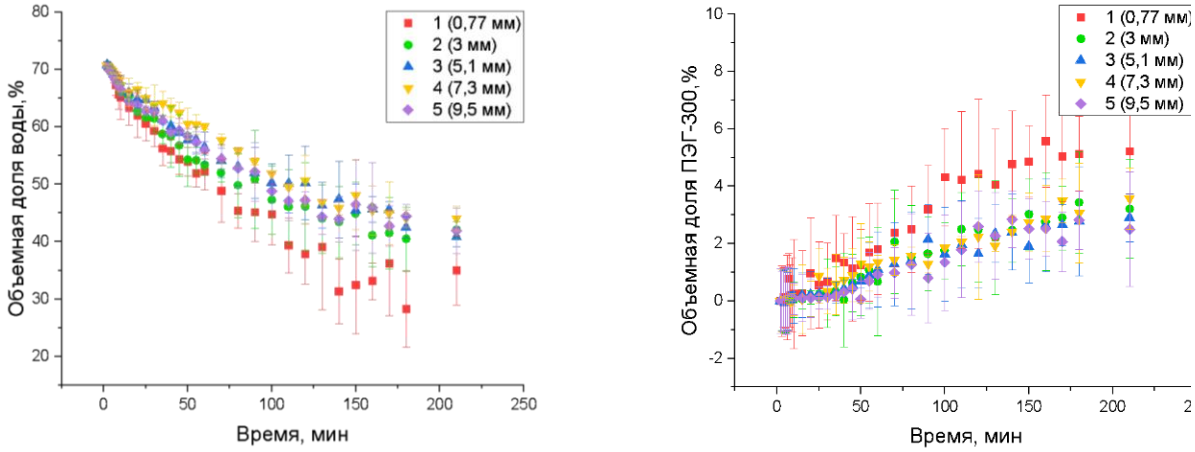


Рис. 3. Зависимость от времени объемной доли воды и ПЭГ-300 в коже при её ОП

Таким образом, представлен метод определения объемной доли воды и ОПА в коже с помощью ОКТ. Измерены кинетики объемной доли воды и ПЭГ-300 в коже лабораторной крысы с помощью ОКТ в процессе ее оптического просветления *ex vivo*. Данный метод может быть полезен для изучения взаимодействия ОПА с биотканями, для оценки скорости и степени дегидратации, а также для исследования боковой диффузии ОПА в коже.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, проект № 20-52-56005.

Библиографический список

1. *Tuchin V. V. et al.* Tissue optics. // Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE). 2015. 812 P.
2. *Costantini I., et al.* In-vivo and ex vivo optical clearing methods for biological tissues: review // Biomed. Opt. Express. 2019. vol. 10. no. 10. P. 5251 5267.
3. *Genina E.A., et al.* Optical Clearing of Tissues: Benefits for Biology, Medical Diagnostics and Phototherapy // Chapter 10 in: Handbook on Optical Biomedical Diagnostics, Vol. 2: Methods, 2nd ed., Valery V. Tuchin, Bellingham, Washington: SPIE Press. 2016. P. 565-937.
4. *Tuchina D. K. et al.* Optical clearing of skin tissue ex vivo with polyethylene glycol // Optics and spectroscopy. 2016. Т. 120. №. 1. С. 28-37.
5. *Shvachkina M. E. et al.* Monitoring of the process of immersion optical clearing of collagen bundles using optical coherence tomography // Optics and Spectroscopy. 2019. Т. 127. №. 2. С. 359-367.
6. *Wang X. J. et al.* Group refractive index measurement of dry and hydrated type I collagen films using optical low-coherence reflectometry // Journal of biomedical optics. 1996. Vol. 1. no. 2. Pp. 212–217.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРО- И НАНОДВИЖЕНИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОЙ ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ

К.А. Садчикова, А.В. Джафаров, М.Г. Инкин, С.Ю. Добдин, Ан.В. Скрипаль
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: karinam94@mail.ru

Аннотация: В работе представлен метод лазерной интерферометрии, позволяющий с высокой точностью регистрировать микро- и нанодвижения глазного яблока. Основными анализируемыми параметрами являлись скорость и ускорение глазного яблока, которые определялись в результате оконного Фурье-преобразования. Для частотной фильтрации зарегистрированного автодинного сигнала применялся фильтр Беттерворта. В качестве оконной функции использовалась функция Ханна. Исследования проведены на группе добровольцев с отсутствием и наличием патологий зрительной системы. Значения скорости движения глазного яблока находились в диапазоне до 1600 мкм/сек, а ускорения – в диапазоне до +/-40 мкм/сек^2.

Ключевые слова: лазерная автодинная интерферометрия, автодинный сигнал, регистрация движения глаз, тремор, саккады, оконное Фурье-преобразование.

Создание простых и малогабаритных измерительных приборов с высокой чувствительностью к отраженному сигналу на основе полупроводниковых лазеров вызывает большой интерес к эффекту автодинного детектирования [1]. Автодинную систему на полупроводниковом лазере удобно применять при создании сложных систем для измерений вибраций и перемещений микро- и нанометрового диапазона [2]. В методе, который используется в автодинной системе, измерительный сигнал сравнивается с эталонной величиной. Такой эталонной величиной в данной системе является длина волны излучения. В частности, таким образом измеряется величина смещения объекта.

Одним из актуальных направлений применения лазерных автодинов в биомедицинской физике является анализ движения глазного яблока, величина смещений которого при треморе и саккадических движениях составляет микроны и сотни нанометров. Анализ таких движений позволит разработать новые методы диагностики патологий глазодвигательного аппарата человека. Достоинством лазерных интерференционных систем является возможность регистрации движения глаз микро- и нанометрового диапазона, чего не могут обеспечить многие современные методы окулографии [3-5].

Целью данной работы является разработка метода регистрации и анализа движений глазного яблока с помощью лазерного автодина.

Основными параметрами для анализа движения глаз были рассмотрены скорость и ускорение, которые могут быть определены по Фурье-спектру автодинного сигнала. Ранее такая возможность была продемонстрирована в работах [6,7]. При равномерном движении скорость может быть определена по частоте, имеющей в спектре максимальную

амплитуду [6]. Если движение неравномерное, то для нахождения ускорения требуется определить 2 характерные частоты [7]. В настоящей работе при анализе спектра автодинного сигнала было использовано оконное преобразование Фурье. Подобный подход позволил получить распределение частоты автодинного сигнала (с амплитудой) во времени. По частоте определялись скорость и ускорение глазного яблока, позволяющие анализировать саккадические движения и тремор глазного яблока.

Были проведены экспериментальные исследования по определению параметров движения глазного яблока. Общий вид экспериментальной установки приведён на рис. 1. Перед проведением измерений параметров голова добровольца фиксировалась с помощью лобно-подбородной опоры. В качестве источника излучения использовался полупроводниковый лазерный модуль RLD-650 с длинной волны 650 нм и мощностью излучения до 5 мВт. Излучение лазера направлялось на поверхность закрытого века. Часть отражённого излучения от поверхности века возвращалось обратно в лазер. Мощность излучения регистрировалась встроенным в лазер фотодетектором. После усилителя автодинный сигнал оцифровывался и сохранялся в памяти компьютера. Сохранение цифрового сигнала выполнялось в программе LabView 8.5. Оконное Фурье-преобразование было выполнено в среде разработки PyCharm на языке Python.

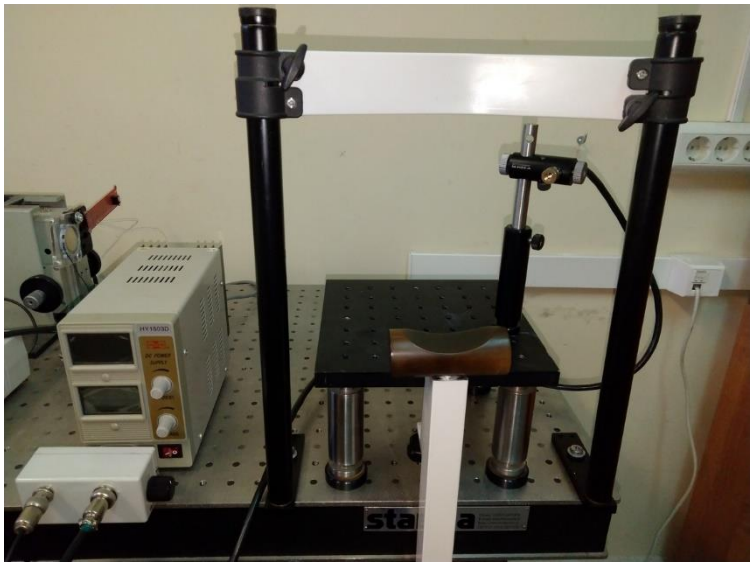


Рис. 1 Экспериментальная установка

На рис. 2-4 приведены примеры автодинных сигналов, график скорости и ускорения, которые были получены для добровольца 20 лет мужского пола с близорукостью, который производил движения глазными яблоками вверх – вниз.

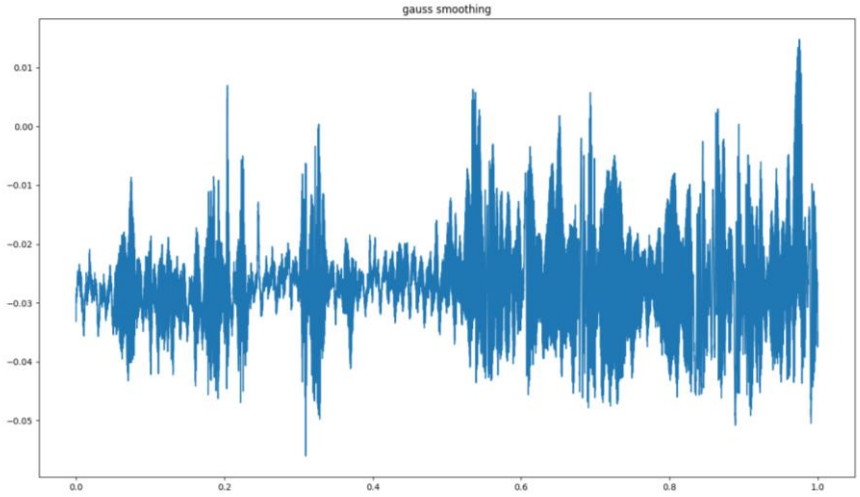


Рис. 2 Автодинный сигнал движения глаза при движении вверх-вниз полученный от второго добровольца

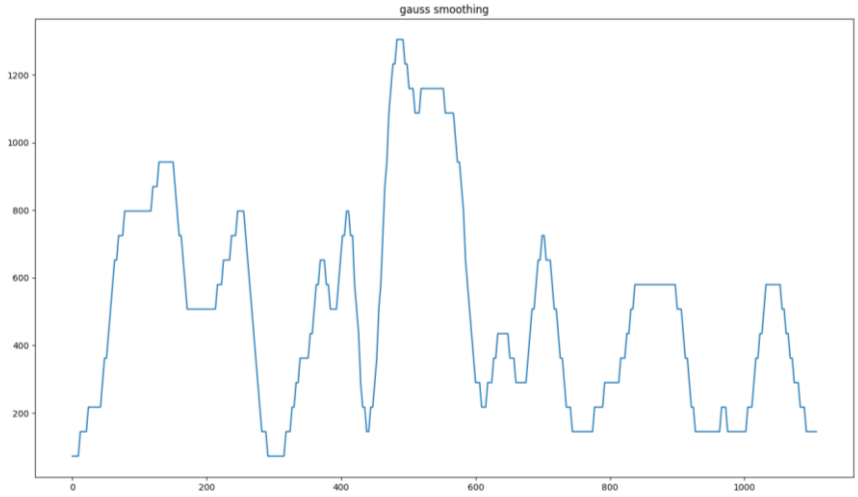


Рис. 3 Скорость движения глазного яблока при движении вверх-вниз полученная от второго добровольца

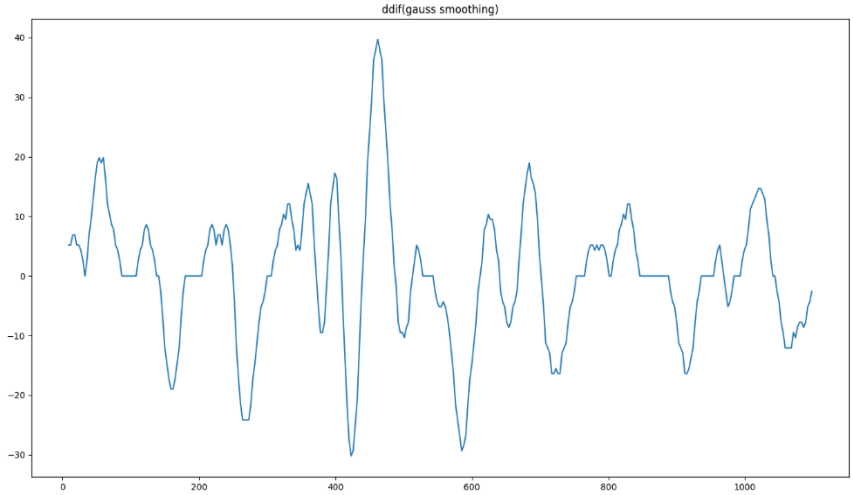


Рис. 4 Ускорение движения глазного яблока при движении вверх-вниз полученное от второго добровольца

Как видно из рис. 3 и 4, скорости движения глазного яблока лежали в диапазоне до 1300 мкм/сек, а ускорения – в диапазоне до 40 мкм/сек^2.

Таким образом, предложена методика обработки автодинного сигнала, позволяющая получить графики скорости и ускорения при движении глазного яблока. Данные получены на добровольцах как с отсутствием патологий зрения, так и с нарушением остроты зрения. Методика может быть применима в клинических исследованиях для диагностики различных патологий зрительной системы человека.

Библиографический список

1. *Соболев В. С., Кащеева Г. А.* Активная лазерная интерферометрия с частотной модуляцией // Автометрия. 2008. Т.44, №6. С.49–65.

2. *Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Астахов Е.И., Добдин С.Ю.* Лазерная автодинная регистрация наноперемещений при модуляции длины волны лазерного излучения // Квантовая электроника. 2018. Т.48. №6. С.577–581.

3. *Hee-kyoung Ko, D. Max Snodderly, Martina Poletti.* Eye movements between saccades: Measuring ocular drift and tremor // Vision Research. 2016. V.122. P.93–104.

4. *Bojanic S., Simpson T., Bolger C.* Ocular microtremor: a tool for measuring depth of anaesthesia // British Journal of Anaesthesia. 2001. V.86. P. 519–522.

5. *Norick R. Bowers, Alexandra E. Boehm, Austin Roorda.* The effects of fixational tremor on the retinal image // Journal of Vision. 2019. V.19. P.8.

6. *Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Камышанский А.С.* Измерение скорости нанометровых перемещений по спектру автодинного сигнала лазера на квантоворазмерных структурах // Письма в журнал технической физики. 2004. Т.30. С.77–82.

7. *Скрипаль А.В., Добдин С.Ю., Джафаров А.В., Садчикова К.А., Чернецова И.А.* Интерферометрия ускорения по спектру автодинного сигнала полупроводникового лазера // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. 2019. Т.19. С. 279-287.

СРАВНЕНИЕ ОСЛАБЛЕНИЯ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ, ПРОХОДЯЩЕЙ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ РЕГИСТРАЦИИ

Е.А.Гамаюнова, Н.И.Казадаева, В.И.Кочубей
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: kate.kozlova64@yandex.ru

Аннотация: Проведено сравнение ослабления света, проходящего через биологическую ткань при регистрации в коллимированном и в широкоугольном режиме. Показана разница в зависимости от типа биологической ткани.

Ключевые слова: коэффициент ослабления, люминесценция, биологическая ткань, оптические свойства.

Оптические свойства биологических тканей могут меняться при изменении их состояния, например, от изменения температуры ткани. Измерение внутренней температуры является важным параметром при мониторинге физиологических процессов [1]. Исследуя зависимость изменения оптических свойств от температуры биоткани можно получить информацию для диагностики заболеваний внутренних органов.

Одной из перспективных методик измерения внутриклеточной температуры является нанотермометрия (использование наночастиц и наноустройств в качестве термометров). Эта методика позволяет с высокой разрешающей способностью измерять внутриклеточную температуру [3, 4]. Работа нанотермометров может быть основана на различных физических процессах – изменения проводимости, фазового состояния, химическом взаимодействии с окружением, изменении оптических свойств наночастиц.

В данной методике изменение температуры ткани определяется с помощью спектров люминесценции наночастиц, внедренных в биологическую ткань. Для этого, как правило, используют регистрацию люминесценции в широкоугольном режиме, что повышает интенсивность регистрируемого сигнала. В то же время это дает ряд сложностей при определении температуры ткани по спектрам люминесценции наночастиц. При прохождении люминесценции через ткань спектры искажаются, так как поглощение и рассеяние люминесценции на разных длинах волн различно. Степень искажения зависит, в том числе, и от угла сбора люминесценции. Для учета искажений необходимо знание значений коэффициентов поглощения и рассеяния свет биотканью и их зависимостей от температуры, что является достаточно сложной задачей. Альтернатива этому методу является использование данных по ослаблению света в режиме коллимированого пропускания. В данной работе рассматривается возможность замены расчета ослабления света в режиме широкоугольной регистрации спектров биологической ткани на данные коллимированного пропускания.

Нами проводилась регистрация спектров коллимированного пропускания и люминесценции на установках, блок-схемы которых приведены на рис.1, и рис.2. Исследованы образцы мышц и кожи крысы с обеих сторон. Обозначения на спектрах: «Skin out» - кожа располагалась внутренней стороной к источнику света, «Skin inside» - внешней стороной.

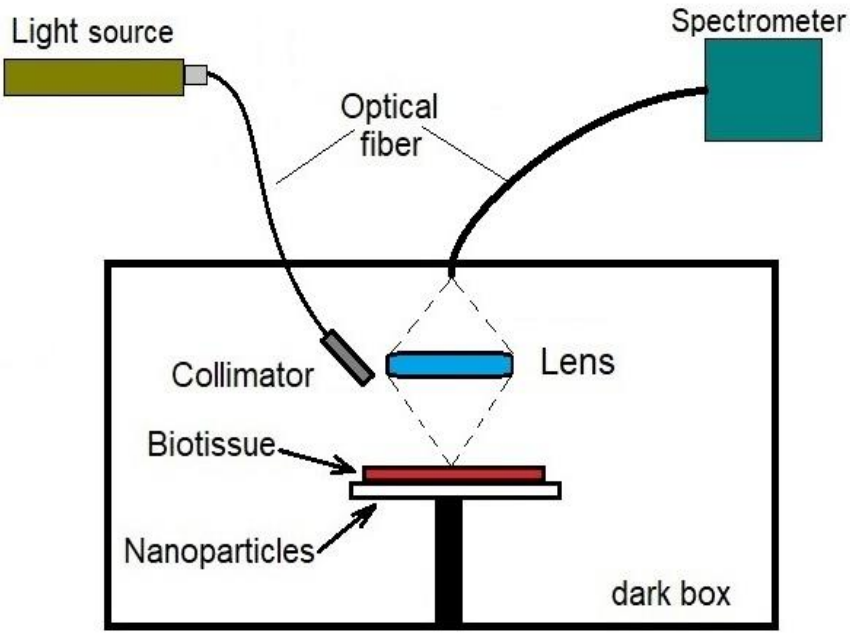


Рис. 1. Блок-схема установки для регистрации люминесценции.

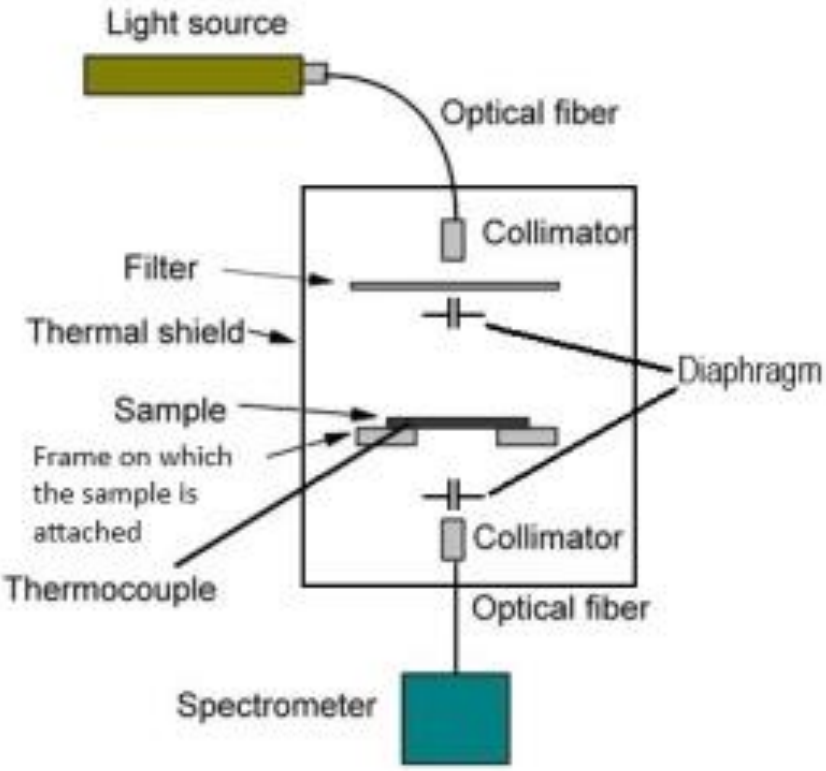
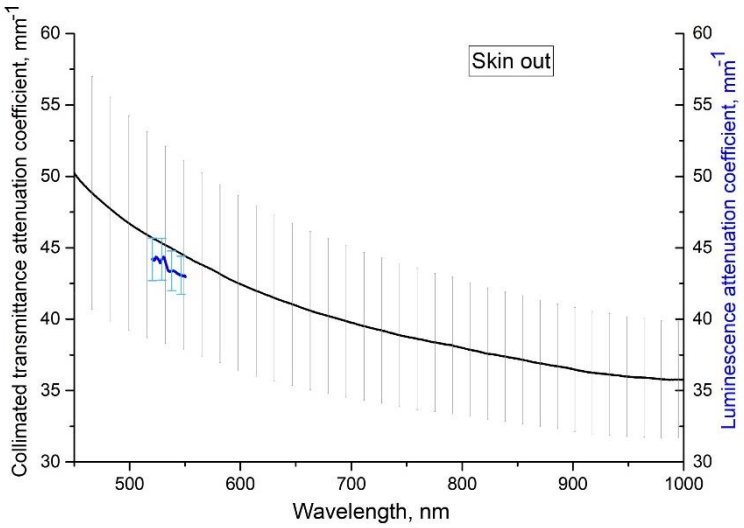
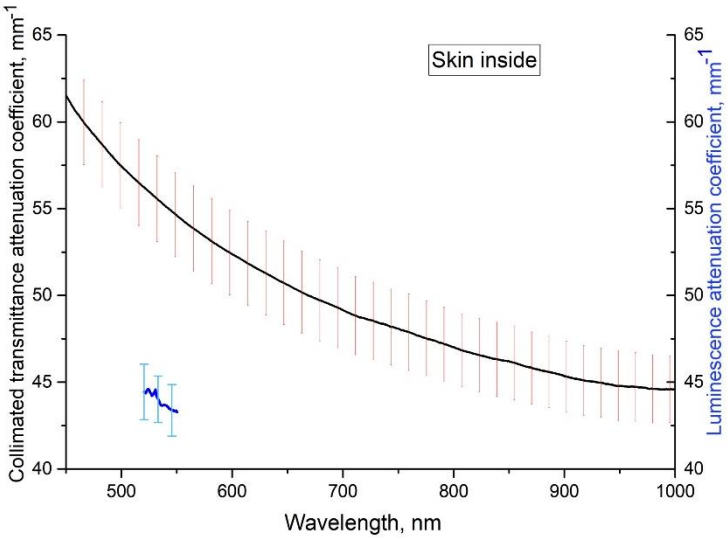


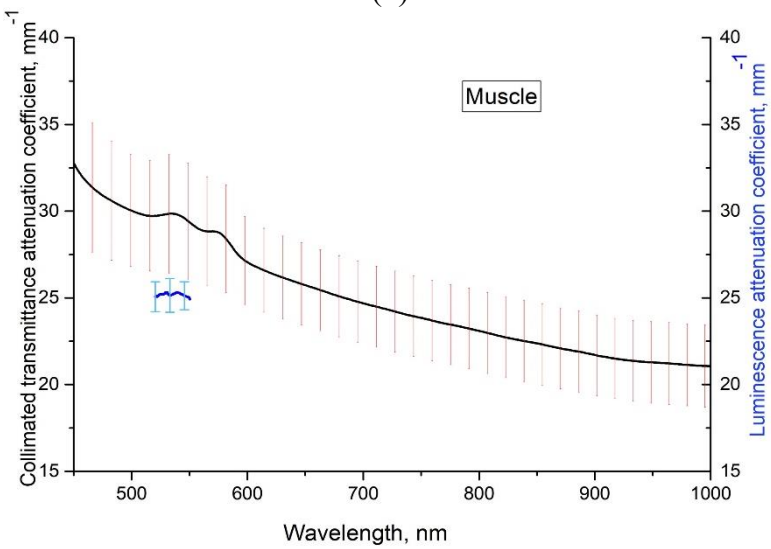
Рис.2. Блок-схема установки для регистрации коллимированного пропускания.



(а)



(б)



(в)

Рис. 3. Сравнение коэффициента ослабления коллимированного (черный) и широкоугольного (синий) света образцов ткани крысы: (а)- кожа внутренней стороной к источнику света; (б)- кожа внешней стороной к источнику света; (в)- мышцы.

В качестве источника люминесценции использовались синтезированные нами наночастиц $NaYF_4$:Yb,Er [5]. Полученные спектральные зависимости коэффициентов ослабления приведены на рис. 3. В случае люминесценции спектры приведены в области 520-550 нм, в которой люминесцируют наночастицы и определяется температура.

На рисунке 4 показано отношение It / Itc для различных тканей крысы, где коэффициент затухания It- коэффициент ослабления люминесценции, Itc- коэффициента ослабления коллимированного пропускания.

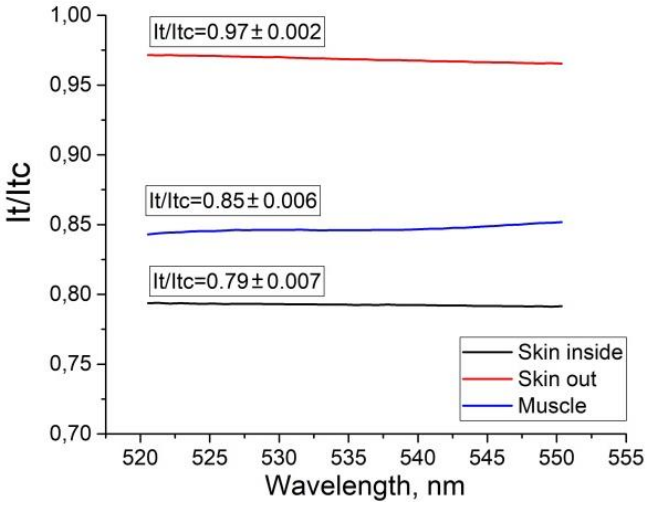


Рис. 4. Отношение It / Itc для различных тканей крысы

Сравнение полученных коэффициентов затухания показывает постоянство их отношения с незначительной погрешностью. На основании полученных данных можно сделать вывод, что использование данных коллимированного пропускания для учета затухания люминесценции при прохождении через биологические ткани является правильным.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-12-00118).

Библиографический список

1. *Gautherie M., Gros C. M.* Breast Thermography and Cancer Risk Prediction // 11 Cancer. 1980. vol. 45. p. 51-56.

2. *Gelet A.* Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: Early clinical experience // Eur Urol. 1996. vol.23. p. 174-183.

3. *Gota C, Okabe K, Funatsu T, Harada Y, Uchiyama S.* Hydrophilic fluorescent nanogel thermometer for intracellular thermometry// J. Am. Chem. Soc. 2009. v.131. p.2766–2767.

4. *Yang J.-M., Yang H., Lin L.* Quantum Dot Nano Thermometers Reveal Heterogeneous Local Thermogenesis in Living Cells // Acs. Nano. 2011. T. 5. No 6. p. 5067-5071.

5. *Sagaidachnaya E. A., Konyukhova J. G., Kazadaeva N.I., Doronkina A.A., Yanina I.Yu., Skaptsov A.A., Pravdin A.B., Kochubey V.I.* Dependence of the luminescent properties of thermostabilized upconversion NaYF4:Yb, Er particles on the excitation power and temperature // Optical Engineering. 2019. v.59. №6. P. 061609.

ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ МИОКАРДА КРЫСЫ *EX VIVO* РАСТВОРОМ ГЛИЦЕРИНА С ДОБАВЛЕНИЕМ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА

Д.К. Тучина, [1,2] *Н.А. Наволокин,*[1,3] *В.В.Тучин*[1,2,4]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2]Национальный исследовательский
Томский государственный университет
[3]Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
[4]Институт проблем точной механики и управления РАН, г. Саратов
E-mail: tuchinadk@mail.ru

Аннотация: Оптические методы диагностики и терапии успешно применяются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при хирургических вмешательствах. Однако, сильное рассеяние света биологическими тканями значительно снижает глубину проникновения излучения в ткань и не позволяет эффективно доставлять свет в таргетные области, ограничивая эффективность медицинской диагностики или терапии. Проблему сильного светорассеяния можно решить при помощи метода оптического просветления биотканей, при котором на биоткань воздействуют гиперосмотическими биосовместимыми растворами. В работе представлены результаты экспериментальных исследований по оптическому просветлению миокарда крыс ex vivo с целью количественной оценки скорости оптического просветления миокарда при использовании химического усилителя оптического просветления.

Ключевые слова: миокард, оптическое просветление, глицерин, диметилсульфоксид, оптическое коллимированное пропускание, молекулярная диффузия.

Экспериментальные исследования проводились на образцах миокарда лабораторных крыс *ex vivo*. Тонкие образцы миокарда площадью приблизительно 10×15 мм^2 были получены с помощью скальпеля после предварительного замораживания цельного сердца крысы. Перед проведением измерений образцы миокарда промывались в физиологическом растворе для удаления излишков крови.

На многоканальном спектрометре USB4000-Vis-NIR (Ocean Optics, США) производилось измерение спектров коллимированного пропускания образцов миокарда, которые помещались в стеклянную кювету с водным 70%-раствором глицерина с добавлением (10%) диметилсульфоксида (ДМСО). Кювета устанавливалась между двумя волоконно-оптическими кабелями QP400-1-VIS-NIR (Ocean Optics, США) с внутренним диаметром 400 мкм с коллиматорами 74-ACR (Ocean Optics, США). Источником излучения служила галогенная лампа HL-2000 (Ocean Optics, США). Измерения проводились при комнатной температуре (~ 20°C).

Раствор готовился с использованием дегидратированного глицерина (База №1 Химреактивов, Россия) и ДМСО («Wako», Япония). С помощью

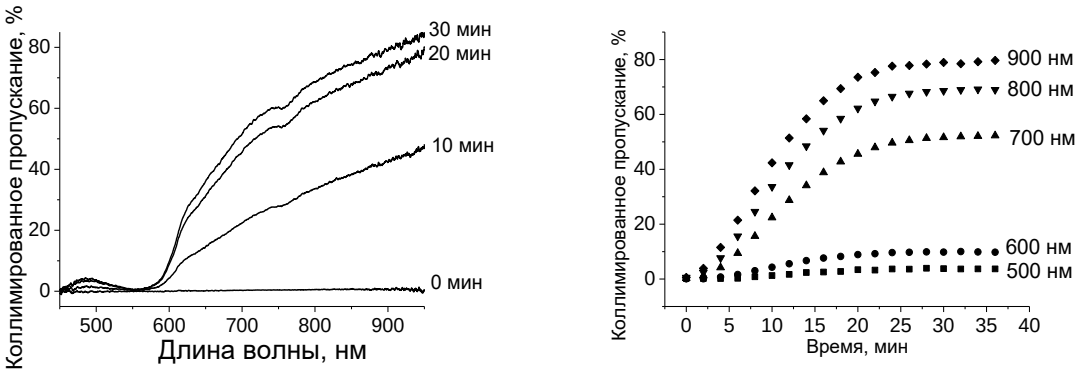
многоволнового рефрактометра Аббе DR-M2/1550 (Atago, Япония) были измерены значения показателя преломления раствора глицерина в диапазоне длин волн от 480 до 1550 нм (таблица 1). Точность прибора составляет 0.002. Температура, при которой проводились измерения, составляла 24±1.ºС.

Таблица 1

Значения показателя преломления (ПП) водного 70%-раствора глицерина с добавлением ДМСО на разных длинах волн в спектральном диапазоне от 480 до 1550 нм

Длина волны, нм	480	486	546	589	644	656	680	930	1100	1300	1550
ПП	1.4507	1.4505	1.4466	1.4450	1.4428	1.4422	1.4404	1.4369	1.4338	1.4297	1.4245

На рис. 1 приведены типичные спектры и временные зависимости коллимированного пропускания образца миокарда крысы, полученные во время иммерсии в водном 70%-растворе глицерина с добавлением ДМСО.



а б

Рис. 1. Типичные спектры (а) и временные зависимости (б) коллимированного пропускания образцов миокарда крыс при иммерсии в водном 70%-растворе глицерина с добавлением ДМСО

Коллимированное пропускание миокарда увеличивается со временем действия раствора глицерина (оптическое просветление) и затем достигает насыщения в исследуемом диапазоне длин волн. Данные, полученные при измерении кинетики коллимированного пропускания образцов, использовались для расчета коэффициентов диффузии глицерина в миокарде. Коэффициент диффузии в данном случае характеризует скорость оптического просветления, то есть среднюю скорость потока жидкости из миокарда и глицерина в миокард. Предполагается, что ДМСО также участвует в процессе оптического просветления ткани, усиливая проницаемость биоткани. Алгоритм вычисления значений коэффициента диффузии агента в биотканях подробно описан ранее в работах [1, 2].

В таблице 2 приведены средние значения толщины и веса образцов миокарда до и после оптического просветления, коэффициента диффузии глицерина в миокарде, степени оптического просветления миокарда на разных длинах волн, полученные в ходе текущей работы при использовании

и водного 70%-раствора глицерина с добавлением ДМСО и в более ранней работе [3] при применении водного 70%-раствора глицерина.

Таблица 2

Средние значения толщины и веса образцов миокарда до (l_0 и W_0) и после (l и W) оптического просветления, коэффициента диффузии (D) глицерина в миокарде, степени оптического просветления миокарда (OC_{eff}) на разных длинах волн при применении водного 70%-раствора глицерина и водного 70%-раствора глицерина с добавлением ДМСО

Раствор	l_0/ l, мм	W_0/W, мг	D, см^2/с	OC_{eff} (600 нм)	OC_{eff} (700 нм)	OC_{eff} (800 нм)
Водный 70%-раствор глицерина с добавлением ДМСО	0.97±0.24/ 0.76±0.21	264±118/ 170±66	(10.35±4.48) $\times 10^{-7}$	0.47±0.12	0.75±0.12	0.81±0.13
Водный 70%-раствор глицерина [3]	0.68±0.11/ 0.51±0.09	210±37/ 146±35	(7.90±3.61)$\times 10^{-7}$	0.51±0.07	0.59±0.06	0.61±0.07

Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют более быстрое и более эффективное оптическое просветление миокарда при добавлении к раствору глицерина ДМСО.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента РФ №СП-5422.2021.4.

Библиографический список

1. *Tuchin V. V.* Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues. Taylor & Francis Group LLC. CRC Press. 2009. 744 p.
2. *Tuchina D. K., Shi R., Bashkatov A. N., Genina E. A., Zhu D., Luo Q. and Tuchin V. V. Ex vivo* optical measurements of glucose diffusion kinetics in native and diabetic mouse skin // J. Biophotonics. 2015. V.8. №4. P. 273-356.
3. *Tuchina, D.K., Bashkatov, A.N., Bucharskaya, A.B., Genina, E.A., Tuchin, V.V.* Study of glycerol diffusion in skin and myocardium *ex vivo* under the conditions of developing alloxan-induced diabetes // J. Biomed. Photonics & Eng. 2017. V.3. №2. P. 020302.

УСТРОЙСТВО ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЧАСТОТЫ И ГЛУБИНЫ ДЫХАНИЯ ЧЕЛОВЕКА

Д.М. Ежов[1], Е.И. Боровкова[1], А.Е. Храмов[2], А.С. Караваев[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский филиал
Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН
E-mail: ezhovdmitryi@yandex.ru

Аннотация: Работа посвящена разработке аппаратно-программного комплекса для контроля частоты и глубины дыхания человека в физиологическом эксперименте. Такое устройство необходимо для проведения физиологических тестов с исследованием синхронизации сигналом дыхания элементов регуляции кровообращения. В работе дается описание созданного устройства и особенностям реализации контроля частоты и глубины дыхания посредством биологической обратной связи, приводятся результаты применения данного устройства при проведении физиологических тестов.

Ключевые слова: дыхание, вегетативная регуляция, эксперимент, разработка, устройство, аппаратно-программный комплекс.

Современными исследователями подтверждается важность исследований процессов синхронизации систем организма, включая элементы сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Важное место занимают процессы синхронизации сердечно-сосудистой системы и системы дыхания, в ходе кардиореспиратоного взаимодействия [3].

В ходе исследования кардиореспираторного взаимодействия были предложены математические модели [4], которые могут объяснить особенности такого взаимодействия. Однако верификация данных моделей и количественное исследование степени взаимодействия элементов системы кровообращения с процессом дыхания требует проведения специализированных экспериментальных исследований с контролем частоты и глубины дыхания.

В работах [5, 6] испытуемый осуществлял вдохи с заданной частотой по звуковому сигналу. Были получены важные физиологические результаты, демонстрирующие наличие фазовой синхронизации дыхания и контуров вегетативного контроля кровообращения. Однако количественный анализ структуры клювов синхронизации требует проведения серии активных экспериментов с контролируемым изменением глубины дыхания.

Чтобы обеспечить техническую возможность и удобство проведения подобных экспериментов, был разработан аппаратно-программный комплекс, дающий испытуемому визуальную обратную связь, для изменения и поддержания требуемого в соответствии с дизайном эксперимента режима дыхания.

Система состоит из датчика, устройства обработки и передачи данных, прикладного программного обеспечения для персонального компьютера (ПК).

В качестве датчика дыхания выбран тензорезистивный датчик рекурсии дыхания производства ООО «Медиком-МТД». Устройство обработки и передачи данных включает в себя входной аналоговый тракт, АЦП, микроконтроллер серии ATmega и беспроводной передатчик для передачи сигнала дыхания на ПК в цифровом виде. Программное обеспечение написано на языке Python.

Работоспособность устройства была продемонстрирована в ходе экспериментов, в ходе которых четверо испытуемых осуществляли вдохи с линейно изменяющейся частотой без контроля и с контролем глубины дыхания. Показано, что предложенное решение с обратной связью через визуальный контроль уровня сигнала в визуализируемых границах позволяет обеспечить требования к дизайну эксперимента.

Работа выполнена в рамках государственного задания.

Библиографический список

1. *Shiogai Y., Stefanovska A., McClintock P.V.E.* Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing // Physics Reports. 2010. V.488. P. 51-110.
2. *Guyenet P.G.* Regulation of Breathing and Autonomic Outflows by Chemoreceptors // Compr Physiol. 2014. V. 4. №4. P. 1511–1562.
3. *Schäfer C., Rosenblum M.G., Abel H.-H. and Kurths J.* Synchronization in the Human Cardiorespiratory System // Physical Review E. 1999. V. 60. P. 857-870.
4. *Ringwood J.V., Malpas S.C.* Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001. V. 280. №4. P. 1105-15.
5. *Караваев А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Боровкова Е.И., Прохоров М.Д., Посненкова О.М., Пономаренко В.И., Безручко Б.П., Шварц В.А.* Фазовый и частотный захват 0.1 Гц колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 4. С. 105-111
6. *Боровкова Е.И., Караваев А.С., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д, Безручко Б.П.* Диагностика частотного захвата в условиях воздействия сигналом переменной частоты // Известия РАН. Серия Физическая. 2011. Т. 75. № 12. С. 1704-1708.

ЦИФРОВАЯ ПЕРЧАТКА-ДАТЧИК ДЛЯ ОЦЕНКИ СИЛЫ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

А.А. Гаранин, П.Ф. Кравцов
Самарский государственный медицинский университет
e-mail: sameagle@yandex.ru

Аннотация. Цель работы – создание способа ненивазивной оценки силы скелетной мускулатуры. Перчатка-датчик позволяет оценить силу мышечных групп, приводящих в движение подвижные суставы и выразить их в числовых значениях в виде внесистемной единицы измерения – кгс. Проведено измерение мышечной силы у практически здоровых людей молодого возраста обоих полов. Получены средние значения нормальной силы у молодых мужчин и женщин тех мышечных групп, которые выполняют отведение верхней конечности, сгибают ее в локтевом суставе и мышц, выполняющих подошвенное сгибание стопы.

Ключевые слова: мышечная сила, перчатка, тензометрический датчик.

В настоящее время проведение исследования силы мышц у человека возможно инвазивными и неинвазивными способами.

В качестве инвазивной методики можно указать использование датчика, который имплантируется в ахиллово сухожилие и позволяет произвести прямое измерение силы трехглавой мышцы голени при выполнении различных двигательных действий. Недостатком метода является его сложность и травматизация тканей при имплантации датчика [1].

Из-за проблем, возникающих при инвазивном измерении мышечной силы, чаще в клинической практике применяют косвенные методы.

Одним из таких методов служит имитационное моделирование [2]. Определены «ведущие» суставы, в которых развивается максимальная мощность и работа. Выделен косвенный показатель напряженности мышечной работы – механическая суставная мощность. В качестве интерполирующей функции – математической зависимости, дающей кинематическую последовательность между базисными точками, авторы применяли сплайны (кубический сглаживающий или интерполяционный). Использование сплайна позволяет получить кинетограмму движения с любым временным интервалом между точками. Недостатком является техническая сложность, необходимость обучения медицинского персонала основам математического моделирования, что не позволяет использовать его в качестве рутинного метода для оценки мышечной силы.

Следующим методом неинвазивной оценки силы мускулатуры является феноменологическая модель мышцы [3], состоящая из последовательно соединенных пружины, сократительного элемента и элемента Фойгта. Для характеризации сократительного элемента использовано эмпирическое уравнение Хилла и изложена методика идентификации параметров модели по экспериментально определяемым

зависимостям длины мышцы от времени при изотоническом сокращении. Предложенный метод не вполне соответствует физическим представлениям о механическом поведении мышцы, поскольку пассивное и активное состояние мышцы описывается одним и тем же набором пружин, хотя экспериментально установлено [4], что жесткость активированной мышцы значительно превосходит ее жесткость в пассивном состоянии.

Также косвенно усилие, которое развивает мышца, можно оценить посредством электромиографии (ЭМГ) [4]. Игольчатая и неинвазивная ЭМГ позволяют оценить нарушения проведения по периферическим нервам и нервно-мышечной передачи, однако не могут быть использованы непосредственно для определения силы мышц.

Доступным методом неинвазивной оценки мышечной силы на сегодняшний день служит метод динамометрии. Устройствами для реализации данного метода служит механический кистевой динамометр ДК-50 и механический становой динамометр ДС-200 определяющие силу мышц кисти и спины соответственно. Механический динамометр представляет собой совокупность двух устройств: силового (пружина соответствующей конфигурации), и отсчетного (стрелка, связанная с пружиной, и циферблатная шкала для отсчета перемещения стрелки) [5]. Недостатком устройств является ограниченность применения, а именно – возможность оценить только одну группу мышц, хотя метод в целом объективный.

В клинической практике врачами общей практики, неврологами, терапевтами, нейрохирургами, ортопедами нередко применяются различные шкалы для мануальной оценки силы мышц, например, Medical Research Council (MRC), включающая балльную оценку мышечной силы предоставляющая косвенную информацию в виде усредненного значения в процентном соотношении. Известны шкалы Gross Motor Function Measure (GMFM), включающую 88 вопросов и Motor Function Measure (MFM), включающую 32 задания и служащих для оценки моторной функции у детей [6]. Все они требуют широкого набора параметров для косвенной оценки мышечной силы, трудоемки и затратные по времени.

Принимая во внимание отсутствие на сегодняшний день универсального метода для объективной оценки мышечной силы, авторы приняли решение о необходимости изобретения и внедрения в клиническую практику метода, который позволял бы оценить группы мышц при выполнении всех возможных движений во всех известных подвижных суставах.

Устройство, посредством которого проводилось измерение силы мышц, состоит из: высокоточного тонкопленочного тензорезистивного датчика, имеющего известные физические характеристики (выходной сигнал: аналоговый, диапазон индукции давления: 20-10000 г, размеры: толщина/длина/ширина (мм) – 0,45/50/40, масса: 2 г), который вшивается в перчатку из тканного или кожаного материала и соединяется гибким

двужильным кабелем при помощи штекера и гнезда стандарта TRRS 3.5 mini-jack с аналого-цифровым преобразователем, соединяющимся с платой Arduino Pro mini, имеющей известные характеристики (микроконтроллер: ATmega168, рабочее напряжение: 3.3 В, входное напряжение: 3.35-12 В, цифровые входы/выходы: 14, аналоговые входы: 6, постоянный ток через вход/выход: 40 мА, флеш-память: 16 Кбайт, SRAM: 1 Кбайт, EEPROM: 512 байт, тактовая частота: 8 МГц). Плата Arduino Pro mini последовательно соединяется с Bluetooth module for Arduino, аккумуляторной батареей 120 мА, имеющей плату зарядки (мини-USB зарядное устройство, TP4056 type A 4,2 V) и модулем индикации и отображения OLed 0,91" 128*32 SSD1306 for Arduino, позволяющим отображать на экране цифровое выражение силы давления, оказываемой на датчик.

Устройство является портативным и предназначено для многоразового использования., позволяет измерять силу давления, оказываемое на датчик в диапазоне 20-10000 грамм-сила (гс) – результат мгновенно выводится на экран модуля отображения данных и может передаваться на экран монитора ЭВМ по каналу Bluetooth. Датчик устойчив к деформациям в виде сжатия и растяжения и рассчитан на 100000 измерений.

Предложенное устройство работает следующим образом. Исследователь надевает перчатку на свою кисть и, удерживая соответствующий сегмент конечности, просит испытуемого выполнить требуемые движения (сгибание/разгибание, отведение/приведение, супинацию/пронацию и т.д.). При оказании сопротивления движениям испытуемого, врач-исследователь с помощью тензометрического датчика кистевой части перчатки оценивает давление, производимое испытуемым. Сигнал от датчика, поступающий в АЦП и трансформирующийся в цифровые значения в гс, подается на экран модуля индикации и фиксируется исследователем.

Исследования проводили в экранированном от ЭМИ помещении при комнатной температуре, согласно требованиям СанПиН. В качестве статистических методов применяли параметрические методы, t-критерий Стъюдента. При определении достоверности сравниваемых групп исходили из 5% уровня значимости. Статистический анализ проводился при помощи программы Microsoft Office Excel 2007.

В исследование включено 91 практически здоровых человек: 31 мужчина и 60 женщин. Данные антропометрических измерений и определения силы мышц указаны в таблице 1.

Определена сила мышц-сгибателей плеча, мышц, отводящих верхнюю конечность и мышц-сгибателей голени. Мужчины оказались ожидаемо сильнее женщин по первым двум мышечным группам на 19,1% ($p<0,001$) и 30,8% ($p<0,001$). Достоверных различий силы мышц-сгибателей между мужчинами и женщинами выявлено не было, что, очевидно, обусловлено особенностями носимой женщинами обуви с высоким

каблуком, создающей гипертонус мышц задней поверхности голени и их последующую гипертрофию.

Таблица 1

Данные измерений мышечной силы у молодых мужчин и женщин при помощи цифровой перчатки

Параметры \ Пол		Мужчины	Женщины	P
Возраст, лет		27,98±0,92	20,42±0,25	p>0,05
Вес, кг		76,93±2,23	57,17±0,99	p<0,001
Рост, см		179,20±1,04	164,88±0,81	p<0,001
Сила мышц-сгибателей плеча, гс	Справа	5053,87±172,03	3994,35±107,75	t=6,26, p<0,001
	Слева	4951,4±200,35	4102,73±113,92	
Сила мышц, отводящих плечо, гс	Справа	4240,93±179,69	3010,82±80,06	t=9,06, p<0,001
	Слева	4094,14±187,59	2760,60±82,11	
Сила мышц-сгибателей голени, гс	Справа	4854,62±199,83	4425,47±113,25	t=0,45, p>0,05
	Слева	5200,14±222,78	5278,97±708,20	

Перчатку-датчик для оценки мышечной силы возможно и целесообразно использовать в условиях неврологических, нейрохирургических, ангиохирургических, ортопедических стационарных и амбулаторных отделений ЛПУ для оценки мышечной силы у пациентов с поражениями периферической и центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата; в условиях отделений реабилитации и лечебной физкультуры для оценки эффективности лечения и реабилитационных мероприятий после травм костно-мышечного аппарата и повреждений нервной системы, а также в практике остеопатов, кинезиологов, спортивных врачей, для оценки состояния мышечной системы, подготовки спортсменов, контроля результативности спортивных тренировок.

Библиографический список

1. *Komi P.V.* Stretch-shortening cycle: a powerful model to study normal and fatigued muscle // Journal of Biomechanics. 2000. V. 33. P. 1197-1206.

2. *Воронов А.В.* Имитационное биомеханическое моделирование как метод изучения двигательных действий человека // Теория и практика физической культуры. 2004. Т. 2. С. 36–40.

3. *Черноус Д.А., Шилько С.В.* Феноменологическая модель мышцы как активного композита // Механика композитных материалов. 2006. Т. 5. №42.

4. *Бегун П.И., Самсонова А.В.* Биомеханика опорно-двигательного аппарата человека: Монография. СПб: Кинетика. 2020. 179 с.

6. *Самсонова А.В.* Гипертрофия скелетных мышц человека. СПб: Кинетика. 2018. 159 с.

7. *Суслов В.М.* Клинические и нейровизуализационные маркёры мышечной дистрофии Дюшенна. Дис.... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2019.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ЗАДАЧАМ ЛАЗЕРНОЙ ХИРУРГИИ

Бакуткин В.В., Нугаева Н.Р.
ООО «МАКАО», Саратов
E-mail bakutv@bk.ru

Аннотация: Наиболее актуальной проблемой в лазерной хирургии глаза является подбор индивидуальных параметров воздействия. Для определения оптимальных параметров воздействия лазерного излучения на радужную оболочку была разработана компьютерная программа анализа оптических характеристик на основе ее цифровых изображений. Для получения высококачественных изображений радужной оболочки глаза был разработан фоторегистрирующий блок с использованием цифровых камер и стандартизированных условий получения изображений.

Ключевые слова: радужная оболочка глаза, лазерная хирургия, офтальмология, медицинская биофизика, поглощение лазерного излучения, компьютерный анализ изображений, спектральные характеристики, колорометрический анализ, биоткани.

Актуальность. Лазерная хирургия переднего сегмента глаза имеет широкое распространение ввиду большого количества пациентов с заболеваниями радужной оболочки [1]. К их числу прежде всего относится глаукома, как основная причина слепоты и слабовидения. Лазерные операции имеют очень высокую эффективность при минимальном количестве осложнений и возможности осуществления операций через роговицу. Лазерное излучение при этом фокусируется на радужной оболочке, поглощается пигментом (меланином) или кровью (кровеносные сосуды) [2]. Цвет радужки во многом зависит от степени пигментации, то есть наличия меланина как на поверхности радужной оболочки, так и в ее строме [3]. Концепция селективного фототермолиза основана на преимущественном поглощении лазерной энергии тканью-мишенью с минимальным воздействием на окружающие ткани [4]. Степень поглощения лазерного излучения определяет энергетические параметры воздействия, прежде всего мощность излучения и длительность воздействия. При высокой мощности и короткой длительности импульса возникает образование зоны высокого давления и разрыв ткани радужной оболочки. Если мощность уменьшается, увеличивается длительность экспозиции лазерного излучения возникает коагуляционный эффект. В этом случае обеспечиваются эффекты смещения ткани (тракционный эффект) или образования рубца как результат термического воздействия. Отдельным направлением в лазерной хирургии является коагуляция кровеносных сосудов, которая необходима для предотвращения кровотечений [5]. Таким образом, обеспечивается возможность избирательного воздействия на структуры переднего сегмента радужки. Наиболее актуальной проблемой в

лазерной хирургии глаза является подбор индивидуальных параметров воздействия, которые в настоящее время определяются врачом субъективно, на основании своего клинического опыта. Оценка степени пигментации радужной оболочки и ее цветовых характеристик также является субъективной. При этом пигментация тканей имеет большую вариабельность и зависит от многих факторов, таких как возраст, рассовая принадлежность, наличие заболеваний глаз [6,7]. В связи с эти имеется явная потребность в оптимизации подбора параметров лазерного воздействия в зависимости от степени пигментации и васкуляризации тканей глаза с использованием объективных методов.

Материалы и методы. При моделировании эффектов поглощения лазерного излучения учитывали спектр поглощения гемоглобина, в видимом диапазоне доминирует широкая полоса с максимумом при 555 нм. Спектр поглощения оксигемоглобина содержит две характерные полосы с максимумами при 541 нм и 576 нм. Излучение с длиной волны 810 нм эффективно поглощается меланином и минимально оксигемоглобином и водой. В лазерной хирургии радужной оболочки использовали различные диапазоны излучения. Наиболее часто используются лазеры, излучающие в сине-зеленой (0,514-0,532 мкм) части спектра, а именно-аргоновый и неодимовый с удвоением частоты. Диодные лазеры работают в ближнем (длина волны 0,810 мкм) инфракрасном (ИК) диапазоне. Соответственно, они обеспечивают различные эффекты при поглощении лазерного излучения. Для определения оптимальных параметров воздействия лазерного излучения на радужную оболочку была разработана компьютерная программа анализа оптических характеристик на основе ее цифровых изображений. Для получения высококачественных изображений радужной оболочки глаза был разработан фоторегистрирующий блок с использованием цифровых камер и стандартизированных условий получения изображений. Осветительная система имеет стандартизированные источники освещения и возможность контроля баланса света. Исследование цветовых характеристик радужной оболочки осуществляли непосредственно в месте предполагаемой операции. Используется RGB анализ цифровых изображений радужной оболочки и определение показателей поглощения лазерного излучения с учетом длины волны.

Полученные результаты. Программа позволяет количественно дифференцировать типы радужной оболочки в зависимости от типа радужки. Использование компьютерной программы обеспечивает анализ цифровых изображений радужной оболочки глаза и выбор оптимальной локализации лазерных аппликаций. В зависимости от цели операции

лазерные вмешательства на радужке подразделяют на: 1. Антитракционные лазерные вмешательства (лазерный передний синехиолизис) направлены на устранение тракции радужки путем пересечения иридокорнеальных, иридохрусталиковых или витреоиридокорнеальных сращений, вызывающих смещение и деформацию зрачка. Оптимальным является использование короткоимпульсного излучения в ИК диапазоне. 2) Тракционные лазерные вмешательства на радужке (фотомидриаз, лазерная репозиция зрачка) выполняются при сужении, эктопии зрачка или при невозможности устранения деформирующих сращений, указанным выше способом. Круговая или секторальная лазеркоагуляция радужки. антитракционные лазерные вмешательства, тракционные лазерные операции, вызывающие локальное сокращение (контракцию) ткани радужки в зоне воздействия, вмешательства, направленные на формирование нового зрачка (корепраксия), лазерные операции, имеющие цель устранения патологических изменений в передней камере, таких как киста радужки, ретрокорнеальные мембраны, комбинированные лазерные вмешательства. Для предотвращения развития кровотечения из сосудов радужки или новообразованной сосудистой сети, необходимо выполнение профилактической лазеркоагуляции излучением 0,514-0,532 мкм. Воздействие излучения 810-1006 нм позволяет получить тракционный эффект и избежать развития деструктивных изменений в радужке. 3) Лазерная корепраксия (формирование нового зрачкового отверстия) и сфинктеротомия (расширение зрачка путем рассечения радужки в области сфинктера) проводятся при полном или частичном заращении зрачка, лазерные аппликации наносят в зоне максимальной пигментации меланина. В тех случаях, когда пигментация слабо выражена (светлые радужки) возможна поэтапная коагуляция с постепенным истончением ткани радужки.

Заключение. Для определения оптимальных параметров воздействия лазерного излучения на радужную оболочку была разработана компьютерная программа анализа оптических характеристик на основе ее цифровых изображений. Использование стандартизированных условий получения цифровых изображений радужной оболочки позволяет использовать специализированные компьютерные программы для анализа степени поглощения лазерного излучения в зависимости от степени пигментации ткани. Также обеспечивается возможность подбора параметров лазерного излучения в зависимости от длины волны и тактики выполнения лазерной операции. Моделирование операции производится в предоперационном периоде. Это является новым и имеет существенное научно-практическое значение. Цифровые изображения и их анализ может

быть осуществлен при участии специалистов различного уровня в том числе дистанционно. Предоперационный анализ цифровых изображений радужки является объективным методом, который определяет оптимизированный интервал таких энергетических параметров воздействия, как мощность, длина волны лазерного излучения, длительность импульса лазерного излучения для получения необходимого клинического эффекта.

Публикация подготовлена в соответствии с договором с РФФИ № 18-29-02008 «Интеллектуальная лазерная система для хирургии глаза».

Библиографический список

1. *Урбанский А.К.* Микрохирургическая анатомия мышечного аппарата радужки // Вестник Оренбургского гос. Ун-та. 2005. Спец. Вып. С.124 – 127.
2. *Павельева, Е.А., Крылов, А.С., Ушмаев О.С.* Развитие информационной технологии идентификации личности по радужной оболочки глаза на основе преобразования Эрмита // Системы высокой доступности. 2009. №·1. С.36-42.
3. *Сердюк В.К.* Основы иридологии. Минск: Беларусь. 2005. 92с.
4. *Branicki W., Brudnik U., Wojas-Pelc A.* Interactions between HERC2, OCA2 and MC1R may influence human pigmentation phenotype // Annals of Human Genetics. 2009. Vol.73. iss. 2. P. 160-170.
5. *Grant M.D., Lauderdale D.S.,* Cohort effects in genetically determined trait: eye color among US whites // Annals of Human Biology. 2002. Vol.29. № 6. 657-666.
6. *Павельева Е.А., Крылов А.С.* Алгоритмы предобработки изображений радужной оболочки глаза // Труды конференции GraphiCon’2008. Москва. 2008. С. 314.
7. *Frank R.N., Puklin J.E., Stock C., Canter L.A.* Race, iris color, and age-related macular degeneration // Transactions of the American Ophthalmological Society. 2000. Vol. 98. P. 109-117.
8. *Гамидов А.А., Федоров А.А., Сипливый В.И.* Сравнительная экспериментально-морфологическая оценка эффективности и безопасности лазерной иридопластики излучением ближнего инфракрасного и видимого диапазонов длин волн // Вестн. офтальмол. 2011. № 4. С. 49-56.

НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ЧЕЛОВЕКА, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ

И.А. Серебрякова[1,2], Ю.И. Сурков[1,2], Э.А. Генина[1,2], Е.Н. Лазарева[1,2], Я.К. Кузинова[3], О.М. Конопацкова[3], А.Н. Башкатов[1,2], В.В. Тучин[1,2,4]
[1]Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2]Национальный исследовательский Томский государственный университет
[3]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
[4]Институт проблем точной механики и управления РАН, г. Саратов
e-mail: s.izabell2014@gmail.com

Аннотация: Представлен мультимодальный подход к неинвазивному исследованию новообразований кожи человека, включающий в себя: ультразвуковое исследование (УЗИ) на частотах 33 и 75 МГц, оптическую когерентную томографию (ОКТ), измерение коэффициентов диффузного отражения и спектров комбинационного рассеяния. Исследувалась возможность увеличения информативности ОКТ с помощью оптического просветления (ОП) новообразований. Нанесение 70% водного раствора глицерина на 10 минут позволило увеличить оптическую глубину зондирования ОКТ новообразования до 121% по сравнению с интактным участком.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, УЗИ, ОКТ, диффузное отражение, комбинационное рассеяние, оптическое просветление.

Для диагностики и терапии новообразований все чаще предпочтение отдается неинвазивным, в том числе оптическим методам, таким как оптическая когерентная томография, конфокальная микроскопия, фотодинамическое и лазерное воздействие, эффективность которых зависит от интенсивности и глубины проникновения оптического излучения. Для изменения оптических свойств биотканей используют оптические просветляющие агенты. Фотодинамическая терапия (ФДТ) злокачественных новообразований кожи является перспективным и функционально-щадящим методом лечения. Применение ОП кожи может способствовать повышению эффективности ФДТ кожи за счёт уточнения локализации опухоли и увеличения глубины проникновения излучения в ткань. [1]

Главной локализацией в общей структуре онкологической заболеваемости в России у мужчин и женщин является кожа (12,6%). Базально-клеточный рак кожи (БКРК) – наиболее распространенная немеланоцитарная злокачественная эпителиальная опухоль кожи (более 80% от всех немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи). [2, 3] Появление в практике неинвазивных методов диагностики позволяет быстро и без оперативных вмешательств верифицировать диагноз и/или определить необходимость применения в дальнейшем инвазивных методов диагностики, т.е. являются одним из первых этапов скрининга новообразований кожи и определения дальнейшей тактики лечебно-

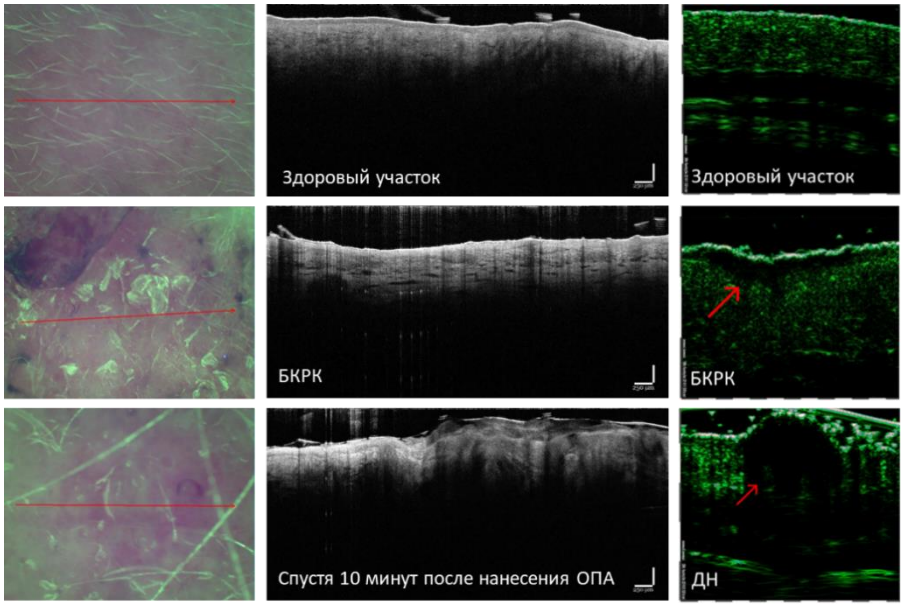
диагностических мероприятий. Наряду с этим, только неинвазивные методы дают возможность неоднократно наблюдать пациента после терапии для оценки проведенного лечения, а также своевременного выявления рецидива. [1]

В работе участвовали десять добровольцев в возрасте от 49 до 78 лет обоих полов со II фототипом кожи с БКРК или доброкачественными новообразованиями (ДН), давшие информированное согласие на проведение исследований. В качестве объекта исследования были выбраны области с новообразованиями (базальноклеточный рак и доброкачественные новообразования) и близлежащие здоровые (или симметрично расположенные очагам поражения) участки кожи для сравнения. Один из добровольцев подвергся исследованию до и после лучевой терапии (аппарат Wolf T-200, 14 сеансов, разовая доза = 4 Гр, суммарная доза = 56 Гр).

В ходе исследования были проведены осмотр и УЗИ с помощью аппарата DUB SkinScanner (tpm taberna pro medicum GmbH, Германия) с двумя зондами работающими на центральных частотах 33 и 75 МГц, глубиной сканирования 5 и 3.2 мм и латеральным разрешением 48 и 21 мкм, соответственно, получены В-сканы при помощи спектрального ОКТ GAN930V2-BU (Thorlabs, США), работающего на центральной длине волны 930 нм с аксиальным и латеральным разрешением 6.00 и 7.32 мкм, соответственно, и глубиной сканирования 2 мм, и измерены коэффициенты диффузного отражения с помощью спектрометров USB4000-UV-VIS и NIRQUEST (Ocean Optics, США) и волоконно-оптических зондов QR400-7-VIS-NIR (Ocean Optics, США) в диапазонах 400 - 2150 нм исследуемых участков кожи. В качестве критерия дифференциации новообразований кожи использовались спектры комбинационного рассеяния [1], измеренные на тех же участках с использованием спектрометра QE65000 (Ocean Optics, США), оснащённого диодным лазером 785 нм (Ocean Optics, США) и зондом (f = 7.5 мм). В качестве оптического просветляющего агента (ОПА) использовался 70% водный раствор глицерина, который наносился на исследуемый участок на 10 минут. Результат ОП регистрировался с помощью ОКТ до и после аппликации ОПА.

На рисунке 1А представлены типичные ОКТ-сканы здорового и поражённого участков кожи и результат ОП с микрофотографиями с отмеченной плоскостью зондирования. Из рисунка 1А видно, что 10 минутное воздействие ОПА на кожу вызывает существенное снижение светорассеяния на участке с БКРК по сравнению с близлежащим визуально здоровым участком кожи. Результаты УЗИ показаны на рисунке 1Б. На ОКТ-сканах можно заметить утолщение эпидермиса, понижение контраста между границей эпидермис-дерма по сравнению со здоровым участком. Кроме того, наблюдается большее количество оптических неоднородностей в биоткани, часть из которых можно отнести к микрососудам крови и лимфы. По полученным результатам УЗИ обнаружено, что эхогенность

новообразований меньше, чем в здоровой ткани. С помощью УЗИ получены значения глубины образований: БКРК от 0.35 мм до 0.70 мм, ДН от 0.5 до 1.5 мм.

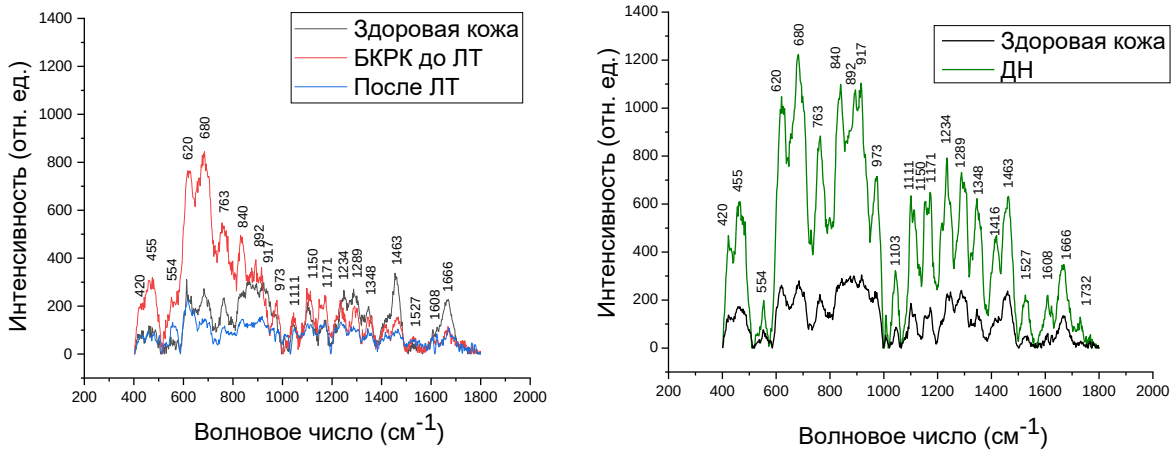


А Б

Рис. 1. А) Макроснимки и ОКТ сканы участков здоровой кожи и БКРК; Б) Изображения УЗИ сканирования участков здоровой кожи и БКРК (отмечен стрелкой), ДН

В спектрах комбинационного рассеяния (рис. 2А) в области с БКРК наблюдается повышенное содержание белков (430, 475) и нуклеиновых кислот (622, 685), пониженное содержание липидов (1419, 1287) и кератина (1463, 1670) по сравнению со здоровой кожей. Увеличены пики, связанные с ДНК (755) и ядрами клеток (831).

В области ДН (рис. 2Б) наблюдается повышенное содержание белков (420, 455), липидов (1103, 1171, 1416) и кератина (840, 917, 1463, 1666), по сравнению со здоровой кожей.



А Б

Рис. 2. Спектры комбинационного рассеяния добровольцев с БКРК (А) и ДН (Б).

Спектры диффузного отражения кожи в области пигментированных и непигментированных БКРК и ДН демонстрируют снижение рассеяния по сравнению со здоровой кожей (рис. 3). Наблюдается повышенное содержание гемоглобина в оксигенированной форме. Однако различия между спектрами БКРК и ДН в видимом и ближнем ИК диапазонах не значимы.

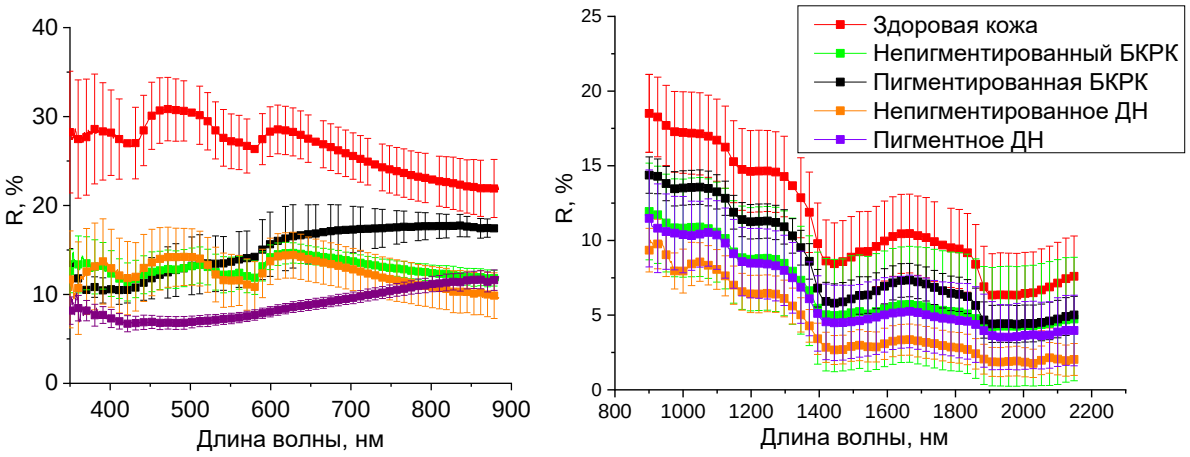


Рис. 3. Спектры диффузного отражения кожи в двух спектральных диапазонах.

Таким образом, мультимодальное исследование позволило получить комплексную информацию о БКРК и ДО: глубина прорастания новообразований, содержание гемоглобина, насыщение кислородом, молекулярный состав и микроархитектура ткани. Анализ данной информации будет способствовать лучшей дифференциации и уточнению границ новообразований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-52-56005.

Библиографический список

1. *Tuchin V. V., Popp J., Zakharov V.* Multimodal Optical Diagnostics // of Cancer Springer Nature, Cham, Switzerland. 2020. P. 3-106

2. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2021. V. 71. P. 209- 249.

3. *Cameron M. C., Lee E., Hibler B. P., Barker C. A., Mori S., Cordova M., Nehal K. S., Rossi A. M.* Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations // Journal of the American Academy of Dermatology. 2019. Vol. 80. Iss. 2. P. 303-317.

РАЗРАБОТКА И АНАЛИЗ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ВНЕШНИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ

С.Н. Баранова, А.А. Лебединская, А.Э. Постельга, С.Ю. Добдин
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: apostelga@gmail.com

Аннотация: в настоящее время искусственные нейронные сети могут найти широкое применение в медицине благодаря технологии их работы. В отличие от восприятия и анализа информации человеком, искусственная нейронная сеть обучается тем больше, чем больше информации получает. Она не требует четкого механизма взаимосвязи психоэмоционального состояния человека и его внешних проявлений. Искусственные нейронные сети во многом облегчают задачу оценки результатов исследований, если их обучение строится вокруг одной или нескольких экспериментальных задач. В настоящей работе будут проанализированы алгоритмы искусственных нейронных сетей для диагностики психоэмоционального состояния человека по движению глазных яблок и речевым семплам испытуемых, а также рассмотрены результаты обучения искусственной нейронной сети.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, движения глаз, искусственная нейронная сеть, голосовой семпл, айтрекинг, видеоокулография, вейвлеты, нейролингвистическое программирование.

Искусственная нейронная сеть является математической моделью, созданной по подобию сетей нервных клеток живого организма из последовательностей нейронов, взаимодействующих между собой. Само понятие появилось при попытке построить аналог биологической нейронной связи в процессе изучении процессов, протекающих в мозге. Искусственная нейронная сеть имеет широкий спектр применения, среди которого не последнее место занимает медицина. На базе искусственных нейронных сетей производят диагностику различных заболеваний человека, расшифровывают данные анализов, консультируют пациентов, выписывают рецепта на лекарство и многое другое. Одно из главных преимуществ искусственных нейронных сетей в том, что они обучаемы и не требуют точного механизма взаимосвязи введенных данных и результата. Поэтому их можно использовать для диагностики психоэмоционального состояния человека по внешним проявлениям. Психоэмоциональное состояние человека можно определить с помощью таких приборов как видеоокулограф, полиграф, психофизиометр, и другие [1]. В настоящей работе рассматривается возможность определения психоэмоционального состояния с помощью искусственной нейронной сети.

Исследование движений глаз. Для определения возможности различения психоэмоциональных состояний по движению глаз

производилось экспериментальное исследование на группе испытуемых: 20 женщин в возрасте от 18 до 29 лет и 20 мужчин в возрасте от 21 до 36 лет.

Испытуемые проходили тестирование по одной из методик «нового кода нейролингвистического программирования», а именно игре «Алфавит» [2], во время которого движения глаз регистрировались методом видеоокулографии. Предварительная подготовка для участия не требовалась. Испытуемому предлагался тест «Алфавит»: чтение алфавита в обратном порядке. Под каждой из букв алфавита написаны буквы «п», «л» или «о», которые обозначают «правая рука», «левая рука» или «обе руки» соответственно. Читая каждую букву алфавита, испытуемый должен поднять соответствующую руку или обе руки одновременно. Если испытуемый совершает ошибку: читает букву алфавита неправильно, ошибочно поднимает руку или произносит букву «п», «л» или «о» вместо буквы алфавита, – то он начинает прохождение теста с начала. Успешное прохождение теста «Алфавит» индуцирует, так называемое, состояние «потока». В этом состоянии у человека максимально эффективно раскрывается творческая активность, креативность, умение решать сложные задачи.

Далее исследовалась возможность отслеживания по параметрам движения глаз, индуцировалось ли у испытуемых состояние «потока» или нет. Помимо этого, определялся параметр, по которому можно характеризовать появление состояния «потока» и отследить психоэмоциональное состояние человека [3].

Для проведения эксперимента по оценке психоэмоционального состояния человека по характеру траекторий движения глаз использовалось приспособление для фиксации головы пациента, включающее фиксатор лба пациента, видеокамеру, штатив. На рисунке 2 приведён внешний вид экспериментальной установки.

Рис. 1. Экспериментальная установка по определению параметров движений глаз

Общее количество экспериментальных записей составило более 1000. Видеозаписи обрабатывались программой *EyeOffice* [4] для получения траектории движений глаз. Для выделения области зрачка глаза проводилась обработка видеоизображения путём автоматического наложения фильтров и изменения их интенсивности. После этого экспериментальные данные обрабатывались с использованием математического пакета *MathCAD 14*.

Для удобства такой параметр, как расстояние между зрачками в нормальном положении глаз, обозначен буквой *S*, измеряемый в относительных единицах. *S* зависит от разрешающей способности камеры и расстоянии от неё до глаз.

Для анализа данных были построены графики зависимости параметра *S* от времени при правильном прохождении теста (слева) и совершении ошибки в тесте (справа). По оси *OX* – время в секундах, по оси *OY* – параметр *S* в относительных единицах. Легко заметить, что при ошибке происходит временное резкое увеличение вышеуказанного параметра. На рисунке 2 представлены графики зависимости S от времени в секундах: в левой колонке при правильном прохождении теста «Алфавит» и при совершении ошибки в тесте в правой.

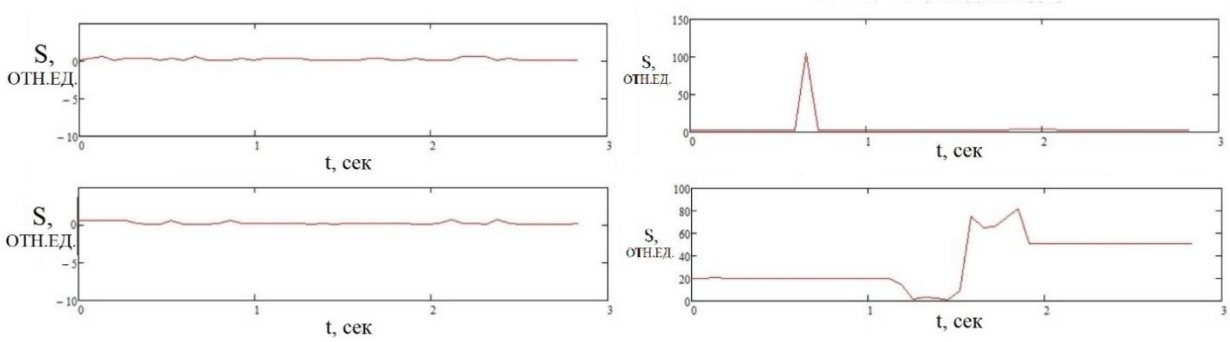


Рис. 2. Фрагменты графиков зависимости параметра S от времени при правильном прохождении теста (слева) и совершении ошибки в тесте (справа).
По оси *OX* – время (*t*, сек), по оси *OY* – параметр (*S*, отн.ед.)

Полученные данные подвергались вейвлет-преобразованию [5] для получения значений элементов матрицы входа искусственной нейронной сети [6,7]. На рисунке 3 изображены вейвлетограммы временной зависимости параметра *S* при правильном прохождении теста (слева) и при совершении испытуемым ошибки (справа). По оси *OX* коэффициенты *b* (смещение вейвлета по времени), по оси *OY* – коэффициенты *a* (растяжение вейвлета) и цветом обозначена величина соответствующего вейвлет-коэффициента. После обработки и преобразований полученные данные заносились в таблицу для дальнейшего обучения искусственной нейронной сети.

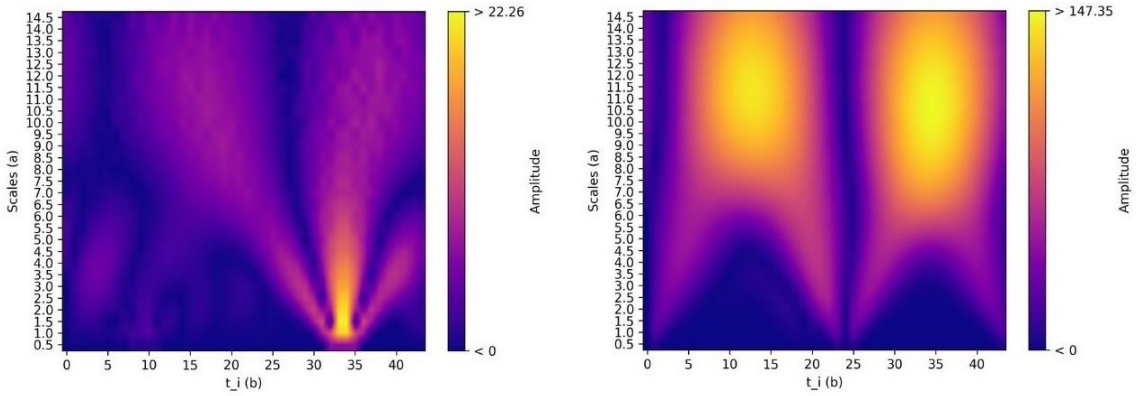


Рис. 3. Вейвлетограммы временной зависимости параметра S при правильном прохождении теста (слева) и при совершении испытуемым ошибки (справа). По оси *OX* коэффициенты *b* (смещение вейвлета по времени), по оси *OY* – коэффициенты *a* (растяжение вейвлета) и цветом обозначена величина соответствующего вейвлет-коэффициента

Исследование голосовых сэмплов. Для определения возможности различения психоэмоциональных состояний по характеристикам речи производилось экспериментальное исследование на группе испытуемых: 15 женщин в возрасте от 18 до 25 лет и 15 мужчин в возрасте от 21 до 29 лет.

Испытуемым были заданы 10 простых вопросов и было дано задание отвечать на каждый из вопросов «правда», даже в том случае, если ответом на заданный вопрос было однозначно слово «ложь», и по возможности, постараться никак не выделять голосом свои ответы.

На рисунке 4 продемонстрированы изображения двух голосовых сэмплов слова «правда»: на первом изображён правдивый ответ, на втором – ложный. На верхнем рисунке показана зависимость громкости от времени, на нижнем – спектрограмма-зависимость спектральной плотности мощности от времени.

После обучения образной искусственной нейронной сети возможен анализ голосовых семплов и траекторий движений глаз, который наиболее точно способен различить психоэмоциональные состояния испытуемых по их внешним проявлениям с учётом их индивидуальных особенностей.

Процесс обучения искусственной нейронной сети «с учителем» представляет собой предъявление сети выборки обучающих примеров. Каждый образец подается на входы сети, затем проходит обработку внутри структуры нейронной сети, вычисляется выходной сигнал сети, который сравнивается с соответствующим значением целевого вектора, представляющего собой требуемый выход сети. Затем необходимо вычислить ошибку для изменения весовых коэффициентов внутри сети в зависимости от выбранного алгоритма. Векторы обучающего множества поступают последовательно, вычисляются ошибки и веса подстраиваются для каждого вектора до тех пор, пока ошибка по всему обучающему массиву не достигнет допустимо низкого уровня [8].

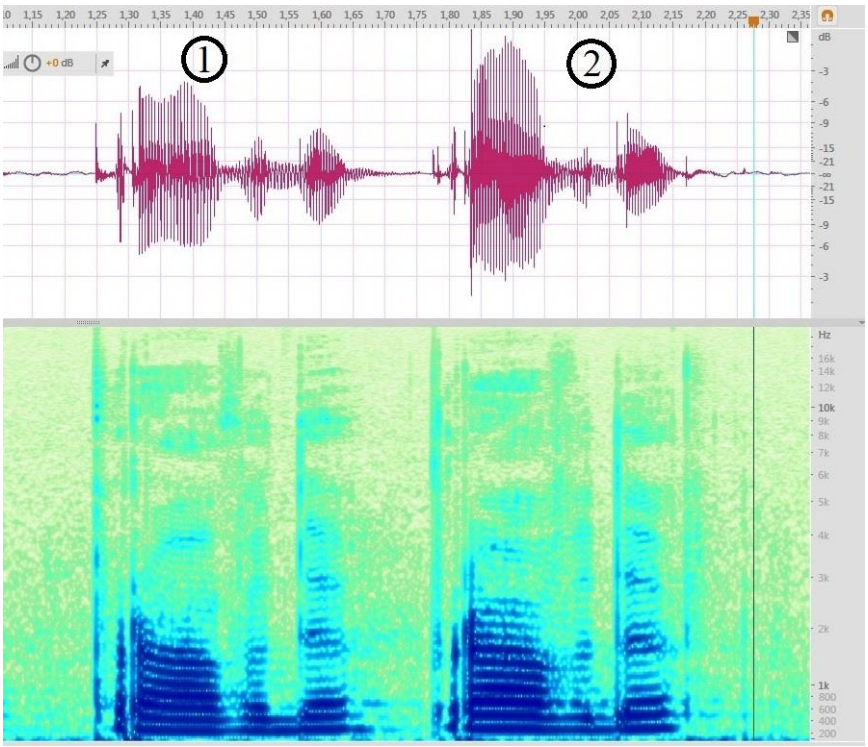


Рис. 4. Изображения двух голосовых сэмплов слова «правда».
1 – правдивый ответ, 2 – ложный ответ. Верхний рисунок: зависимость громкости (дБ) от времени, нижний рисунок: спектрограмма-зависимость спектральной плотности мощности сигнала (Гц) от времени

Результаты и выводы. Таким образом в ходе выполнения настоящей работы были проведены экспериментальные исследования по определению возможности различия психоэмоциональных состояний по движению глаз и характеристикам речи.

Анализ движений глаз показал, что при прохождении теста «алфавит» без ошибок движение глаз испытуемых более равномерное и на графиках не наблюдается резких скачков. Когда же испытуемые совершают ошибки, их глаза совершают непроизвольное отклонение от равномерного движения и наблюдается резкое изменение на графиках движений глаз.

Разработанный алгоритм искусственной нейронной сети для определения психоэмоционального состояния по характеру движений глаз показал вероятность правильного определения состояния испытуемого в 73%. Анализ голосовых сэмплов выявил различия в задержке ответа, громкости голоса испытуемых и длине «ямы» между слогами «прав» и «да».

Возможность применения методов, используемых в настоящей работе, представляет высокий интерес в медицине и психологии, а именно в таких отраслях, как: диагностика функционального состояния человека, в производственных условиях с целью диагностики психофизического состояния сотрудников, экспресс-диагностика водителей. В перспективе предполагается увеличение количества анализируемых признаков, повышение точности работы искусственной нейронной сети и создание

алгоритма искусственной нейронной сети, который будет анализировать психоэмоциональное состояние человека по другим внешним признакам.

Библиографический список

1. *Струнин Р.М.* Биотехническая система определения психоэмоционального состояния человека // Технические науки. 2016. №4. С. 190-193.

2. *Джон Гриндер, Кармен Бостик Сент-Клер* Шепот на ветру. Новый код НЛП. СПб: Прайм-Еврознак. 2007. 445 с.

3. Пат. №83908 РФ МПК А61В 5/16. Устройство для оценки психофизического состояния человека / Усанов, Д. А., Рытик, А П., Вагарин, А.Ю. и др. Опубл. 13.03.2009 г. Бюл. 18.

4. *Дорошенко А.А., Гусева М.А., Постельга А.Э., Усанов Д.А., Барыльник Ю.Б.* Использование видеоокулографии при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т.119. №3. С. 39-42.

5. *Дьяконов В.П.* Вейвлеты. От теории к практике. М.: СОЛОН-Пресс. 2010. 400 с.

6. *Л.А. Басова, О.Е. Карякина, Н.А. Мартынова, Л.В. Кочорова* Прогнозирование послеоперационных осложнений на основе нейросетевых технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т.22. №4. С.117–121.

7. *Зенкова Н.А.* Моделирование на основе искусственных нейронных сетей как метод исследования в психологической науке // Вестник ТГУ. 2009. Т.14. вып.3. С. 577-590.

8. *Гафаров Ф.М., Галимянов А.Ф.* Искусственные нейронные сети и их приложения. Казань: Изд-во Казан. ун-та. 2018. 121 с.

5. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТЕПЛА В НАТИВНОЙ И ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ФОРМЕ ОВАЛЬБУМИНА

Ю.Д.Гудова, С.О.Усталков, В.И. Кочубей, А.А.Скапцов
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: ul1iagud@mail.ru

Аннотация: Термическая денатурация биологических тканей – перспективная область медицины, для которой необходимы знания закономерностей распространения тепла в биологических тканях. В данной работе рассмотрен вопрос распространения тепла в нативной и денатурированной форме овальбумина в процессе модельной плазмонно-резонансной фототермотерапии. Показано, что денатурированная форма белка быстрее разогревается по сравнению с нативной формой даже при малых плотностях мощности лазерного излучения.

Ключевые слова: плазмонный резонанс, наностержни, золото, овальбумин, нагрев.

Плазмонно-резонансная фототермотерапия – метод тепловой денатурации биологической ткани, за счет нагрева лазерным излучением наноразмерных структур (например, золотых наночастиц), содержащихся в ней [1]. Денатурация белков наступает при достижении ими определенной температуры – температуры денатурации. Однако существует предел температуры, после которого начинается гидролиз. Режим распространения тепла во многом определяет объем денатурированной ткани. В данной работе исследуется особенность распространения тепла в нативной и денатурированной формах яичного овальбумина.

Для эксперимента была разработана и сконструирована установка, схема которой представлена на рисунке 1. В ходе работы были синтезированы золотые наностержни с длиной волны максимума плазмонного резонанса 740-750 нм. Образцы золотых наностержней, содержащие овальбумин, были приготовлены в соответствии с разработанной методикой [2]. Золотые наностержни были добавлены к нативной форме овальбумина и полученная смесь была разделена на две группы, в одной из которых овальбумин был денатурирован посредством внешнего теплового воздействия (рисунок 2).

Оба образца облучались лазерным излучением с длиной волны 808 нм и плотностью мощности от 0,48 до 9,6 Вт/см^2 в течение 10-40 минут.

Посредством тепловизора измерялась поверхностная температура образцов каждые 10 секунд. Для нативной формы овальбумина наблюдался двухступенчатый процесс нагрева. Сначала овальбумин разогревался до температуры 53 – 55°С по экспоненциальному закону насыщения. Затем наступала вторая стадия быстрого разогрева овальбумина с его последующим гидролизом. В случае малой плотности мощности (ниже 2,3 Вт/см^2) второй стадии не наблюдалось (рисунок 3).

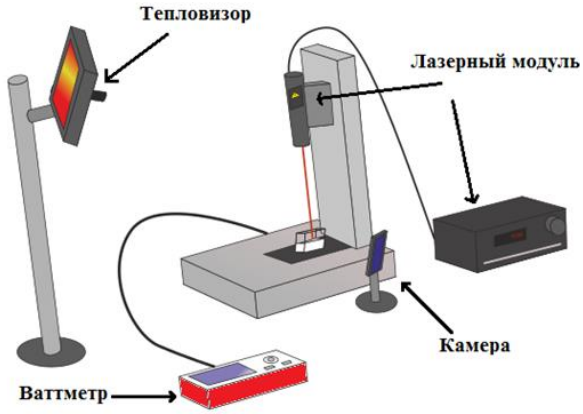


Рис. 1. Принципиальная схема экспериментальной установки

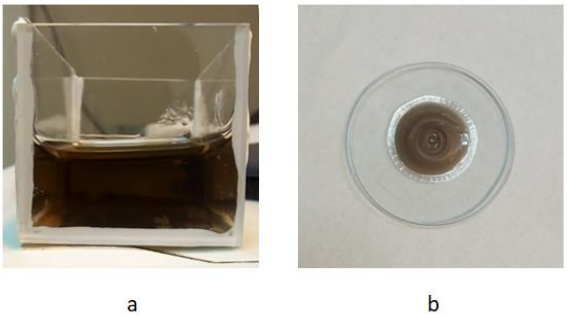


Рис. 2. Образцы нативного (a) и денатурированного (b) овальбумина, содержащего золотые наностержни

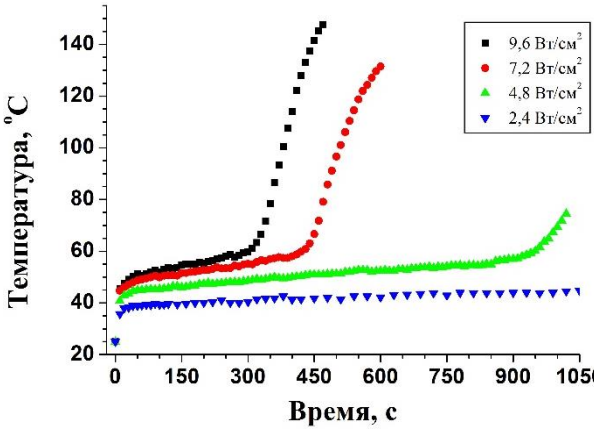


Рис. 3. Временная зависимость температуры нативного овальбумина в ходе нагревания лазером с различными плотностями мощности

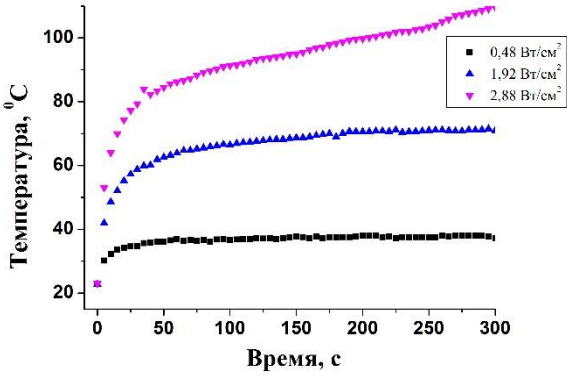


Рис. 4. Зависимость температуры содержащего золотые наностержни денатурированного овальбумина в ходе нагревания лазером от времени при различных мощностях излучения лазера

Для образца, содержащего денатурированную форму овальбумина, наблюдалось увеличение поверхностной температуры при достаточно малых плотностях мощности лазерного излучения от 0,5 до 2,5 Вт/см^2 (рисунок 4). Данный эффект может быть объяснен двумя гипотезами:

1) Увеличение мутности среды за счет денатурации овальбумина приводит к увеличению плотности мощности излучения в приповерхностном слое образца, что приводит к увеличению мощности

приповерхностного теплового источника и, как следствие, к увеличению поверхностной температуры.

2) За счет денатурации овальбумина падает его коэффициент температуропроводности, что приводит к резкому увеличению температуры в области облучения.

Проверка гипотез требует дальнейшего изучения данного эффекта.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 19-12-00118).

Библиографический список

1. *Максимова И.Л., Акчурин Г.Г., Терентюк Г.С., Хлебцова Б.Н., Акчурин Г.Г.(мл.), Ермолаев И.А., Скапцов А.А., Ревзина Е.М., Тучин В.В., Хлебцов Н.Г.* Лазерный фототермолиз биотканей с использованием плазмонно-резонансных наночастиц // Квантовая электроника. 2008. Т.38. №6. С.536–542

2. *Терентюк Г.С., Иванов А.В., Полянская Н.И., Максимова И.Л., Скапцов А.А., Чумаков Д.С., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г.* Фототермические эффекты при лазерном нагреве золотых наностержней в суспензиях и в привитых опухолях в экспериментах in vivo // Квантовая электроника. 2012. Т.42. №5. С.380–389

ФАНТОМЫ ОПТИЧЕСКИХ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ДЛЯ НУЖД ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

А.Ю. Потлов, С.В. Фролов
Тамбовский государственный технический университет
E-mail: zerner@yandex.ru

Аннотация: Представлены метод изготовления тканеимитирующих фантомов кровеносных сосудов и устройство для формирования пульсирующих потоков в них. Кровеносных сосуды имитируются как полые трехслойные структуры в толще мягких биологических тканей мозга человека (для интраваскулярных приложений оптической когерентной томографии), либо под поверхностью покровных тканей (для допплерографии или ангиографии на основе оптической когерентной томографии), повторяющие геометрию, строение, неоднородность оптических и механических свойств имитируемого сосуда. Для имитации кровотока в фантоме кровеносного сосуда используется 1% раствор интралипида в воде. Движение кровеимитирующей жидкости обеспечивается программно управляемым шприцевым насосом. Пульсации потока формируются посредством управляемого скручивания трубки между насосом и имитатором кровеносного сосуда. Вибромотор используется для изменения профиля скорости.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, интраваскулярные приложения, цветовое доплеровское картирование, ангиография, биомеханические свойства, оптические свойства, ламинарный поток, турбулентный поток.

Тканеимитирующие фантомы [1, 2] – это изделия медицинского назначения, применяемые для обучения медицинского персонала, а также тестирования и отладки медицинских приборов. Ключевой отличительность особенностью этих медицинских изделий является способность имитировать те или иные свойства человеческого организма или его отдельных частей. Тематика медицинских фантомов развита неравномерно [3]. Вопросы, связанные с изготовлением и использованием медицинских фантомов для изучения анатомии человека довольно давно и довольно успешно решены [2, 4]. Фантомы для контроля технического состояния систем компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) также хорошо известны [2-5]. Однако есть, множество научных и технических трудностей с имитацией физиологических процессов. Даже фантомы для отработки навыков оказания первой медицинской помощи в основном имитируют анатомию, а не физиологию человеческого организма. Другой важной научной и технической проблемой является создание универсальных, мультимодальных фантомов. Такие фантомы были бы пригодны для тестирования не отдельных приборов, а целых классов медицинских диагностических систем.

Целью проводимых исследований является создание мультимодального фантома, имитирующего оптические и механические свойства кровеносных сосудов, а также кровоток в них.

Задачу формирования мультимодальных фантомов кровеносных сосудов человека предлагается разбить на две стадии: создание фантома, имитирующего оптические и биомеханические свойства кровеносных сосудов в толще мягкой биологической ткани; создание устройства для формирования пульсирующих потоков в этих фантомах.

Биомеханические свойства мягких биологических тканей (таких как кровеносные сосуды) предлагается моделировать с использованием двухкомпонентного жидкого силикона с варьируемым процентным соотношением компонентов [4]. Разные комбинации компонентов А и В будут соответствовать различным величинам модуля Юнга для застывшей массы. Такой подход аналогичен [6] применяемым в криминалистике методам формирования баллистического геля для имитации разрушающих воздействий на тело человека.

Оптические свойства целесообразно имитировать с использованием поглощающих и рассеивающих добавок в матрикс фантома (двухкомпонентный силикон). Это классический подход [7]. Диоксид титана (TiO_2) позволяет имитировать рассеивающие свойства мягких биологических тканей. Краситель «Indian Ink Black» хорошо подходит для имитации поглощающих свойств. Специальные добавки вносятся в матрикс на стадии перемешивания компонентов А и В. Преломляющие свойства имитируются за счет многослойной структуры фантома с переменной толщиной слоев.

Формы для заливки печатаются на 3D-принтере из фотополимерной смолы на основе негативных моделей внешних границ имитируемых анатомических структур [4, 8]. Форма внутреннего просвета кровеносного сосуда изготавливается из воска. Источниками данных являются распознанные результаты медицинской визуализации методами КТ, МРТ и оптической когерентной томографии (ОКТ). Толстые слои (имитатор тканей на подложку и имитаторы патологий и т.п.) наносятся друг на друга методом литья. Тонкие структуры (интима на медиа, медиа на адвентиция и т.п.) наносятся с использованием тонкой художественной кисти. Просвет кровеносного сосуда формируется посредством разделения воска и застывшего имитатора трехслойной структуры. Воск при нагревании плавится и вытекает из имитатора.

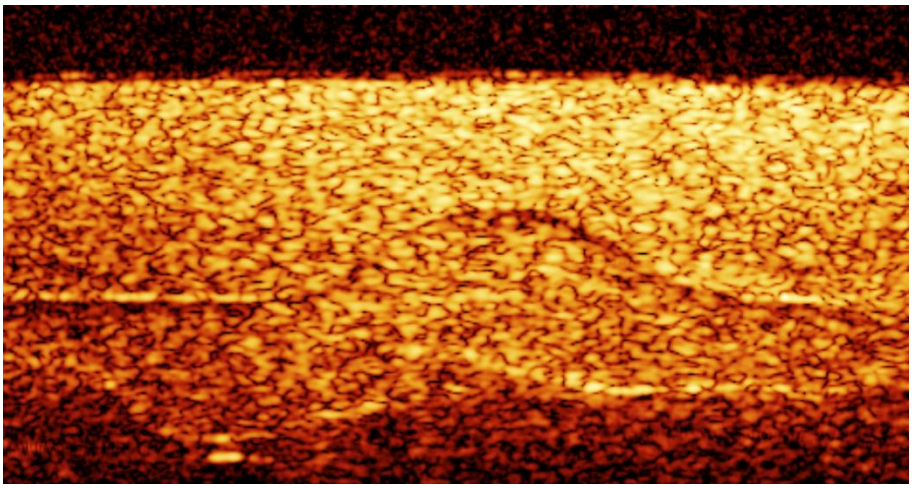
Внешний контур фантома покрывается защитной оболочкой. Проксимальные и дистальные концы трехслойных имитаторов кровеносных сосудов снабжаются катетерами-вилками с клапанами одностороннего течения жидкости [6]. Эти катетеры по диаметру совместимы с трубками для подачи кровеимитирующей жидкости и зондами ОКТ-системы (на случай сканирования внутреннего просвета сосудов).

Устройство для формирования пульсирующих потоков кровеимитирующей жидкости последовательно создает простейший (ламинарный) поток с заданной скоростью течения и вносит в него локальные нарушения, либо преобразует ламинарный поток в

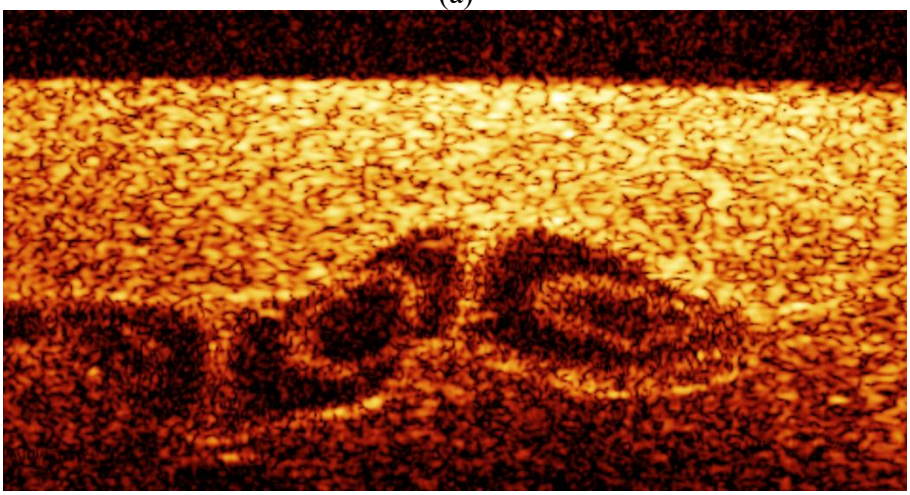
турбулентный. Ламинарный поток формируется в результате работы насоса с регулируемым потоком. Локальные нарушения ламинарного течения вносятся с помощью вибромотора. Вибрации искажают профиль скорости делая поток менее структурированным. Пульсации формируются посредством управляемого скручивания трубки с потоком кровеимитирующей жидкости [8].

В качестве кровеимитирующей жидкости используется 1% раствор интралипида в воде. Тип ОКТ-системы (временная область, частотная область) принципиального значения не имеет. Точность измерений контролируется в трубках для подачи кровеимитирующей жидкости (до входа в фантом) с помощью ультразвукового расходомера.

Пример практического использования разработанного фантома кровеносного сосуда со сложной геометрией границ показан на рис. 1. Верхняя часть (рис. 1а) демонстрирует сложный контур границ внутрисосудистого пространства, а нижняя (рис. 1б) – возникновение 2π-неопределенностей при быстром движении кровеимитирующей жидкости.



(а)



(б)

Рис. 1. Структурные ОКТ-изображения имитатора кровеносного сосуда, заполненной кровеимитирующей жидкостью: (а) – медленно текущий ламинарный поток; (б) жидкость пульсирует.

Предложенные метод и устройство могут быть использованы в задачах тестирования и отладки новых модификаций ОКТ-систем, а также для изучения закономерностей влияния характеристик потока биологической жидкости на интерференционный ОКТ-сигнал.

Библиографический список

1. *Gehrung M., Bohndiek S.E., Brunker J.* Development of a blood oxygenation phantom for photoacoustic tomography combined with online pO2 detection and flow spectrometry // Journal of Biomedical Optics. 2019. V. 24. №12. Art. No. 121908.
2. *Kirby M.A., Zhou K., Pitre J.J., Gao L., Li D.S., Pelivanov I.M., Song S., Li C., Huang Z., Shen T.T., Wang R.K., O'Donnell M.* Spatial resolution in dynamic optical coherence elastography // Journal of Biomedical Optics. 2019. V. 24. №9. Art. No. 096006.
3. *Shepard L.M., Siddiqui A.H., Snyder H.V., Levy E.I., Davies J.M., Ionita C.N.* Initial assessment of neuro pressure gradients in carotid stenosis using 3D printed patient-specific phantoms // Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging – Proceedings of SPIE. 2019. V. 10953. Art. No. 109531.
4. *Potlov A.Yu., Frolov S.V., Proskurin S.G.* Numerical Simulation of Photon Migration in Homogeneous and Inhomogeneous Cylindrical Phantoms // Optics and Spectroscopy. 2020. V. 128. P. 835–842.
5. *Manickam K., Reddy M.R., Seshadri S., Raghavan B.* Development of a training phantom for compression breast elastography – comparison of various elastography systems and numerical simulations // Journal of Medical Imaging. 2015. V. 2. №4. Art. No. 047002.
6. *Proskurin S.G., Potlov A.Yu., Frolov S.V.* Doppler mapping of an alternating-sign flow with complex geometry using optical coherence tomography // Quantum Electronics. 2014. V. 44. №1. P. 54–58.
7. *Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V.V.* Optical properties of skin, subcutaneous, and muscle tissues // Journal of Innovative Optical Health Sciences. 2011. V. 4. P. 9–38.
8. *Potlov A.Yu., Frolov S.V., Proskurin S.G.* Young's modulus evaluation for blood vessel equivalent phantoms using optical coherence elastography // Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine – Proceedings of SPIE. 2019. V. 11065, Art. No. 110650X.

ИНЖЕНЕРНЫЙ ПОДХОД К ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКЕ ОСНОВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ВНУТРИСОСУДИСТЫХ СТЕНТОВ

И.Н. Дашевский
Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского РАН, г. Москва
E-mail: dash@ipmnet.ru

Аннотация: Разработана методология инженерного подхода к экспресс-оценке основных функционально-механических характеристик полимерных внутрисосудистых стентов. Проведено обсуждение и обоснование перечня основных функционально-механических требований к внутрисосудистым стентам. Разработана инженерно-механическая модель поведения стента при его раскрытии и последующем рекойле (упругой отдаче). Дана оценка пригодности некоторых типичных биорезорбируемых материалов для изготовления стентов.

Ключевые слова: эндоваскулярные имплантаты, внутрисосудистые стенты, биодеградируемый, биорезорбируемый, биомеханика, математическое моделирование, инженерный подход, рекойл.

Стент – это упругая металлическая или пластиковая конструкция в виде цилиндрического сетчатого каркаса (Рис. 1). Превалирующей технологией доставки стентов в настоящее время является баллонная технология [1], согласно которой стент исходно надевается на баллон и подается по сосуду в нужное место. Далее баллон с надетым на него стентом раздувается, вдавливается в стенки сосуда и расширяет его, после чего воздух из баллона стравливается, баллон извлекается, а стент остается на месте, сохраняя полученную форму и поддерживая вновь созданный просвет сосуда. Для штатного функционирования стент должен удовлетворять некоторым механическим требованиям.

Цель исследования – разработка методологии инженерного подхода к оценке основных функционально-механических характеристик внутрисосудистых (прежде всего полимерных) стентов. Предложенный подход позволяет выявить общие закономерности поведения данного типа конструкций, что необходимо для анализа и выбора сочетания материала и конструкции стента.

Проведено обсуждение и обоснование перечня основных функционально-механических требований к внутрисосудистым стентам [1-3]. В качестве базовых характеристик первого ряда выделены нормируемые ГОСТом рекойл (упругая отдача стента при сбросе давления в несущем баллоне) и предел радиальной упругости стента. Разработана инженерная механическая модель поведения стента при его раскрытии и последующей упругой отдаче. Методами сопротивления материалов получена оценочная формула для величины рекойла, позволяющая от функциональных требований к стенту перейти к требованиям на механические свойства

используемого материала и геометрические характеристики элементов стента [4-8].

Рис. 1. Внутрисосудистые стенты из металла

Рекойл оказался пропорциональным отношению предела текучести к модулю Юнга материала стента и квадрату отношения длины страты элементарной ячейки стента к ее ширине.

Поскольку жесткость (модуль Юнга) биодеградируемых полимерных материалов, таких как валерат, PLLA и т.п., примерно в 100 раз меньше жесткости металлов типа Сталь 316L (один из наиболее ходовых материалов для стентов), то, согласно проведенным оценкам, страты у стентов аналогичного дизайна из полимеров должны быть шире и короче, чем у металлов. Отношение длины страты к ее ширине не должно превышать 4-5 (что и наблюдается в стентах BVS из PLLA компании Abbott). Параллельный путь – модификация механических свойств полимеров с целью уменьшения предела текучести и увеличения жесткости.

Согласно инженерным оценкам, материал для стента типового дизайна (например, Absorb компании Abbott) должен иметь большие предельные деформации до разрушения: $\delta \approx 20\text{-}50\%$ (чтобы обеспечить максимальную раскрываемость и дораскрываемость стента); достаточно большой предел текучести: $\sigma_y \geq 30$ МПа (чтобы стент не смяло в сосуде); максимальные $E/\sigma_y \geq 50$ (для уменьшения рекойла). Дана оценка пригодности по этим критериям некоторых типовых биорезорбируемых материалов.

Т.о., на механические характеристики стента существенно влияют геометрические параметры его страт (их длина, ширина, толщина, радиус сопряжения), а также диаметр стента в рабочем положении. Если при испытаниях стентов из имеющихся материалов оказывается, что их механические свойства неудовлетворительны, можно, руководствуясь полученными формулами, попытаться улучшить эти свойства вариацией указанных геометрических параметров. В то же время некоторые функционально-механические требования (например, по продольному укорочению) могут быть удовлетворены путем частичной корректировки исходного дизайна.

Предлагаемый подход позволяет выявить общие закономерности механического поведения интраваскулярных стентов при их установке, что необходимо для анализа и выбора сочетания материала и конструкции стента. Ценность полученных соотношений определяется тем, что, в отличие от численных конечно-элементных расчетов, они приближенно (в тенденции), зато в явном виде показывают характер влияния некоторых основных параметров на нужные величины. Для более точного анализа необходимо численное моделирование. В перспективе синтез подходов позволит заложить основу для создания автоматизированного рабочего места кардиоваскулярного хирурга и подбирать оптимальную схему лечения и стент под конкретный случай, т.е. реализовать принцип пациенто-ориентированного подхода к лечению.

Работа проводилась в рамках проекта Сколково «Разработка универсальных эндоваскулярных имплантатов (стентов) со свойствами биодеградации».

Библиографический список

1. *Onuma Y., Serruys P.W.* Bioresorbable scaffold: The Advent of a New Era in Percutaneous Coronary and Peripheral Revascularization? // Circulation. 2011. V.123. P. 779-797. *http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971606.* Обращение к ресурсу 18.10.2021.
2. ISO 25539-2:2008 Cardiovascular implants. Endovascular devices. Part 2: Vascular stents. *https://www.iso.org/standard/35887.html.* Обращение к ресурсу 18.10.2021.
3. *Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiological Health.* Non-clinical engineering tests and recommended labeling for intravascular stents and associated delivery systems. Document number 1545. Rockville (MD): April 18; 2010. *http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071863.htm.* Обращение к ресурсу 18.10.2021.
4. *Дашевский И.Н.* Основы инженерной методики расчетной оценки функционально-механических характеристик эндоваскулярных имплантатов. 1. М.: Ин-т проблем механики РАН, 2018. 42 с.: ил. (Препринт ИПМех РАН № 1173).
5. *Дашевский И.Н.* Основы инженерной методики расчетной оценки функционально-механических характеристик эндоваскулярных имплантатов. 2. М.: Ин-т проблем механики РАН, 2018. 25 с.: ил. (Препринт ИПМех РАН № 1174).
6. *Dashevskiy I.N.* Engineering Models and Methods for Calculation Assessment of the Functional and Mechanical Characteristics of Endovascular Stents // In: ABSTRACTS BOOK Sechenov International Biomedical Summit 2020, 17.11 – 18.11.2020, Moscow, Russia. M.: Publishing house of Sechenov University. 2020. P. 8.

КЛАСС МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ НЕЙРООСЦИЛЛЯТОРОВ МОДЕЛИ ФИТЦХЬЮ-НАГУМО

А.А.Капустников[1,2], М.В. Сысоева[2,3], И.В. Сысоев[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
[2] Саратовский филиал
Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН
[3]Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.
E-mail: anton.kapustnikov.02@mail.ru

Аннотация: Большинство видов эпилепсии является сетевым эффектом и абсансная эпилепсия также относится к этой группе. У людей и животных-моделей с абсансной эпилепсией нет значимых изменений биохимических параметров нейронов или концентрации нейромедиаторов, поэтому для возможности демонстрации данных эффектов, в данной работе было принято решение рассмотреть все возможные матрицы связности.

Ключевые слова: переходные процессы, эпилепсия, таламо-кортикальная система, математическое моделирование.

В настоящее время очень широко распространено использование нелинейной динамики для моделирования различного вида заболеваний, в частности связанных с головным мозгом. Современная классификация выделяет довольно много видов эпилепсии [1]. Большинство видов эпилепсии является сетевым эффектом и абсансная эпилепсия [2] также относится к этой группе [3]. У людей и животных-моделей с абсансной эпилепсией нет значимых изменений биохимических параметров нейронов или концентрации нейромедиаторов и при анализе экспериментальных данных наблюдались различия в связности между областями мозга у различных генетически однородных особей, поэтому для возможности демонстрации данных эффектов ,в данной работе было принято решение рассмотреть все возможные матрицы связности, где матрица из [4] являлась бы типичным представителем полученного класса матриц.

В данной работе рассматриваются ансамбли осцилляторов типа ФитцХью–Нагумо [5, 6] в записи (1).

$$\varepsilon \frac{du_i}{dt} = u_i - \frac{u_i^3}{3} - v_i + \sum_{j=1, j\neq i}^{N} k_{i,j} u_j$$
$$\frac{dv_i}{dt} = u_i + a_i \qquad (1)$$

где $\varepsilon > 0$ – относительная скорость медленно изменяющихся ионных токов, $k_{i,j}$ – коэффициент связи между i-м и j-м нейронами, параметр a_i определяет характеристики проводимости ионных каналов.

Поскольку количество всех возможных матриц, состоящих из 14-ти нейронов, очень велико, а нахождение данных матриц было одной из

поставленных задач, было принято решение, за счёт наложения некоторых ограничений на правила составления и перебора матриц, сократить число полученных матриц. Дополнительные правила (помимо физиологических), ограничивающие количество возможных соединений изображены разными цветами на рис. (1).

В данной работе анализировались все матрицы связи из выделенного класса, однако для удобства, полученные результаты будут показаны на примере одной матрицы под номером 88. Из рис. (2) видно, как v_{max} (максимальное v) и v_{median} (медианное значение v_{max}) гиперболически возрастают вплоть до наступления бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий (при k = 0.6775), после чего появляется бесконечная генерация колебаний (что отмечено последними точками на данном рисунке).

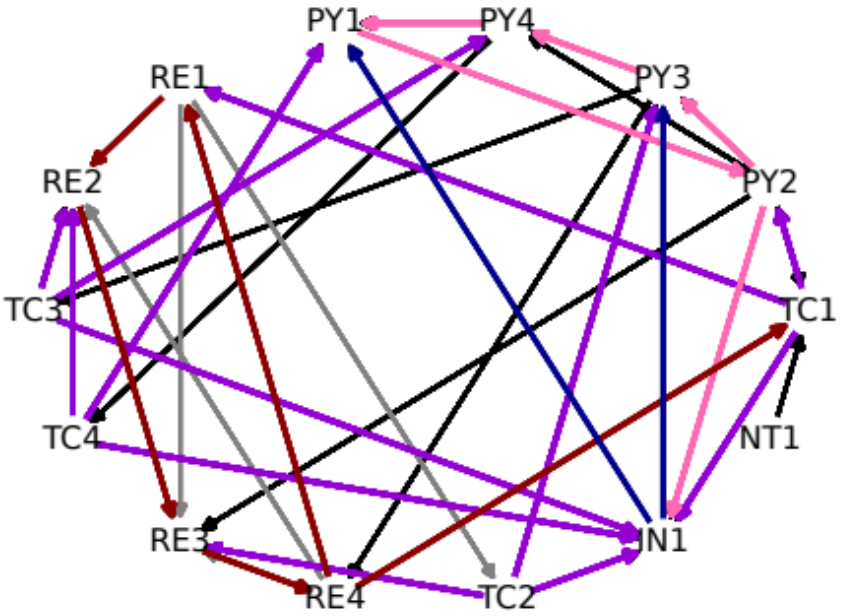


Рис. 1. Граф связи 14 нейронов для матрицы №88. Положительные связи ($k_{i,j} > 0$) показаны чёрным цветом, отрицательные ($k_{i,j} < 0$) — серым. Влияние PY-нейронов отмечается розовым цветом, влияние нейронов RE красным цветом, влияние от TC-нейронов — фиолетовым и влияние нейронов IN — синим.

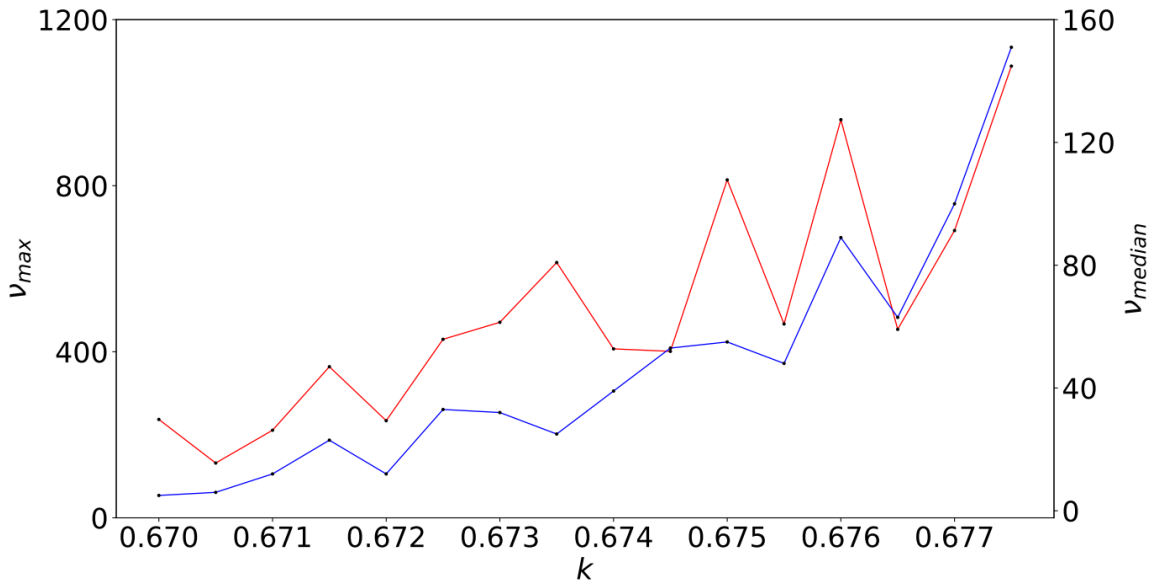


Рис. 2. Красный цвет — кривая зависимости максимального количества остаточных колебаний v_{max} от величины коэффициента связи k для матрицы №88. Последнее значение v_{max} рассматривается как переход системы к бесконечно долгой генерации колебаний после завершения внешнего воздействия. Синий цвет — кривая зависимости медианного значения количества остаточных колебаний v_{median} от величины коэффициента связи k для матрицы №88.

Данные по v_{max} и v_{median} для каждой матрицы класса представлены на рис. (3), можно сделать вывод, что короткие и среднего размера переходные процессы встречаются чаще (такие матрицы занимают большую часть всего класса), вероятнее всего, это зависит от архитектуры сети, т. е. существуют некоторые матрицы, которые имеют некую предрасположенность для длинных переходных процессов. Однако, также видно, что некоторые высокие значения v_{max}, видимо являются некими частными случаями, поскольку значения v_{median} для них слишком малы. И также следует отметить, что архитектура связей влияет на то, при каком значении k произойдет бифуркация рождения цикла, поскольку на матрицах класса данная бифуркация происходила, как и на низких, так и на высоких значениях коэффициента связи.

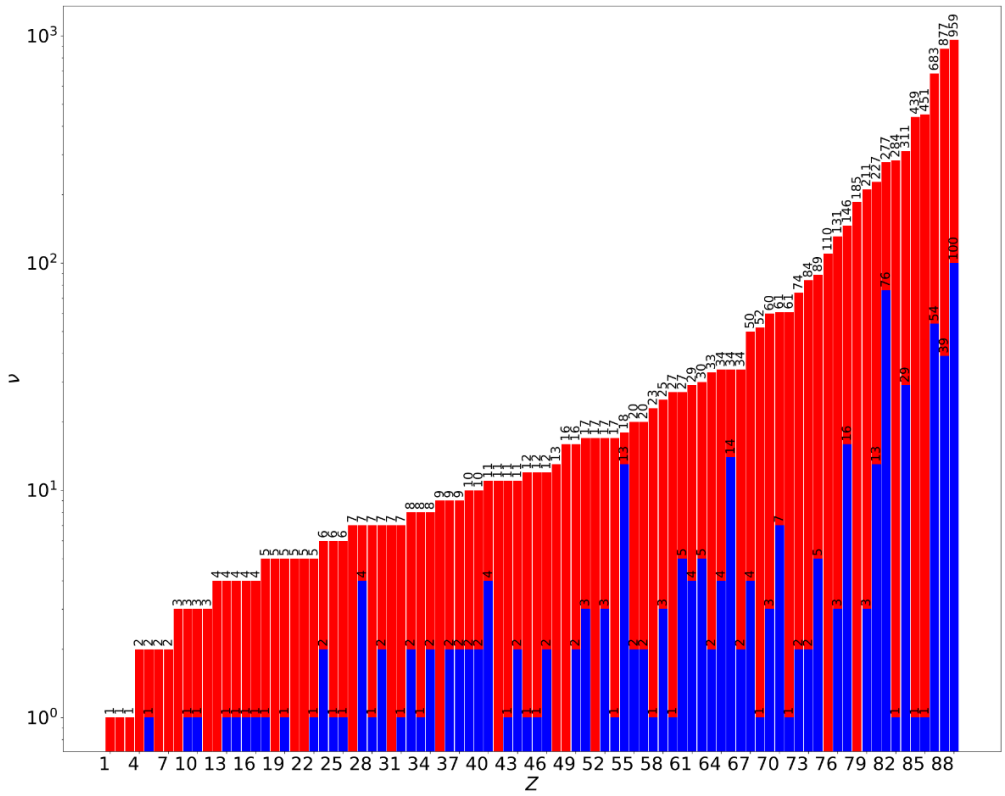


Рис. 3. Изменение количества остаточных колебаний ν (ν_{max} — красный цвет и ν_{median} — синий цвет) относительно номера выбираемой матрицы Z, находящейся в представленном классе.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 19-72-10030.

Библиографический список

1. *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes Da Silva F.H.* Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // Neuroscience. 2004. V. 126. № 2. P. 467–484.

2. *Вольнова А.Б., Ленков Д.Н.* Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12. № 1. С. 7–19.

3. *Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes Da Silva F.H.* Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network // Neuroscience. 2004. V. 126. No 2. P. 467–484.

4. *Kapustnikov A.A., Sysoeva M.V., Sysoev I.V.* Modeling Spike-Wave Discharges in the Brain with Small Neurooscillator Networks // Mathematical Biology and Bioinformatics. 2020. V. 16. P. 139–146.

5. *FitzHugh R.* Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane // Biophysical Journal. 1961. V. 1. P. 445–466.

6. *Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S.* An active pulse transmission line simulating nerve axon // Proceedings of the IRE. 1962. V. 50. P. 2061–2070.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА HIFU-BEAM ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭВОЛЮЦИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ВОЛН В МЯГКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

А.Д. Борин, И.Ю. Демин
Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
E-mail: andborinrew@mail.ru

Аннотация: Представлены результаты применения программного комплекса HIFU-beam для моделирования эволюции интенсивных фокусированных акустических волн в четырехслойной биологической среде (вода-кожа-жир-печень).

Ключевые слова: программный комплекс HIFU-beam, высокоинтенсивный ультразвук, мягкие биологические ткани

В настоящее время ультразвуковые волны (УЗИ) широко внедряются во все области медицинских приложений: диагностика, терапия и хирургия. Это проявляется и в получении изображений человеческих органов, и в физиотерапевтическом лечении, и в возможности дистанционного разрушения мягких биологических тканей. Наибольшие успехи здесь достигнуты с использованием мощного фокусированного ультразвука HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) [1]. В лаборатории «Лаборатория медицинского и промышленного ультразвука (LIMU)» кафедры акустики МГУ имени М.В. Ломоносова разработан и внедрен в практику программный комплекс HIFU-beam (https://limu.msu.ru//product/3546/home) с графическим интерфейсом для расчета фокусировки нелинейных аксиально-симметричных ультразвуковых пучков с учетом возможности образования ударных фронтов (https://limu.msu.ru//product/3546/home). Этот комплекс реализован в среде программирования MATLAB и предназначен для численного моделирования эволюции интенсивных акустических полей, генерируемых одноэлементными преобразователями HIFU и кольцевыми решетками в плоской слоистой среде, имитирующей мягкие биологические ткани [2-3].

В данной работе представлены результаты применения программного комплекса HIFU-beam для моделирования распространения интенсивных фокусированных акустических волн в мягких тканях. Для демонстрации работы комплекса была выбрана четырёхслойная среда: первый слой вода, следующие три слоя имитируют мягкую биологическую ткань – кожа, жир и печень (основные акустические характеристики сред приведены в таблице 1).

Таблица 1.

Основными акустические параметры слоёв модели среды.

	Вода	Кожа	Жир	Печень
Скорость звука в среде, $м/с$	1500	1500	1450	1580
Плотность среды, $кг/м^3$	1000	1020	920	1050
Коэффициент нелинейности среды	3.5	5	6	4.9

Параметры и геометрические размеры моделируемой среды выбираются непосредственно в окне программы HIFU-beam и отображаются в диалоговом окне (рис.1). Здесь же задается координата фокусировки интенсивной акустической волны.

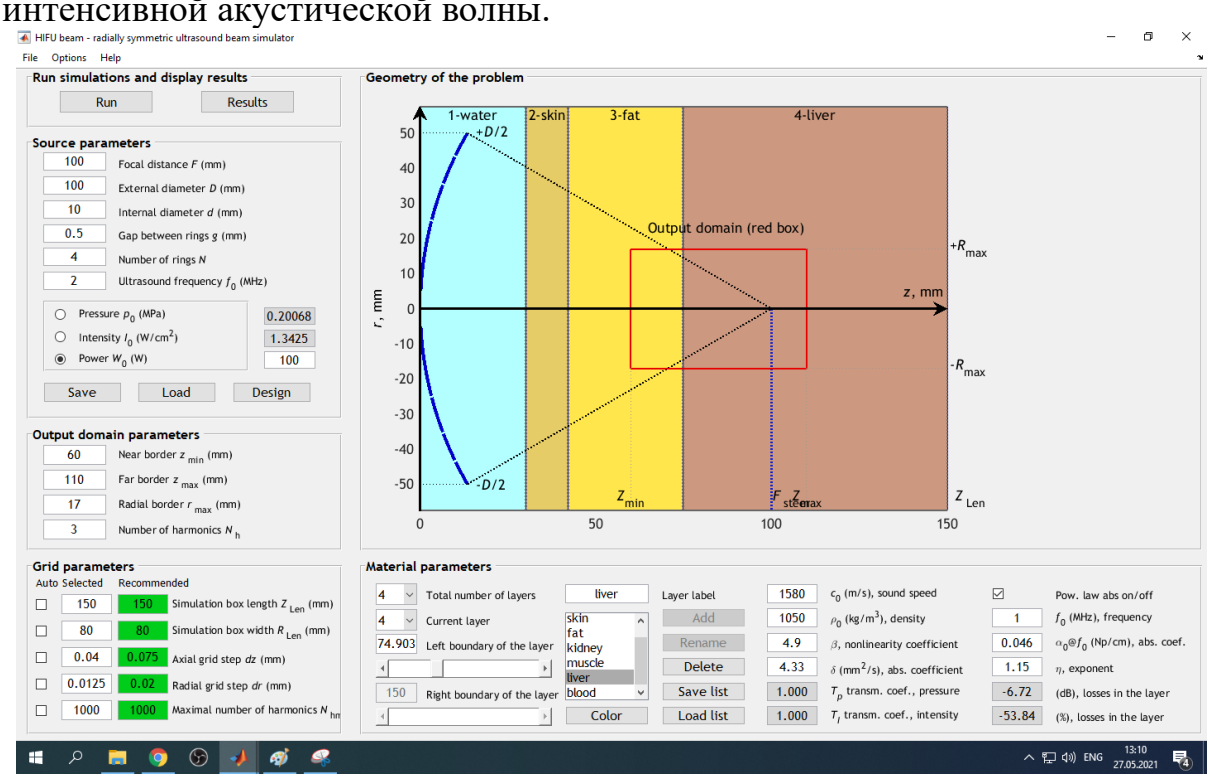


Рис. 1. Модель четырёхслойной среды (геометрические размеры и акустические параметры).

Для формирования конфигурации излучателя в программном комплексе HIFU-beam присутствует удобный интерфейс. Так на рис. 2 представлен четырёх кольцевой излучатель - амплитуда для каждого кольца была взята 1, фазы на кольце рассчитываются с помощью кнопки «Single steered focus» таким образом, чтобы волны от всех колец приходили и складывались в точке выбранного нами фокуса.

Ниже представлены результаты работы программного комплекса HIFU-beam для выбранных нам параметров среды и конфигурации излучателя. На рис.3 представлена эволюция высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой волны в четырехслойной биологической среде. Результаты приведены для трех расстояний: до фокуса, в фокусе и после фокуса. В точке z = 92.84 мм за счёт нелинейности среды профиль волны изменился (наблюдается укручение волнового фронта). Затем в точке фокуса z = 100.52 мм волна достигает пиковых значений давления (образуется ударный фронт), приблизительно равных 11 MPa. За фокусом (z = 106.32 мм), волна рассеивается и затухает.

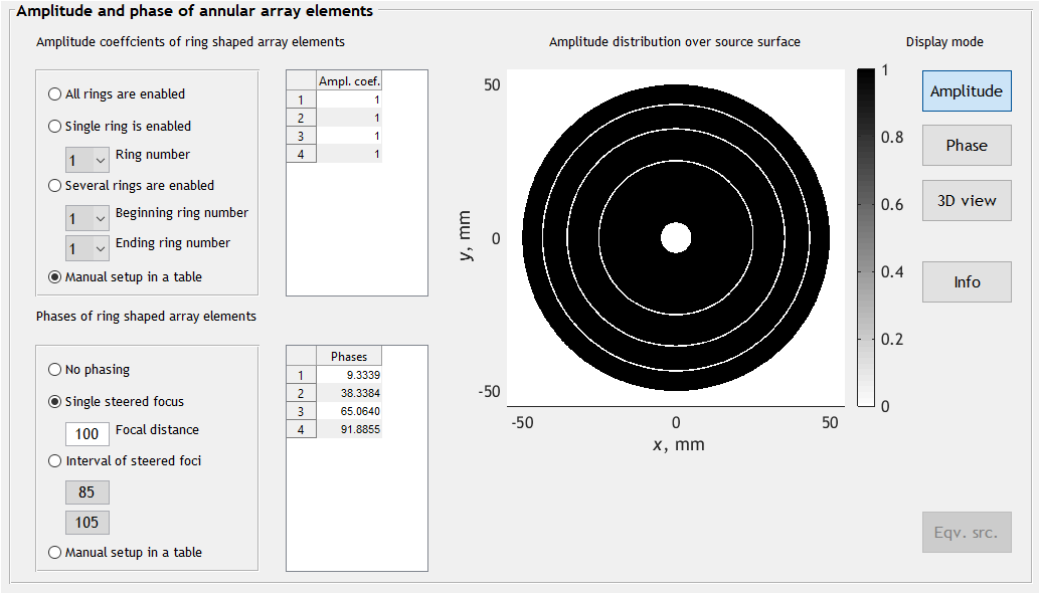


Рис. 2. Интерфейс модели излучателя в HIFU-beam .

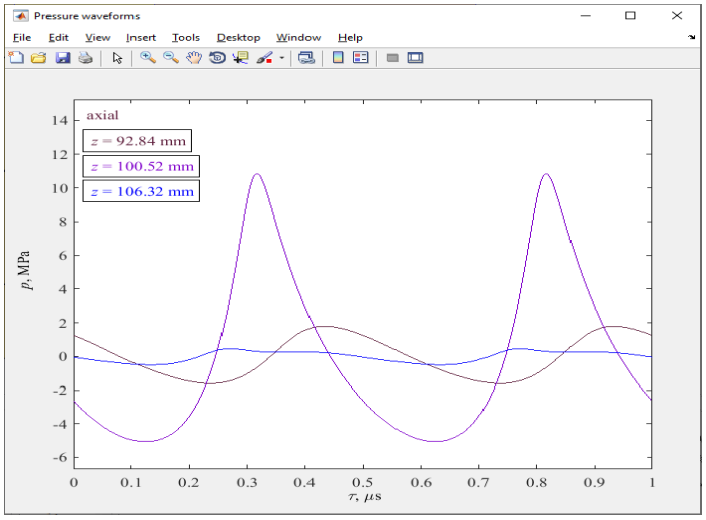


Рис. 3. Эволюция сфокусированной ультразвуковой волны по мере распространения в среде: до фокуса(z = 92.84mm), в точке фокуса(z = 100.52mm), за фокусом(z = 106.32mm).

Приведенные выше профили давления в интенсивной фокусированной волны полностью сопоставимы с теоретическим описанием распространения HIFU излучения в акустической среде. Программа HIFU-beam также позволяет получить распределение мощности волны в процессе распространения в среде. На рис. 4 представлена зависимость мощности от расстояния z.

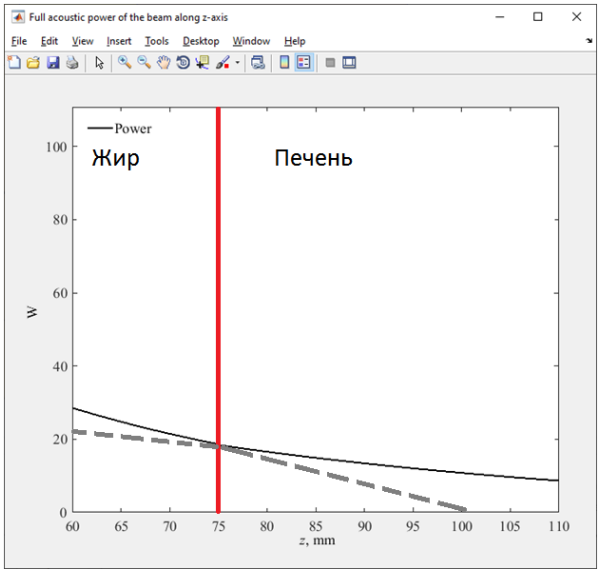


Рис. 4. Зависимость мощности HIFU сигнала от глубины распространения.

На границе раздела жир-печень (точка z = 75mm), наблюдаем небольшое отклонение графика. Это объясняется тем, что потери в жире составляют -31,83%, а в печени -24.18%.

Достоинством программы HIFU-beam также является то, что она позволяет выводить и двухмерные изображения акустического поля (рис.5). Для двумерного распределения интенсивности в аксиальной и поперечной областях предусмотрена возможность наблюдения разрушения (поражения) мягкой биологической ткани. Хорошо наблюдается желтый эллипс в точке фокуса, что указывает на место нагрева ткани до температуры необходимой для разрушения.

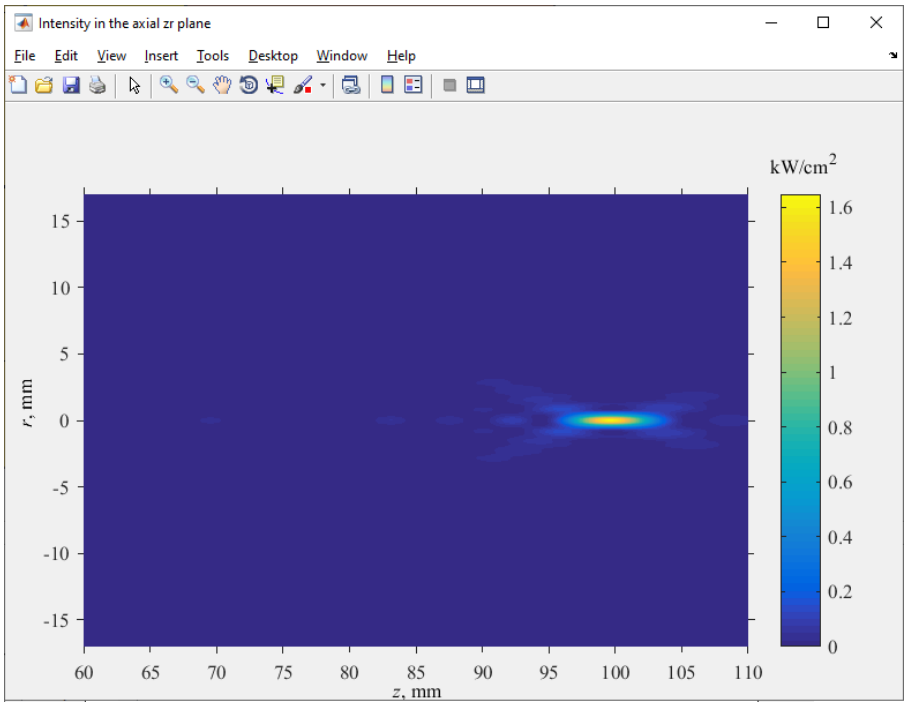


Рис. 5. Двумерное распределение интенсивности.

Выражаем благодарность коллективу лаборатории «Лаборатория медицинского и промышленного ультразвука (LIMU)» за разработку и возможности использовать на практике программный комплекс HIFU-beam (https://limu.msu.ru//product/3546/home).

Библиографический список

1. *Гаврилов Л. Р.* Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: «Фазис», 2013. 656 с.
2. *Yuldashev P.V., Karzova M.M., Kreider W., Rosnitskiy P.B., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A.* «HIFU beam»: a simulator for predicting axially symmetric nonlinearacoustic fields generated by focused transducers in a layered medium // IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics and frequency control. 2021 № 4.
3. *Юлдашев П.В., Мездрохин И.С., Хохлова В.А.* Моделирование высокоинтенсивных полей сильно фокусирующих ультразвуковых излучателей с использованием широкоугольного параболического приближения// Акустический журнал. 2018. Т. 64. № 3. С. 318–329.

МОДЕЛИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОГО УПРАВЛЕНИЯ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРОЙ ФОРМЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

М.В.Чирков
Пермский государственный национальный исследовательский университет
E-mail: chirkov@psu.ru

Аннотация: Рассматривается численное решение задачи дискретного управления иммунным ответом при инфекционном заболевании. Для описания иммунных процессов используются обыкновенные дифференциальные уравнения с запаздывающим аргументом. В качестве управляющего фактора выбрана иммунотерапия, которая заключается во введении донорских антител. В работе показано, что иммунотерапия позволяет проводить эффективное лечение при острой форме инфекционного заболевания.

Ключевые слова: математическая модель инфекционного заболевания, дискретное управление, иммунотерапия.

Математические модели иммунного ответа при инфекционных заболеваниях позволяют исследовать динамику иммунной защиты организма при вирусных и бактериальных инфекциях. Данные модели, как правило, представлены нелинейными системами обыкновенных дифференциальных уравнений [1–3]. Введение управляющих параметров в уравнения моделей позволяет изучать влияние внешних воздействий на динамику заболевания, а также обосновывать рекомендации по выбору подходящего лечения. Однако сложность иммунных процессов не позволяет однозначно выбрать критерий управления, отражающий цели управления, свойственные живому организму. Поэтому актуальна разработка специализированных методов решения задач управления иммунным ответом при инфекционных заболеваниях.

Основным защитным механизмом, обеспечивающим выведение антигенов из организма, является иммунная реакция, направленная только против одного, вызывающего данное заболевание, антигена. Основные принципы иммунной реакции отражены в базовой математической модели инфекционного заболевания, предложенной Г.И. Марчуком [1–3]. С помощью данной модели можно строить прогнозы течения и исхода заболевания, а введение управляющих функций позволяет давать рекомендации по выбору лечения. Одним из эффективных способов лечения острых форм инфекционных заболеваний является иммунотерапия, основанная на введении донорских антител или готовых иммуноглобулинов. На основе базовой модели инфекционного заболевания в работе [4] предложена модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа. Данная модель описывает изменение во времени следующих переменных: $v(t)$, $s(t)$, $f(t)$, $k(t)$ – относительные концентрации антигенов, плазматических клеток, антител и донорских антител соответственно, $m(t)$ –

доля разрушенных антигенами клеток органа-мишени.

В безразмерном виде модель может быть представлена системой обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздыванием

$$\begin{gathered}\frac{dv}{dt} = a_1 v - a_2 fv - a_9 kv,\\ \frac{ds}{dt} = \xi(m) a_3 (f(t-\tau) + k(t-\tau)) v(t-\tau) - a_5 (s-1),\\ \frac{df}{dt} = a_4 (s - f) - a_8 fv,\\ \frac{dk}{dt} = u - a_{10} kv - a_{11} k,\\ \frac{dm}{dt} = a_6 v - a_7 m\end{gathered} \tag{1}$$

с начальными условиями при $t \in [-\tau, 0]$

$$v(t) = v_0 \theta(t),\ \ s(t) = 1,\ \ f(t) = 1,\ \ k(t) = 1,\ \ m(t) = 0, \tag{2}$$

где $\theta(t)$ – функция Хевисайда, определяемая по формуле

$$\theta(t) = \begin{cases} 1 \text{ при } t \geq 0, \\ 0 \text{ при } t < 0. \end{cases} \tag{3}$$

Функция управления $u = u(t) \in U$ описывает реализацию иммунотерапии, т.е. поступление донорских антител из внешней среды, а $\xi(m)$ учитывает нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа:

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < m^*, \\ \dfrac{m-1}{m^*-1}, & m^* \leq m \leq 1, \end{cases} \tag{4}$$

где m^* – максимальная доля разрушенных антигенами клеток, при которой еще возможна нормальная работа иммунной системы.

Сложность иммунологических процессов не позволяет однозначно выбрать критерий управления иммунным ответом непосредственно из практических соображений. Существует множество подходов к построению управления: минимизация длительности и тяжести заболевания, усиление иммунного ответа и др. Воспользуемся подходом, предложенным в работе [4], при котором выбирается некоторое опорное решение модели, соответствующее желаемому иммунному ответу, и с помощью управления достигается близость какой-либо характеристики иммунного процесса к опорной траектории.

Будем рассматривать иммунный процесс на отрезке [0, T], а также считать, что измерения значений фазовых переменных можно провести в определенные моменты времени, которые соответствуют узлам сетки

$$\Pi = \{t_i :\ t_i = i\Delta t,\ i = \overline{1, N},\ \Delta t = T / N\}. \tag{5}$$

В указанные моменты времени также будет корректироваться управление. Таким образом, управление имеет дискретный характер. На

множестве (5) необходимо зафиксировать опорные значения некоторой фазовой переменной модели. В работе [4] в качестве данной переменной выступает концентрация антигенов. Опорное решение подбирается исходя из минимизации энергетических затрат организма на поддержание иммунного ответа. Однако подбор опорного решения является достаточно сложной задачей, поэтому для построения управления можно использовать фазовые траектории, полученные на основе других соображений. В случае устойчивости системы можно использовать это свойство для построения опорного решения. Если система устойчива, можно в качестве опорной траектории задать саму управляющую функцию. Для построения опорного решения рассмотрим следующую модификацию базовой математической модели инфекционного заболевания [5, 6]:

$$\begin{gathered}\frac{dv}{dt} = a_1 v - a_2 fv,\\ \frac{ds}{dt} = \xi(m) a_3 f(t-\tau) v(t-\tau) - a_5(s-1),\\ \frac{df}{dt} = a_4(s-f) - a_8 fv - cu,\\ \frac{dm}{dt} = a_6 v - a_7 m,\\ \frac{du}{dt} = f - 1 - ku\end{gathered} \tag{6}$$

с начальными условиями

$$v(t) = v_0\theta(t),\ s(t) = 1,\ f(t) = 1,\ m(t) = 0,\ u(t) = 0. \tag{7}$$

Если $a_1 < a_2$, $c > 0$, $k > 0$, то система (6) экспоненциально устойчива. В этом случае управление обеспечивает устойчивость состояния здорового организма, которому соответствует стационарное решение базовой модели инфекционного заболевания:

$$v(t) = 0,\ s(t) = 1,\ f(t) = 1,\ m(t) = 0. \tag{8}$$

Рассмотрим реализацию алгоритма на примере острой формы инфекционного заболевания. Для модели (1) – (4) возьмем следующий набор значений параметров [4]:

$$\begin{gathered}a_1 = 2;\ a_2 = 0{,}8;\ a_3 = 10000;\ a_4 = 0{,}17;\ a_5 = 0{,}5;\ a_6 = 10;\ a_7 = 0{,}12;\\ a_8 = 8;\ a_9 = 0{,}8;\ a_{10} = 8;\ a_{11} = 0{,}17;\ \tau = 0{,}5;\ v_0 = 10^{-6};\ m^* = 0{,}1.\end{gathered} \tag{9}$$

Для построения опорного решения будем использовать значения параметров, предложенные в работе [5]:

$$\begin{gathered}a_1 = 2;\ a_2 = 0{,}8;\ a_3 = 10000;\ a_4 = 0{,}17;\ a_5 = 0{,}5;\ a_6 = 10;\ a_7 = 0{,}12;\\ a_8 = 8;\ c = 1;\ k = 4;\ \tau = 0{,}5;\ v_0 = 10^{-6};\ m^* = 0{,}1.\end{gathered} \tag{10}$$

На рис. 1 представлен вид управляющей функции: реализованная программа лечения показана сплошной кривой, а пунктирной – опорная траектория управления, полученная из решения задачи (6) – (7). Величины скачка функции соответствуют объему вводимых донорских антител, т.е.

могут характеризовать инъекции препаратов. Продолжительность лечения составляет восемь дней, далее антигены постепенно выводятся из организма, а пораженный орган начинает восстанавливаться, при этом иммунные процессы в организме (плазматические клетки и антитела) возвращаются в состояние здорового организма.

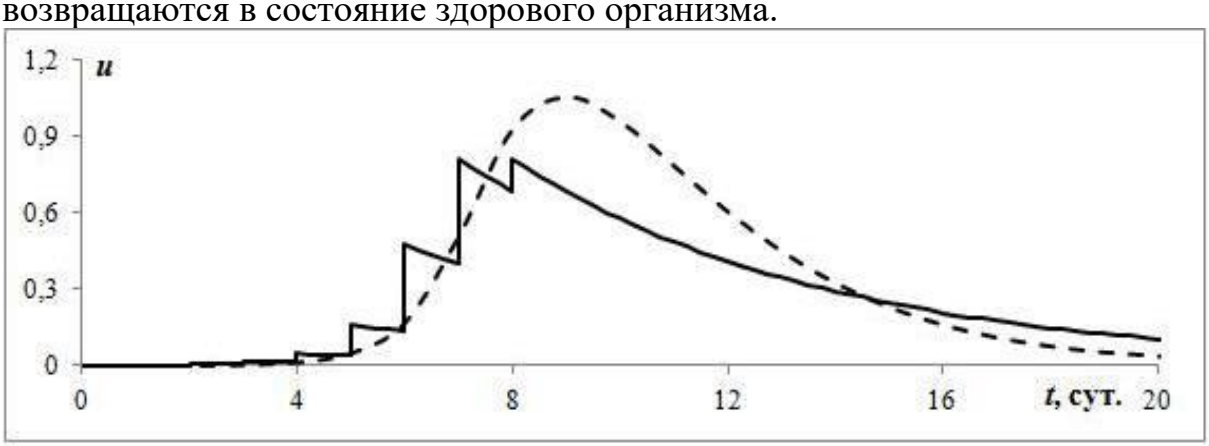


Рис. 1. Динамика донорских антител

Таким образом, с помощью рассмотренной методики можно построить дискретную программу лечения, основанную на устойчивом непрерывном управлении.

Библиографический список

1. *Белых Л.Н.* Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука. 1988. 192 с.

2. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука. 1991. 304 с.

3. *Marchuk G.I.* Mathematical modeling of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Springer Science & Business Media. 2013. 350 p.

4. *Русаков С.В., Чирков М.В.* Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа // Проблемы управления. 2012. № 6. С. 45 – 50.

5. *Bershadsky M., Chirkov M., Domoshnitsky A., Rusakov S., Volinsky I.* Distributed Control and the Lyapunov Exponents in the Model of Infectious Diseases // Complexity. V. 2019.

6. *Domoshnitsky A., Volinsky I., Bershadsky M.* Around the Model of Infectious Disease: the Cauchy Matrix and its Properties // Symmetry. 2019. V. 11. №8. P. 1016.

ОБ ОПЫТЕ ОНЛАЙН-ДИАГНОСТИКИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

Е.А. Вавилова[1], Е.В. Солодкая[1], С.З. Савин[2]
[1]Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск
[2]Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск
E-mail: solodkaya@nm.ru

Аннотация: Проведение междисциплинарных исследований непсихотических нарушений депрессивного спектра у несовершеннолетних в условиях пандемии коронавируса столкнулось с необходимостью разработки онлайн методологии тестирования медико-клинических, личностных, психологических и социальных характеристик испытуемых. Предложены оригинальные методы экспресс-диагностики непсихотических нарушений депрессивного спектра и модель организации сбора и обработки результатов психологических и психиатрических тестов.

Ключевые слова: психическое здоровье, депрессивные расстройства (ДР), диагностика, база данных (БД), удаленный режим.

Введение. Распространение все более угрожающих ментальному здоровью населения депрессивных расстройств зависит от сочетания макросоциальных факторов, оценки субъектом степени психотравмы, тяжести заболевания, длительности и степени предрасположенности к развитию ДР [3,5,9]. Существенную роль в возникновении, формировании и развитии ДР играет социальный статус, этнические, генетические и гендерные особенности, сопутствующая соматическая или психическая патология и особенности организма [3,6,9,11]. Исследование таких пациентов позволяет не только тщательно исследовать динамику аффективного расстройства, но и выявить его детерминанты, что позволяет создать объективную основу для разработки online диагностических методов и целевых дифференцированных профилактических программ.

Цель исследования. Выявить возможности дистанционного медико-диагностическое изучение клинико-патологической структуры психосоматических, психических и поведенческих нарушений у подрастающего населения в период пандемии КОВИД-19.

Материалы и методы. При решении названных проблем применялась методология клинико-анамнестических, клинико-психопатологических, клинико-социальных, статистических исследований. Для дистанционной обсервации больных было использовано сочетание общепринятых клинических методов и способов специального наблюдения. Клинико-психопатологические методы использовались для выявления психопатологического состояния подростков по прибытию в стационарное психиатрическое учреждение. При этом определялись психопатологические признаки, особенности симптомов и ведущий психопатологический синдром для корректной диагностики ДР в соответствии с клиническими дефинициями и кодами МКБ-10 и DSM–IV [1,8]. В дополнение

использовались т.н. «формализованные карты исследования» [5] и адаптация шкал HDRS-17 (депрессии), HARS (тревоги по Гамильтону). Психопатологические характеристики, оказывающие влияние на развитие подростковых депрессий, оценивались по шкале SCL-90. Эта шкала использовалась как для оценки психопатологических показателей среди подростков с установленным психическим расстройством, так и контрольной группы, состоявшей из здоровых лиц, а ее адаптация к онлайн-режиму оказалась наиболее сложной [4,9,10, 12]. Динамическое состояние ДР контролировалось степенью изменения значений субшкал [1,4,12]. Для онлайн оценивания влияния каждого макросоциального и микросоциального фактора риска использовались клинико-социальный и психосоциальный методы. Для исследования клинико-социальных характеристик был применен альтернативный статистический анализ, позволяющий определить множество клинических параметров, для которых установлены количественные зависимости и выявлены значимые корреляции. В батарее математико-статистических методов использовались критерий Стьюдента и критерий Пирсона. Критерий Стьюдента использовался при проверке статистической достоверности классификации отдельных признаков. При определении корреляций двух признаков применялся коэффициент Пирсона [1,4,8].

Дистанционный режим исследований осуществлялся в четыре этапа. Первый этап заключался в онлайн-наборе первичных параметров, основываясь на социально-демографическом критерии включения (пол и возраст) и клиническому признаку. Проводимые на нем клинико-психопатологические, клинико-социальные и психологические исследование пациентов, ранее помещенных в связи с непсихотическими депрессивными расстройствами в стационар. С помощью онлайн-режима за ними продолжались систематические дистанционные клинико-психопатологические и клинико-катамнестические наблюдения. Второй этап состоял в статистической обработке полученных материалов, хранящихся в специализированной БД. Третий этап заключался в проведении клинического анализа и интерпретации статистики, сопоставление результатов с существующей литературой и данными прошлых обсерваций в условиях стационара. Последний шаг – исследования информационной значимости факторов риска посредством математических моделей.

Результаты исследования и их обсуждение. Выяснилось, что основной проблемой online-диагностики являются надежные методы защиты персональной информации при сборе и обработке данных [2,7]. Дистанционная диагностика подтвердила, что психопатологические признаки ДР формируются с детства. Симптоматика по шкале SCL-90 выявляет самые распространенные показатели тревожности, депрессии и враждебности. Достоверные различия по уровню этих признаков между

группами обусловлены принадлежностью к той или иной культуре общества, в котором воспитывался подросток.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистических достоверных различий между результатами психодиагностикой в условиях стационара и дистанционным тестированием. *online-версии* диагностических опросников для превентивного выявления депрессивных расстройств и суицидов в период пандемии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-013-00018.

Библиографический список

1. *Белова А.Н.* Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор. 2002. 439 с.
2. *Бурков С.М., Косых Н.Э., Левкова Е.А., Савин С.З., Свиридов Н.М.* Об одном методе декомпозиции для защиты персональных данных в медицинских информационных системах // Врач и информационные технологии. 2018. №4. С. 59-66.
3. *Войцех В.Ф.* Клиническая суицидология. М.: Миклош. 2008. 280 с.
4. *Жуковский И.В.* Психологическая диагностика: вопросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R. М.: Издательские решения. 2015. 23 с.
5. *Логинов И.П., Савин С.З., Солодкая Е.В., Геворкян С.Г.* Об опыте информационного моделирования социально-психологических и клинических характеристик подростковых непсихотических депрессий) // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. №3. С.130-135.
6. *Положий Б.С.* Суицидальная ситуация среди детей и подростков в России. Российский психиатрический журнал. 2012. № 4. С. 52-56.
7. *Савин С.З., Косых Н.Э.* Телемедицинские технологии для организации работы психиатрических служб по профилактике нарушений депрессивного спектра во время пандемии КОВИД-19 // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2020. № 4. С.27-36.
8. *Самсонов А.С., Куташов В.А.* Использование классификационно-прогностического моделирования для прогнозирования риска развития депрессивных расстройств // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т.13. № 1. С. 168-174.
9. *Симуткин Г.Г.* Современные инструменты скрининга аффективных расстройств (обзор литературы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2012. № 3. С. 34-41.
10. *Hamilton M.* A Rating Scale for Depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1960. № 23. P.56.
11. *Pirkis J., John A., Shin S.* Spittal Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: Interrupted time series analysis of preliminary data from 21 countries // The Lancet Psychiatry. 2021. Published Online April 13.
12. *Zimmerman M., Martinez J.H., Young D., Chelminski I., Dalrymple K.* Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale // J Affect Disord. 2013. V. 2. №150. P.384-8.

МНОГОМЕРНЫЕ ВИРТУАЛЬНЫЕ ИНФОРМАЦИОННО - ИМИТАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ В МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Е.В. Солодкая[1], С.З. Савин[2], Н.Э. Косых[1]
[1]Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск
[2]Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск
E-mail: ya.soleil88@yandex.ru

Аннотация: Представлена концепция виртуального информационно-имитационного моделирования медико-психологических объектов, которая базируется на оригинальной многомерной числовой модели организма и представляет собой группировки информационных точек в замкнутом пространстве изучаемого объекта. Концепция виртуального информационно-имитационного моделирования применена для создания компьютерных учебных тренажеров в клинической психиатрии, компьютерной томографии при диагностике депрессий. Фрактальный принцип многомерной модели позволяет вносить в любую ее точку дополнительную информацию, отражающую те или иные патологические изменения ЦНС, данные электроэнцефалограмм, компьютерной томографии для моделирования разнообразного спектра патопсихологических состояний психики человека для объективизации диагностики расстройств депрессивного спектра.

Ключевые слова: виртуальное информационно-имитационное моделирование (ВИИМ), точечная многомерная информационно-имитационная модель (ТМИИМ), информационная точка (ИТ), центральная нервная система (ЦНС), компьютерный тренажер, психиатрия, депрессия.

По мере компьютеризации и информатизации медицинской диагностики все большее применение находят средства визуализации, имитационного и математического моделирования [1] для создания дружелюбной образовательной среды. Известны многочисленные исследования, посвященные моделированию функций организма [3,4], однако вопрос создания универсальной модели все еще далек от своего решения. Концепция метода виртуального информационно-имитационного моделирования базируется на оригинальной многомерной числовой модели организма, представляющей собой группировки точек в замкнутом пространстве биологического объекта [2]. Эти группировки соответствуют органам и основным системам жизнеобеспечения организма. Каждая точка, обозначаемая как информационная (ИТ), помимо своих координатных значений, несет конечный набор логической и числовой информации, в той или иной степени характеризующей конкретную анатомическую область, которую она представляет. Характеристиками могут быть масса, плотность, а также и объем ткани, который относится к конкретной информационной точке. Между ИТ существуют взаимные связи, моделирующие функциональные связи конкретного организма. Свойства каждой ИТ модели зависят от ее положения в пространстве и от влияния на нее соседних ИТ. Продуктом ВИИМ является многомерная модель,

построенная по принципу трехмерной решетки, каждая точка которой граничит с шестью соседними [2]. Основой многомерной информационной модели являются послойные двухмерные электронные изображения объекта моделирования в виде точечных рисунков фронтальных срезов. Эти изображения фронтальных срезов переводятся в электронную таблицу. Таблица становится основой электронной базы данных модели, к которой обращаются компьютерные программы решающие задачи по моделированию строения и имитации в компьютерном варианте функций организма или отдельных его частей. Результатом моделирования по вышеуказанным принципам становится точечная многомерная информационно-имитационная модель (ТМИИМ). Она представляет собой комплекс, состоящий из специализированной электронной базы данных и компьютерных программ, обращающихся к этой базе с целью моделирования и имитации. Все элементы ТМИИМ заключены в единую оболочку и имеют общий интерфейс. При этом послойные электронные изображения биологического объекта и производная от них электронная таблица рассматриваются в качестве исходного макета ТМИИМ. Такой макет обозначен нами как промодель. Построение промоделей фактически является проектированием ТМИИМ. Проектирование тесно связано с программированием на всех этапах создания ТМИИМ. Предполагается, что с помощью ВИИМ можно представлять не только статические состояния биологического объекта, но и такие динамические процессы, как нервный импульс, изменение гидродинамических характеристик жидкостных объемов, сокращение мышц и т.п. Подобные модели могут представлять определенный интерес в ряде разделов клинической медицины, в частности, кардиологии.

Цель исследования: рассмотреть принципы виртуального информационно-имитационного моделирования на примере создания модели мозга; показать возможности применения точечных многомерных информационно-имитационных моделей в создании медицинских тренажеров в нейрофизиологии, неврологии и психиатрии.

Материалы и методы. Вышеуказанные представления о строении и функции центральной нервной системы были реализованы нами в комплексе промоделей и в окончательной ТМИИМ мозга. Промодели в нашем исследовании были построены в формате таблиц Exel. Каждая отдельная ячейка таблицы, отражающая определенный сектор ЦНС, становится ИТ – точкой, являющейся составной частью ТМИИМ. Для отражения динамических процессов в ВИИМ был установлен аналог времени – такт, не как единица измерения времени, а фактически – определенная часть сценария ТВИИМ, в котором реализуются одно или несколько связанных друг с другом моделируемых событий.

Промодели представлены в виде двух уровней, отличающихся друг от друга объемом содержащейся информации. В промодели 1-го уровня ИТ расположены в двухмерном пространстве, соответствующему конкретному

срезу условного объекта. Каждая ИТ имеет уникальный порядковый номер и координаты в трехмерном пространстве, дополнительно она несет ограниченный набор информации (не более трех признаков). Такой тип промоделей обозначен нами как послойная точечная промодель (ПТП). Промодель 2-го уровня представляет собой ступень перехода изображения к информационной модели. Каждая ИТ промодели первого уровня становится строчкой в специальной таблице. На первом этапе выстраивались первичные промодели (ПТП-1 и ПТП-2). На втором этапе данные послойные точечные промодели объединялись в промодель 2 уровня – ТП, при этом ИТ промодели на данном этапе были разделены на блоки. На третьем этапе формировалась ТМИИМ мозга. Были созданы отдельные программы для каждого блока, интегрированные с ТП. С помощью специальных приложений визуализировались моделируемые комплексы ЭКГ.

Результаты. Промодели моделируемого объекта являются одним из ключевых звеньев процесса создания конечной ТМИИМ мозга. Поэтому существенное внимание в данной работе уделено именно созданию промоделей. Поэтому аналог ЭЭГ, созданный методом ВИИМ, является простой суммой значений моделируемых биопотенциалов мозга в каждой точке ТМИИМ [4,7]. В точечной модели ЦНС, построенной по иерархическому принципу, возможно внесение изменений в отдельные ее части. Такие изменения ведут к изменению работы всей модели. Это дает широкие возможности моделирования патологических состояний мозга.

Выводы. Виртуальное информационно-имитационное моделирование является новым подходом к моделированию ЦНС. Принципы точечной многомерной информационно-имитационной модели могут быть положены в основу создания компьютерных тренажеров высшей нервной деятельности для задач клинической неврологии, нейрохирургии и психиатрии при диагностике депрессивных состояний и биполярных расстройств.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00018.

Библиографические ссылки

1. *Кельтон В., Лоу А.* Имитационное моделирование. Классика CS. 3-е изд. СПб.: Питер; Киев: Издательская группа BHV-Питер, 2004. 887 с.
2. *Косых Н.Э., Чижов А.Я., Пинаев С.К., Савин С.З.* Информационно-имитационное моделирование биоэлектрического возбуждения сердца // Технологии живых систем. 2020. №1. С. 34-43.
3. *Мурин С., Столленверк Н.С.* Использование симуляторов в обучении: переломный момент // Виртуальные технологии в медицине. 2010. Т. 5. № 1. С.7-10.
4. Симуляционное обучение в медицине / Под редакцией профессора А.А. Свистунова. М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. 2013. 288 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПУТЕМ АНАЛИЗА СТРУКТУР КОНФОРМЕРОВ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

А.А. Захаров, И.Л. Пластун
Саратовский государственный технический университет им. Ю.А. Гагарина
E-mail: wolfserk@mail.ru

Аннотация: Методами квантовохимического молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности производится анализ конформеров янтарной кислоты. Янтарная кислота, широко используется в фармакологии - в кардиологии, неврологии, эндокринологии, токсикологии и наркологии. В ходе вычислений были рассчитаны структуры и ИК спектры различных вариантов янтарной кислоты. За счёт анализа разностей энергий конформеров были найдены оптимальные варианты структур янтарной кислоты, как для одной молекулы, так и для димера янтарной кислоты.

Ключевые слова: полиморфизм, янтарная кислота, молекулярное моделирование, ИК спектр

Благодаря достижениям в области контроля полиморфизма за последние несколько лет, полиморфизм теперь часто рассматривается скорее, как возможность, поскольку он позволяет иметь гораздо более широкий спектр функциональных возможностей, например, в твердом молекулярном материале, где соответствующий тип упаковки может быть выбран или даже создан.

Полиморфизм широко известен как способность вещества к существованию в различных кристаллических формах, при этом имея одинаковый химический состав [1].

К числу существенных проблем современной фармакологии относятся низкая растворимость и биодоступность лекарственных средств. Одним из путей решения этой проблемы является получение новых полиморфных форм лекарственных средств с улучшенными физико-химическими свойствами. Особенностями создаваемых полиморфных модификаций являются повышение скорости растворения, возможность снижения дозировки, снижение токсического или побочного действия [2].

В работе производится анализ конформеров янтарной кислоты путем исследования структур и ИК спектров, а также анализа энергий.

Исследуемым веществом является янтарная кислота $C_4H_6O_4$, широко используемая в фармацевтике кардиологии, неврологии, эндокринологии, токсикологии. Янтарная (Рис. 1), или бутандиовая кислота представляет собой дикарбоновую кислоту, состоящую из четырех атомов углерода и встречающуюся в растительных и животных тканях.

Было произведено сравнение числено рассчитанного и экспериментального спектра. В экспериментальной смеси использовались несколько видов конформеров, для наглядного сравнения экспериментального и рассчитанного спектра был составлен

комбинированный спектр из спектров четырех конформеров янтарной кислоты (Рис. 1(II)).

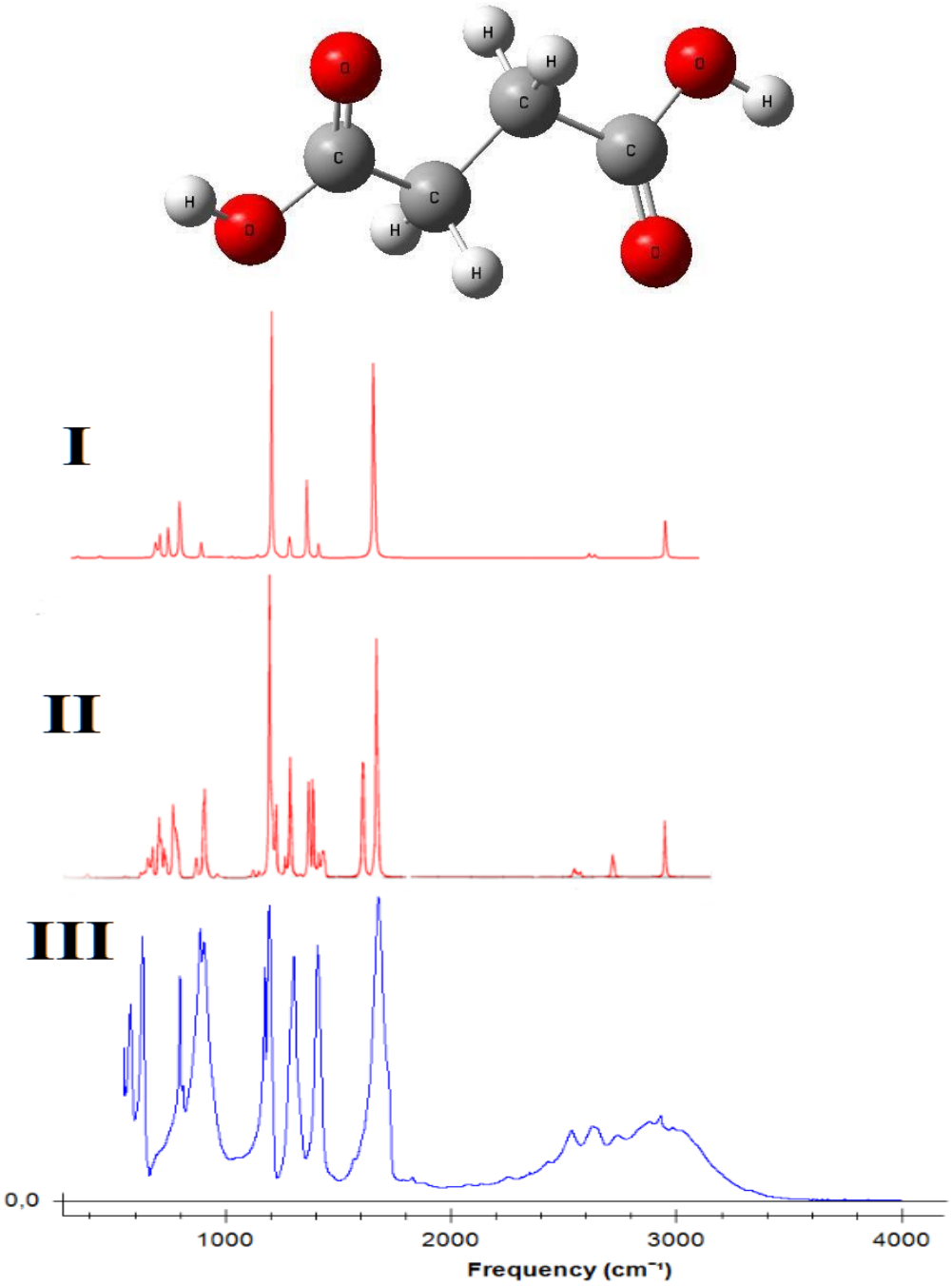


Рис. 1. Рассчитанная структура и ИК спектр (I – рассчитанный, II – комбинированный спектр, III – экспериментальный) янтарной кислоты $C_4H_6O_4$

Все процедуры молекулярного моделирования были проведены с использованием программного комплекса Gaussian 09, который широко применяется для решения задач молекулярного моделирования в различных сферах вычислительной физики и химии. Для расчетов использовался функционал B3LYP и базисный набор 6-31G.

Были рассчитаны различные вариантов конформеров молекулы янтарной кислоты. В каждом новом варианте производился поворот группы

-COOH на 6° в каждом новом варианте [3]. Схема показана на рисунке 2.

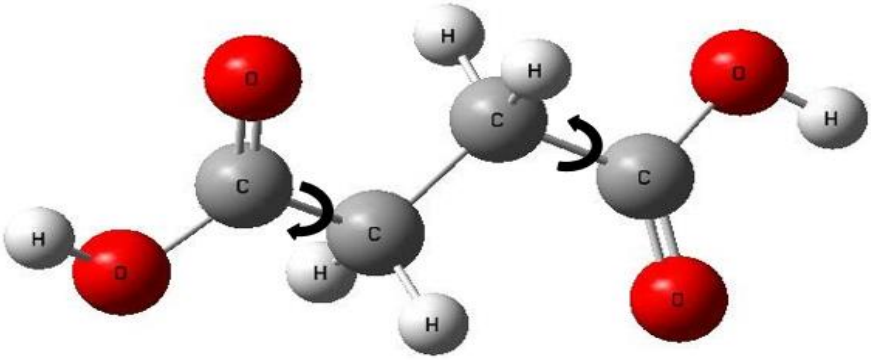


Рис. 2. Структура янтарной кислоты с направлениями поворотов

Всего было рассчитано 20 вариантов, из которых энергетический порог существования конформера реализуется для вариантов 1-3 (Таблица 1).

Таблица 1.

Величины энергий первых четырех вариантов конформеров янтарной кислоты, где 1 a.u. = 27.21162 eV = 1 Hartree = 219470,418 см$^{-1}$

№ Варианта	Энергия a.u.	Разность энергии см$^{-1}$
0.	**-456.962174417**	
1.	*-456.959116648*	*671*
2.	*-456.957441633*	*1039*
3.	*-456.953204710*	*1968*

Оценка вариантов структур производилась на основе разницы энергий конформеров (разность между первым и вариантами 0-3), наиболее оптимальными являются варианты с наименьшими показателями.

Далее были рассчитаны варианты конформеров димера (Рис. 3) янтарной кислоты. Схема поворота частей молекулы показана на рисунке 3, как и в случае одной молекулы поворот производился на величину в 6°. Характеристики наиболее оптимальных вариантов конформеров представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Величины энергий конформеров димера янтарной кислоты

№ Варианта	Энергия – a.u.	Разность энергии см$^{-1}$
0.	**-913.955003726**	
1.	-913.954788563	165
2.	-913.954167244	673

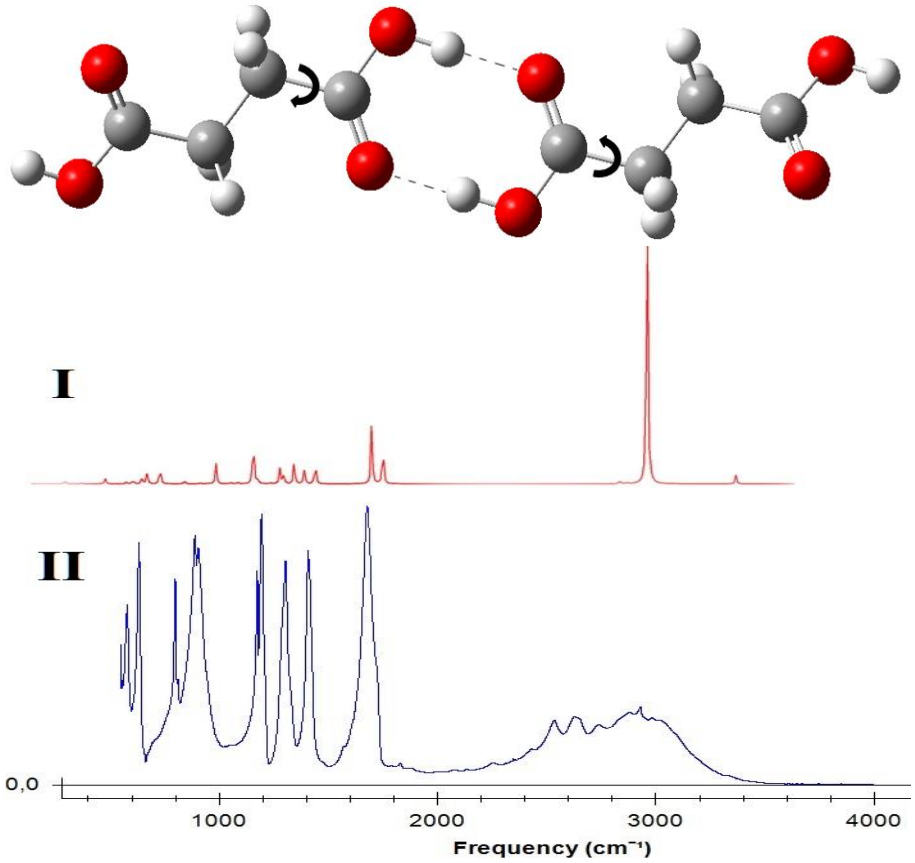


Рис. 3. Рассчитанная структура и ИК спектр (I – рассчитанный, II – экспериментальный) димера янтарной кислоты

В ходе исследования были рассмотрены различные варианты структур янтарной кислоты, в результате чего за счёт анализа разностей энергий были найдены варианты конформеров, как для одной молекулы, так и для димера янтарной кислоты. Полученные данные могут быть использованы в ходе создания полиморфных модификаций янтарной кислоты.

Библиографический список

1. *Gentili D., Gazzano M., Melucci M., Jones D., Cavallini M.* Polymorphism as an additional functionality of materialsfor technological applications at surfaces and interfaces // Chemical Society Reviews. 2019. V.48. №9. P. 2502-2517.

2. *Zhou Y., Wang J., Xiao Y., Wang T., Huang, X*. The effects of polymorphism on physicochemicalproperties and pharmacodynamics of solid drugs // Current Pharmaceutical Design. 2018. V.24. №21. P. 2375-2382.

3. *Бабков Л.М., Пучковская Г.А., Макаренко С.П., Гаврилко Т.А.* ИК спектроскопия молекулярных кристаллов с водородными связями. Киев: Наукова думка. 1989. 160 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦИАНИНА 7 С АМИНОКИСЛОТАМИ ИЗ СОСТАВА ИММУНОГЛОБУЛИНА И TNF НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕТОДАМИ ТЕОРИИ ФУНКЦИОНАЛА ПЛОТНОСТИ

А.А. Наумов, И.Л. Пластун
Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.
E-mail: offhid@mail.ru

Аннотация: Исследовано влияние красителя цианин 7 на возможности образования водородных связей между аминокислотами TNF и иммуноглобулина, составляющих основу лекарственного препарата этанерцепт (энбрел). Моделирование было основано на расчете молекулярных структур и ИК спектров по методам теории функционала плотности с последующим анализом параметров образовавшихся водородных связей. Исследование степени влияния красителя на комплексообразование TNF и иммуноглобулина необходимо для анализа флуоресценции этанерцепта при исследовании прохождения этого лекарственного препарата по сосудам и тканям организма in vivo.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, ИК спектр, теория функционала плотности, водородные связи, цианин 7, иммуноглобулин, TNF, этанерцепт, аминокислоты.

Фактор некроза опухоли (TNF) — это белок, который вырабатывается клетками крови при опухолях и воспалении. Его главной особенностью является способность вызывать повреждение опухолевых клеток и замедлять деление опухолевых клеток, кроме того, он обладает широким противовоспалительным спектром действий, обеспечивая иммунную защиту организма [1]. Фактор некроза опухоли относится к цитокинам. В организме он выполняет характерные для этой группы соединений функции: усиливает воспаление, активизирует иммунную защиту, оказывает цитотоксическое действие, участвует в процессах кроветворения, передает информацию между основными системами организма.

Терапия с использованием иммунодепрессанта этанерцепт (энбрел) широко применяется в клиническом лечении различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Основа этого препарата – молекулярный комплекс TNF β с иммуноглобулином. Было выявлено, что структура комплекса TNF β с TNF человека массой 55 кДа отражает состояние активированного рецептора TNF на поверхности клетки [1]. Основной молекулярный механизм действия этанерцепта сводится к супрамолекулярному взаимодействию аминокислот TNF β с иммуноглобулином с образованием достаточно устойчивого молекулярного комплекса, что приводит к нейтрализации действия TNF на организм и подавлению иммунного ответа. Важным моментом в исследовании терапии этанерцептом является изучение его транспорта по организму *in vivo*, что может помочь выявить наиболее активные зоны взаимодействия и оптимизировать условия доставки лекарства. Традиционно

фармакокинетику лекарственных препаратов *in vivo* исследуют на основе мечения белков сильно флуоресцирующими веществами с последующим изучением флуоресценции, причём одним из наиболее часто используемых флуофоров является краситель цианин 7. Однако, если мечение цианином 7 будет приводить к ослаблению взаимодействия TNF и иммуноглобулина, данный флуофор использовать крайне нежелательно, поскольку его наличие ослабит лечебный эффект.

Анализу влияния цианина 7 на степень взаимодействия TNF и иммуноглобулина посвящено представленное ниже исследование.

Набор взаимодействующих аминокислот был взят в соответствии со статьей [2], где подробно описывается структура молекулярного комплекса TNF и иммуноглобулина.

Методами молекулярного моделирования на основе теории функционала плотности (ТФП) [3] с функционалом B3LYP [3] и базисным набором 6-31G(d) были рассчитаны структуры и ИК спектры различных вариантов молекулярных комплексов цианина 7 с парами аминокислот. Степень межмолекулярного взаимодействия определялась параметрами водородных связей, образующихся между взаимодействующими веществами. Сила образовавшихся водородных связей оценивалась по длине водородного мостика и сдвигу частоты валентных колебаний O-H и N-H связей в ИК спектрах молекулярного комплекса относительно ИК спектров отдельных молекул.

Рассмотрим влияние цианина 7 на водородное связывание в двух парах аминокислот: лизин-лизин и лизин-пролин.

На рисунке 1 представлена рассчитанная структура и ИК спектр цианина 7. В данной структуре отсутствуют активные точки для образования водородных связей: как видно из рисунка 1, в спектре на частотах в области 3000 см$^{-1}$ проявляются только колебания связей –CH групп, не играющих существенной роли в водородном связывании.

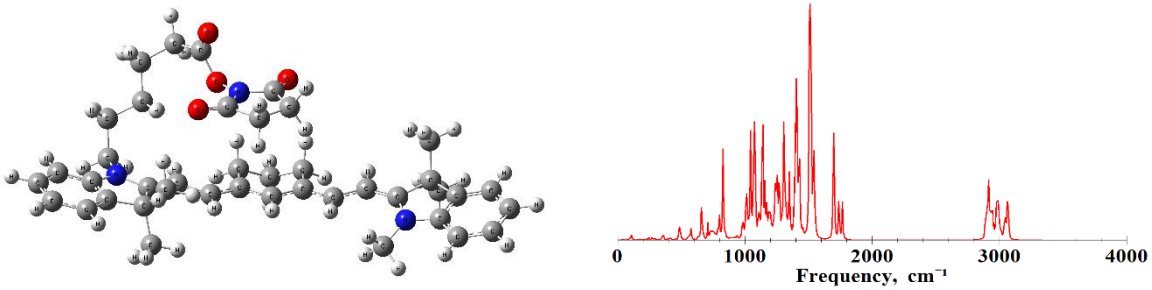


Рис. 1. Структур и ИК-спектр молекулы цианина 7

На рисунке 2 представлена рассчитанная структура и ИК спектр лизина. В спектре лизина валентные колебания связей с участием -NH и -OH групп проявляются на частотах 3303 см$^{-1}$ (рисунок 2 №1) 3326 см$^{-1}$ (рисунок 2 №2) 3518 см$^{-1}$ (рисунок 2 №3) что соответствует высокочастотной области спектра.

На рисунке 3 представлены рассчитанные структуры и ИК спектры молекулярных комплексов лизин-лизин (а) и лизин-пролин (б), вычисленные параметры водородных связей представлены в таблице 1. Валентные колебания связей -OH групп проявляются на частотах 3247 см$^{-1}$ (рисунок 3 №1), колебания связей -NH групп проявляются на частотах 3299 см$^{-1}$ (рисунок 3 №2) и в том, и в другом комплексе, причём водородная связь через -NH группу существенно слабее.

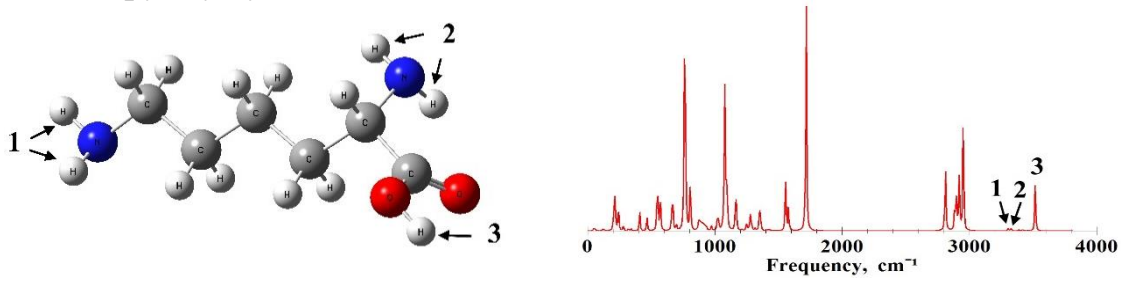
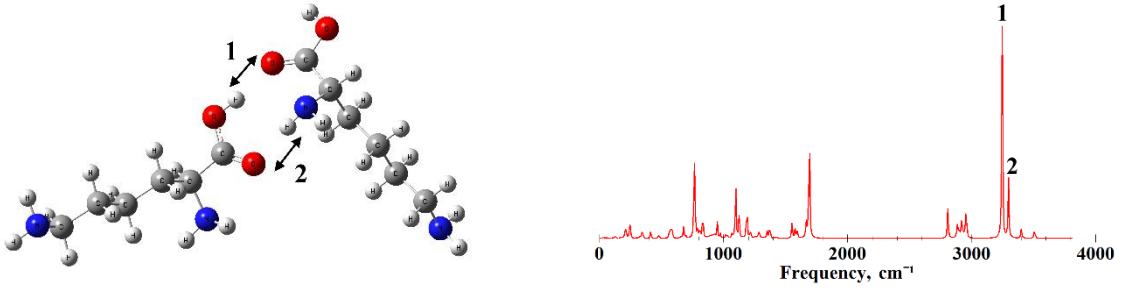
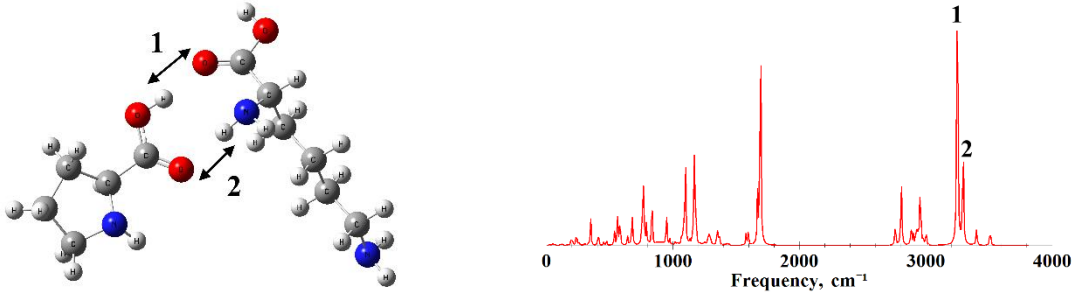


Рис. 2. Структура и ИК спектр молекулы лизина



а)



б)

Рис. 3. Структуры и ИК спектры молекулярных комплексов лизин-лизин (а) и лизин-пролин (б)

Таблица 1

Рассчитанные параметры молекулярных комплексов лизин-лизин и лизин-пролин

Тип комплекса/ номер связи	Тип связи	Длина H-связи R , Å	Длина водородного мостика R_b, Å	Частота ν, cm^{-1}	Частотный сдвиг Δν, cm^{-1}	Энергия связи -ΔH, kkal/mol	Интенсивность I_{IR}, km/mol
Лизин-Лизин/1	O-H···O	1.77	2.75	3247	271	4.55	1263
Лизин-Лизин/2	N-H···O	2.08	3.09	3299	27	1.08	324
Лизин-Пролин/1	O-H···O	1.78	2.75	3247	271	4.55	1081
Лизин-Пролин/2	N-H···O	2.06	3.08	3299	27	1.08	370

На рисунке 4 демонстрируются рассчитанные структуры и ИК спектры молекулярных комплексов цианин 7 – лизин – лизин и цианин 7 – лизин – пролин, составленные путём добавления цианина 7 к ранее рассмотренным парным комплексам аминокислот. Вычисленные параметры водородных связей представлены в таблице 2.

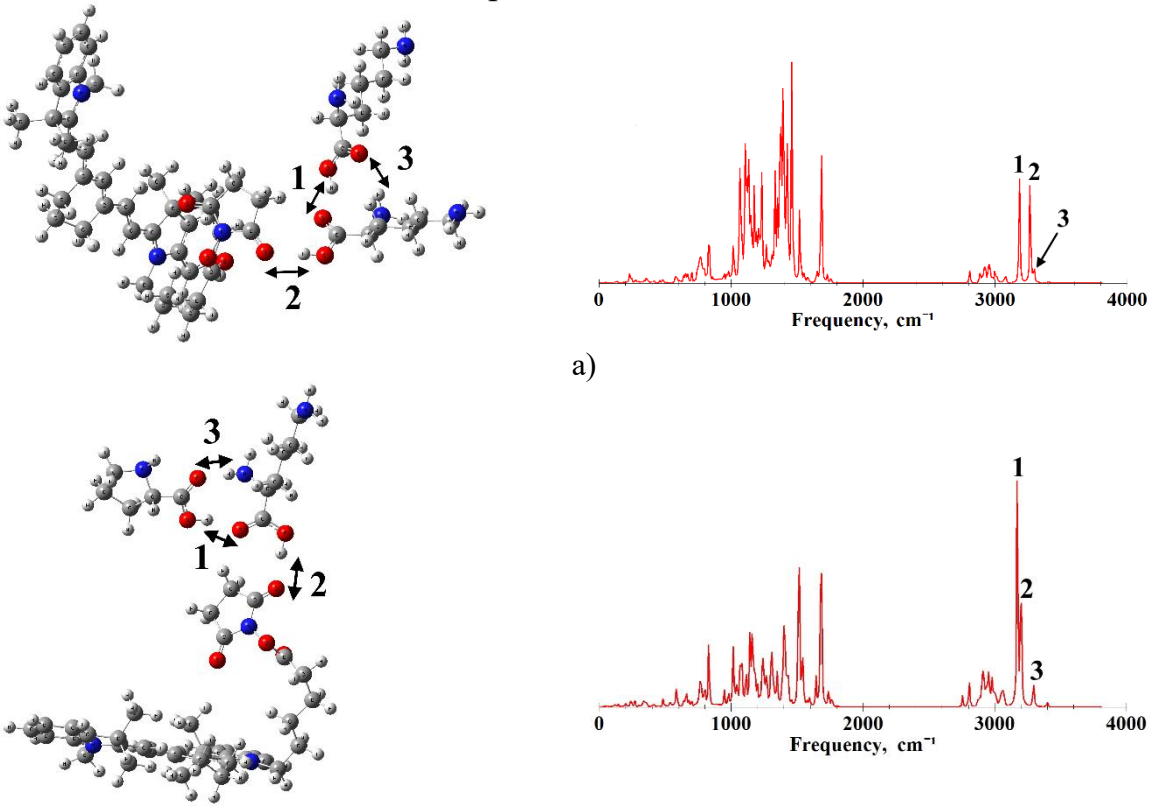


Рис. 4. Структуры и ИК спектры молекулярных комплексов цианин 7 – лизин - лизин (а) и цианин 7 – лизин - пролин (б)

Таблица 2

Рассчитанные параметры молекулярных комплексов цианин 7-лизин-лизин и цианин 7- лизин-пролин

Тип комплекса/ номер связи	Тип связи	Длина H-связи R , Å	Длина водородного мостика R_b, Å	Частота ν, cm^{-1}	Частотный сдвиг Δν, cm^{-1}	Энергия связи -ΔH, kkal/mol	Интенсивность I_{IR}, km/mol
Лизин-Лизин/1	O-H···O	1.81	2.80	3187	331	5.11	1209
Лизин-Лизин/2	O-H···O	1.76	2.69	3264	254	4.38	1421
Лизин-Лизин/3	N-H···O	2.11	3.10	3299	27	1.08	194
Лизин-Пролин/1	O-H···O	1.74	2.71	3170	348	5.26	1973
Лизин-Пролин/2	O-H···O	1.76	2.75	3204	314	4.96	1331
Лизин-Пролин/3	N-H···O	2.08	3.10	3299	27	1	224

В результате расчётов было обнаружено, что и в молекулярном комплексе цианин 7-лизин-лизин (рисунок 4 (а)), и в комплексе цианин 7-лизин-пролин (рисунок 4 (б)) образуется по две связи средней силы и одна

слабая связь (см. таблицу 2). Необходимо отметить, что и в том, и в другом случае наблюдается расщепление спектральной линии, сопровождающееся существенным увеличением энергии связи. Это говорит о том, что присоединение красителя цианин 7 не только не нарушает взаимодействие аминокислот в белковых структурах TNF и иммуноглобулина, но и даже усиливает его. Аналогичные результаты были получены и для других пар взаимодействующих аминокислот из состава TNF и иммуноглобулина.

Полученный результат свидетельствует о том, что мечение этанерцепта красителем цианин 7 не влияет на водородное связывание белковых структур из состава этанерцепта, и, следовательно, не ухудшает фармакологические свойства этого препарата. Следовательно, цианин 7 может быть использован в ходе дальнейшего изучения фармакокинетики этанерцепта.

Библиографический список

1. *Aggarwal, B.* Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. // Nat Rev Immunol. 2003. Vol. 3. P. 745–756.

2. *Banner D.W., D'Arcy A., Janes W., Gentz R., Schoenfeld H.-J., Broger C., Loetscher H., Lesslauer W.* Crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNFβ complex: Implications for TNF receptor activation // Cell. Vol. 73. Iss. 3. P. 431-445.

3. *Попл Дж. А.* Квантово-химические модели // Успехи физических наук. 2002. Т. 172. No 3. С. 349–356.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР НА ПРИМЕРЕ ЦИТОКИНА TNF

П.А. Жулидин, П.Д. Филин, И.Л. Пластун
Саратовский государственный технический университет им. Ю.А. Гагарина
E-mail: zhulidin@mail.ru

Аннотация: Методами молекулярной динамики исследуется поведение белковой структуры цитокина фактора некроза опухоли (TNF) человека с использованием программного пакета GROMACS. Таргетная терапия на основе TNF β (препарат этанерцепт (энбрел)) широко применяется в клиническом лечении различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Структура комплекса TNF β и TNF 55 кДа определяет ориентацию лиганда по отношению к клеточной мембране и обеспечивает модель активации мембранного рецептора TNF. Проанализировано образование водородных связей и радиус гирации рецептора TNF в воде.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли, этанерцепт, радиус гирации, водородные связи.

Фактор некроза опухоли (ФНО) или *tumor necrosis factor* (TNF) представляет собой внеклеточный белок, относящийся к цитокинам, регулирующим межклеточные и межсистемные взаимодействия и обеспечивающим согласованность действия нервной, иммунной и эндокринной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Данный белок назван так в силу способности оказывать цитотоксическое действие на некоторые опухолевые клетку, вызывая их геморрагический некроз в условиях in vivo, но не повреждая здоровые клетки. Существует несколько полиморфных модификаций TNF, основные из которых - TNF α и TNF β.

Известно, что таргетная терапия с использованием иммунодепрессанта этанерцепт (энбрел) широко применяется в клиническом лечении различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Основа этого препарата – молекулярный комплекс TNF β с иммуноглобулином. Было выявлено, что структура комплекса TNF β с TNF человека массой 55 кДа отражает состояние активированного рецептора TNF на поверхности клетки [1]. Однако основной молекулярный механизм действия этанерцепта остается неясным, что приводит к необходимости изучения молекулярной динамики белковых структур, входящих в состав молекулярного комплекса этанерцепта, и установления механизмов их взаимодействия.

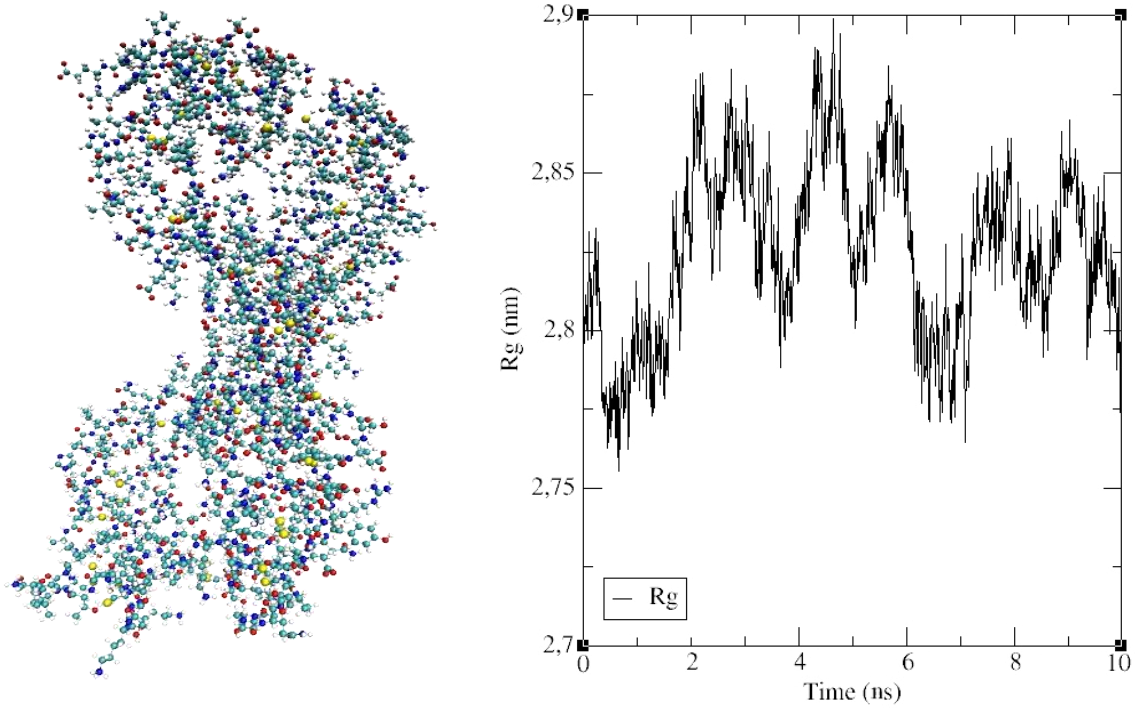
Молекулярное моделирование проводилось при помощи программного комплекса GROMACS с использованием силовых полей OPLS-AA/L [2] и трехточечного сольвата TIP3P. Аминокислотная последовательность рецептора фактора некроза опухоли 6EXT (рисунок 1, а) взята из международной базы данных белков RCSB PDB [3]. Динамика

молекулы TNF была изучена на основе анализа среднего радиуса инерции и графика возникновения водородных связей белкового комплекса.

Необходимо отметить, что в ходе анализа молекулярной динамики крупных белковых структур очень важно корректно задать исходную структуру молекулы. В ходе подготовки объекта моделирования были обнаружены разрывы в структуре некоторых пептидов молекулы TNF, а именно – то, что 4 атома некорректно занесены в соответствующий файл PDB. Поэтому с помощью программы Swiss - PdbViewer были добавлены недостающие атомы и исключены ионы, не взаимодействующие с молекулой.

В отличие от квантовохимических методов теории функционала плотности, метод молекулярной динамики заключается в решении классических уравнений движения Ньютона. С одной стороны, это дает возможности моделировать системы с большим количеством атомов, порядка 100 тысяч. С другой стороны, расчеты идут только на уровне межмолекулярного взаимодействия и движения молекулы, в отличие от квантовой химии, где можно оценить все виды межмолекулярных и внутримолекулярных связей.

При моделировании система исследуется некоторое время, причем поддерживаются нужные значения давления и температуры, и координаты атомов периодически записываются в выходной файл. Зависимость координат от времени представляет собой траекторию системы.



(а) (б)

Рис. 1. Рассчитанная молекулярная структура TNF (а) и радиус инерции TNF (б) за период времени 10 нс.

Характеристикой, определяющей поведение белковой структуры, является радиус инерции, характеризующий меру компактности,

посредством определения удалённости масс атомов от общего центра масс. В результате исследования траектории движения молекулы было замечено, что в растворе, средний радиус инерции периодически изменялся.

Возможно, это указывает на то, что возникает электростатическое взаимодействие, что является признаком синхронизации молекулы с внутренними системами организма. Вдобавок, замечена обратная зависимость количества возникновения водородных связей от радиуса гирации.

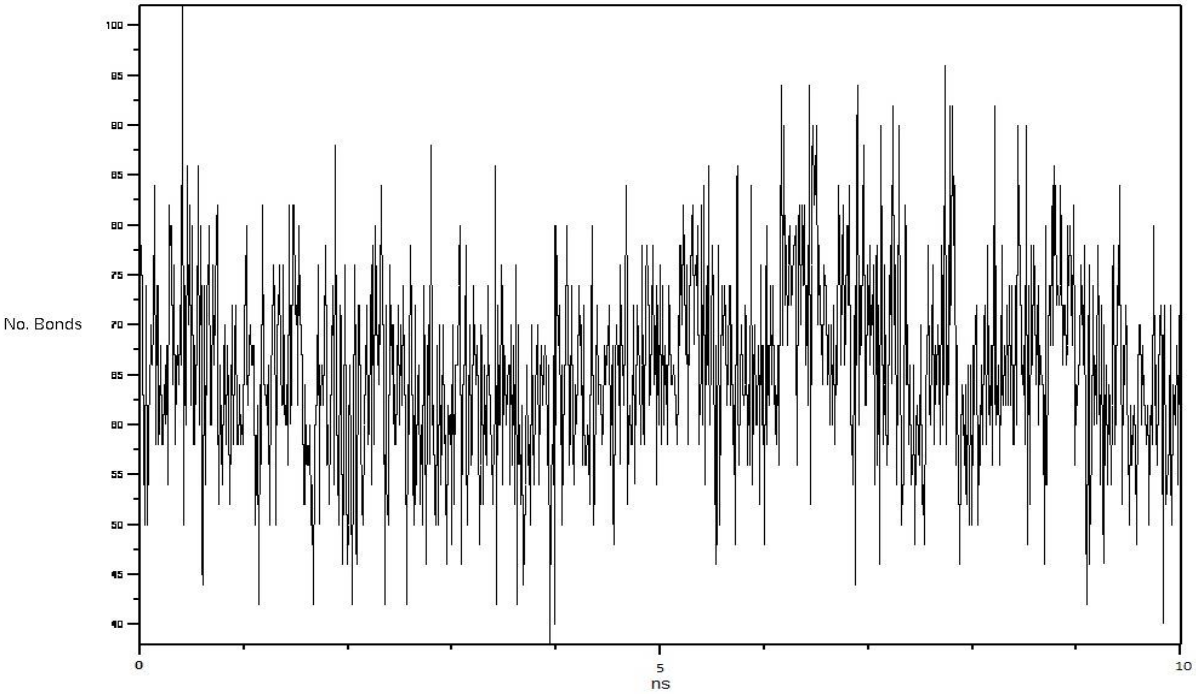


Рис. 2. Зависимость числа водородных связей TNF от времени.

Таким образом, можно сделать вывод о наличии периодических «пульсаций» молекулы TNF, происходящих в соответствии с образующимися и распадающимися водородными связями (рисунок 2), что говорит об интенсивном супрамолекулярном взаимодействии в этой белковой структуре. Данный факт необходимо учитывать при анализе комплексообразования с иммуноглобулином и исследовании межмолекулярного взаимодействия этанерцепта с клетками организма.

Библиографический список

1. *Banner, D.W., D'Arcy, A., Janes, W., Gentz, R., Schoenfeld, H.J., Broger, C., Loetscher, H., Lesslauer, W.* Crystal structure of the soluble human 55 kd TNF receptor-human TNF beta complex: implications for TNF receptor activation// Cell. 1993 Vol. 73. P. 431-445

2. *K. Lind Jorgensen WL, Tirado-Rives J.* The OPLS Force Field for Proteins. Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. J. // Am. Chem. Soc. 1998. Vol. 110. №6. P. 1657–1666.

3. RCSB Protein Data Bank. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.rcsb.org

6. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ

МОНИТОРИНГ ГЕМОДИНАМИКИ СПОРТСМЕНА В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ И ЭРГОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПОРТИВНОГО СНАРЯЖЕНИЯ ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

С.В. Шилько[1], Ю.Г. Кузьминский, И.А. Мельников[2]
[1]Институт механики металлополимерных систем
им. В.А. Белого НАН Беларуси, г. Гомель
[2]ИТ- компания «iQube», г. Гомель
E-mail: Shilko_mpri@mail.ru

Аннотация. На основе совместного использования модели гемодинамики и метода электрокардиографии разработан мобильный программно-аппаратный комплекс, который в совокупности с биомеханическими критериями, характеризующими энергозатраты спортсмена, рекомендуется для гибкой оптимизации тренировок и фитнес-процедур, а также эргономической оценки спортивного снаряжения, в частности, спортивно-беговых лыж.

Ключевые слова. Оптимизация тренировок и спортивного снаряжения, гемодинамика, электрокардиография, мобильные диагностические комплексы.

Введение. Как известно, результативность в спорте во многом определяется эффективностью тренировок и эргономичностью снаряжения. В этой связи актуален мониторинг параметров, характеризующих энергоэффективность двигательной активности спортсмена, а именно, показатели потребления кислорода, динамики кислородного долга, долевого распределения аэробных и анаэробных источников энергообеспечения.

Это возможно при использовании аппаратных средств диагностики гемодинамики спортсмена и соответствующих компьютерных программ для анализа получаемых данных. Так, в работе авторов [1] в качестве входного параметра используется артериальное давление, определяемое методом тонометрии. Но классическая тонометрия в сочетании с нагрузочными тестами не определяет вклады аэробных и анаэробных источников энергообеспечения, профиль пульсовой волны и вариабельность сердечного ритма. Эти ограничения преодолеваются применением метода окклюзионной осциллометрии и соответствующих программно-аппаратных средств.

К сожалению, указанные виды диагностики пока не допускают мобильного исполнения, что ограничивают их применение в условиях спортивных тренировок и полевых испытаний спортивного снаряжения. Хотя электрокардиография (ЭКГ) не позволяет непосредственно измерять искомые показатели (например, артериальное давление), но достаточно просто реализуется в мобильном исполнении, а математическая обработка ЭКГ на смартфонах открывает следующие возможности:

- регистрировать параметры вариабельности сердечного ритма и изменения функционального состояния организма в масштабе кардиоинтервала;
- сопоставлять ЭКГ с ее характерными видами в норме и при патологии;
- оценивать энергозатраты в контрольных точках ЭКГ (начало нагрузочного цикла, «яма» частоты сердечных сокращений (ЧСС) на начальной стадии, пик ЧСС после завершения нагрузочного цикла, момент восстановления ЧСС).

Экспериментальная часть. Разрабатываемый метод мониторинга ориентирован на применение смартфонов, оснащенных элементарными аппаратными средствами снятия ЭКГ I-го отведения. При апробации разработанной методики использовали серийный тонометр «Омрон» и диагностический комплекс «CardioX» на основе мобильного кардиографа и контактного смартфона ИТ-компании «iQube» [2]. Нагрузочный тест проводился по методике Мартинети (20 приседаний за 30 с [3]. Контингент обследуемых (студенты заочного отделения Белорусского государственного университета транспорта) состоял из 6-ти групп (мужчины и женщины 3-х возрастов). Дополнительно привлекалась информация из базы данных «CardioQuark», полученная при мониторинге гемодинамики в положении покоя [4].

Методика моделирования. Математическая обработка получаемых электрокардиограмм предусматривает вычисление ЧСС, диастолического и систолического давления и др. параметров путем идентификации модели гемодинамики с использованием базовой компьютерной программы «БИОСПАС» [5].

Программное обеспечение «E_SPAS RT», разработанное на основе названной модели, предназначено для ввода и хранения ЭКГ, вычисления характерных точек «осредненной» ЭКГ (рисунок), определения 3-х исходных параметров – ЧСС (F_{cc}), времени прихода отраженной волны кровообращения (*srt)*, относительной доли диастолического периода кардиоинтервала (*KIT*).

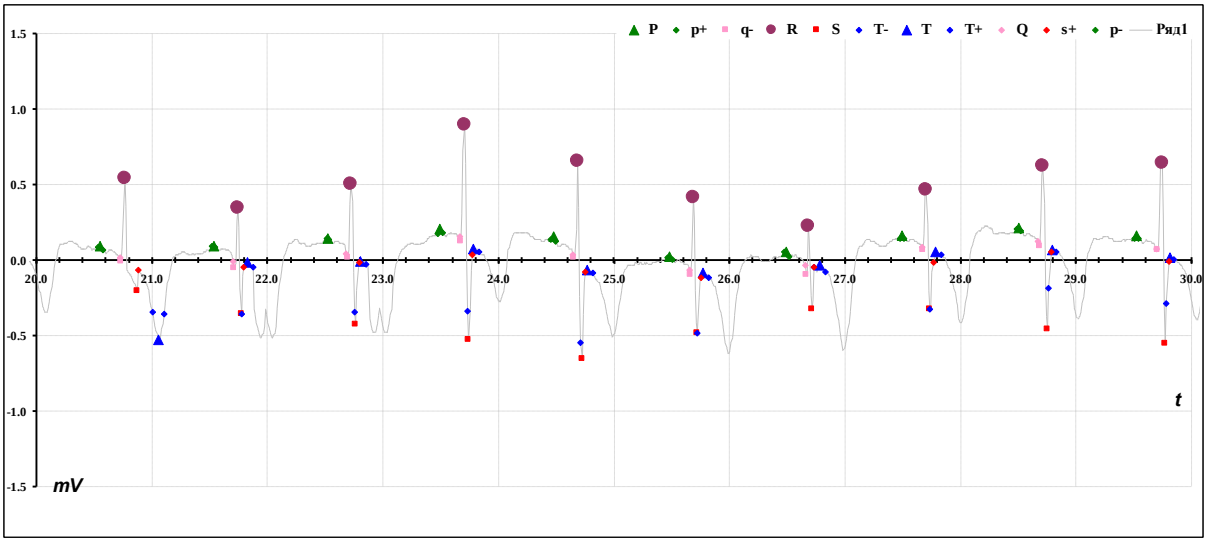


Рис. 1. Характерные точки электрокардиограммы.

Для первичного анализа выполняется сопоставление «осредненного» ЭКГ – профиля с текущим, «нормальным» и «патологическим» профилями, включающее следующие этапы:

- выделение характерных точек ЭКГ (рисунок), осреднение временных и амплитудных параметров на контролируемом интервале;
- нормализация ЭКГ исходя из амплитуды и длительности осредненных ЭКГ;
- поиск в базе данных «патологического» профиля ЭКГ, наиболее близкого к нормализованной по интегралу отклонений с учетом амплитудных и временных параметров ЭКГ, и построение графика отклонений параметров анализируемой ЭКГ от ЭКГ в норме.

На втором этапе вычисляются ключевые параметры гемодинамики по методике [6,7].

Проведение мониторинга и обсуждение результатов. Электрокардиография выполнялась в покое (30 с) и последующем нагрузочном тестировании по методике Мартинети (3-4 минуты), включающем стадии покоя (40 с), приседания (30 с) и восстановления для ликвидации накопившегося кислородного долга и возврата ЧСС к состоянию покоя. Анализ данных в состоянии покоя базируется на построении одной осредненной ЭКГ, а при нагрузочном тестировании предполагает расчет всех названных параметров гемодинамики для каждой отдельной ЭКГ. Однако в связи со значительным искажающим влиянием нагрузок в работе применялся метод осреднения данных ближайших кардиоинтервалов. Распределение вкладов аэробных и анаэробных источников энергообеспечения в текущий момент времени определялось по методике [8]. Доля аэробного энергообеспечения k_{str} (в положении покоя k_{str} = 100%) рассчитывалась в зависимости от текущей нагрузки, ЧСС, минутного объема кровообращения и артеровенозного градиента содержания связанного гемоглобином кислорода AV_{O2}. Особого внимания

требует алгоритм моделирования накопления кислородного долга в нагрузочной стадии и его ликвидации на этапе восстановления.

Нужно заметить, что тесты выполнялись с разной скоростью и, таким образом, интенсивность нагрузки была переменной. Так как кислородный долг не связан с мощностью выполняемой работы, он к концу теста не ликвидировался и требовался более длительный период для возвращения в исходное (до нагрузочного теста) состояние; имелись существенные различия максимального ЧСС верхнего предела систолического давления; различались пределы изменения кислотности крови *pH* и связанных с ним параметров (общей вязкости крови, уровня кислородообеспечения). Нижняя граница параметра близка к критическому значению, однако отрицательное воздействие повышенной *pH* ограничено по времени; длительность периода восстановления ЧСС и снижение уровня кислородного долга к концу теста значительно различаются.

Заключение. Как отмечено во введении, гемодинамический мониторинг спортивной деятельности затрудняется необходимостью применения достаточно сложных дорогостоящих стационарных приборов. Для мониторинга тренировок и полевых испытаний спортивного снаряжения целесообразно использовать разработанный мобильный программно-аппаратный комплекс мониторинга гемодинамики спортсмена.

Взаимодополняющее применение хорошо апробированной в медицине электрокардиографии, биомеханического моделирования гемодинамики и статистических зависимостей функциональных параметров сердечно-сосудистой системы, программно реализованных в смартфоне, позволяет достаточно полно и в реальном масштабе времени изучить биомеханическую энергоэффективность спортсмена.

Эта информация востребована для выявления профессиональной пригодности, квалификации, силовых и скоростных возможностей спортсменов, а также для оценки эргономичности спортивного снаряжения. Так, время прохождения лыжной дистанции определяется не только физическими возможностями лыжника. Помимо внешних условий (состояние снежного покрова, рельеф местности, ветровая нагрузка и т.д.), значительное влияние на показатели энергозатрат оказывают физико-механические характеристики лыжи (масса, изгибная жесткость, смазка и т.д.). Исходя из этого, предлагается проводить мониторинг показателей спортсмена – испытателя при прохождении им типовой лыжной трассы [9] на различных спортивно-беговых лыжах.

Библиографический список

1. *Кузьминский Ю.Г., Шилько С.В.* Метод диагностики сердечно-сосудистой системы на основе одномерной модели гемодинамики // Информатика. 2014. № 4. С. 25–34.

2. *Меллер Я.* В Гомеле делают портативный кардиограф за $100 для пенсионеров, спортсменов, любителей фитнеса и работодателей [Электр. ресурс]. URL.: https://dev.by/news/kardiograf, (дата обращения 29.01.2019).

3. *Шилько С.В., Кузьминский Ю.Г.* Биомеханический анализ артериальной гемодинамики в реальном масштабе времени при нагрузочном тестировании // Методы комп. диагностики в биологии и медицине: Сб. статей Всеросс. школы-семинара, посв. 110-летию Саратовского госуд. ун-та им. Н.Г. Чернышевского / под ред. проф. Ан.В. Скрипаля. Саратов: Изд-во Саратовский источник. 2019. С. 102–106.

4. *Царев О.А. и др.* Обоснование неинвазивного способа мониторинга вязкости крови и гематокрита // Саратовский научно-медиц. журнал. 2010. Т. 6. № 1. С. 194–198.

5. *Шилько С.В., Кузьминский Ю.Г., Борисенко М.В.* Математическая модель и программная реализация мониторинга сердечно-сосудистой системы // Пробл. физики, математики и техники. 2011. № 3. С. 104–112.

6. *Gesche H., Grosskurth D., Kuchler G.* Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method // Europ. J. of Appl. Physiology. 2012. Vol. 112. No. 1. P. 309–315.

7. *Шульгин В.И. и др.* Измерение артериального давления на основе совместной обработки набора физиологических показателей // Клин. информатика и телемедицина. 2012. Т. 8, № 9. С. 38–44.

8. *Карпман В.Л.* Динамика кровообращения у спортсменов // М.: Физкультура и спорт. 1982.

9. *Шилько С.В., Кузьминский Ю.Г., Бондаренко К.К.* Эргономическая оценка спортивных лыж на основе анализа гемодинамики спортсмена по данным тонометрии и электрокардиографии в условиях нагрузочного теста // Пробл. физики, матем. и техники. 2020. № 3. С. 172–178.

СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ПОЛИДИСПЕРСНЫХ ЗОЛОТЫХ НАНОСТЕРЖНЕЙ

В.А.Данилин, А.А. Скапцов
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: vitaliydanilin@gmail.com

Аннотация: В работе рассматривается вопрос о влиянии полидисперсности золотых наностержней на спектры поглощения этой системы. Спектры поглощения были рассчитаны исходя из электростатической модели. Полидисперсность задавалась по форм-фактору наностержней моделью нормального распределения. Показано, что увеличение степени полидисперсности смещает максимум поглощения системы в ИК область с уширением полосы поглощения.

Ключевые слова: электростатическая модель, нормальное распределение, золото, наностержни, резонанс, смещение.

Спектры поглощения золотых наностержней – очень важная информация. При их анализе можно получить информацию о размере наностержней, их форм факторе. В полидисперсных системах обработка спектров поглощения более сложный процесс из-за разности наностержней. Цель данной работы получить теоретические спектры поглощения золотых наностержней с разным форм фактором и разной степенью полидисперсности, провести их анализ и сделать выводы о влиянии степени полидисперсности на них.

Основываясь на электростатической модели и нормальном распределении [1] была произведена подгонка теоретических спектров поглощения наностержней золота с разным форм-фактором и разной степенью полидисперсности. Максимальная ошибка подгонки составила 0,97%. При этом были получены данные о длине волны максимума поглощения и полуширине полосы Лоренца.

На рис. 1 видно сильное смещение длины волны максимума полосы поглощения. Наибольшее из них приходится на форм-фактор равный 1.1 (с 525.5 нм до 569.61 нм). Затем происходит резкое уменьшение смещения на участке с форм-фактором от 1.1 до 2.4. В дальнейшем скорость спада смещения уменьшается.

На рис. 2 видно, что вместе с увеличением степени полидисперсности полуширина полосы Лоренца начинает увеличиваться. Особо сильно это проявляется при форм-факторе больше 4. Если степень полидисперсности больше 0.3, то увеличение полуширины полосы Лоренца заметно у всех форм-факторов. При меньшем значении степени полидисперсности возможно уменьшение полуширины полосы Лоренца при форм-факторе от 1 до 3.5 (степень полидисперсности равна 0.05), от 2 до 3,2 (степень полидисперсности 0.15).

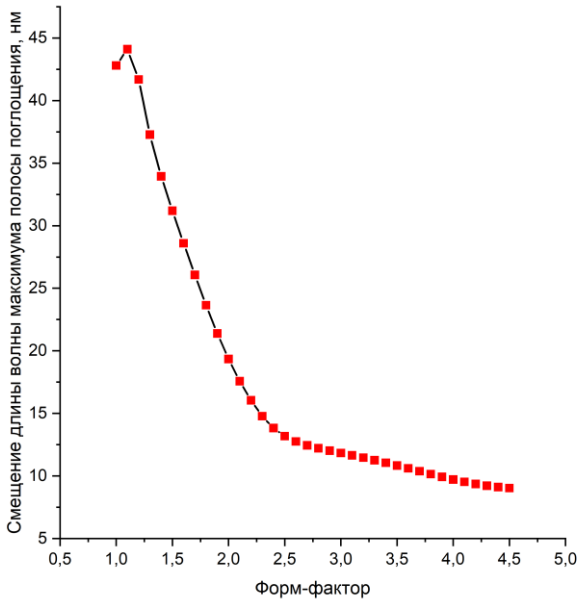


Рис. 1. График смещения максимума полосы поглощения в зависимости от форм-фактора (сравнение спектра со степенью полидисперсности 0.5 и степенью полидисперсности 0.05).

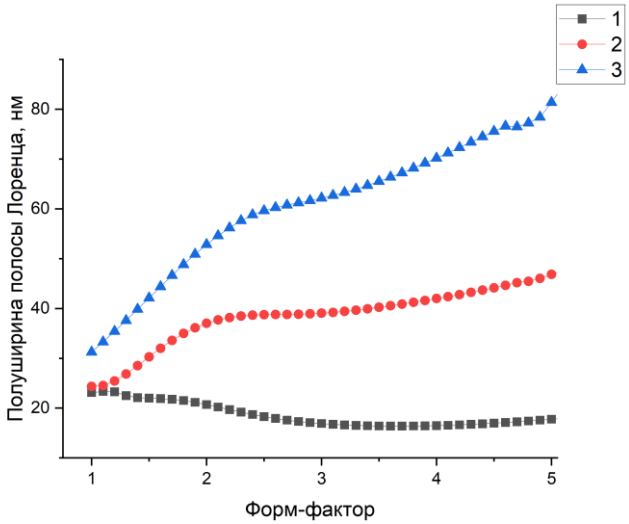


Рис. 2. График изменения полуширины полосы Лоренца в зависимости от форм-фактора: (1) – степень полидисперсности 0.05 (2) – степень полидисперсности 0.3 (3) - степень полидисперсности 0.5.

Учитывая изложенные данные можно сделать выводы:

1) Длина волны максимума полосы поглощения смещается в ИК-область вместе с увеличением степени полидисперсности.

2) Смещение длины волны максимума полосы поглощения из-за роста степени полидисперсности уменьшается с ростом форм-фактора.

3) Полуширина полосы Лоренца увеличивается вместе с увеличением степени полидисперсности.

Библиографический список

1. *Gudova Y.D., Skaptsov A.A.* Color of polydispersion mixtures of gold nanorods // Proc. SPIE. V.11457. 2020. N.1145713.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ДАННЫХ ПАТТЕРНОВ ЛОКОМОТОРНОГО ПРОФИЛЯ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ПОХОДКИ

Т.И. Долганова[1], А.Ю.Аксенов [1,2], Т.А.Клишковская[2]
Л.В.Смолькова[1], А.О. Трофимов.[1]
[1]НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова, г. Курган
[2]Государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), г. Санкт-Петербург
E-mail: rjik532007@rambler.ru

Аннотация: Разработан принцип формирования отчета результатов обследования, позволяющий проанализировать по графикам угловые и линейные кинематические характеристики изучаемых движений в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях, и совместить с данными ЭМГ в процессе цикла шага. Сформирована форма отчета обследования пациентов на основе адаптированного ПО. Адаптирован клинический отчет с графиками кинематики, кинетики в различных плоскостях.

Ключевые слова: видиоанализ походки, компьютерный анализ походки

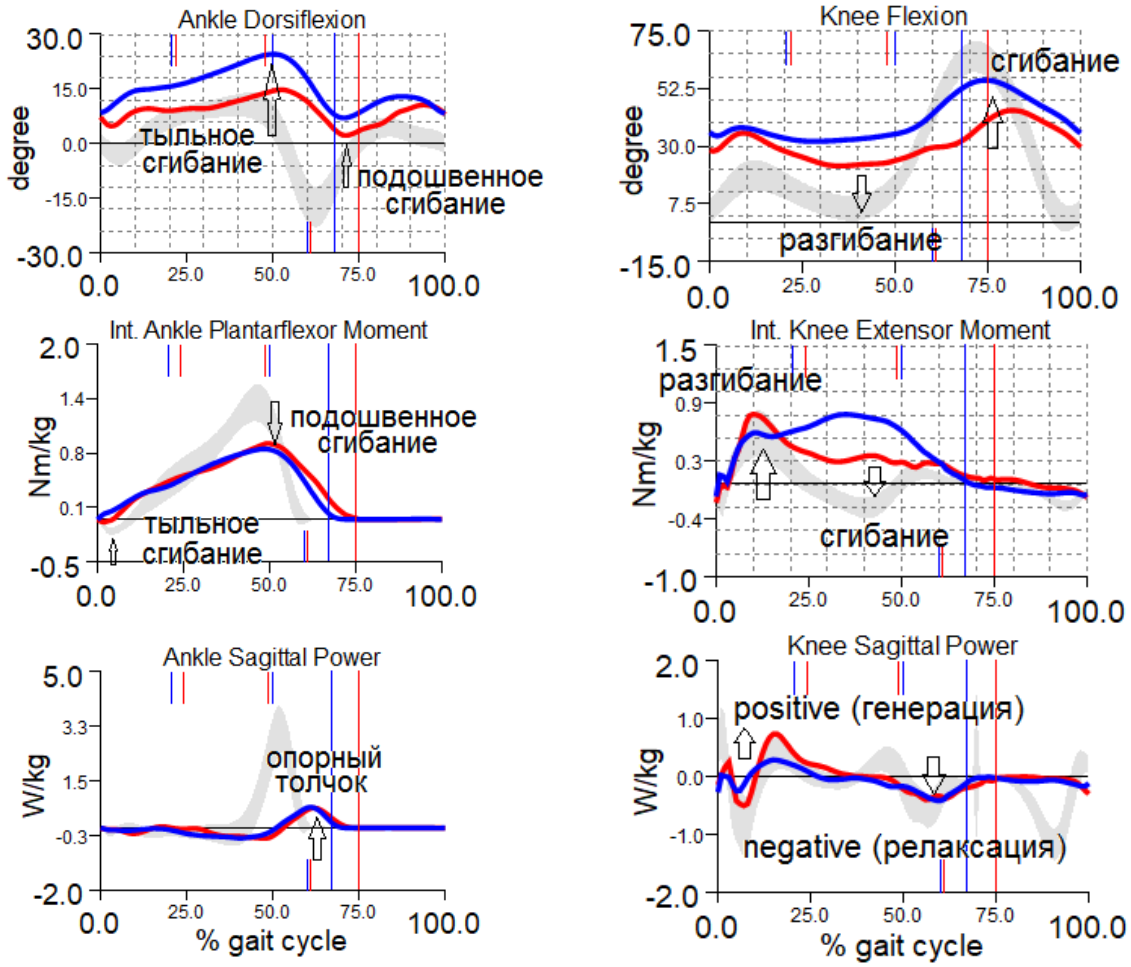
Алгоритм для обследования пациентов со сложными нарушениями походки включает три этапа: идентифицировать отклонения в походке; сопоставить их с клиническими нарушениями и выбрать оптимальный вариант лечения. Объективным «золотым стандартом» в диагностике функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата является компьютерное инструментальное исследование биомеханики функции ходьбы - клинический анализ походки (Clinical Gait Analysis – CGA), который позволяет количественно детализировать выявляемые нарушения, что необходимо в планировании многоуровневой хирургии при ортопедической патологии.

Методика исследования. Клинический осмотр и оценка локомоторного профиля методом видеоанализа походки (CGA) проведены у 40 детей (80 конечности) с двусторонними спастическими формами ДЦП в амбулаторных условиях. Средний возраст на момент анализа походки составлял 11,7 (6–18) лет. 15 детей без ортопедической патологии (30 конечности) того же возраст. Компьютерный анализ параметров ходьбы проводился в Лаборатории анализа походки Центра Илизарова (*Ilizarov Gait Analysis Laboratory*). Обследуемые ходили без дополнительных средств опоры, босиком на 7-метровой дорожке с привычной для них скоростью.

Кинематические данные регистрировались оптическими камерами Qualisys 7+ (8 камер компании Qualisys) с технологией видеозахвата пассивных маркеров; синхронизированными с шестью динамометрическими платформами KISTLER (Швейцария), которые показывают силу реакции опоры и распределение центра масс во время

переката стопы, используются в учете нагрузок на суставы, расчёте мощности генерации моментов сил реакции опоры и затраты энергии. Также имеется 30 беспроводных датчиков EMG Noraxon. Динамометрическая платформа и ЭМГ друг друга дополняют и дают наиболее полную информацию о работе скелетно-мышечной системы.

При установке маркеров использовалась модель IOR, которая оптимальна при минимальной конфигурации системы и подходит для анализа ходьбы, при которой скорость обследуемых небольшая [1]. Испытуемые ходили в калиброванном контуре для записи как минимум 5 испытаний ходьбы с опорой только одной конечностью на динамометрической платформе. Никаких дополнительных инструкций относительно установки стопы не давалось.



А Б

Рис.1 Примеры паттернов кинематики и кинетики локомоторного профиля: А – голеностопного сустава; Б – коленного сустава

В работе анализируются паттерны локомоторного профиля, принятые Дельфийской конвенцией (рис.1) [2]: кинематика голеностопного сустава в горизонтальной и в сагиттальной плоскостях; кинематика коленного сустава в сагиттальной, во фронтальной и в горизонтальной плоскостях; кинематика тазобедренного сустав в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях; кинематика таза в сагиттальной, в горизонтальной и фронтальной плоскостях [3]. Анализ кинематики и кинетики проводился в программах QTM (*Qualisys*) и Visual3D (*C-Motion*) с автоматизированным расчетом значений.

Результаты исследований. Сформирована форма отчета [4] обследования пациентов ДЦП на основе адаптированного ПО**.** Встроенное программное обеспечение для формирования формы отчета по результатам обследования в виде графиков движений суставов, ЭМГ активности мышц, цифровых данных в таблицах для пациентов ДЦП. Написан скрипт по экспорту данных из Visual3D для дальнейшей разработки автоматизированного отчета. Написан код в C# первичного варианта автоматического анализа, с автоматическим расчетом значений кинематики, кинетики, пространственно-временных характеристик средних значений, максимумов и минимумов, СКО, количество шагов, используемых в расчетах. Адаптирован клинический отчет с графиками кинематики, кинетики в различных плоскостях, расширен дополнительной опцией расчета клиренса стопы (таблица 1).

В оценке локомоторного профиля больных с ДЦП основная задача определить тип и форму (компенсированная или декомпенсированная) патологического паттерна, который определяет тактику оперативного вмешательства.

Движения реального объекта анимируются и формируется отчет, позволяющий проанализировать наглядно представленные угловые и линейные кинематические характеристики изучаемых движений, а так же совместить качественную информацию с данными количественной обработки в виде графиков как по амплитудам движений в суставах в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях, так и с усредненными данными ЭМГ в процессе цикла шага. Программные средства современных систем видеоанализа обеспечивают предоставление первичных кинематических данных в соответствии со стандартами Международного общества биомехаников (International society of Biomechanics) (рис.2).

О работе мышц мы также судим по данным электромиографии. Данные значения имеют опцию маштабирования, поэтому можно оценивать только в % отклонении. Анализ ЭМГ-профиля основывался на характеристике зон активности (рис.3).

Одна из проблем клинической биомеханики – это оценка смещения общего центра давления в сагиттальной плоскости. В стандартном медицинском модуле нет такой опции. Она требует дополнительной

математической обработки с написанием соответствующей программы. Расчет данного параметра позволяет оценить динамический дисбаланс походки с использованием динамического запаса стабильности (DSM - расстояние между экстраполированным центром масс и основанием опоры). Оценка движения сегментов позвоночника требует также дополнительного математического моделирования и составления специальной программы. Данные исследования представлены в литературе, но не входят в стандартный медицинский модуль.

Таблица 1.

Пример выходной формы экстремальные значения угловых перемещений основных точек гониограммы коленного сустава

	К0	К1	К2	К3	К4
Справа Угол (°)	50.2 ± 1.9	41.9 ± 2.9	35.7 ± 0.8	65.6 ± 2.9	49.6 ± 1.2
Цикл шага,%	0 ± 0	3 ± 0	24 ± 5	95 ± 0	100 ± 0
N*m/kg	-0.11 ± 0.08	-0.02 ± 0.08	0.11 ± 0.01	0.01 ± 0.09	-0.10 ± 0.05
Слева Угол (°)	39.4 ± 7.1	32.3 ± 2.6	29.7 ± 2.4	59.6 ± 3.6	39.6 ± 8.3
Цикл шага,%	0 ± 1	8 ± 7	30 ± 11	89 ± 7	100 ± 0
N*m/kg	-0.10 ± 0.53	0.0 ± 0.40	0.08 ± 0.13	0.12 ± 0.07	-0.06 ± 0.02
N*m/kg в момент опорного толчка				R = 0.55	L = 0.31

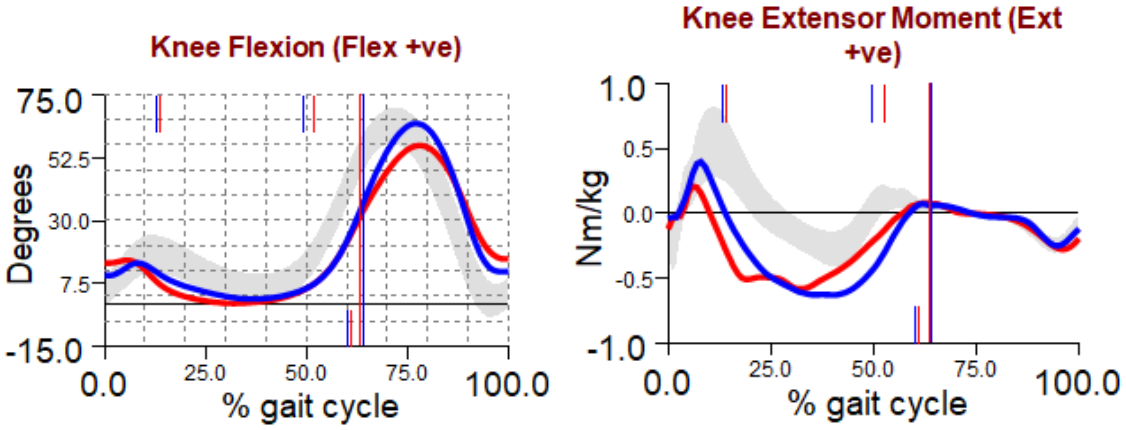


Рис. 2. *Пример описания*. Слева, справа - *гиперэкстензия колена*. Справа, слева – в начале опорного периода нормальная позиция коленных суставов справа 10,9^{0,} слева – 12,6^{0}; сохранено амортизационное подгибание коленного сустава. Амплитуда разгибания: справа 13,4^{0} , слева -15,6^{0} Амплитуда сгибания в суставе: справа – 64,5^{0}, слева – 658,0^{0} - соответствует значениям нормы. Поздний пик сгибания в переносную фазу справа: 77%, слева 78% цикла шага. Нормальная позиция коленного сустава в неопорную фазу цикла шага - справа 10,9^{0}, слева 16,1^{0}

Справа, слева снижена сила разгибателей голени - Слабость m. quadriceps femoris.

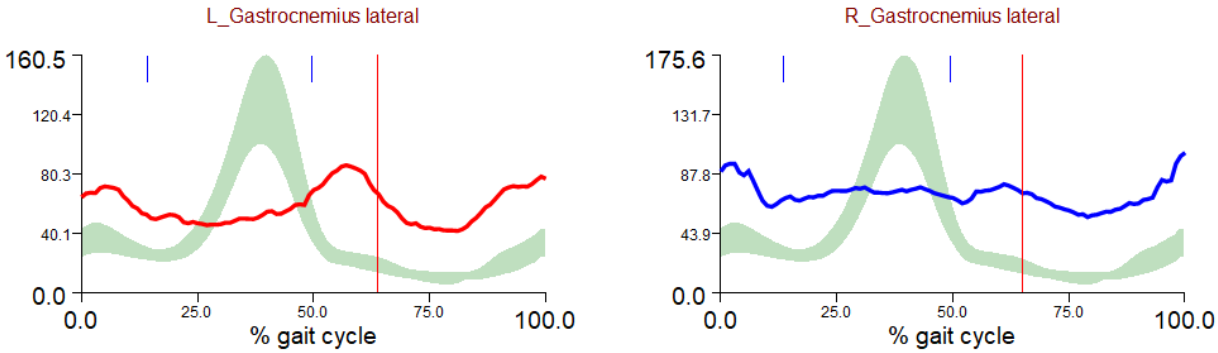


Рис.3 *Пример*. Выходная форма заключения скриптов
для анализа ЭМГ m. Gastrocnemius.
Справа, слева – сохраняется чередование активности и относительного покоя с редукция максимальных значений основного максимума регулярной активности мышцы справа на 40%, слева на 25% с смещением активности мышц в зону относительного покоя слева до конца опорного периода, справа – на весь цикл шага, включая период переноса стопы.

Окончательный диагноз с учетом данных CGA и междисциплинарный подход необходимы для объективизации и количественной оценки всех компонентов нарушений походки как основы принятия оптимального плана лечения пациентов с ДЦП.

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок ФГБУ «НМИЦ ТО» им. акад. Г.А.Илизарова» Минздрава России» по теме «Использование компьютерного анализа движений в обосновании алгоритма ортопедического хирургического лечения пациентов с ДЦП».

Библиографический список

1. *Аксенов А.Ю., Хит Г., Клишковская Т.А., Долганова Т.И.* Методология видеоанализа в диагностике нарушений локомоторной функции у детей с церебральным параличом при использовании ограниченного числа светоотражающих камер (обзор литературы). Гений ортопедии. 2019. Т.25. №1. С.102-110

2. *Chambers H.* The Delphi consensus technique: oracle of gait analysis. Dev Med Child Neurol. 2016. 58. P. 228.

3. *Чибиров Г.М., Долганова Т.И., Долганов Д.В., Попков Д.А.* Анализ причин патологических паттернов кинематического локомоторного профиля по данным компьютерного анализа походки у детей со спастическими формами ДЦП. Гений ортопедии. 2019. Т. 25. № 4. С. 493-500.

4. Свидетельство 2020665238 Программа формирования отчета биомеханики ходьбы человека / *Аксенов А.Ю., Клишковская Т.А.* (RU) Правообладатель- ФГБУ "НМИЦ ТО им. акад. Г.А.Илизарова" МЗ РФ (RU) № 2020665238 заявлено 24.11.2020; дата регистрации: 24.11.2020

МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПЕРЕХОДА ОТ ЕДИНИЦ ЭКСПОЗИЦИОННОЙ ДОЗЫ К ЕДИНИЦАМ АМБИЕНТНОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОЙ ДОЗЫ

М.Г. Петрушанский, М.А. Мишуков
Оренбургский государственный университет
E-mail: pmg74@inbox.ru

Аннотация: Приведены результаты моделирования функции перехода от единиц экспозиционной дозы к единицам амбиентной эквивалентной дозы. Функция перехода используется при расчете коэффициента ослабления тормозного рентгеновского излучения для требуемой величины анодного напряжения на рентгеновской трубке и заданных параметров свинцового фильтра.

Ключевые слова: радиационная защита, рентгеновское излучение, экспозиционная доза, амбиентная эквивалентная доза.

Правильно выбранные средства радиационной защиты позволяют обеспечить радиационную безопасность при использовании источников рентгеновского излучения. В работе [1] было получено выражение для расчета коэффициента ослабления заданным свинцовым фильтром тормозного рентгеновского излучения, генерируемого при известной величине анодного напряжения на рентгеновской трубке.

Для применения указанного выражения необходимо задать функцию $F10(E)$, выражающую зависимость от энергии E рентгеновских квантов коэффициента перехода $f_{(10)}$ от единиц экспозиционной дозы (Р) к единицам амбиентной эквивалентной дозы (Зв). Табулированные значения коэффициента перехода $f_{(10)}$ приведены в ГОСТ 8.087-2000 [2] и представлены в таблице 1.

Таблица 1

Коэффициент перехода от единиц экспозиционной дозы к единицам амбиентной эквивалентной дозы

Энергия квантов E, кэВ	Коэффициент перехода $f_{(10)}$, Зв/Р
10	0,88
15	0,25
20	0,53
25	0,75
30	0,96
40	1,29
50	1,46
60	1,52
70	1,53
80	1,51
90	1,47
100	1,44
125	1,37
150	1,31

Непрерывную на интервале энергий E от 10 до 150 кэВ функцию $F10(E)$ можно задать несколькими способами.

Первый вариант моделирования функции $F10(E)$ – это ее аппроксимация в неявном виде, например, встроенными средствами системы MathCAD (рисунок 1).

$$E := \begin{pmatrix} 10 \\ 15 \\ 20 \\ 25 \\ 30 \\ 40 \\ 50 \\ 60 \\ 70 \\ 80 \\ 90 \\ 100 \\ 125 \\ 150 \end{pmatrix} \qquad f_{(10)} := \begin{pmatrix} 0.088 \\ 0.25 \\ 0.53 \\ 0.75 \\ 0.96 \\ 1.29 \\ 1.46 \\ 1.52 \\ 1.53 \\ 1.51 \\ 1.47 \\ 1.44 \\ 1.37 \\ 1.31 \end{pmatrix} \qquad F10(E) := \mathrm{interp}\left[\mathrm{cspline}\left[E, f_{(10)}\right], E, f_{(10)}, E\right]$$

Рис. 1. Аппроксимация функции $F10(E)$ в неявном виде

На рисунке 2 представлены графики зависимостей от энергии значений коэффициента $f_{(10)}$ и заданной в неявном виде функции $F10(E)$.

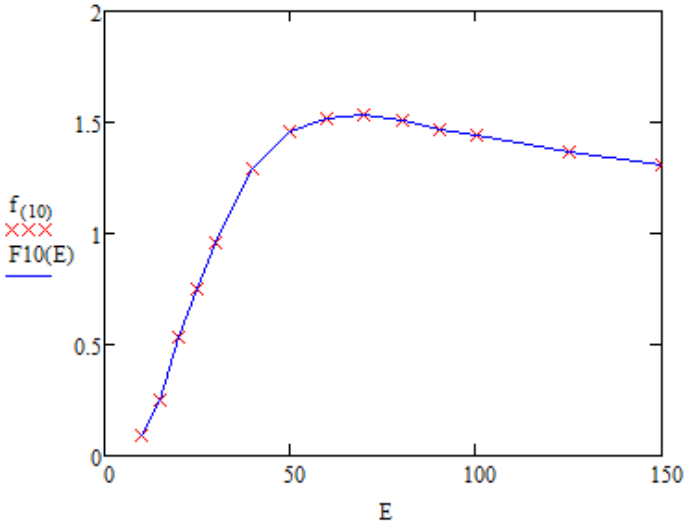


Рис. 2. Зависимости значений коэффициента $f_{(10)}$ и заданной в неявном виде функции $F10(E)$ от энергии E, кэВ

Из рисунка 2 видно, что значения функции $F10(E)$ совпадают с табулированными величинами коэффициента $f_{(10)}$ для соответствующих

значений энергии. Однако в ряде случаев использование функции в неявном виде может оказаться неудобным.

Второй вариант моделирования функции $F10(E)$ – это ее аппроксимация в явном виде, например, с помощью полинома 7 степени, использование которого для решения данной задачи, как показал вычислительный эксперимент, дает наилучший результат (рисунок 3).

$$F7(E) := \begin{pmatrix} 1 \\ E \\ E^2 \\ E^3 \\ E^4 \\ E^5 \\ E^6 \\ E^7 \end{pmatrix} \quad k := \mathrm{linfit}\left[E, f_{(10)}, F7\right] \quad k = \begin{pmatrix} -5.274 \times 10^{-3} \\ -0.031 \\ 5.173 \times 10^{-3} \\ -1.553 \times 10^{-4} \\ 2.204 \times 10^{-6} \\ -1.683 \times 10^{-8} \\ 6.694 \times 10^{-11} \\ -1.09 \times 10^{-13} \end{pmatrix}$$

$$F10(E) := k_0 + k_1 \cdot E + k_2 \cdot E^2 + k_3 \cdot E^3 + k_4 \cdot E^4 + k_5 \cdot E^5 + k_6 \cdot E^6 + k_7 \cdot E^7$$

Рис. 3. Аппроксимация функции $F10(E)$ в явном виде

На рисунке 4 приведены зависимости от энергии значений коэффициента $f_{(10)}$ и заданной в явном виде функции $F10(E)$.

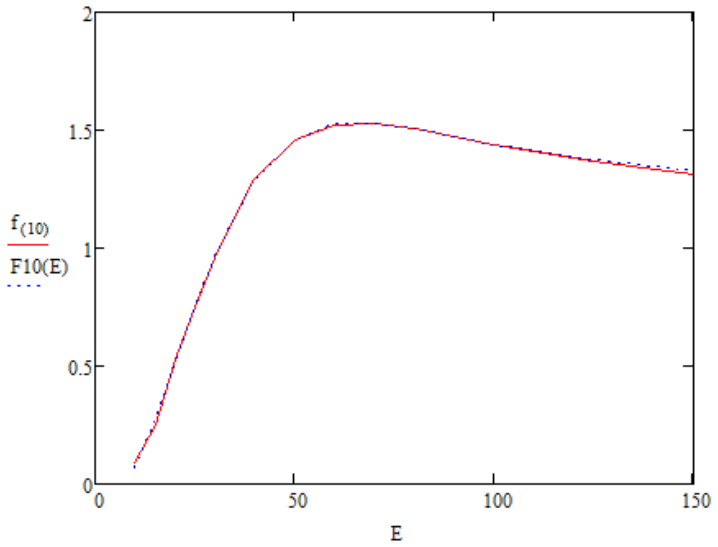


Рис. 4. Зависимости значений коэффициента $f_{(10)}$ и заданной в явном виде функции $F10(E)$ от энергии E, кэВ

Проведенная оценка точности приближения рассчитанных с помощью полученной функции $F10(E)$ величин к соответствующим

табулированным значениям коэффициента $f_{(10)}$ показала, что погрешность аппроксимации не превышает 0,3 %. Использование найденной функции $F10(E)$ при расчетах по полученному в работе [1] выражению дает возможность проектировать средства радиационной защиты для заданных условий использования источников рентгеновского излучения.

Библиографический список

1. *Петрушанский М.Г., Баязитов Д.С.* Математическое обеспечение способа расчета радиационной защиты. // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2017: материалы Всерос. школы-семинара. / под ред. проф. Д. А. Усанова. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2017. – С. 88 – 90.

2. ГОСТ 8.087–2000. Установки дозиметрические рентгеновского и гамма-излучений эталонные. Методика поверки по мощности экспозиционной дозы и мощности кермы в воздухе.

АВТОМАТИЧЕСКОЕ ДЕТЕКТИРОВАНИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ У КРЫС — ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

А. С. Ершова[1], А. А. Грищенко[1,2], Л. В. Виноградова[2,3], И. В. Сысоев[1,2]
[1]Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
[2]Саратовский филиал
Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН
[3]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва
E-mail: anshova2002@gmail.com

Аннотация: Изучение абсансной эпилепсии традиционно проводится на животных-моделях, генетических (линии WAG/Rij и GAERS) и фармакологических моделях, поскольку они позволяют производить хирургические вмешательства и записывать сигналы глубоких структур мозга. В данной работе была исследована частотно-временная динамика и проведен количественный анализ разрядов у крыс линии PTZ — распространённых фармакологических моделей. Для этого был разработан и реализован алгоритм автоматического определения пик-волновых разрядов на основе частотно-временной структуры, из временных рядов локальных потенциалов были удалены тренды и сетевые наводки, а затем сделана автоматическая разметка приступов.

Ключевые слова: ЭЭГ, абсансная эпилепсия, спектральный анализ, фармакологические модели, PTZ

В настоящее время эпилепсия является одним из самых распространенных расстройств нервной системы, оказывающим значительное влияние на качество жизни человека. К одной из форм эпилептической активности относится абсансная эпилепсия, характеризующаяся кратковременными, неконвульсивными приступами и наличием характерных билатерально-синхронных разрядов типа «пик-волна» в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) с частотой около 3Гц у людей и 5-11 Гц у животных моделей различных линий [1].

Один из часто используемых поведенческих способов изучения возбудимости мозга является применение на крысах пентилентетразола (PTZ, вещество способное вызывать поведенческие судороги). Вещество в малых дозах способно вызывать четкие поведенческие реакции [2]. Для измерения интенсивности приступов эпилепсии для моделей PTZ используется шкала Расина, первоначально разработанная для моделей эпилепсии с центром в миндалине (amygdala-kindling model). Но обоснование использование данной шкалы всё ещё остаётся под вопросом, по причине того, что альтернативная шкала с шестью категориями, а не одиннадцатью, более пригодна для оценки интенсивности приступов PTZ-индуцированных судорог во время приступов эпилепсии [3].

Цель данной работы — автоматическое обнаружение приступов по длинным записям сигналов локальных потенциалов мозга. Данные

представляли собою 5-канальные часовые записи 5 животных, у которых через 2-4 недели после введения препарата развились спонтанные эпилептические разряды. Записи производились с частотою 1кГц с помощью 16-битного АЦП.

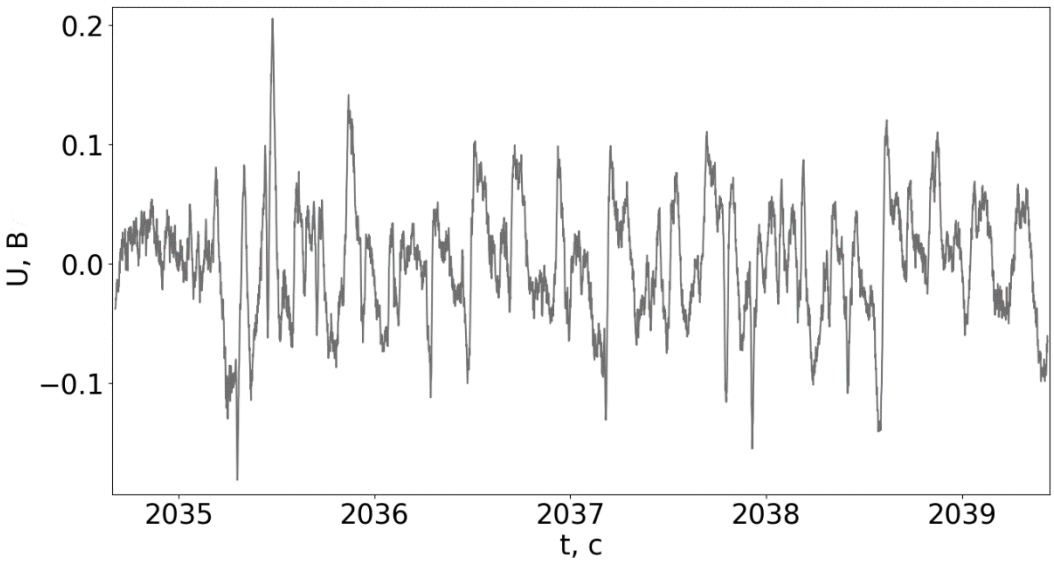


Рис. 1. Временной ряд локальных потенциалов мозга отдельного пик-волнового разряда из канала лобной коры правого полушария крысы №4.

Для её решения был разработан следующий алгоритм:

1. Используя скользящее окно длиною 2 с, рассчитывается скользящее среднее, которое вычитается из сигнала — получается детрендированный ряд.
2. Ряд переводится в спектральное представление и все компоненты на частотах 50 ± 2Гц удаляются — устраняется сетевая наводка. Затем осуществляется обратное Фурье-преобразование.
3. В полученных рядах выделяются моменты особо быстрого изменения сигнала (скачки), которые должны соответствовать первой части комплекса пик-волна. Далее вокруг этих пиков симметрично формируются области длиною в 2,5 с.
4. Если несколько выделенных временных отрезков перекрываются, они объединяются.
5. С помощью визуального анализа выделенных фрагментов удаляются артефакты.

В результате анализа 2 каналов коры для всех животных удалось выделить эпилептические приступы длительностью от 1 с, в том числе более 3 с у двух животных, что соответствует международно принятому определению пик-волновых разрядов [4]. Средняя основная частота разрядов составляет 7 Гц. Пример разряда, детектированного алгоритмом в сигнале моторной (лобной) коры правого полушария показан на рис. 1.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-72-10030.

Библиографический список

1. *Вольнова А.Б., Ленков Д.Н.* Абсансная эпилепсия: механизмы гиперсинхронизации нейронных ансамблей // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12. № 1. С. 7-19.
2. *Klioueva I. A., van Luijtelaar E. L. J. M., Chepurnova N. E., Chepurnov S. A.* PTZ-induced seizures in rats: effects of age and strain // Physiology & Behavior. 2001. V. 72. №3. P. 421-426.
3. *Lüttjohann A., Fabene P. F., van Luijtelaar G*. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats // Physiology & Behavior. 2009. V. 98. №5. P. 579–586.
4. *Ситникова Е. Ю., Короновский А. А., Храмов А. Е.* Анализ электрической активности головного мозга при абсанс-эпилепсии: прикладные аспекты нелинейной динамики // Известия Вузов. ПНД. 2011. Т. 19. №6. С.173-182.

Научное издание

**МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2021**

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора Ан.В.Скрипаля

Подписано в печать 09.11.21.
Формат 60×84 1/16.
Усл.печ.л.___. Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство “Саратовский источник”.
410012, Саратов, Кутякова 138б.
Типография “Саратовский источник”.
410012, Саратов, Кутякова 138б.
.