

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

М Е Т О Д Ы КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2022

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора *Ан.В. Скрипаля*

Саратов

2022

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

Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2022: Сборник статей Всероссийской школы-семинара / под ред. проф. Ан.В. Скрипаля. – Саратов: Издательство «Саратовский источник», 2022. – 154 с.: ил.
ISBN 978-5-6049060-4-0

Приведены результаты научных исследований по проблемам медицинской диагностики, компьютерной обработке 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 978-5-6049060-4-0

© Коллектив авторов, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ПОПЫТКА СИНТЕЗА МЕДИЦИНЫ, МАТЕМАТИКИ И ПРИБОРОСТРОЕНИЯ – ЭЛЕКТРОННЫЙ ДИАГНОСТ СЕРДЕЧНЫХ ПОРОКОВ	8
<i>В. М. Аникин, Д. Б. Гнеденко, М. А. Куликов</i>	
1. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ	18
ИНТЕГРАЛЬНОЕ И КОРРЕЛЯЦИОННОЕ КАРТИРОВАНИЕ ИНФРАКРАСНЫХ ТЕРМОГРАММ	18
<i>Д.И. Майсков, А.В. Фомин, И.С. Залетов, А.В. Антонов, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный</i>	
КОГЕРЕНТНО-ОПТИЧЕСКИЕ И ПОЛЯРИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА СЕКВЕНИРОВАННЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ НУКЛЕОТИДОВ	21
<i>Д.А. Зимняков, М.В. Алонова, Ан.В. Скрипаль</i>	
ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ МЕТОДОМ РАЗРЕШЕННОЙ ВО ВРЕМЕНИ СПЕКТРОМЕТРИИ	24
<i>С.А. Мещерякова, Д.Д. Дрозд, О.А. Горячева, И.Ю. Горячева</i>	
ЭКОСИСТЕМА ПЕРСОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПОМОЩНИКОВ ДЛЯ БИОТЕЛЕМЕТРИИ И ТЕЛЕМОНИТОРИНГА	27
<i>А.А. Гаранин, Д.В. Дупляков, П.А. Кишнякин, С.С. Чаплыгин</i>	
УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ КРОВОТОКА ВО ВРЕМЯ ПРОЦЕДУРЫ ПРЕРЫВИСТОЙ ПНЕВМАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ	32
<i>Ан.В. Скрипаль, Р.Г. Чаббаров, А.Д. Усанов, К.В. Машков, А.К. Санбаев</i>	
ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ СИСТЕМЫ ХЕМОРЕЗИСТИВНЫХ СЕНСОРОВ ГАЗА НА ОСНОВЕ SnO₂ КАК СРЕДСТВО НЕИНВАЗИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ	36
<i>Н.А.Клычков</i>	
АНАЛИЗ ХАРАКТЕРА РЕАКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НА ТЕПЛОВУЮ ПРОБУ ПРИ НЕЙРОГЕННЫХ ОТКЛОНЕНИЯХ	41
<i>Т. А. Хроменкова, Ан. В. Скрипаль</i>	
АЛЬВЕОЛЫ: СООТВЕТСТВИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ И ПЕРФУЗИИ. ФИЗИОЛОГИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ	45
<i>В.В. Кислухин, Е.В. Кислухина</i>	

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ АВТОДИННОЙ ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ И АНАЛИЗА МИКРОСМЕЩЕНИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА	50
<i>А.А. Князев, М.Г. Инкин, К.А. Садчикова, С.Ю. Добдин, Ан.В. Скрипаль</i>	
EX VIVO ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ МИОКАРДА КРЫСЫ В СПЕКТРАЛЬНОМ ДИАПАЗОНЕ 350-2500 НМ	53
<i>Д.К. Тучина, А.Б. Бучарская, В.В.Тучин</i>	
2. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ.....	56
ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ В ПРИСУТСТВИИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА А 549.....	56
<i>А.В. Рзянина, Г.В. Мицын, С.В. Швидкий, А.Г. Молоканов, К.Н. Шипулин, А.В. Агапов, В.Н. Гаевский</i>	
ПРОТИВОИОННАЯ АССОЦИАЦИЯ В СИСТЕМЕ ХИТОЗАН + АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА + ВОДА КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ.....	61
<i>К.М. Шипенко, Т.Н. Луговицкая, Д.В. Пономарев, Ал.В. Скрипаль, А.Б. Шиповская</i>	
КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И СТРУКТУРА ДВУХ ЭЛЕКТРОННО-ВОЗБУЖДЕННЫХ СОСТОЯНИЙ ФУЛЛЕРЕНА C60.....	65
<i>Г.Н. Тен, М.М. Слепченков, О.Е. Глухова, М.К. Березин</i>	
ГИДРОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ СМЕСИ ХИТОЗАНА С ГЛЮКОМАННАНОМ.....	68
<i>М.А. Калиничева, О.С. Ушакова, А.Б. Шиповская</i>	
ОРГАНОМИНЕРАЛЬНЫЙ БИОКОМПОЗИТ ГИДРОКСИАПАТИТ КАЛЬЦИЯ / ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА.....	71
<i>Н.А. Захаров, Е.М. Коваль, Л.В. Гоева, Е.В. Шелехов, А.Д. Алиев, М.Р. Киселев, В.В. Матвеев, Т.В. Захарова</i>	
ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ЛАЗЕРНОГО ОТЖИГА НА КРИСТАЛЛИЗАЦИЮ ПЛЕНОК АМОРФНОГО КРЕМНИЯ, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ БИОСЕНСОРНЫХ СТРУКТУР.....	75
<i>Л.Д. Волковойнова, А.В. Козловский, А.А. Сердобинцев, С.В. Стецюра</i>	
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕГРАДАЦИОННОЙ СТОЙКОСТИ ГЕТЕРОФАЗНОГО ПОЛУПРОВОДНИКА CdS С НАНОРАЗМЕРНЫМИ ВКЛЮЧЕНИЯМИ FeS	79
<i>П.Г. Харитоновна, С.В. Стецюра, Е.Г. Глуховской</i>	

ОСОБЕННОСТИ ФОТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕТЕРОФАЗНЫХ ОБРАЗЦОВ CdS-PbS С РАЗНЫМ СООТНОШЕНИЕМ КОМПОНЕНТОВ	83
<i>Д.Р.Байбикова, А.В. Козловский, Н.А Чуфарова, А.А. Сердобинцев, С.В. Стецюра</i>	
АКТИВИРОВАННЫЙ ГЛАУКОНИТ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ЛЮДЕЙ И ЖИВОТНЫХ	87
<i>Н.Н. Щербакова., С.Б. Вениг., В.Г. Сержантов., А.М. Захаревич.</i>	
3. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ	92
ЭЛЕКТРОПРОВОДИМОСТЬ ГРАФЕНА С ВЕРТИКАЛЬНО ОРИЕНТИРОВАННЫМИ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ, ДЕКОРИРОВАННОГО АЗОТИСТЫМИ ОСНОВАНИЯМИ ДНК	92
<i>В.В. Шунаев, О.Е.Глухова</i>	
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ ИЗМЕНЕНИИ ФЕНОТИПА КЛЕТОК	96
<i>И.В. Красняков, Д.А. Браун</i>	
ОБ ОПЫТЕ ИНСТАЛЛЯЦИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА ALPHA FOLD2 И ЕГО ОПТИМИЗИРОВАННЫХ ВЕРСИЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 3D-СТРУКТУР БЕЛКОВ И БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ.....	100
<i>С.Ю. Щеголев, К.С. Тихонов, Д.К. Андрейченко</i>	
АНАЛИЗ ВОДОРОДНОГО СВЯЗЫВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ ИЗ СОСТАВА ИЗОЛЯТА СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....	107
<i>К.А. Брыксин, И.Л. Пластун</i>	
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВОДНОГО ОКРУЖЕНИЯ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЛИЦИНА	111
<i>П.А.Филин, П.Д.Жулидин, И.Л. Пластун, Р.Ю. Яковлев</i>	
ДИСКРЕТНОЕ УПРАВЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА.....	116
<i>М.В. Чирков</i>	
МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-CoV-2 В ЛОКАЛЬНОЙ АТМОСФЕРЕ СО СЛУЧАЙНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВИРИОНОВ	120
<i>И.В. Деревич, А.А. Панова</i>	
СТРУКТУРА И КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ИК СПЕКТРЫ ХРОМЕНО[3,4-С]ПИРИДИНОВЫХ И ПИРИДО[1,2-А]ПИРИМИДИНОВЫХ СИСТЕМ.....	126
<i>И.В.Ивлиева (Перетокина), А.А. Мещерякова, Л.М. Бабков, В.В.Сорокин</i>	

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КАПСУЛ С МАЛЕИМИДОМ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ.....130

А.А.Захаров, И.Л. Пластун

АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ КОЛЕБАНИЙ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В ЦИТОЗОЛЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ.....135

А.А. Симанова, И.В. Докукина

4. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ.....138

ДИСТАНЦИОННАЯ ОКСИМЕТРИЯ НА ОСНОВЕ МЕТОДА СПЕКТРАЛЬНОЙ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ.....138

И.Ю. Волков, Д.И Майсков, А.В. Фомин, М.О. Цой, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный

ОБРАБОТКА ИЗОБРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ, ПОЛУЧЕННЫХ УЗИ ПРИБОРОМ «БОДИСОНИК» С ПРИМЕНЕНИЕМ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

142

Е.А. Мищенко, И.Ю. Демин

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИСКРЕТНОГО СПЕКТРА ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ РАСЧЕТЕ ПАРАМЕТРОВ РЕНТГЕНОВСКОГО АППАРАТА.....146

М.Г. Петрушанский

АЛГОРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕТОДА РАСЧЕТА РАДИАЦИОННЫХ ПАРАМЕТРОВ РЕНТГЕНОВСКОГО АППАРАТА ПО СПЕКТРУ ЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ.....150

М.Г. Петрушанский

ВВЕДЕНИЕ

В Саратовском государственном университете ежегодно, начиная с 2007 года, 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 2022 году 100 участниками представлено 35 докладов из 9 городов России, 23 университетов и научных институтов.

Известные специалисты 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.

ПОПЫТКА СИНТЕЗА МЕДИЦИНЫ, МАТЕМАТИКИ И ПРИБОРОСТРОЕНИЯ – ЭЛЕКТРОННЫЙ ДИАГНОСТ СЕРДЕЧНЫХ ПОРОКОВ

В. М. Аникин¹, Д. Б. Гнеденко², М. А. Куликов³

¹Саратовский национальный исследовательский

государственный университет им. Н. Г. Чернышевского,

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,

³Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

Аннотация: Представлена история создания первого в мире электронного устройства, выполнявшего функции автоматического диагноста сердечных заболеваний, требовавших хирургического вмешательства. Диагност был разработан во второй половине 1950-х – начале 1960-х гг. в Институте математики АН УССР. В основной коллектив разработчиков входили: академик, доктор физико-математических наук Б. В. Гнеденко (руководитель), доктор медицинских наук Н. М. Амосов, кандидат технических наук Е. А. Шкабара, математик, будущий кандидат биологических наук М. А. Куликов. Сердечный диагност создавался на основе знаний и медицинской техники того времени, по логической схеме, коррелирующей с современными подходами к созданию систем поддержки принятия решений.

Ключевые слова: электронный диагност сердечных заболеваний, Б. В. Гнеденко, Н. М. Амосов, Е. А. Шкабара, М. А. Куликов.

Уже на заре создания компьютерной техники предполагалось, что круг применения ЭВМ не ограничится чисто вычислительными задачами. Перспективным представлялось также и решение «неарифметических», логических задач, актуальных для различных отраслей науки и техники. Так, с середины 1950-х годов в Институте математики АН УССР под руководством академика Бориса Владимировича Гнеденко¹ были начаты пионерские работы по разработке электронного диагноста сердечных заболеваний.

К тому времени под руководством академика АН УССР Сергея Алексеевича Лебедева² в Институте электротехники АН УССР была создана (1951) и успешно работала первая в СССР и континентальной Европе Малая электронно-счетная машина (МЭСМ). Ведущую роль в создании МЭСМ

¹ Гнеденко Борис Владимирович (1912–1995) – выдающийся математик, работавший в области теории вероятностей и ее приложений. Выпускник педагогического факультета Саратовского университета (1930). Ученик и соратник А. Я. Хинчина и А. Н. Колмогорова. Кандидат (1937), доктор (1941) физико-математических наук. Член-корреспондент (1945), академик АН УССР (1948). Создатель научных школ в области теории вероятностей и математической статистики, теории массового обслуживания и теории надежности. Лауреат Государственной премии СССР (1979). Стоял у истоков создания и принимал непосредственное участие в развитии вычислительной техники в СССР. Автор учебника-бестселлера «Курс теории вероятностей», многочисленных работ по истории и философии математики, проблемам школьного и вузовского образования, популяризации математических знаний

² Лебедев Сергей Алексеевич (1902–1974) – основоположник отечественной вычислительной техники, академик АН СССР (1953), академик АН УССР (1945), Герой Социалистического Труда (1956), лауреат Сталинской (1950), Ленинской (1966) и Государственной (1969) премий. «Уникальные разработки С. А. Лебедева определили столбовую дорогу мирового компьютеростроения на несколько десятилетий вперед» (академик Ю. С. Осипов).

сыграли кандидаты технических наук Лев Николаевич Дашевский (1916–1988)³, заместитель Лебедева по лаборатории вычислительной техники, и Екатерина Алексеевна Шкабара (1913–2002)⁴, инженер-электротехник. Как люди, находившиеся в гуще событий, они осветили историю создания МЭСМ в брошюре «Как это начиналось», особо подчеркнув приоритетность работ С. А. Лебедева в области создания электронно-вычислительной техники в СССР [1]⁵. Говоря об участии академика Б. В. Гнеденко в процессе создания МЭСМ, авторы этой брошюры подчеркивали:

«Б. В. Гнеденко сыграл большую роль в развитии нашей вычислительной техники: участвовал в 1947–1948 годах в определении основных математических параметров первой отечественной ЭВМ – МЭСМ; вместе со своими учениками В. С. Королюком и В. С. Михалевичем ставил на ней первые задачи» [1, с. 57].

В 1950 году С. А. Лебедев возглавил параллельно работы по созданию первой Большой (впоследствии названной Быстродействующей) электронно-счетной машины (БЭСМ) в Институте точной механики и вычислительной техники АН СССР в Москве, ставшей одной из лучших в мире ЭВМ того времени. МЭСМ фактически была прообразом БЭСМ, на которой обрабатывались технические решения (например, магнитный барабан памяти).

В 1954 г. Л. Н. Дашевский и Е. А. Шкабара обратились именно к Борису Владимировичу (после его годичной командировки в ГДР) с просьбой взять на себя заботы об оставшейся фактически без руководителя лаборатории С. А. Лебедева.

Благодаря ходатайству Б. В. Гнеденко лаборатория С.А. Лебедева была передана в Институт математики АН УССР. Активными помощниками Бориса Владимировича стали старейшие сотрудники С. А. Лебедева – Е. А. Шкабара и Л. Н. Дашевский; к ним добавились математики

³ Дашевский Лев Наумович (1916–1988) – участник Великой Отечественной войны, кандидат технических наук (1947), заместитель С. А. Лебедева и Б. В. Гнеденко.

⁴ Екатерина Алексеевна Шкабара (1913–2002) – аспирант С. А. Лебедева, кандидат технических наук (1948), старший научный сотрудник лаборатории С. А. Лебедева. С 1960 г. – заведующая лабораторией физиологической кибернетики Института физиологии АН УССР.

⁵ За создание МЭСМ академик С. А. Лебедев, Л. Н. Дашевский и Е. А. Шкабара в 1951 г. были представлены на соискание Сталинской премии (по закрытой тематике). Премия не была присуждена. Возможно, это было связано с тем, что С. А. Лебедев получал Сталинскую премию годом раньше (за другие работы), а у Е. А. Шкабары в биографии был «зафиксирован» эпизод с арестом в 1933 г. ее отца, профессора-луговеда (освобожден в 1936 г.), матери (освобождена спустя несколько месяцев после ареста) и отчима. В 1953 г. Е. А. Шкабару как «дочь врагов народа» едва не исключили из партии. Единственная награда Е. А. Шкабары – премия Национальной академии наук Украины имени С. А. Лебедева, врученная ей президентом академии Б. Е. Патонем 25 декабря 1991 г. в связи с 40-летием создания МЭСМ. См.: Шкабара Е. А. Автобиография. URL : <https://memoryon.net/ru/pages/shkabara-ekaterina-alekseevna?pageId=609901d01862b5000b3f0c94> (дата обращения: 03.10.2022).

– Е. Л. Рвачева⁶ и В. С. Королюк⁷ (ученики Б. В. Гнеденко), И. Б. Погребысский⁸ [2, с. 321].

Б. В. Гнеденко писал:

«Мы решили основные усилия сотрудников направить на разработку двух проблем. Первая – создание новой по идее и элементам универсальной машины «Киев». Эта машина должна была быть не столь громоздкой, как БЭСМ, в то же время обладать ее (а возможно, большим) быстродействием. Вторая проблема – создание специализированной машины для решения систем линейных алгебраических уравнений с числом неизвестных порядка семисот. Как раз с такими запросами практики – геодезической, строительной, физической – мы столкнулись, работая с заказчиками. Из моих учеников самым активным образом включились в работу В. С. Королюк и Е. Л. Рвачева. Именно с ними я задумал написать первый учебник программирования, без которого нельзя было двигаться вперед в подготовке математиков-программистов. Уже тогда мы понимали, что эта категория специалистов должна быть достаточно многочисленной. Работу над учебником⁹ мы начали практически сразу и писали его параллельно с чтением лекций по программированию» [2, с. 322, 323].

В брошюре «Как это начиналось» Л. Н. Дашевский и Е. А. Шкабара отмечали:

«...Создание ЭВМ «Киев» было первым опытом создания машины для управления технологическими процессами. Работы над ней были начаты в 1956 г. в нашей лаборатории (которая к тому времени была передана в Институт математики АН УССР) коллективом, создавшим под руководством С. А. Лебедева МЭСМ. Разработка ЭВМ «Киев» была начата по инициативе Б. В. Гнеденко. Руководили работой Б. В. Гнеденко, Л. Н. Дашевский и Е. Л. Ющенко. <...> Разработка основных принципов построения машины и ее блок-схемы была выполнена авторами этой книги совместно с С. Б. Погребинским.

Как известно, структура управляющей машины должна обеспечивать легкость ее модернизации, возможность присоединения к ней дополнительных узлов и разнообразных вводных устройств, через которые поступает информация о ходе технологического процесса, состоять из автоматизированных узлов. Поскольку информация от управляемого объекта поступает аритмично, машину целесообразно строить по асинхронному принципу, т. е. не с жестко заданной, а переменной продолжительностью

⁶ Рвачева (Ющенко) Екатерина Логвиновна (1919–2001) – кандидат физико-математических наук (1950), доктор физико-математических наук (1966), профессор, член-корреспондент АН УССР (1976).. Работала по «программе фактически аспирантской подготовки» [1, с. 219] с выбором темы кандидатской диссертации под руководством Б. В. Гнеденко в Львовском отделе теории вероятностей Института математики АН УССР (1946–1950), старшим научным сотрудником Института математики АН УССР (1950–1957), заведующим отделом Института кибернетики АН УССР (с 1957 г.).

⁷ Королюк Владимир Семёнович (1925–2020) – доктор физико-математических наук, профессор, академик Академии наук Украинской ССР (1970) и НАН Украины, лауреат многих национальных премий.

⁸ Погребысский Иосиф Бенедиктович (1906–1971) – аспирант Д. А. Граве, математик широкого профиля, участник Великой Отечественной войны, кандидат (1940) и доктор (1965) физико-математических наук. Работал в Институте математики АН УССР и киевских вузах до 1962 г. С 1962 г. – сотрудник Института истории естествознания и техники АН СССР.

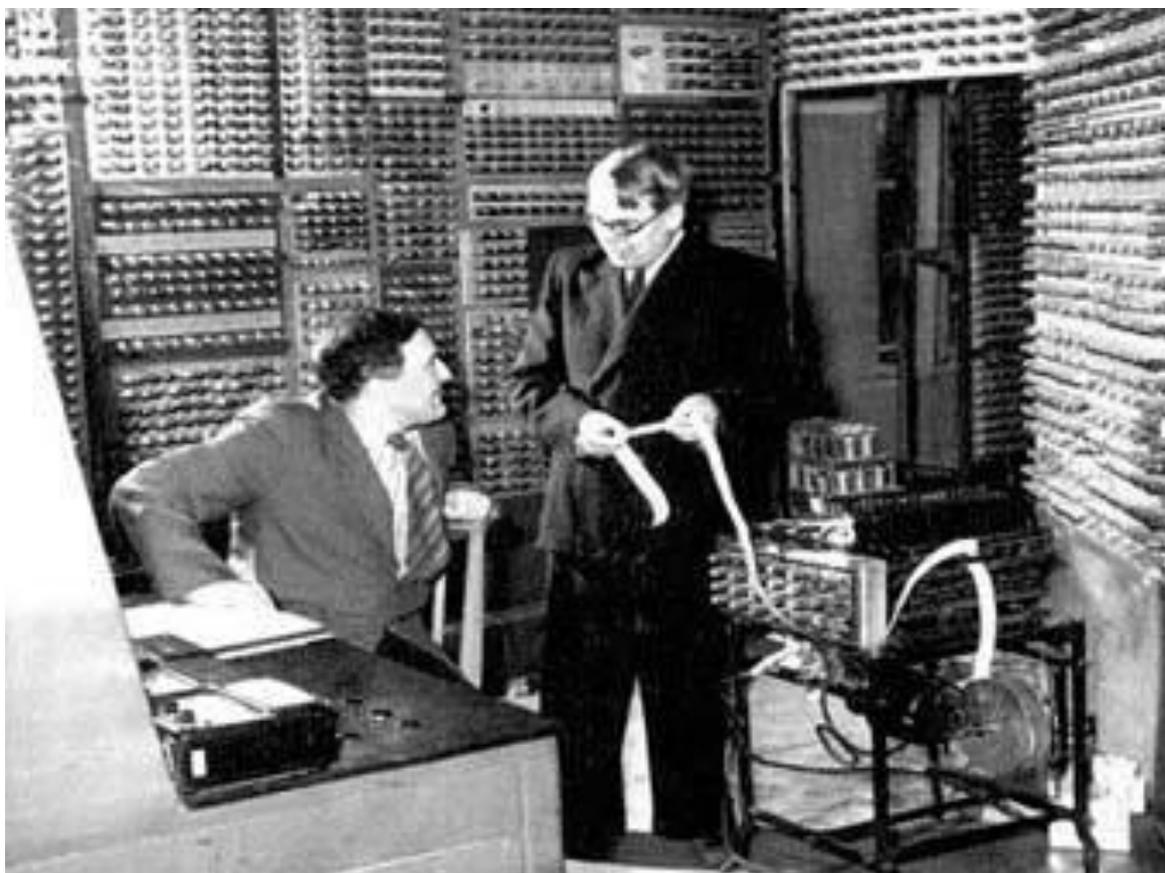
⁹ Гнеденко Б. В., Королюк В. С., Ющенко Е. Л. Элементы программирования. М. : Физматгиз, 1961. 348 с. Книга написана в 1955–1960 гг.

временных тактов, при которой каждый узел начинает свою работу по сигналу окончания работы предыдущего (или предыдущих) узлов.

В основу разработки ЭВМ «Киев» были положены эти требования.

В 1959 г. ЭВМ «Киев» была закончена и начала эксплуатироваться. Еще один экземпляр машины «Киев» был заказан объединенным Институтом ядерных исследований в Дубне. Он был изготовлен у нас в Киеве, затем установлен, отлажен и пущен в эксплуатацию при нашем участии в Дубне. На машине «Киев» были решены многие важные задачи.

В 1960 г. с помощью ЭВМ «Киев» впервые в мире производились опыты управления технологическими процессами на расстоянии с использованием телеграфных линий связей. В качестве объекта управления был выбран конверторный цех Днепродзержинского металлургического завода им. Ф. Э. Дзержинского, расположенный на расстоянии более 500 км от г. Киева, где находилась ЭВМ» [1, с.61].



Л. Н. Дашевский и Б. В. Гнеденко в лаборатории
вычислительной техники Института математики АН УССР (1955)

Б. В. Гнеденко в период разработки ЭВМ «Киев» много времени и сил потратил на решение организационных вопросов по строительству здания вычислительного центра АН УССР и жилых домов для его сотрудников. М. И. Ядренко¹⁰ отметил это обстоятельство:

¹⁰ Ядренко Михаил Иосифович (1932 – 2004) – доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент НАН Украины (1990), заведующий кафедрой теории вероятностей механико-

«В 1955 году в лаборатории появляются первые программисты – выпускники мехмата Л. Заика, Л. Шеведо, Э. Ядренко. В 1955/1956 учебном году Б. В., В. С. Королюк и Е. Л. Юценко начинают читать специальные курсы программирования; по инициативе Б. В. начинает работать семинар по теории программирования. К активной работе в семинаре подключается Л. А. Калужнин¹¹.

В 1956 г. в Феофании¹² появляется большой «десант» выпускников механико-математического факультета, которые составили ядро будущего Вычислительного центра (позже – Института кибернетики). Руководство лабораторией, строительство вычислительного центра, организация быта новых сотрудников – все это лежало на плечах Б. В. К сожалению, роль Б. В. в развитии вычислительной техники и в настоящее время еще не оценена надлежащим образом» [3, с. 51].

Кроме того, параллельно Б. В. Гнеденко возглавил направление по применению математических методов в медицине и компьютерной диагностике сердечных заболеваний с целью повышения объективности медицинских диагнозов. В руководимый Борисом Владимировичем творческий коллектив входили: доктор медицинских наук Николай Михайлович Амосов¹³, кандидат технических наук Екатерина Алексеевна Шкабара, математик Михаил Алексеевич Куликов¹⁴. Их целеустремленная деятельность завершилась созданием в начале 1960-х гг. электронного анализирующего логического устройства, по существу, первого в мире электронного диагноста *сердечных заболеваний*¹⁵.

Непосредственным импульсом для разработки диагностического устройства послужила встреча Бориса Владимировича Гнеденко и Екатерины Алексеевны Шкабары с представительным собранием медиков в Киеве, на котором обсуждались возможности решения с помощью ЭВМ

математического факультета Киевского университета (1966–1998). Всегда называл своими учителями Б. В. Гнеденко и И. И. Гихмана.

¹¹Калужнин Лев Аркадьевич (1914–1990), оставаясь советским подданным, получил образование в Германии и Франции. В 1951–1955 г. преподавал в Берлинском университете. Доктор физико-математических наук (МГУ, 1958). С 1955 г. работал в Киевском университете, заведовал кафедрой алгебры.

¹²Феофания, где располагалась лаборатория С. А. Лебедева, в то время – пригород Киева.

¹³Амосов Николай Михайлович (1913–2002) – член-корреспондент АМН СССР (1961), доктор медицинских наук (1953). Академик АН УССР (1969). С 1952 г. работал на Украине, руководил клиникой торакальной хирургии Киевского института туберкулеза и грудной хирургии им. Ф. Г. Яновского. Заведующий отделом биокриобиологии в Институте кибернетики АН УССР (1960–1968), заместитель директора по науке Киевского НИИ туберкулеза и грудной хирургии (1968–1983), директор Института сердечно-сосудистой хирургии (с 1983). 17 января 1963 г. провёл первое в СССР протезирование митрального клапана сердца. Лауреат Ленинской премии (1961), Герой Социалистического Труда (1973). Автор ряда книг.

¹⁴Куликов Михаил Алексеевич (р. 1934) окончил физико-математический факультет Киевского университета (1956), дипломник Б. В. Гнеденко. Работал в отделе теории вероятностей Института математики АН СССР (1956–1957), в руководимой Е. А. Шкабарой лаборатории физиологической кибернетики Института физиологии АН УССР. С 1970 г. – старший научный сотрудник Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР (РАН). Кандидат биологических наук (1978).

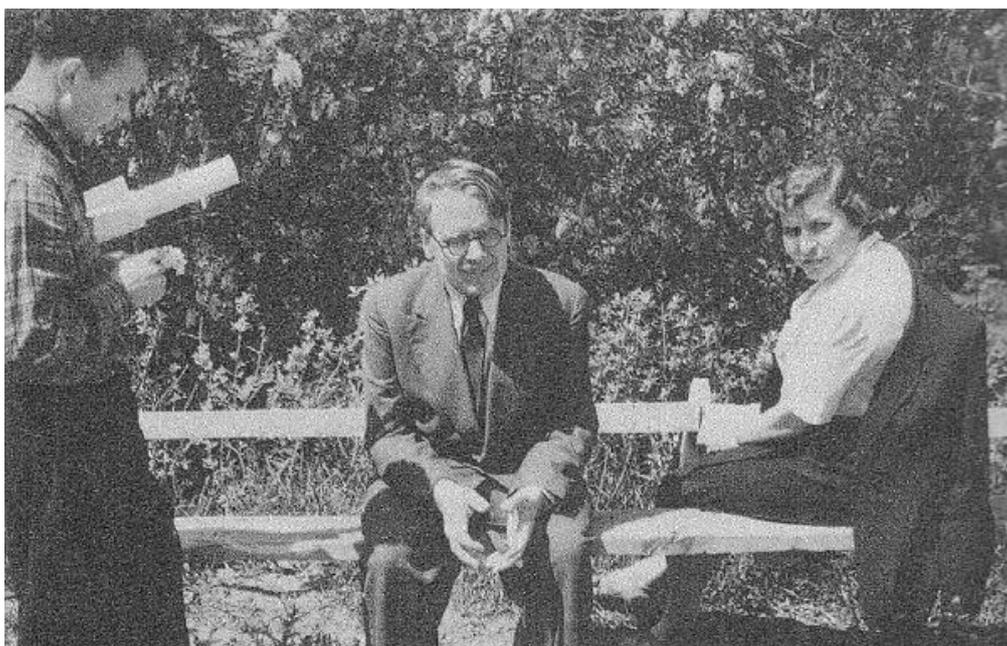
¹⁵В мире велись работы по созданию средств автоматического анализа и в области заболеваний других органов, например, легких. См., например: Hollingsworth T. H. Using an Electronic Computer in a Problem of Medical Diagnosis // Journal of the Royal Statistical Society. Ser. A. 1959. V. 122, no. 2. P. 221 – 231.

логических задач, в том числе при постановке медицинских диагнозов [2, с. 345].

Наибольший интерес к проблеме проявил известный кардиолог Николай Михайлович Амосов, проводивший операции на сердце. Сильнее всего его волновала проблема дифференциальной диагностики порока митрального клапана. Митральный стеноз и митральная недостаточность существующими в то время методами практически не дифференцировались, но если стеноз можно было путем операции на открытом сердце хотя бы временно вылечить, то при недостаточности операция была категорически противопоказана. Вопрос о назначении операции решался практически интуитивным путем, и Николай Михайлович поставил (при участии Б. В. Гнеденко) перед Е. А. Шкабарой две задачи:

а) получить дополнительную значимую информацию о внутрисердечной динамике кровообращения (для решения этой задачи был создан тензометрический датчик давления);

б) по набору косвенных признаков путем расчета условных вероятностей ставить вероятностный дифференциальный диагноз.



Михаил Алексеевич Куликов, Борис Владимирович Гнеденко,
Екатерина Алексеевна Шкабара (конец 1950-гг.)

При работе по статистической обработке данных кардиологических клиник встретились существенные трудности, обусловленные рядом причин. Б. В. Гнеденко писал:

«Прежде всего выяснилось, что различные кардиологические клиники пользуются разными системами симптомокомплексов и сравнить диагнозы двух клиник для одного и того же больного очень трудно. Далее, истории болезней ведутся таким образом, что они не могут быть подвергнуты обработке с помощью автоматического устройства. При постановке диагноза много

субъективных заключений. Для примера, при прослушивании одного и того же пациента одним и тем же стетоскопом врачи нередко приходят к различным заключениям. Сказываются физиологические различия их органов слуха. Необходимо получать объективные данные о больном, одновременно ясно себе представляя индивидуальные особенности больного. Нередко наличие или отсутствие определенных симптомов еще недостаточно для категорического диагноза. Нужно научиться сопоставлять множество симптомов болезни. По существу, симптомы имеют не абсолютный, а, как правило, вероятностный характер. Вот почему так важно, чтобы врачи овладевали вероятностным мышлением» [2, с. 347].

Поскольку оценка вероятностей диагноза должна была базироваться на основе постоперационного диагноза в историях болезни, очевидцу и участнику событий М. А. Куликову пришлось заняться изучением этих историй (и, конечно, посещением операций Н. М. Амосова, работой в морге и чтением статей по этой тематике). Увы, оказалось, что истории болезни заполнялись абсолютно произвольно, с грубыми ошибками и т.д., т.е. в смысле статистического анализа были полностью бесполезны.

Как только выяснилось, что истории болезни практически не могут служить источником достоверных сведений, встал вопрос о формализации постановки диагноза сердечных пороков вообще, а не только митрального клапана. Тогда-то идея электронного диагноста окончательно утвердилась. Участники творческого коллектива наметили программу совместных действий математиков, физиков-инженеров и медиков, включавшую следующие шаги по логическому и техническому обеспечению машинного диагноза:

- 1) разработка технических средств получения (уточнения) диагностических показаний при обследованиях пациентов;
- 2) сбор и обработка статистических данных (диагностических признаков сердечных заболеваний);
- 3) уточнение симптомокомплексов, выяснение степени значимости отдельных диагностических признаков для конкретного заболевания, установление корреляционных связей между диагностическими показателями;
- 4) анализ данных диагностирования математическими методами;
- 5) создание алгоритма (логической схемы) процесса выработки диагноза на основе вероятностных математических моделей;
- 6) подготовка данных и программирование логики решения задачи по выработке диагноза для электронного устройства;
- 7) разработка релевантных структуры и элементной базы диагноста;
- 8) анализ и верификация полученных результатов.

Реальный процесс носил в ряде позиций итерационный характер.

Особый акцент в работе по созданию диагноста был сделан на разработке медицинской техники, позволявшей получать объективные показатели. Статья Е. А. Шкабары с соавторами «Некоторые электронные

приборы для объективной диагностики»¹⁶ дает представление о тех изобретениях, которые были сделаны в 1956–1957 гг. в Институте математики и Вычислительном центре АН УССР в области диагностирования сердечных заболеваний. Были сконструированы:

электрокардиограф – прибор для записи актуальных (не усредненных) значений давления в полостях сердца и крупных сосудах на основе тензометрического датчика давления методами пункции или зондирования;

фонокардиограф – прибор для записи тонов, шумов и низкочастотных колебаний сердца на базе пьезокристаллического датчика и четырехканального усилителя для записи низких частот в диапазонах 1 – 30 Гц, 35 – 70 Гц, 75 – 150 Гц, свыше 150 Гц (при одновременной записи с двух каналов);

электрокимограф – приставка к рентгеновскому аппарату для регистрации пульсаторных движений сердца на базе фотоумножителя с флуоресцирующим фосфором.

Запись показаний всех приборов осуществлялась одновременно на один носитель с электрокардиограммой. Б. В. Гнеденко вспоминал:

«Одновременно мы обсуждали проблемы логики диагноза. Это было необходимо для передачи заключений о конкретном больном обрабатывающему автоматическому устройству. Душой нашего небольшого коллектива была Екатерина Алексеевна Шкабара. Она вносила в нашу работу увлеченность, страсть, ободряла нас при неудачах, выдвигала новые подходы и пути совершенствования. Она проявляла чудеса изобретательности, когда нужно было достать необходимые нам материалы. Неоднократно мы обращались на различные предприятия с просьбой отпустить нам 200 граммов провода определенной марки, десяток сопротивлений или редких триодов. <...>

Постепенно наш электронный диагност становился на ноги. Одна схема заменялась другой, пока, наконец, не остановились на той, которая казалась нам достаточно удовлетворительной. Ее мы и стали завершать. А работало нас только четверо: Н. М. Амосов, Е. А. Шкабара, М. А. Куликов и я.

И только на завершающей стадии появился еще один инженер – энтузиаст сборки (Валентин Корнеев)» [2, с. 348].

Сборка диагноста была завершена в начале 1960 года. На «крестины» пригласили врачей различных специальностей. Предполагалось, что встреча займет несколько часов, но ее пришлось продлить из-за большого интереса присутствующих и на следующий день. Машина диагностики «ставила» приемлемо, но при одном существенном условии: все возможные «классические» симптомы заболевания у больного должны быть в наличии! По мнению Н. М. Амосова, машина как диагност работала по «учебнику».

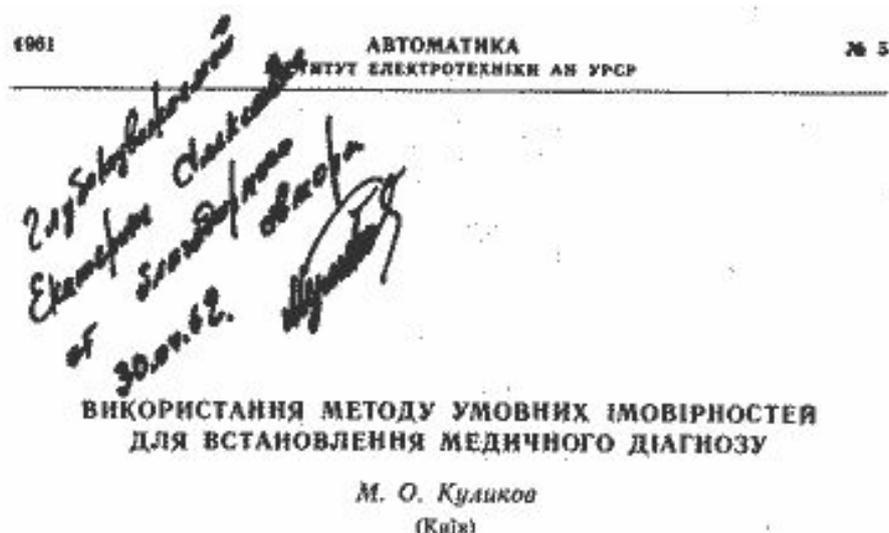
¹⁶ См. : Шкабара Е. А., Лосев В. Д., Сокрыт В. И., Семеновский А. Г. «Некоторые электронные приборы для объективной диагностики // Автоматика (АН УССР. Институт электротехники). 1959, № 3. С. 73 – 89.

Однако был сделан первый шаг, и Б. В. Гнеденко в связи с этим полагал:

«Произошел определенный прорыв в медицину. Нужно было продолжать исследования, улучшать, уточнять и расширять работы. Медики увидели, что логика, свойственная математике, и современная вычислительная техника могут быть полезны для медицины. Был сделан новый шаг в диагностике, ее объективизации. Более того, наметились возможные взаимно полезные связи математиков и медиков» [2, с. 352, 353].

В электронном диагносте использовалась логическая электронная схема на основе Булевских функций, которая путем последовательной проверки наличия разных симптомов могла бы ставить дифференциальный диагноз различных пороков. Такая логическая схема была реализована в виде табло размером с письменный стол, где путем набора ряда переключений световая дорожка приближалась к финальному диагнозу.

Пример реализации вероятностного подхода к решению проблемы диагноза на основе закона (формулы) Байеса (Bayes' law or Bayes' rule) дает статья М. А. Куликова «Использование метода условных вероятностей для постановки медицинского диагноза»¹⁷.



Первая страница статьи М. А. Куликова с дарственной надписью Е. А. Шкабаре

В своей автобиографии в 1991 г. Е. А. Шкабара отмечала:

«... Мы <...> создали действующую модель кибернетической машины для постановки диагноза заболеваний сердца. Она демонстрировалась на Выставке достижений народного хозяйства. В лаборатории физиологической кибернетики Института физиологии АН УССР, которой я руководила с 1960 г., были созданы программы для постановки диагноза, работавшие с ЭВМ «Киев»; устройство ввода в эту машину физиологических характеристик и программы анализа их на ней. С диагностической целью производился анализ электрокардиограмм...¹⁸».

¹⁷ См. : Куликов М. А. Использование метода условных вероятностей для постановки медицинского диагноза // Автоматика (АН УССР. Институт электротехники). 1961, № 5. С. 13–19.

¹⁸ Анализом ЭКГ и написание программ занимался М. А. Куликов.

После запуска первого варианта диагноста жизненные дороги его создателей разошлись. Академик Б. В. Гнеденко в 1960 г. под давлением сложившихся обстоятельств вернулся в Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова¹⁹. Е. А. Шкабара и М. А. Куликов перешли в Институт физиологии АН УССР.

При оценке функциональных способностей первого сердечного диагноста 1960-х гг. нужно, естественно, учитывать состояние медицинской диагностической техники того времени как источника качественных медицинских показаний. Если в свое время говорили о Павле Николаевиче Яблочкове, что он «*утвердил электрический свет в умах людей*», то и идею машинного диагностирования на любой алгоритмической базе можно считать исходящей от первых электронных диагностирующих устройств.

В наши дни интенсивно развиваются разнообразные системы поддержки принятия врачебных решений, в том числе предоперационного планирования, работающих на базе технических средств электрокардиографии, эхокардиографии, магнито-резонансной томографии, компьютерной томографии, ангиографии и т.д. И все же создание достаточно надежных самообучающихся диагностических программ широкого профиля все еще остается насущной проблемой, требующей как новых математических подходов, так и усовершенствования применяемых методов получения объективных данных и их интерпретации²⁰.

Библиографический список

1. Дашевский Л. Н., Шкабара Е. А. Как это начиналось (Воспоминания о создании первой отечественной электронной вычислительной машины – МЭСМ). М. : «Знание», 1981. 64 с. (Новое в жизни, науке, технике. Сер. «Математика, кибернетика», № 1).
2. Гнеденко Б. В. Воспоминания: Моя жизнь в математике и математика в моей жизни / под ред. Д. Б. Гнеденко. Изд. 2-е. М. : ЛЕНАНД, 2015. 624 с.
3. Борис Владимирович Гнеденко в воспоминаниях учеников и соратников / под общей ред. Д. Б. Гнеденко; сост. Д. Б. Гнеденко, Б. Д. Гнеденко, Е. Д. Гнеденко. 2-е изд. М: КомКнига, 2011. 192 с.

¹⁹ Б. В. Гнеденко работал в системе АН УССР с 1945 г.

²⁰ В Москве, в институте А. Н. Бакулева, изящно обошли проблему дифференциальной диагностики, создав искусственный клапан, вшиваемый вместо пораженного. Первые его образцы представлены в музее Бакулевского института.

1. МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

ИНТЕГРАЛЬНОЕ И КОРРЕЛЯЦИОННОЕ КАРТИРОВАНИЕ ИНФРАКРАСНЫХ ТЕРМОГРАММ

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

Аннотация: Описаны методы построения интегральных и корреляционных карт двухмерных изображений на примере динамических инфракрасных термограмм. Приведены примеры карт. Обсуждается практическая значимость карт в области медицины и физиологии.

Ключевые слова: термография, потовые поры, интегральная карта, корреляционная карта.

Среди современных методов исследования физиологических и биофизических эффектов на поверхности тела человека можно выделить технологии формирования сигнала с локальной пространственной области (одномерные методы) и с пространственно-распределенной области (многомерные, двух и трехмерные методы). Среди методов двухмерной визуализации гемодинамических эффектов наибольшее распространение получили техники лазерной доплеровской, спекл-контрастной и фотоплетизмографической визуализации, а также динамическая инфракрасная термография [1].

Двухмерные пространственные данные во времени формируют функцию трех аргументов $F(x,y,t)$, т.е. функцию в четырехмерном пространстве. Для интерпретации результатов измерений, например, на листе медицинского заключения, целесообразно представлять либо двухмерный график, либо двухмерную карту распределения анализируемого параметра по типу рентгеновского снимка. Поэтому в любой технологии визуализации с помощью матричных камер различного спектрального диапазона полезно использовать процедуру сворачивания характеристик временной динамики в каждом пикселе изображения и его последующего цветового кодирования. Цель данной работы состоит в описании способа построения интегральных и корреляционных карт, представляющих собой пространственное распределение параметров визуализации, характеризующих динамические процессы на поверхности анализируемого объекта за какой-то длительный период времени. Описанная схема формирования интегрального изображения может

применяться не только в области тепловидения, но и в других технологиях визуализации гемодинамики.

Как было показано в работе [2] анализ активности потовых желез дает возможность оценить функцию симпатических нервных волокон, которая часто нарушается, например, при развитии диабетической полинейропатии. Для выделения изображения потовых пор ранее была предложена схема формирования дифференциальной термограммы путем вычитания пары кадров [3]. Особенность метода состоит в том, что временной интервал между термограммами соответствует периоду около 10 с. При этом пара сравниваемых термограмм будут незначительно отличаться в точках без активных потовых пор за счет медленного изменения температуры, обусловленной гемодинамикой. Значительные отличия будут наблюдаться только в точках пор (ср. рисунок 1 а и б).

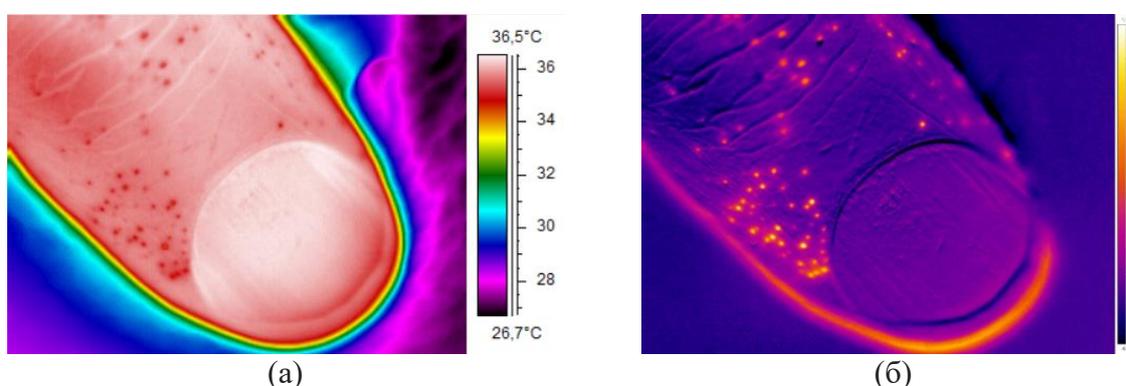


Рис. 1. Формирование дифференциальной термограммы: исходная термограмма фаланг пальца (а), разностная термограмма фаланг пальца (б).

Дифференциальные термограммы могут суммироваться с усреднением данных в каждом пикселе по времени и формированием интегральной карты активности потовых пор. Такая карта показывает в процентном отношении какое время функционирует каждая активная потовая железа за всё время проведения измерений [3].

Кроме локальных пространственных особенностей двумерных изображений можно оценивать синхронность динамики температуры в точках пор и вне их. Это можно реализовать, например, с помощью формирования карты корреляции термографических данных, где каждая точка содержит, среднее значение корреляции динамики температуры данной точки со всеми остальными (см. рисунок 2).

Корреляционная карта на рис. 2 визуализирует синхронно функционирующие области. С точки зрения медицины и физиологии результаты анализа такой корреляционной карты помогут определить анатомические зоны, динамика в которых определяется одними и теми же нервными волокнами, кровеносными сосудами или механизмами регуляции потоотделения и гемодинамики. При нарушении иннервации и гемодинамики корреляционные карты могут очерчивать патологические зоны, которые, с привлечением концепции ангиосом, дерматом или миотом,

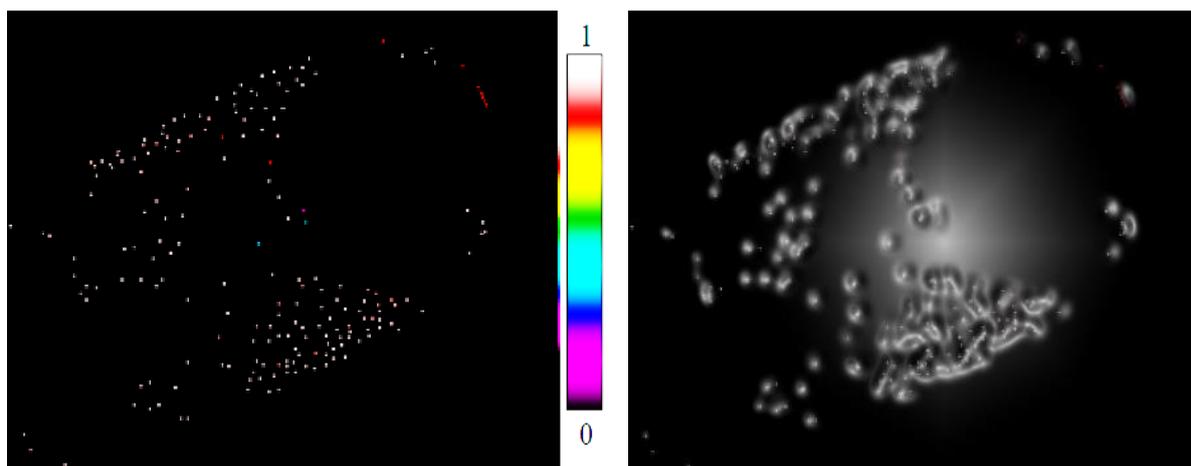


Рис. 2. Корреляционная карта активности потовых желез на поверхности фаланг пальца: а – корреляционная карта; б – корреляционная карта с выделенными группами точек, отличающихся синхронной динамикой.

будут характеризовать функциональные свойства структурных анатомических единиц: нервов, кровеносных сосудов или мышц.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-00035.

Библиографический список

1. Allen J., Howell K. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements // *Physiological measurement*. 2014. V.35. №7. P. R91.
2. Sagaidachnyi A., Mayskov D., Fomin A., Zaletov I., Skripal A. Separate extraction of human eccrine sweat gland activity and peripheral hemodynamics from high-and low-quality thermal imaging data // *Journal of Thermal Biology*. 2022. P. 103351.
3. Майсков Д. И., Сагайдачный А. А., Залетов И. С., Фомин А. В., Скрипаль А. В. Интегральное картирование активности потовых желез методом дифференциальной термографии // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика*. 2021. Т. 21. №3. С.222–232.

КОГЕРЕНТНО-ОПТИЧЕСКИЕ И ПОЛЯРИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА СЕКВЕНИРОВАННЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ НУКЛЕОТИДОВ

Д.А. Зимняков^{1,2}, М.В. Алонова¹, Ан.В. Скрипаль²

¹Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.

²Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

E-mail: zimnykov@mail.ru

Аннотация: Рассмотрены спекл-корреляционный и поляризационный методы анализа структуры символьных последовательностей, получаемых в результате секвенирования ДНК и РНК различных микроорганизмов. При использовании методов анализируемые символьные последовательности трансформируются в случайные фазовые экраны, осуществляющие фазовую и поляризационную модуляцию считывающего когерентного пучка. Обсуждены особенности кодирования элементов фазовых экранов, синтезируемых на основе данных секвенирования.

Ключевые слова: поляризационный анализ, локальные состояния поляризации, ДНК, последовательности нуклеотидов.

В настоящее время анализ генетической информации, получаемой в результате секвенирования ДНК и РНК различных биологических объектов производится с использованием специализированного программного обеспечения [1-4], позволяющего осуществлять статистический и корреляционный анализ символьных последовательностей, отображающих распределение четырех базовых нуклеотидов (аденина (А), цитозина (С), тимина (Т) и гуанина (Г)) в секвенированных данных, характерных для исследуемого биологического объекта. В то же время, для решения подобных задач возможно применение альтернативных гибридных подходов, основанных на комбинации когерентно-оптических методов обработки и анализа больших объемов данных и компьютерных подходов к предварительной обработке и модификации символьных последовательностей, представляющих особенности структуры ДНК и РНК исследуемых биологических объектов.

Предпосылки к реализации подобного гибридного подхода рассмотрены в [5-7], где впервые рассмотрена концепция GB (Gene-Based) спеклов, представляющих собой дифракционный отклик синтезированного квази-случайного GB фазового экрана при его считывании когерентным световым пучком. Синтез GB фазового экрана производится путем трансформации исходной символьной последовательности вида АСТТТГГАТА... в двумерную фазомодулирующую матрицу с числом элементов, соответствующим числу триплетов (тройных комбинаций символов А, С, Т, Г) в исходной последовательности. Глубина модуляции фазы считывающего пучка задается в интервале от 0 до 2π и определяется алгоритмом, учитывающим весовой вклад каждого символа в глубину модуляции и содержание символов в каждом триплете.

При считывании синтезированного подобным образом GB фазового экрана коллимированным когерентным пучком в дифракционной зоне возникает GB спекл-поле, уникальным образом соответствующее анализируемой символьной последовательности. Подобная уникальность может быть использована, например, для идентификации конкретных фрагментов в секвенированных ДНК и РНК и для количественных оценок различий в генных структурах, обусловленных разнообразными мутагенными факторами. Однако следует отметить, что традиционные методы спекл-корреляционного анализа оказываются малочувствительными при сопоставлении GB спекл-структур, соответствующих символьным последовательностям, которые различаются всего на 1 – 3 элемента. Подобные различия соответствуют замещению 1 – 3 нуклеотидов в анализируемой ДНК или РНК в результате малых мутационных изменений.

Возможен иной подход к оптическому кодированию анализируемых символьных последовательностей, использующий принципы поляризационной оптики. При этом триплеты в символьной последовательности представляются субматрицами размера (2×2) , элементы которых соответствуют 4 базовым нуклеотидам (А, С, Т, Г), а значение элемента определяет вес соответствующего символа, ассоциируемого с определенным нуклеотидом, в данном триплете. Модулирующая фазовая матрица генерируется путем объединения субматриц, а считывание ее производится линейно поляризованным световым пучком с плоскостью поляризации, ориентированной под углом $\pi/4$ по отношению к сторонам матрицы. При модуляции значение каждого элемента матрицы определяет глубину модуляции фазы двух ортогонально поляризованных компонентов считывающего пучка. Дополнительно вводится определенная разность фаз между этими компонентами; в результате в формируемой дифракционной структуре возникает разнообразие локальных состояний поляризации, которое может быть описано пространственными распределениями локальных значений нормированных компонентов вектора Стокса. В частности, распределения предельных локальных значений четвертого компонента вектора Стокса, близких к ± 1 , единственным образом отображают уникальную структуру символьной последовательности, ассоциируемой с анализируемой ДНК. Эта уникальная структура может быть представлена путем бинарного картирования локальных предельных состояний, например, циркулярной поляризации в выходной плоскости поляриметра, применяемого для считывания синтезированных GB фазовых экранов.

В качестве примера модельной реализации данного подхода на рис. 1, а представлено рассчитанное распределение локальных значений четвертого компонента нормированного вектора Стокса в выходной плоскости поляриметра в случае поляризационного анализа символьной последовательности, соответствующей штамму «Заир» вируса африканской

чумы свиней (АЧС). Рисунок 1, б представляет соответствующую бинарную карту предельных локальных состояний поляризации со значениями четвертого компонента нормированного вектора Стокса в интервале от -0.99 до -1.0.

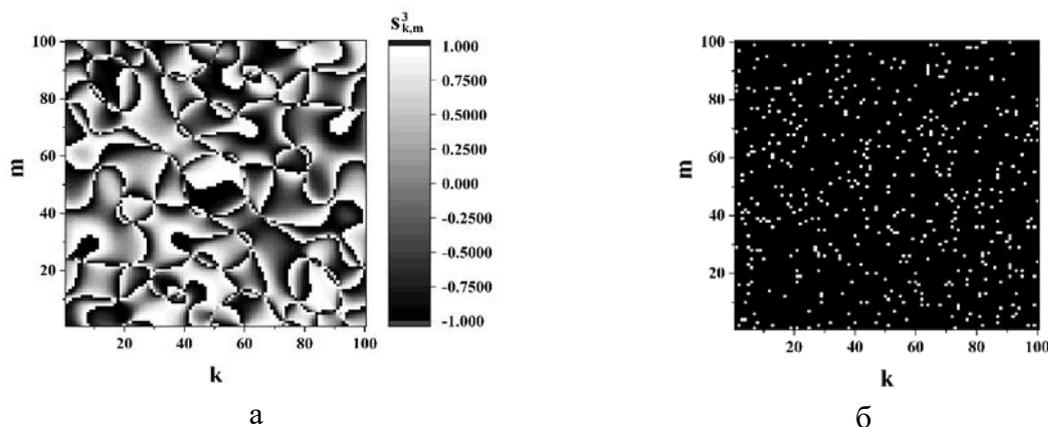


Рис. 1: а - распределение локальных значений четвертого компонента нормированного вектора Стокса в выходной плоскости поляриметра для штамма «Заир» вируса АЧС; б – соответствующая бинарная карта предельных локальных состояний поляризации.

Компьютерное моделирование предложенного поляризационного метода анализа, проведенное с использованием символьных последовательностей для штаммов различных микроорганизмов, показало его высокую эффективность в части идентификации мутационных изменений ДНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-21-00194).

Библиографический список

1. *Rivas E., Eddy S.R.* Noncoding RNA gene detection using comparative sequence analysis // BMC Bioinform. 2001. V.2. P. 1-19.
2. *Hwang D.G., Green P.* Bayesian Markov chain Monte Carlo sequence analysis reveals varying neutral substitution patterns in mammalian evolution // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004. V.101. P. 13994–14001.
3. *Eddy S.R.* A model of the statistical power of comparative genome sequence analysis // PLoS Biol. 2005. V.3. e10.
4. *Cooper G.M., Brudno, M., Green E.D., Batzoglou S., Sidow A.* Quantitative estimates of sequence divergence for comparative analyses of mammalian genomes // Genome Res. 2003. V.13. P. 813-820.
5. *Ulianova O.V., Zaytsev S.S., Saltykov Y.V., Lyapina A., Subbotina I., Filonova N., Ulyanov S.S., Feodorova V.A.* Speckle-interferometry and speckle-correlometry of GB-speckles // Front. Biosci. (Landmark Ed). 2019. V.24. P.700-711.
6. *Ulyanov S.S., Ulianova O.V., Zaytsev S.S., Saltykov Y.V., Feodorova V.A.* Statistics on gene-based laser speckles with a small number of scatterers: implications for the detection of polymorphism in the Chlamydia trachomatis omp1 gene // Las. Phys. Lett. 2018. V.15. Ar. 045601.
7. *Ulyanov S.S., Zaytsev S.S., Ulianova O.V., Saltykov Y.V., Feodorova V.A.* Using of methods of speckle optics for Chlamydia trachomatis typing // Proc. SPIE. 2017. V.10336, Ar. 103360D.

ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ МЕТОДОМ РАЗРЕШЕННОЙ ВО ВРЕМЕНИ СПЕКТРОМЕТРИИ

С.А. Мещерякова, Д.Д. Дрозд, О.А. Горячева, И.Ю. Горячева
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: meshcheryakova.s.a@gmail.com

Аннотация: Квантовые точки (КТ) – полупроводниковые люминесцентные наночастицы, стабилизированные органическими молекулами в коллоидной форме. Система аналитического тушения люминесценции КТ может применяться в биологическом анализе в качестве биосенсоров для анализа биологических жидкостей. Метод разрешенной во времени люминесцентной спектроскопии позволяет повысить чувствительность данных систем по сравнению с методом непосредственного определения интенсивности люминесценции КТ.

Ключевые слова: квантовые точки, модуляция люминесценции, пероксид водорода, иммуноанализ, разрешенная во времени спектроскопия.

Принцип аналитической модуляции люминесценции КТ основан на изменении интенсивности люминесценции в ходе взаимодействия наночастиц с молекулами-модуляторами, при этом генерация модуляторов происходит посредством различных реакций, в том числе ферментативных. Некоторые ферменты, например, глюкозооксидаза, катализируют ферментативные реакции, в ходе которых образуется пероксид водорода. Взаимодействие КТ с пероксидом водорода является сложным процессом, из-за чего механизм тушения люминесценции КТ пероксидом водорода точно не определен. Предполагается, что снижение люминесценции связано с фотоиндуцированным переносом электронов или окислением лигандного слоя на поверхности КТ [1].

В работе использовали два образца КТ на основе твердых растворов состава CdZnSeS, полученные методом высокотемпературного металлоорганического синтеза, стабилизированные тиогликолевой кислотой (ТГК) и 3-меркаптопропионовой кислотой (МПК), с квантовыми выходами 55% и 62% соответственно. Ранее осуществлены исследования кинетики тушения бинарных КТ и КТ на основе гетеропереходов [1]. За счет своего строения, КТ на основе твердых растворов имеют чувствительность к тушению выше, чем бинарные КТ и КТ на основе гетеропереходов [2]. Следовательно, использование КТ на основе твердых растворов более перспективно.

Целью исследования являлось наглядно продемонстрировать повышение чувствительности аналитических систем, основанных на тушении люминесценции КТ, при применении методов спектроскопии, разрешенной во времени, по сравнению с методом непосредственного детектирования интенсивности люминесценции КТ.

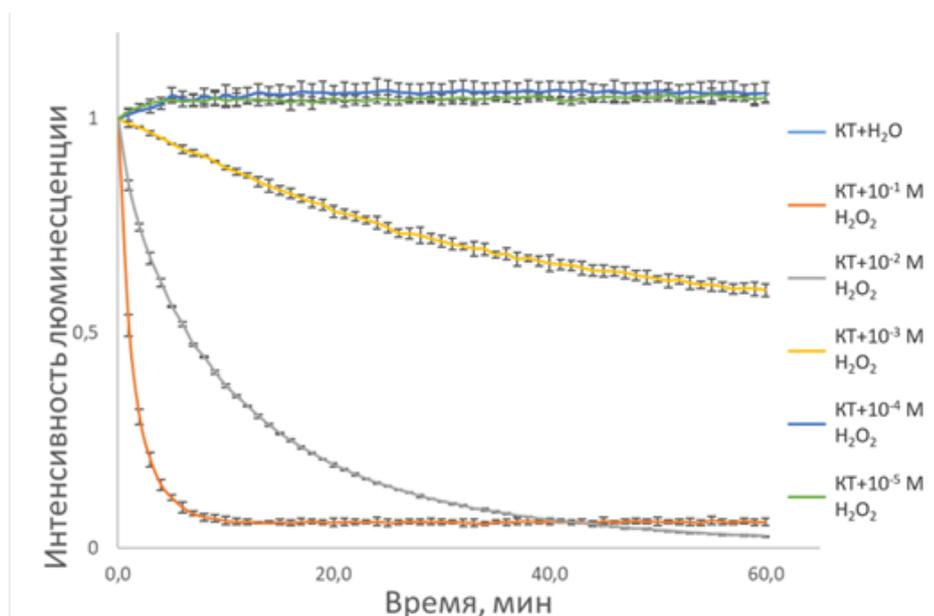


Рис. 1. Нормированный график кинетики тушения люминесценции КТ, стабилизированных МПК

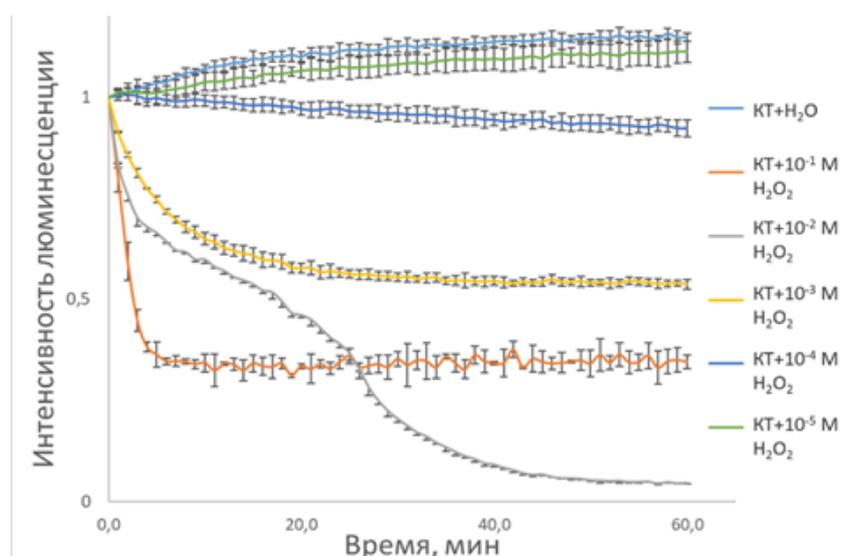


Рис. 2. Нормированный график кинетики тушения люминесценции КТ, стабилизированных ТПК

Выявлено, что КТ, стабилизированные ТПК, имеют большую чувствительность, так как для них предельная концентрация пероксида водорода составляет 10^{-4} моль/л, в то время как для КТ, стабилизированных МПК, предельной концентрацией пероксида водорода является 10^{-3} моль/л. Отсюда следует, что оптимальным диапазоном концентраций пероксида водорода для КТ, стабилизированных ТПК, является от 10^{-1} до 10^{-4} моль/л, а для КТ, стабилизированных МПК, является от 10^{-1} до 10^{-3} моль/л.

Чувствительность при меньших концентрациях пероксида водорода оказалась невысокой. Исходя из теории динамического тушения люминесценции, было принято решение исследовать влияние пероксида водорода при малых концентрациях методом разрешенной во времени

спектрометрии, при этом оперируя в качестве критерия оценки временем жизни люминесценции [3].

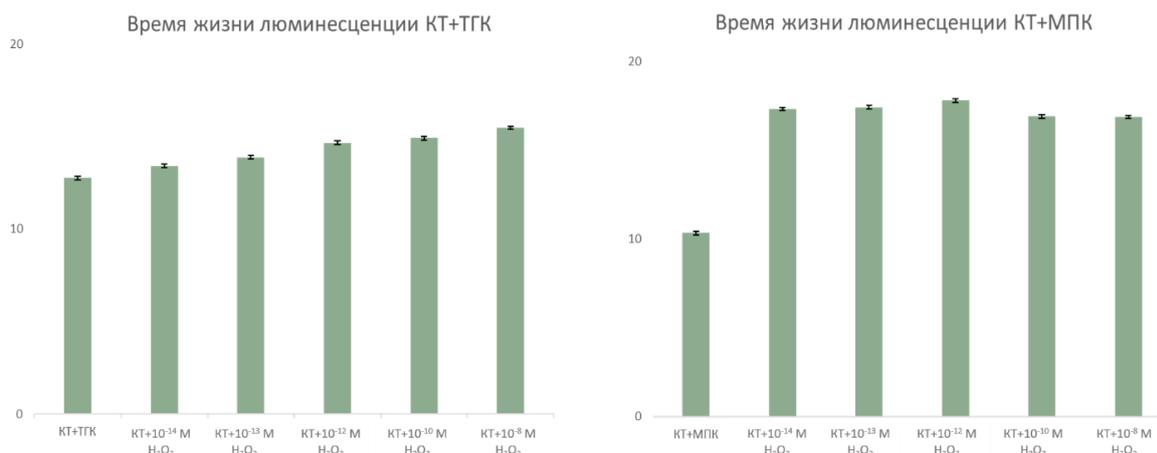


Рис. 3. Графики зависимости времени жизни КТ, стабилизированных ТГК и МПК, от концентрации пероксида водорода

Тушение люминесценции КТ пероксидом водорода может применяться в биологическом анализе. Биосенсоры на основе ферментативного тушения люминесценции КТ могут быть применены для анализа биологических жидкостей с целью определения широкого спектра аналитов при клинической и доклинической диагностике заболеваний.

Таким образом, подобран оптимальный диапазон концентраций пероксида водорода, при котором тушение люминесценции КТ будет эффективным и достаточно выраженным на фоне базового сигнала в системах непосредственного детектирования люминесценции: для КТ, стабилизированных ТГК, концентрации пероксида водорода составили 10^{-1} - 10^{-4} моль/л, а для КТ, стабилизированных МПК, концентрации пероксида водорода составили 10^{-1} - 10^{-3} моль/л. Определена минимально детектируемая концентрация пероксида водорода методом разрешенной во времени спектроскопии в модельной системе, равная 10^{-13} моль/л.

Работы выполнены при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 21-73-10046.

Библиографический список

1. *Speranskaya E. S. et al.* Enzyme modulation of quantum dot luminescence: Application in bioanalysis //TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2020. – Т. 127. – С. 115897.
2. *Васильев Р. Б., Дирин Д. Н.* Квантовые точки: синтез, свойства, применение //М.: МГУ. – 2007. – С. 50.
3. *Эмануэль Н. М., Кузьмин М. Г. (ред.).* Экспериментальные методы химической кинетики. – МГУ, 1985.
4. *Drozd D. D. et al.* Luminescent alloyed quantum dots for turn-off enzyme-based assay //Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2022. – Т. 414. – №. 15. – С. 4471-4480.
5. *Александрова О. А. и др.* Наночастицы, наносистемы и их применение. Ч. 1. Коллоидные квантовые точки //Уфа: Аэтерна. – 2015.

ЭКОСИСТЕМА ПЕРСОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПОМОЩНИКОВ ДЛЯ БИОТЕЛЕМЕТРИИ И ТЕЛЕМОНИТОРИНГА

А.А. Гаранин, Д.В. Дупляков, П.А. Кшнякин, С.С. Чаплыгин
Самарский государственный медицинский университет
e-mail: sameagle@yandex.ru

Аннотация. Цель работы – создание способа неинвазивной оценки основных жизненно важных функций организма человека для динамического дистанционного контроля. Предлагаемая экосистема персональных медицинских помощников позволяет проводить биотелеметрию и телемониторинг показателей здоровья человека, контролировать их в режиме реального времени, проводить своевременную их коррекцию. Портативный телемедицинский комплекс в настоящее время включает 10 медицинских изделий и девайсов, интегрированных в единую экосистему, данные с которых передаются по Bluetooth-каналу в планшет, снабженный программным обеспечением, позволяющим отображать измеряемые параметры и сигнализировать об их отклонении от нормы.

Ключевые слова: биотелеметрия, телемониторинг, телемедицина, удаленное наблюдение, персональные медицинские помощники, портативный телемедицинский комплекс, экосистема.

Телемедицина является высокотехнологичным и динамично развивающимся направлением медицины и включает 3 основных составляющих: биотелеметрию, телемониторинг и телемедицинские консультации, совокупность которых позволяет решить некоторые клинические и медико-биологические проблемы, стоящие перед медицинским сообществом. Исследования последних лет демонстрируют, что дистанционное динамическое наблюдение позволяет снизить количество и продолжительность госпитализаций [1] у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), снижает сердечно-сосудистую смертность у данной категории пациентов [2], смертность от всех причин [3]. Использование телемониторинга показывает высокую медико-экономическую эффективность [4], приводит к повышению качества жизни, приверженности к лечению и способности к самопомощи больных [5], способствует повышению приверженности пациентов к выполнению рекомендаций и позволяет оптимизировать мониторинг симптомов заболевания [6]. Высокую эффективность телемедицинские методы демонстрируют и у пациентов с такими социально-значимыми заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), что подтверждено серией научных работ, проведенных в НМИЦ им. В.А. Алмазова, НМИЦ кардиологии и НМИЦ ТПМ, и сахарный диабет (СД). В этой связи, в России не так давно анонсирован и должен быть запущен крупный пилотный проект по дистанционному наблюдению за пациентами с этими двумя вышеуказанными заболеваниями. Пилотный проект стартует сначала в 6 регионах, а в случае его успешной реализации и получении показателей, свидетельствующих о его высокой эффективности, что не вызывает

сомнения, результаты данного пилота будут экстраполированы на всю территорию нашей страны. Предполагается, что в эту программу будут вовлечены 50% пациентов, страдающих АГ и СД, а в последующем в эту программу будут включаться лица и с другими хроническими неинфекционными заболеваниями. О высокой значимости этой проблемы свидетельствует и тот факт, что Правительство России в 2021 г. анонсировало начало реализации 5 проектов-маяков, одним из которых служит проект «Персонализированные медицинские помощники» для создания системы дистанционного наблюдения за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и СД.

В этой связи нами активирована работа по созданию экосистемы персональных помощников, включающая целый ряд медицинских изделий и девайсов, предназначенных для биотелеметрии основных жизненно важных функций организма, их динамического телемониторинга и последующей коррекции при помощи телемедицинских консультаций. Эта идея воплощена в виде портативного телемедицинского комплекса, общая структура которого представлена на рис. 1.



Рис. 1. Общий вид портативного телемедицинского комплекса

Портативный телемедицинский комплекс (ПТК) в настоящее время включает в себя следующие медицинские изделия и девайсы, однако может быть выполнен в иной комплектации в зависимости от задач и потребностей оператора: термометр, тонометр, глюкометр, цифровой фонендоскоп, анализатор биологических жидкостей, пульсоксиметр, фитнес-браслет, спирограф, весы, 12-канальную ЭКГ.

Данные портативные устройства интегрированы в станцию сбора и передачи информации при помощи Bluetooth-канала в планшет (HUB).

Данный набор медицинских изделий и девайсов позволяет контролировать следующие жизненно важные показатели здоровья человека: артериальное давление (АД), частоту пульса, уровень глюкозы крови, температуру тела, массу тела, биоимпедансометрию, функцию внешнего дыхания, сатурацию крови, толерантность к физической нагрузке и уровень двигательной активности, продолжительность сна-бодрствования, ЭКГ, анализ мочи.

Экосистема также включает программное обеспечение (ПО) в виде приложения для врача/администратора/пациента, Web-приложения, сервисы с возможностью расширения функций дистанционного наблюдения пациентов, API для интеграции сервиса в медицинскую информационную систему (МИС), системы поддержки принятия врачебных решений. На рис. 2 представлена общая схема взаимодействия участников лечебно-диагностического процесса.



Рис. 2. Схема взаимодействия врача и пациента при использовании портативного телемедицинского комплекса

Возможность интеграции ПТК с любой МИС позволяет решить несколько важных задач: 1) консолидировать данные с медицинских устройств различных производителей в одном месте; 2) осуществлять передачу данных в любые МИС для дальнейшей обработки специалистами; 3) разработанное специальное ПО позволяет проводить подключение доступных медицинских приборов в зоне действия, автоматический сбор данных; 4) проводить конвертацию информации, выгрузку данных через API в МИС; 5) осуществлять двусторонний обмен данными с МИС; 6) неограниченно дополнять линейку подключаемых приборов по мере их появления в клинической практике.

Потенциальными операторами ПТК могут быть: клиники, провайдеры телемедицинских услуг, разработчики МИС, производители

IoT-устройств, пациенты, фармпроизводители, корпорация «Роскосмос», частные компании, задействованные в сфере частного освоения космоса/космического туризма.

При этом потенциальными эффектами при использовании экосистемы ПМП могут стать следующие: разработка персонализированной модели лечения пациента, увеличение количества пациентов в единицу времени, введение новой современной услуги с потенциально высоким спросом – дистанционного мониторинга, оказываемой в т.ч. за счёт ОМС, реклама для оборудования, рекомендованного телемедицинским провайдером и клиникам, пациенты будут находиться под наблюдением специалистов и своевременно получать дистанционную персонализированную качественную медицинскую консультацию, дистанционный мониторинг пациентов для коррекции медикаментозной терапии, управление приёмом лекарств.

К категории пациентов, которым может быть адресован ПТК, относятся лица со следующими заболеваниями и состояниями: любые формы АГ, трудно поддающиеся лечению и требующие динамического амбулаторного наблюдения, а также АГ высокого риска; пациенты с нарушениями ритма и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, требующих частых вызовов СМП и госпитализации; ХСН любой этиологии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; ишемическая болезнь сердца с инструментально подтвержденным стенозом коронарных и периферических артерий; наблюдение пациентов, перенесших оперативное вмешательство, на амбулаторном этапе лечения; СД 1 и 2 типа; острые и хронические заболеваниями дыхательной системы, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; пожилые пациенты с хронической ишемической болезнью головного мозга, имеющие высокий риск развития острого или повторного нарушения мозгового кровообращения; пациенты, проживающие на значительном отдалении от медицинских организаций; заболевания нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, сопровождающиеся гемодинамически значимой гипотензией.

Нами проведено двухцентровое пилотное открытое проспективное рандомизированное наблюдательное исследование по дистанционному наблюдению за показателями артериального давления и пульса у пациентов с ХСН. Его результаты продемонстрировали высокую эффективность телемониторинга в части снижения количества и продолжительности госпитализаций, общей и сердечно-сосудистой смертности, эпизодов тахи- и брадикардии, гипо- и гипертензии, потребности в нитратах и диуретиках, повышения приверженности к лечению [7]. Кроме того, на базе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России проведено пилотное исследование, показавшее, что применение цифровой экосистемы дистанционного мониторинга при амбулаторном наблюдении пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет своевременно госпитализировать

пациента, и снизить летальность, адекватно и своевременно корректировать лекарственную терапию, минимизировать число обращений в поликлинику, уменьшить нагрузку на первичное звено здравоохранения без потери качества оказания медицинской помощи.

В настоящее время проводится пилотное исследование по применению ПТК в удаленных районах Самарской области в условиях дефицита медицинских работников для выявления ХНИЗ среди населения, а также динамического наблюдения за пациентами с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями для профилактики осложнений, снижения количества госпитализаций и смертности. Перспектива использования экосистемы ПМП нам представляется в рамках следующих направлений: мониторинг на дому, подключение индивидуальных приборов пациента к единой базе (федеральной/региональной телемедицинской системе), индивидуальный подбор комплекта приборов для мониторинга в зависимости от нозологической формы (как составляющая часть медицины 5П), охват периферийных телемедицинских пунктов для телемониторинга с их объединением в единую систему, мониторинг в стационар, а также телемониторинг после операций/выписки в рамках стационарзамещающих технологий/технологий fast-track.

Библиографический список

1. *Потапов А.П., Ярцев С.Е., Лагутова Е.А.* Дистанционное наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью с применением телемониторинга АД и ЭКГ // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2021;7(3):42-51.
2. *Elbadawi A., Tan B.E., Assaf Y., Megaly M., Shokr M., Hamed M., Rahman F., Pepine C.J., Soliman A.* Digital health intervention in patients with recent hospitalization for acute heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized trials // Int J Cardiol. 2022 Jul 15;359:46-53.
3. *Aronow W.S., Shamliyan T.A.* Comparative Effectiveness of Disease Management With Information Communication Technology for Preventing Hospitalization and Readmission in Adults With Chronic Congestive Heart Failure // Journal of the American Medical Directors Association. 2018;19(6):472-479.
4. *Anker S.D., Koehler F., Abraham W.T.* Telemedicine and remote management of patients with heart failure // Lancet. 2011;378:731-739.
5. *Пырикова Н.В., Мозгунов Н.А., Осипова И.В.* Результаты пилотного дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(6):42-51.
6. *Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М.* Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;57(S4):11-18.
7. *Гаранин А.А., Муллова И.С., Шкаева О.В., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В.* Амбулаторный дистанционный мониторинг пациентов, выписанных из отделения неотложной кардиологии // Российский кардиологический журнал. 2022;S3:8-15.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ КРОВОТОКА ВО ВРЕМЯ ПРОЦЕДУРЫ ПРЕРЫВИСТОЙ ПНЕВМАТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ

Ан.В. Скрипаль¹, Р.Г. Чаббаров², А.Д. Усанов¹, К.В. Машков¹, А.К. Санбаев²

¹Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

²ООО «Омега клиник», Саратов

E-mail: skripalav@info.sgu.ru

Аннотация: Приведены результаты доплеровского ультразвукового измерения кровотока в бедренной артерии во время процедуры прерывистой пневматической компрессии (прессотерпии). Во время процедуры прессотерпии использовался профессиональный аппарат «Doctor Life Mark 400» (Южная Корея). Для анализа полученных доплерограмм использовалась программа для обработки изображений «ImageJ».

Ключевые слова: ультразвуковая доплерография, объемный кровоток, прерывистая пневматическая компрессия.

Введение. Имеется ряд публикаций, в которых говорится о том, что процедура прессотерапии оказывает положительное влияние на перфузию тканей нижних конечностей, улучшает артериальную и венозную гемодинамику [1-4]. В работе [5] показано, что использование ППК уменьшает венозный застой и увеличивает скорость кровотока в глубоких венах, что приводит к благоприятным гемодинамическим изменениям, таким как снижение венозного давления и интерстициальный отек. Однако в этих работах для измерения динамики кровотока при прессотерапии использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии. Нами предложено использовать ультразвуковые измерения кровотока в бедренной артерии для неинвазивной оценки влияния прерывистой пневматической компрессии на гемодинамику в сосудах конечностей человека.

Методы и аппаратура. В исследовании для получения доплерограммы использовался УЗИ аппарат «Edan U50» (Китай) с линейным датчиком модели L15-7b с частотой в режиме импульсного доплера (PW) 7,2 МГц. Прерывистая пульсирующей компрессия проводилась на 20-летнем добровольце, не имеющим сердечно-сосудистых заболеваний, с использованием профессионального аппарата для проведения процедуры прессотерпии (лимфодренажа) «Doctor Life Mark 400» (Южная Корея).

Для анализа полученных доплерограмм использовалась программа для обработки изображений «ImageJ». Изображения доплерограмм переводились из RGB формата в 8-бит. С помощью встроенных инструментов выделялась область интереса на снимке. В качестве таковой области был выбран прямой и обратный кровоток, обозначаемый «А» и «В»

соответственно. Применяв функцию сохранения координат, получаем готовый файл с координатами пикселей и соответствующую для них интенсивность в градации серого (0-255). Увеличение интенсивности на доплерограмме соответствует увеличению количества клеток крови, от которых происходит отражение УЗ излучения. Используя функцию установки масштаба, вычислялось чему равен один пиксель по координате скорости. Для снимков, имеющих различные интервалы скоростей, проводилась нормировка значения пикселя по скорости. Данная методика позволяет сравнивать доплерограммы с неодинаковым диапазоном по оси скорости. Такая методика позволяла вычислять среднюю скорость и объёмный кровоток за выбранный период сердечного цикла, строить распределение интенсивности по скоростям. Диаметр бедренной артерии считался неизменным за всё время эксперимента и выбирался равным 0.82 см [6].

Средняя скорость рассчитывалась по формуле:

$$v_{\text{cp}} = \frac{\sum \text{Интенсивность пикселя} * \text{Скорость данного пикселя}}{\sum \text{Интенсивность пикселя}} \quad (1)$$

Объёмный кровоток:

$$Q = S * v_{\text{cp}}, \quad (2)$$

где S — площадь поперечного сечения сосуда, v_{cp} — средняя скорость кровотока.

Вводился безразмерный коэффициент резистентности сосудов:

$$R = \frac{v_{\text{max}_B}}{v_{\text{max}_A}}. \quad (3)$$

где v_{max_B} — максимальная скорость обратного кровотока, v_{max_A} — максимальная скорость прямого кровотока.

Результаты измерений. На рисунках 1, *a* и 1, *b* приведены ультразвуковые доплерограммы до и после процедуры ППК соответственно. Наблюдалось увеличение максимальной скорости прямого кровотока с 17 до 51 см/с. Максимальная скорость обратного кровотока возросла после процедуры с -15 до -20 см/с. До ППК наблюдается большой обратный кровоток (рис. 1, *a*), амплитуда которого почти равна по величине прямому кровотоку. После процедуры прескотерапии (рис. 1, *b*) заметно возросла амплитуда прямого кровотока, обратного – уменьшилась.

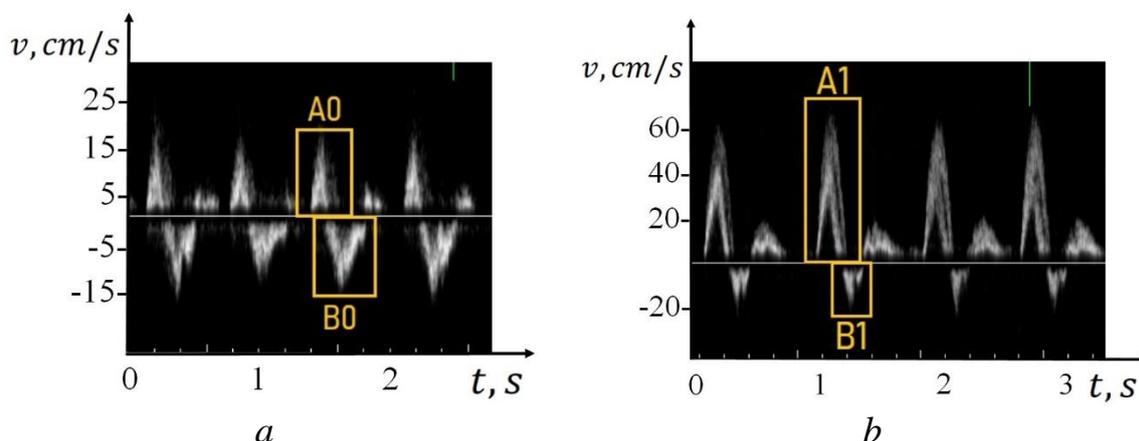


Рис.1. Допплерограмма до прессотерапии с выделенными зонами интереса (а), доплерограмма после прессотерапии с выделенными зонами интереса (b). Зона «А0» и «А1» — прямой кровоток, «В0» и «В1» — обратный

Таблица 1. Значения средней скорости, величины объёмного кровотока и резистентности сосудов до и после ППК

Параметр	До прессотерапии	После прессотерапии
Средняя скорость прямого/обратного кровотока (см/с)	6.2 / -6.2	25.8 / -7.9
Величина прямого/обратного объёмного кровотока (мл/мин)	197.5 / -195.6	821.4 / -249.7
Резистентность сосудов	0.88	0.39

Таким образом, после процедуры ППК величина объёмного кровотока заметно возросла относительно первоначального значения. При этом индекс резистентности как отношение обратного кровотока к прямому снизился, что свидетельствует об уменьшении сосудистого сопротивления бедренной артерии.

Библиографический список

1. Sheldon R.D., Roseguini B.T., Laughlin M.H., Newcomer, S.C. New insights into the physiologic basis for intermittent pneumatic limb compression as a therapeutic strategy for peripheral artery disease // Journal of vascular surgery. 2013. V.58(6). P. 1688-1696.
2. Kavros S.J., Delis K.T., Turner N.S., Voll A.E., Liedl D.A., Glociczki P., Rooke T.W. Improving limb salvage in critical ischemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18-month follow-up // Journal of vascular surgery. 2008. V.47(3), P. 543-549.
3. Delis K.T., Slimani G., Hafez H.M., Nicolaides A.N. Enhancing venous outflow in the lower limb with intermittent pneumatic compression. A comparative haemodynamic analysis on the effect of foot vs. calf vs. foot and calf compression // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2000. V.19(3), P. 250-260.

4. *Delis K.T., Nicolaidis A.N., Labropoulos N., Stansby G.* The acute effects of intermittent pneumatic foot versus calf versus simultaneous foot and calf compression on popliteal artery hemodynamics: a comparative study // *Journal of vascular surgery*. 2000. V.32(2). P. 284-292.
5. *Comerota, A. J.* Intermittent pneumatic compression: physiologic and clinical basis to improve management of venous leg ulcers // *Journal of vascular surgery*. 2011. V.53(4), P. 1121-1129.
6. *Дутикова Е.Ф., Зияева Ю.В.* Ультразвуковое исследование магистральных артерий конечностей / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 27. – М., 2018. 24 с.

ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ СИСТЕМЫ ХЕМОРЕЗИСТИВНЫХ СЕНСОРОВ ГАЗА НА ОСНОВЕ SnO₂ КАК СРЕДСТВО НЕИНВАЗИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н.А.Клычков

Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: nklychkov@mail.ru

Аннотация: с помощью технологии высокочастотного магнетронного распыления стехиометрической мишени SnO₂ сформированы образцы тонких газочувствительных плёнок. Исследован отклик хеморезистивных датчиков газа на основе плёнок диоксида олова на воздействие паров этанола, 2-пропанола и ацетона различной концентрации. Показана возможность детектировать концентрацию этанола в выдыхаемом человеком воздухе. На основании концентрационных зависимостей чувствительности сенсоров рассчитаны параметры адсорбционных центров для каждого типа газа. Установлено, что параметры центров адсорбции могут быть использованы в качестве признаков классификации сорта исследуемых веществ в выдыхаемом человеком воздухе.

Ключевые слова: диоксид олова, хеморезистивный датчик, полупроводниковый сенсор газа, неинвазивная диагностика.

Введение. Одним из наиболее актуальных направлений современной медицины являются неинвазивные методы диагностики заболеваний. Известно, что в выдыхаемом человеком воздухе содержится более 600 видов летучих соединений, молекулы которых являются естественными маркерами определённых биохимических и физиологических процессов в организме [1]. В настоящее время накоплен большой объем информации о количестве и типах газообразных молекул, присутствующих в выдыхаемом человеком воздухе. Определение состава выдыхаемого воздуха относится к числу наиболее сложных аналитических задач, поэтому вызывает повышенный интерес разработчиков инструментальных средств неинвазивной медицинской диагностики [2 – 4].

Существует ряд методов, позволяющих установить концентрации газообразных молекул в выдыхаемом воздухе, наиболее распространенными из которых является газовая хроматография и масс-спектрометрия с газохроматографическим разделением [5]. Несмотря на высокую точность и чувствительность этих методов, необходимость предварительной подготовки проб, громоздкость и сложность оборудования, требования к квалификации персонала, а также невозможность непрерывного мониторинга состава проб в режиме реального времени ограничивают сферу применения методов газовой хроматографии [6].

Недостатки существующих методов неинвазивной диагностики делают создание микросхем и микроустройств химического анализа газов

перспективным направлением газовой сенсорики [7,8]. Кроме того, существует принципиальная возможность формирования миниатюрных мультисенсорных устройств распознавания запахов типа “электронный нос” на одном кристалле [9, 10].

Перспективными устройствами для анализа газоздушных проб являются хеморезистивные полупроводниковые сенсоры газа. Широкозонные полупроводники и их композиты используются в качестве чувствительных элементов газовых сенсоров, поскольку термостимулированная адсорбция частиц газов восстановителей и газов окислителей на поверхности полупроводниковых плёнок приводит к обратимому изменению их проводимости. Среди газовых сенсоров наиболее распространены полупроводниковые сенсоры на основе диоксида олова SnO_2 [11 – 13].

В настоящей работе исследовался отклик сенсоров газа на основе пленок диоксида олова к парам ацетона, этанола и изопропилового спирта различных концентраций. В таблице 1 представлены диагностические данные о содержании исследуемых веществ в выдыхаемом воздухе.

Таблица 1. Газообразные вещества в выдыхаемом воздухе и связанные с превышением их концентрации в выдыхаемом воздухе заболевания

Молекула	Заболевание	Концентрация
Этанол	Заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, алкоголизм	>500 ppm [14]
ацетон	Функция поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите и диетическом разбалансе, тяжелая сердечная недостаточность, рак легкого	>1.8 ppm [1,4]
2-пропанол	Рак легкого, сахарный диабет [15]	-

Примечание: исследования изопропанола в выдыхаемом воздухе в качестве маркера заболеваний начались не так давно, вопрос корреляции между выдыхаемым изопропиловым спиртом и ацетоном остается открытым. Предполагается, что эндогенный изопропанол в организме возникает в результате метаболизма ацетона, вследствие чего данные о норме концентрации 2-пропанола в выдыхаемом человеком воздухе уточняются [15].

Методика эксперимента и образцы. Газочувствительные плёнки диоксида олова формировались методом реактивного магнетронного распыления стехиометрической мишени SnO_2 с высокочастотным смещением на универсальной установке вакуумного осаждения ORION-40T

(Korea Vac-Tec Co Ltd) в атмосфере аргоно-кислородной смеси. В качестве подложек использовались поликорковые пластины размером 5×10 мм. Перекристаллизационный отжиг осаждённых слоёв SnO₂ производился в электропечи SNOL 0,2/1250 с трубчатой керамической камерой в потоке кислорода с расходом 100 мл/мин при атмосферном давлении. Все измерения электрических характеристик слоёв диоксида олова проводились при рабочей температуре 300 °С.

Результаты и обсуждение. На рисунке 1 представлена динамика изменения проводимости сенсора при ступенчатом воздействии газовых проб, содержащих различную концентрацию этанола в воздухе.

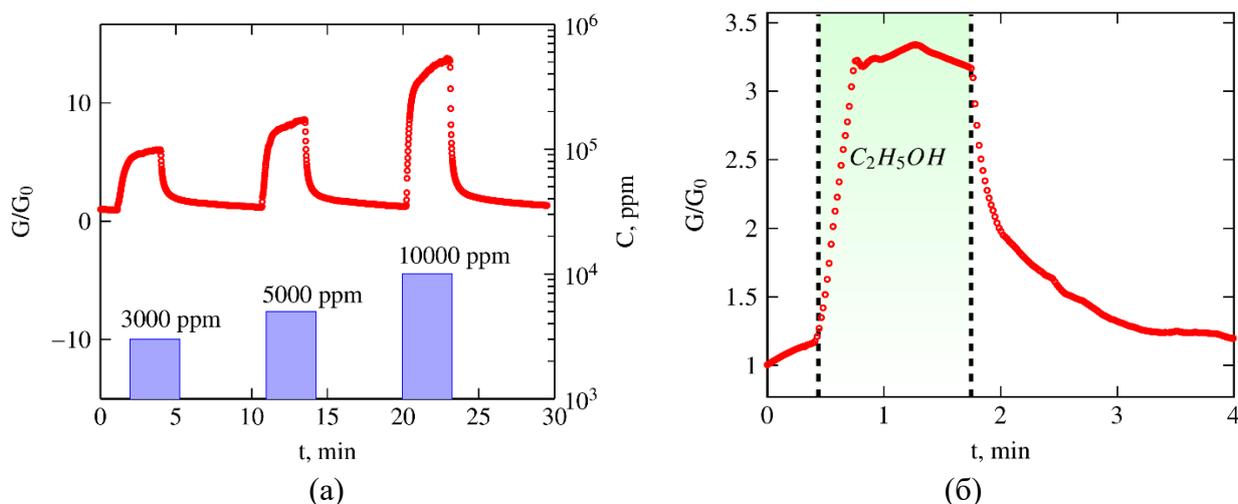


Рис.1. Нормированная динамика изменения проводимости плёнок при воздействии проб различной концентрации (а) и нормированная динамика изменения проводимости при воздействии паров этанола с концентрацией 520 ppm (б)

На рисунке 2,а представлена концентрационная зависимость газочувствительности сенсоров к парам исследуемых веществ. Проведенный анализ концентрационных зависимостей чувствительности позволил оценить параметры поверхностных адсорбционных центров различных газов W_D (энергия десорбции) и $E_D - E_a$ (глубина залегания донорного уровня газа восстановителя относительно акцепторного уровня, индуцированного кислородом). Поскольку эти параметры центров адсорбции индивидуальны для каждого вещества и не зависят от его концентрации, они могут быть использованы в качестве классификационных признаков при анализе газовых проб.

Отклик пленки S на воздействия газовых проб определялся как относительное изменение проводимости его активного слоя:

$$S = \frac{G - G_0}{G_0}. \quad (1)$$

где G – проводимость слоя в очищенном воздухе;

G_0 – стационарное значение проводимости при напуске газовой пробы в измерительную камеру.

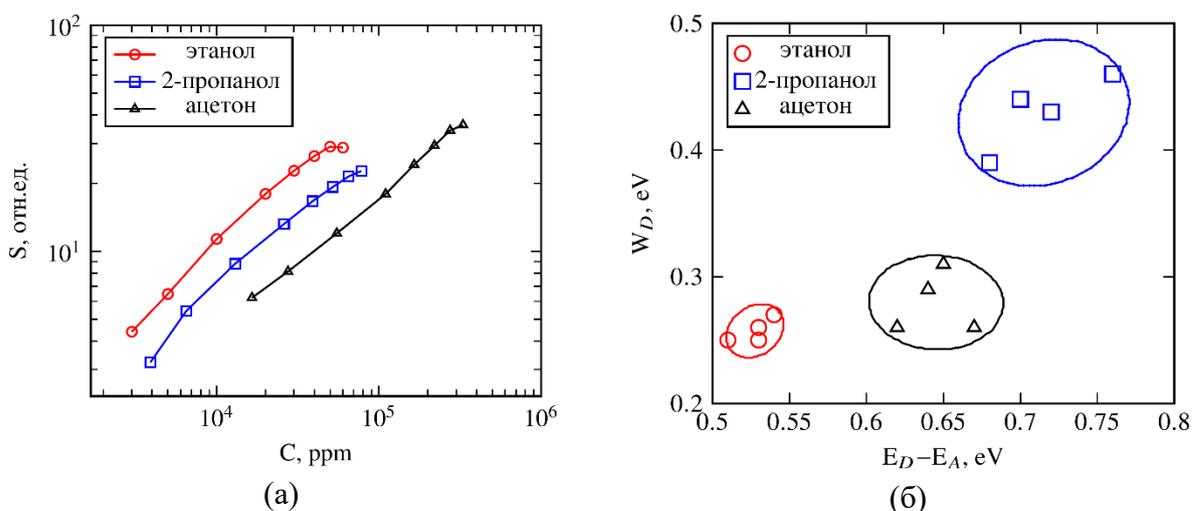


Рис.2. Концентрационные зависимости чувствительности к парам газ-восстановителей (а) и параметры адсорбционных центров ΔE и W_D примесных газов (б)

Таким образом, в работе показано, что обработка сигналов мультисенсорных систем на основе полупроводниковых хеморезистивных датчиков позволяет классифицировать молекулы органических веществ, которые являются маркерами заболеваний в выдохе человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-07-00602).

Библиографический список

1. Степанов Е.В. Диодная лазерная спектроскопия и анализ молекул-биомаркеров. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2009. 416 с.
2. Tai H. et al. Evolution of breath analysis based on humidity and gas sensors: Potential and challenges // Sensors and Actuators B: Chemical. 2020. Т. 318. С. 128104.
3. Kaloutenou M. et al. Breath Analysis: A Promising Tool for Disease Diagnosis—The Role of Sensors // Sensors. 2022. Т. 22. №. 3. С. 1238.
4. Ahmadipour M. et al. Detection of breath acetone by semiconductor metal oxide nanostructures-based gas sensors: A review // Materials Science in Semiconductor Processing. 2022. Т. 149. С. 106897.
5. Яшин Я.И., Веденин А.Н., Яшин А.Я. Ранняя экспрессная и неинвазивная диагностика рака легких: анализ выдыхаемого воздуха методом ГХ/МС // Лаборатория и производство. 2019. №. 2. С. 130-138.
6. Вакс В.Л. и др. Анализ выдыхаемого воздуха: физические методы, приборы и медицинская диагностика // Успехи физических наук. 2014. Т. 184. №. 7. С. 739-758.
7. Righettoni, M. Microsensor arrays for breath analysis // Transactions of 14th International Meeting on Chemical Sensors. Nuremberg, Germany. 2012. P. 1261-1263.
8. Као, К.В. A sub-ppm acetone gas sensor for diabetes detection using 10 nm thick ultrathin InN FETs // Sensors. 2012. V. 12, № 6. P. 7157-7168.
9. Suh, J.H. Fully integrated and portable semiconductor-type multi-gas sensing module for IoT applications // Sensors and Actuators B: Chemical. 2018. V. 265. P. 660-667.
10. Hong, H.-K. Electronic nose system with micro gas sensor array // Sensors and Actuators B. 1996. V. 36. P. 338-341.

11. Клычков Н.А., Симаков В.В., Синёв И.В., Тимошенко Д.А. Динамика отклика сенсора на основе наноструктурированного слоя диоксида олова при воздействии паров изопропанола // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. 2021. № 13. С. 708-716.
12. Корабель М.Д., Синёв И.В., Шкунов Д.А., Клычков Н.А., Тимошенко Д.А., Симаков В.В. Принципы создания виртуальной мультисенсорной системы для распознавания газовых смесей. // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. 2020. №12. С. 827-835.
13. Клычков Н.А., Симаков В.В., Синёв И.В., Тимошенко Д.А. Мультипараметрическое распознавание паров органических веществ с помощью сенсора газа на основе наноструктурированной пленки диоксида олова // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов. 2021. № 13. С. 852-859.
14. Issitt T. et al. Volatile compounds in human breath: critical review and meta-analysis // Journal of Breath Research. 2022. №16. P. 1-16.
15. Li W. et al. Exhaled isopropanol: new potential biomarker in diabetic breathomics and its metabolic correlations with acetone // Rsc Advances. 2017. Т. 7. №. 28. С. 17480-17488.

АНАЛИЗ ХАРАКТЕРА РЕАКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НА ТЕПЛОВУЮ ПРОБУ ПРИ НЕЙРОГЕННЫХ ОТКЛОНЕНИЯХ

Т. А. Хроменкова, Ан. В. Скрипаль

Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: tatyana.hromenkova@yandex.ru, skripalav@info.sgu.ru

Аннотация: В работе обсуждается возможность использования метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния механизмов, регулирующих периферический кровоток человека при нейрогенных отклонениях. Проанализирована реакция периферической гемодинамики на тепловую пробу при протяженном воздействии на органы человека.

Ключевые слова: микроциркуляция крови, тепловая проба, лазерная доплеровская флоуметрия, нейрогенные отклонения.

Введение. Микроциркуляторный кровоток часто изменяется вследствие нарушения трофики тканей при прогрессировании нейрогенных отклонений [1]. Нарушения могут иметь полисистемность поражения. Для оценки сохранности механизмов регуляции объемного кровотока в конечностях целесообразно использовать методы функциональной диагностики в процессе лечения пациента. При этом поиск и совершенствование нагрузочных проб, стимулирующих активность периферических сосудов и дающих возможность оценить их функциональные свойства, являются актуальной задачей. Одним из эффективных методов, активизирующих вазодилатацию периферических сосудов, является тепловая проба [2,3].

Реакция микроциркуляторного русла на тепловую пробу исследовалась ранее в основном при локальном нагреве поверхности кожи [4,5]. При этом было обнаружено, что реакция микрокровоотока на повышение температуры зависит от скорости нагрева, его интенсивности, максимальной величины нагрева. При локальном нагреве поверхности кожи в первые несколько минут после нагрева происходит резкое увеличение кровотока, которое связано с аксон-рефлексом – кратковременной рефлекторной реакцией, осуществляющейся без участия центральных нервных механизмов. При продолжении нагрева с той же температурой на записи сигнала, полученного с лазерного доплеровского флоуметра, появляется локальный минимум, после которого следует фаза увеличения микрокровоотока, вызванная другим физиологическим механизмом – локальным синтезом вазодилататора оксида азота NO.

Иная картина реакция микрокровоотока на повышение температуры будет наблюдаться при протяженном воздействии на органы человека.

Наблюдающийся нейротонический механизм предусматривает повышение нейрогенной сосудорасширяющей активности, приводящей к увеличению объема протекающей через сосуды кожи крови. Увеличенный кровоток осуществляется по артерио-венозным путям, минуя нутритивное русло [5].

Целью работы явилось исследование характера температурной реакции верхних конечностей на тепловую пробу при наличии у пациентов нейрогенных нарушений.

Материал и методы исследования. В исследовании принимала участие группа испытуемых из 12 человек без выявленных сосудистых нарушений, из которых 3 человека, с нейрогенными отклонениями на фоне синдрома соматоформной вегетативной дисфункции нервной системы, и 4 испытуемых являются спортсменами-любителями, возраст группы— 20 ± 1 лет.

Измерения микроциркуляции проводились в области подушечки (волярная поверхность) среднего пальца руки, которая богата вегетативными и сенсорными нервными волокнами, артериоло-венулярными астомозами и часто используется для оценки нейрососудистой функции. Показания микроциркуляции измерялись с помощью портативного ЛДФ устройства "ЛАЗМА ПФ" (Россия).

В ходе эксперимента проводилась тепловая проба на верхних конечностях. Нагрев осуществлялся с помощью объема воды, в которую помещалась локтевая часть руки, при этом температура нагрева составляла $42-45^{\circ}\text{C}$, нагрев проводился в течение 10 минут. Контроль динамики температуры выполнялся с помощью термометра с температурной чувствительностью $0,1^{\circ}\text{C}$. Исследования проводились в дневное время суток в условиях физического и психического покоя с предварительной адаптацией испытуемых к температуре помещения $20-23^{\circ}\text{C}$.

Результаты исследования. Реакция на тепловую пробу у представителей группы условно здоровых добровольцев и с нарушениями нейрогенной системы приведена рис.1,2. Красным цветом показана перфузия крови, верхняя линия показывает изменение температуры, а нижняя получена с датчика движения. По оси абсцисс откладывается время измерения, по оси ординат – амплитуда ЛДФ устройства в перфузионных единицах.

По сравнению с группой здоровых испытуемых, температурная реакция конечностей на тепловую пробу у людей, с нарушением периферического кровотока, характеризуется монотонным характером изменения температуры без ярко выраженных колебаний. В соответствии с существующими представлениями о реакции на тепловую пробу, выделяют фазу первичной и вторичной вазодилатации. Первичную вазодилатацию связывают с активацией термочувствительных ваниллоидных рецепторов и освобождением нейропептидов из окончаний сенсорных волокон. Результаты проведенных экспериментов показывают, что в группе здоровых испытуемых при протяженном воздействии на органы человека

реакция на тепловую пробу не носит строго двухэтапного характера, связываемого с первичной и вторичной вазодилатацией. Наблюдается увеличение температуры руки, носящее колебательный характер, однако четкого разделения на две фазы сделать нельзя.

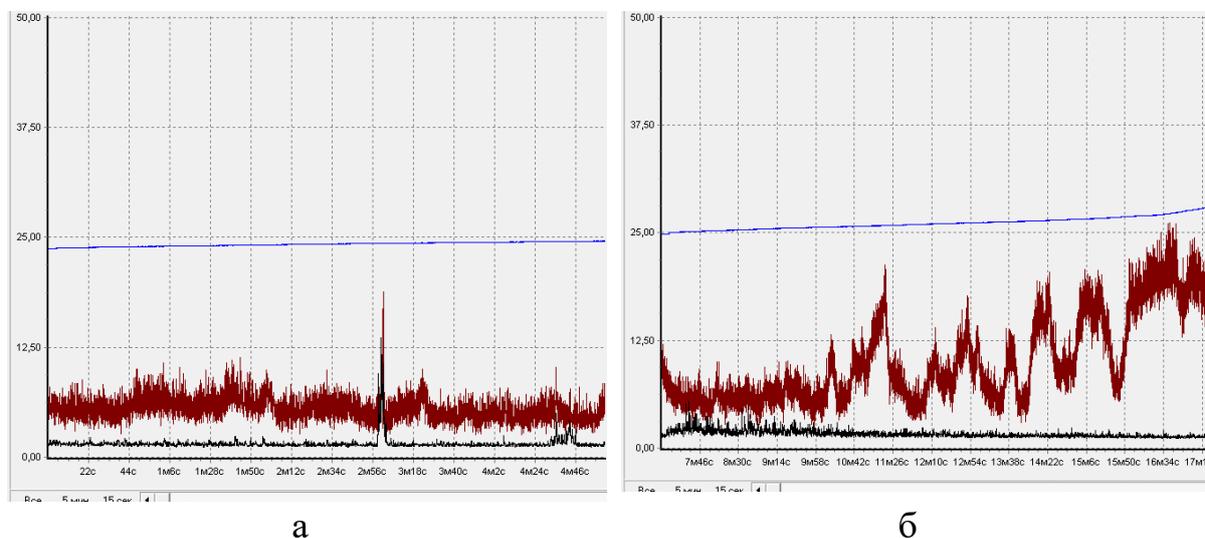


Рис.1. ЛДФ-грамма во время проведения теста у представителя группы условно здоровых добровольцев: а – до нагрева, б – после 5 минутного нагрева

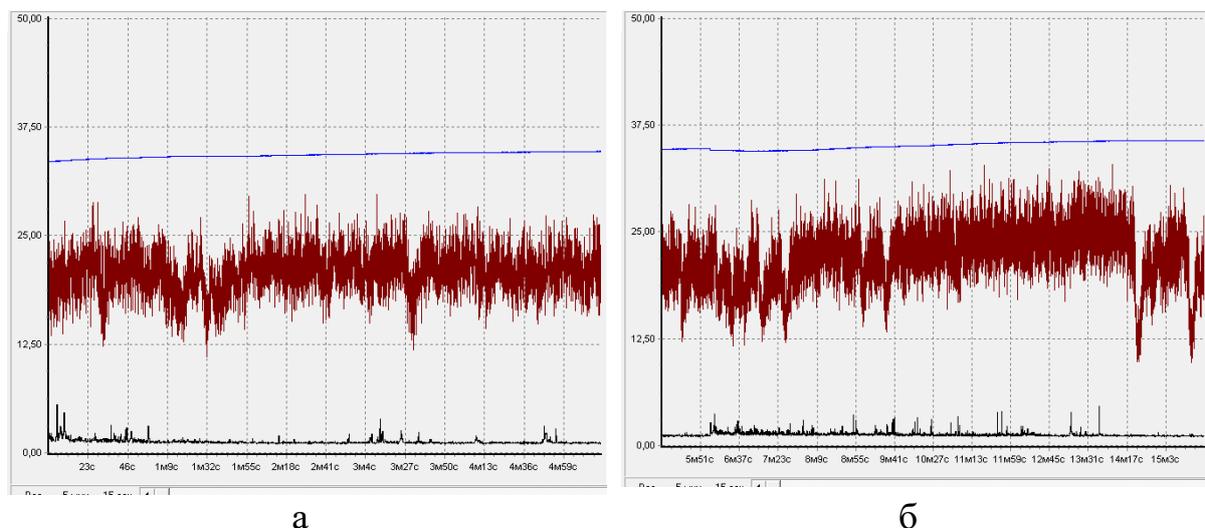


Рис.2. ЛДФ-грамма во время проведения теста у представителя группы с нарушениями нейрогенной системы: а – до нагрева, б – после 5 минутного нагрева

Выводы. Как показали проведенные измерения, тепловая нагрузка позволяет активизировать и проявить ритмы сосудистых колебаний. Качественный анализ динамики температуры на тепловую пробу демонстрирует различный характер реакции в группе людей с нарушениями и в группе здоровых испытуемых.

Таким образом, температурные параметры реакции конечности на тепловую пробу могут быть использованы для оценки степени неврологических расстройств и компенсации механизмов регуляции обменных процессов.

Библиографический список

1. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. - СПб.. ЭЛБИ, 1999. 624 с.
2. *Зубарева Н. А., Подтаев С. Ю., Паршаков А. А.* Диагностика нарушений вазодилатации микрососудов кожи у больных с синдромом диабетической стопы при проведении локальной тепловой пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015 № 3 (55). С. 27–33.
3. *Коняева Т. Н., Красников Г. В., Пискунова Г. М.* Тепловая проба с линейно нарастающей температурой нагрева в исследованиях механизмов регуляции системы микроциркуляции кожи человека // Вестн. новых мед. технол. 2002 Т. IX. № 4 С. 89–91.
4. *Del Pozzi T. A., Miller J.T., Hodges G. J.* The effect of heating rate on the cutaneous vasomotion responses of forearm and leg skin in humans // Microvascular Research, 2016, Vol.105. P. 77-84.
5. *Мизева И.А., Ветрова Д.В.* Поведение пульсаций кожного кровотока при локальном нагреве поверхности кожи // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18, № 4: 513–521

АЛЬВЕОЛЫ: СООТВЕТСТВИЕ ВЕНТИЛЯЦИИ И ПЕРФУЗИИ. ФИЗИОЛОГИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

В.В. Кислухин, Е.В. Кислухина
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
E-mail: viktork08@gmail.com

Аннотация: Рассмотрение легочных альвеол, как упакованных многогранников, предполагает схему дыхания, в которой не только внутренний объем многогранников меняется, но растет и размер их граней. Чтобы грани менялись, необходимы два процесса: поступление крови из артериального и венозного резервуаров в капилляры, расположенные в гранях, и перемещение жидкости из капилляра в ткань при вдохе и выдохе. В сообщении рассказывается об оборудовании, позволяющем оценить легочную воду и количество воды, перемещающееся за дыхательный цикл.

Ключевые слова: Перфузия, Вентиляция; Методы разведения; Плотность крови; Легочная вода.

Введение. Проблема устройства легких – упаковка альвеол, позволяющая обеспечить (а) изменение объема (дыхание) и (б) минимизировать объем паренхимы (объем которой тоже должен меняться при дыхании) решается принятием формы альвеол в виде многогранников. Поиск формы начался в 17 веке. К. Бернард (19 век) показал, что это в основном додекаэдр (Рис. 1) [1]. Объем, набранный додекаэдрами, допускает увеличение и уменьшение размеров (допускает дыхание). При этом укладка не плотная, остается примерно 5 - 10% на паренхиме.

Объем додекаэдра – воздух. Грани додекаэдра состоят из эпителия, интерстиция и эндотелия, содержат кровь - легочные капилляры. Грань связывает две соседние альвеолы. Большинство альвеол додекаэдры (12 граней), но 15-30% многогранников имеют другое число, от 9 до 14, граней.

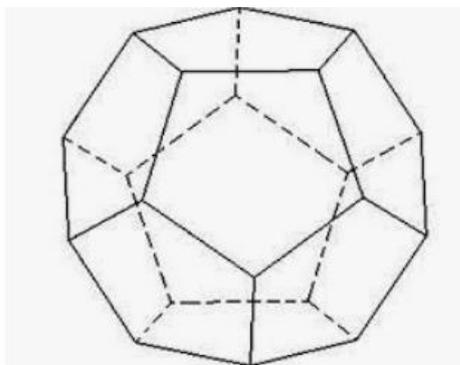
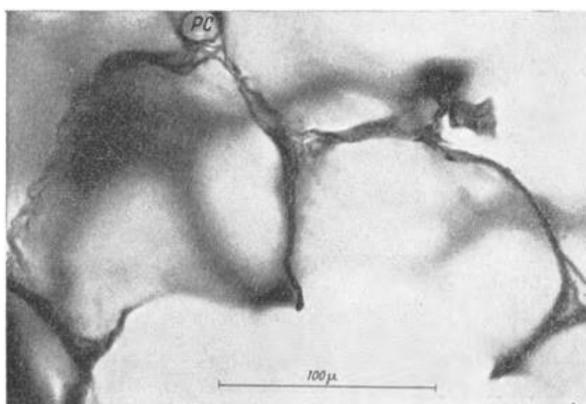


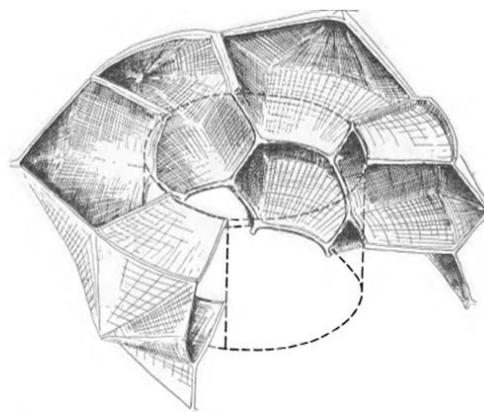
Рис 1. Идеализированная альвеола. 12-гранный многогранник. Капилляры в гранях, артериолы и вены в ребрах. Внутренность – воздух

В монографии Вейбеля [2] приведены срезы легочной ткани, показывающие, что (а) перегородки альвеол являются гранями многогранников и (б) многогранники не очень правильные и не все додекаэдры (см. Рис. 2).

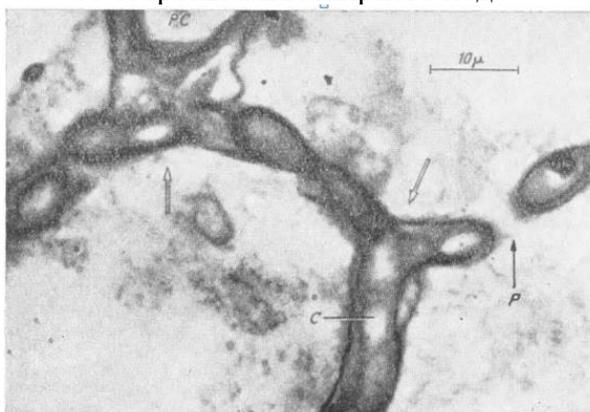
В процессе спонтанного дыхания возникает несколько феноменов. При увеличении альвеол (вдохе) будет увеличение объема паренхимы. Но ткань несжимаема, т.е. не меняет объем (форму менять может). Дать соответствующий объем могут капилляры, забрав воду из артериального и венозного бассейнов легких, и выведя эту воду в интерстиций (а также в эндотелий и эпителий). При выдохе, забрав излишки воды из внесосудистого пространства, вывести их в венозный бассейн. Этот механизм может объяснить соответствие процессов вентиляции и перфузии. Если в результате ряда причин (например, вазомоций) поступление крови в капиллярную систему альвеолы снижено, будет снижена и способность альвеолы расширяться. А значит «если не перфузируется, то и не вентилируется». Отметим и нарушение проницаемости стенки капилляра. Если вода не переходит из капилляра в ткань, то это затрудняет растяжение перегородки и, как следствие, грань многогранника не изменится, хотя кровотоки может и иметь место.



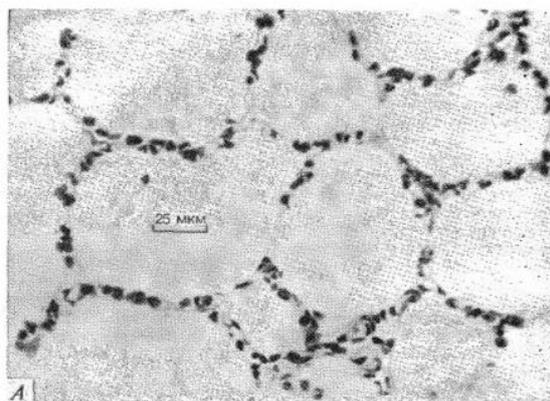
Срез легких. Показаны две альвеолы со стороны альвеолярного хода



Альвеолы вокруг альвеолярного хода



Два соединения трех интра альвеолярных перегородок



Срез легочной ткани. Точки – капилляры, лежащие в перегородках

Рис 2. Срезы легочной ткани при различном увеличении [2]

Рассмотренная выше схема отвечает спонтанному дыханию. При ИВЛ **каждая** альвеола становится центром растяжения (при вдохе). Соответственно при вдохе перегородки между альвеолами (границы) (а)

растягиваются и (б) сжимаются. В результате вода выходит из ткани и капилляров при вдохе и заходит при выдохе.

Подводя итог этой части: чтобы оценить способность паренхимы набирать-отдавать воду: (а) следует иметь возможность определения легочной воды (ЛВ) и (б) определить способность легочной ткани набирать – отдавать воду.

Материал и метод. Схема для определения ЛВ и перемещения воды между тканью и кровью приведена на Рис. 3.

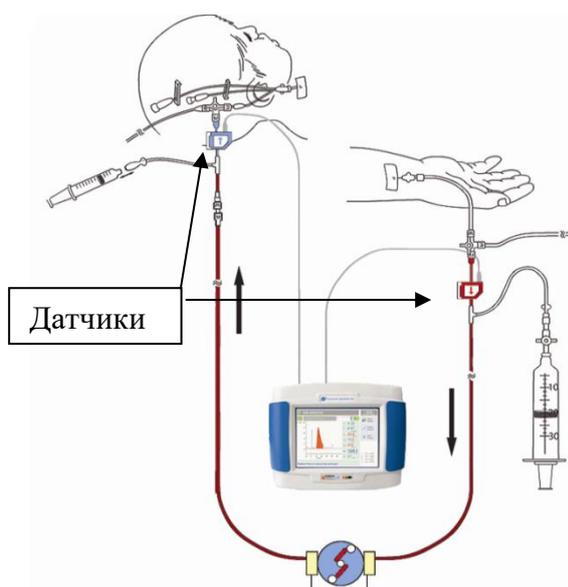


Рис 3 Схема подключения оборудования для определения легочной воды и перемещения воды ткань-кровь.

Пластиковая трубка соединяет артерию и вену. Насос, 8-12 мл/мин. На артериальном и венозном концах стояли датчики, регистрирующие ультразвуковую плотность, электрическое сопротивление или прозрачность крови. Промывка, взятие проб крови, инъекции или инфузии делаются через соединения с трубкой. Для определения СВ делаются инъекции 0.9% NaCl или 5% глюкозы объемом 0.3-0.5 мл/кг. Для определения ЛВ дополнительно 5 % NaCl или 40% глюкозы 0.1-0.2 мл/кг [3,4]

Аппаратура для получения кривых разведения физических свойств крови, разведение возникает от болюсного введения 5% глюкозы, физ.раствора и других растворов, приведена на Рис. 4.

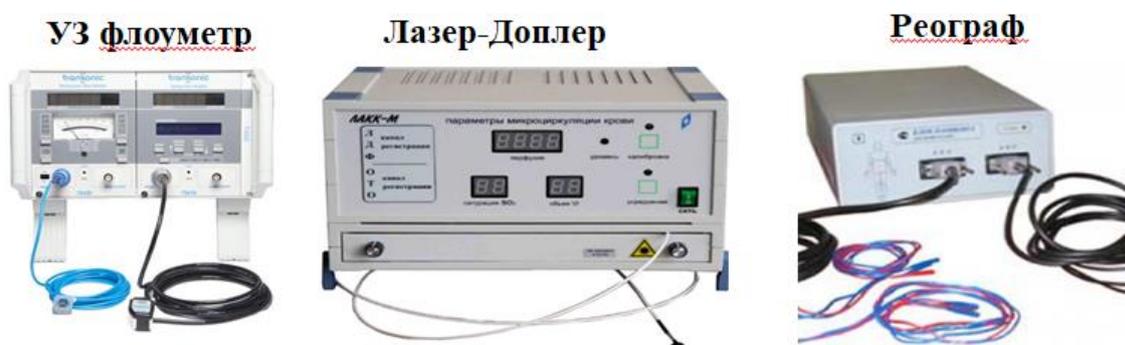


Рис. 4. Оборудование для определения параметров ЦГД методом разведения индикатора.

На рис 5 приведены датчики, использовавшиеся в работе с приборами, приведенными на Рис. 4:

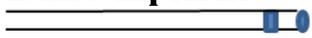
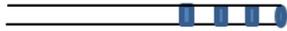
Ультразвуковой	Оптический	Электро-импедансные
		<p>Игольчатый</p>  <p>Биполярный</p>  <p>Тетраполярный</p> 

Рис. 5. Датчики, регистрирующие физические свойства крови.

Результаты. Примеры кривых, полученных с электро-импедансных датчиков (реограф) и использовавшихся для определения ЛВ, приведены на Рис. 6.

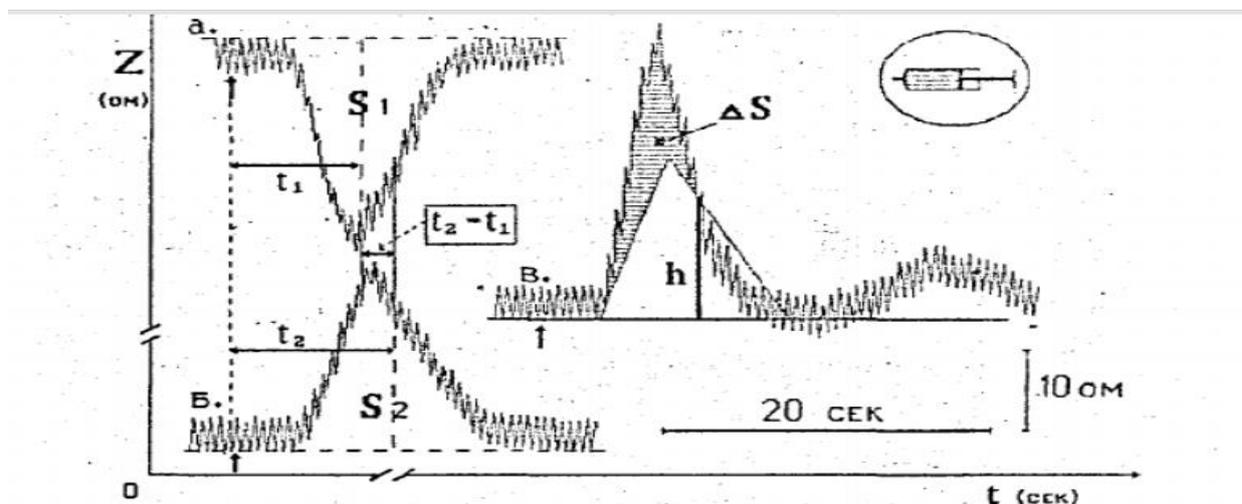


Рис 6. Кривые разведения электроимпедансных индикаторов и схема расчета показателей водного баланса легких:

а – кривая разведения физиологического раствора,

б – кривая разведения изоосмотического (5%) раствора глюкозы,

в – кривая разведения гиперосмотического (40%) раствора глюкозы.

S_1 и S_2 – площади под кривыми соответственно а и б, t_1 и t_2 – среднее время прохождения физраствора и 5% глюкозы. ΔS – разность площадей под кривыми разведения 5% и 40% раствора глюкозы, h – высота точки пересечения этих кривых.

Подробно анализ приведенных кривых и их применение в [5,6,7].

То, что кровь, оттекающая от легких, меняет свою плотность, обнаружилось при исследовании гемодинамики методом разведения физических свойств крови. Датчики, регистрирующие плотность крови, оптическую, электро-импедансную (проводимость) или ультразвуковую, дают изменение плотности, зависящее от частоты дыхания. Количественно оценить перемещение воды ткань-капилляр можно, сравнивая изменения плотности, вызванное инъекцией физраствора с дыханием (Рис. 7).



Заключение: Рассмотрена схема упаковки легочных альвеол, позволяющая объяснить согласование вентиляции и перфузии. Показаны возможности метода разведения физических свойств крови, где индикаторами являются физраствор и 5% глюкоза, по определению количества легочной воды, перемещаемой по схеме ткань-кровь за сердечный цикл.

Библиографический список

1. *Левитин К.* Геометрическая Рапсодия – С-П: «Амфора», 2016. 313 с.
2. *Вейбель Э.Р.* Морфометрия легких человека – М.: Медицина, 1970. 176 с.
3. *Аббакумов В.В., Кривицкий Н.М., Кислухин В.В., Еременко А.А.* Определение сердечного выброса электроимпедансным разведением // Анестезиология и Реаниматология. 1988. № 3. С. 51-52.
4. *Eremenko AA, Safarov PN.* Flow-Regulated Extracorporeal Arteriovenous Tubing Loop for Cardiac Output Measurements by Ultrasound Velocity Dilution: Validation in Post-Cardiac Surgery Intensive Care Unit Patients // ASAIO J. 2010. 56(6). P. 522-526.
5. *Krivitski N.M., Kislukhin V.V., Dobson A., Gleed R.D., Rawson R.E., Robertshaw D.* Volume of extravascular lung fluid determined by blood ultrasound velocity and electrical impedance dilution // ASAIO J. 1998. 44(5). P. 535-540.
6. *Тугаринов С.А., Еременко А.А.* Объем внесосудистой жидкости в легких // Анестезиология и реаниматология. 1990. №1. С. 15-19.
7. *Выжигина М.А., Лукьянов М.В., Назаров Б.Ф. и др.* Исследование баланса жидкости и параметров гемодинамики при операциях на легких, используя метод электро-импедансного разведения // Вестник Акад. Мед. Наук. 1990. №12. С. 45-50

МЕТОД ЛАЗЕРНОЙ АВТОДИННОЙ ИНТЕРФЕРОМЕТРИИ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ И АНАЛИЗА МИКРОСМЕЩЕНИЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

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

Аннотация: предлагается новый метод лазерной автодинной интерферометрии для регистрации и анализа параметров движений и микросмещений глазного яблока. Высокая точность метода обеспечивается использованием лазерного инфракрасного датчика на основе эффекта автодинного детектирования. Метод позволяет анализировать основные виды микродвижений глазного яблока: тремор, саккады и дрейф.

Ключевые слова лазерная автодинная интерферометрия, полупроводниковый лазер, микросмещение глаза, тремор, микросаккады, дрейф.

В настоящее время известно, что разработка простых и малогабаритных измерительных приборов с высокой чувствительностью к отраженному сигналу на основе полупроводниковых лазеров повышает интерес к эффекту автодинного детектирования [1]. На основе этого эффекта разрабатываются высокоточные измерительные комплексы, которые позволяют проводить измерения параметров вибраций, параметров движений (скорость и ускорения) и смещения в микро- и нанометровом диапазоне [2]. Представляет интерес использование подобных систем для анализа биологических систем.

Одной из актуальных областей применения метода, является диагностика глазодвигательного аппарата человека в медицине. Высокая чувствительность датчиков на основе автодинного детектирования позволит проводить регистрацию различных движений глазного яблока, среди которых особое внимание уделяется тремору, саккадам и дрейфу [3]. Анализ рассматриваемых видов движений позволяет определить возможные нарушения в работе глазодвигательной системы.

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

В данной работе предлагается новый метод регистрации и анализа двигательной активности глазной системы на основе лазерного автодинного интерферометра инфракрасного диапазона. Основными параметрами для анализа движений глаз являются скорость, ускорение и величина смещения. Параметры движения могут быть рассчитаны по Фурье-спектру автодинного сигнала, полученному при отражении от поверхности склеральной оболочки глаза. Ранее такая возможность была продемонстрирована в работах [4], где были использованы датчики красной

длины волны. Использование датчиков видимого диапазона вызывало определённые трудности в процессе измерений. Использование датчиков инфракрасного диапазона позволяет их исключить.

Были проведены экспериментальные исследования по определению параметров движения глаза. Общий вид экспериментальной установки приведен на рис. 1. Исследование проводилось на добровольцах. Для этого потребовалась кушетка, маска с полупроводниковым лазерным автодином и программное обеспечение. Был использован лазерный инфракрасный модуль ADL65052TL с длиной волны 780 нм и мощностью излучения до 5мВт. Излучение лазера направлялось на склеру глазного яблока. Часть отраженного излучения от поверхности глазного яблока возвращалась обратно в лазер и регистрировалась фотодетектором автодина. Процедура измерений по времени не превышала 1-ой секунды. Полученный сигнал был оцифрован с помощью встроенного аналого-цифрового преобразователя, который интегрирован в измерительную систему лабораторной станции NI ELVIS. Предварительная обработка сигнала выполнена в программном обеспечении LabView 2021. Компьютерная обработка выполнялась с использованием языка Python в программной среде Visual Studio Code.

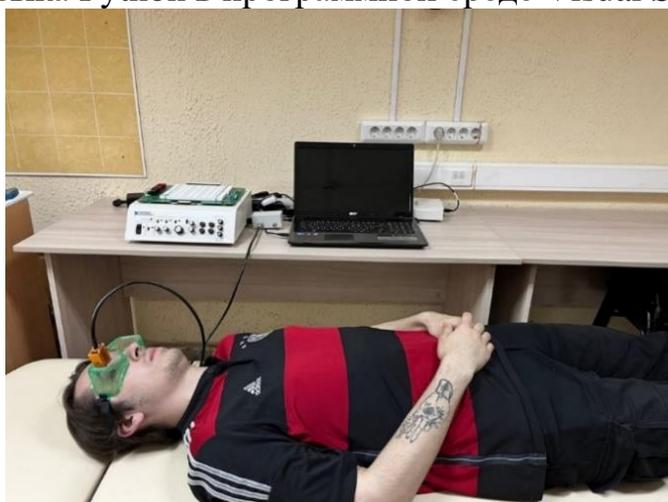


Рис. 1. Экспериментальное исследование

На рис. 2 приведен пример автодинного сигнала, полученного при регистрации движения глазного яблока.

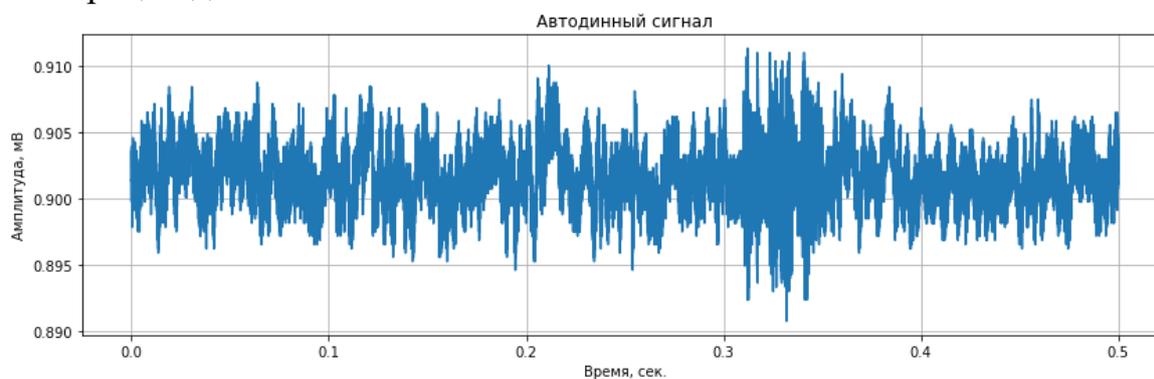


Рис.2. Зарегистрированный автодинный сигнал

Результаты расчета показали, что максимальные значения скорости движения глазного яблока находились в диапазоне до 0,00085 м/с, а максимальное значение расстояния до 2,35 мкм.

Таким образом, в работе показаны возможности применения предлагаемого метода регистрации и анализа движений глазного яблока инфракрасным полупроводниковым лазерным автодином. Предлагаемый метод может быть использован при разработке новых диагностических комплексов для анализа глазодвигательной системы человека или оценки психоэмоционального состояния и активности человека.

Библиографический список

1. *Donati S.* Developing self-mixing interferometry for instrumentation and measurements // *Laser Photonics Rev.* 2012. Vol. 6. N.3. P. 393–417.
2. *Amann M. C., Bosch T., Lescure M., Myllyla R., Rioux M.* Laser ranging a critical review of usual technique for distance measurement. *Optical Engineering*, 2001, vol. 40, iss. 1, pp. 10–19.
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. *Usanov D.A., Skripal A.V., Dobdin S.Y., Usanova T.B.* Laser-based intraocular pressure meter // *Biomedical Engineering.* 2015. Т. 49. № 4. С. 210-212.

***EX VIVO* ОПТИЧЕСКОЕ ПРОСВЕТЛЕНИЕ МИОКАРДА КРЫСЫ В СПЕКТРАЛЬНОМ ДИАПАЗОНЕ 350-2500 НМ**

Д.К. Тучина,^{1,2,3} А.Б. Бучарская,¹ В.В. Тучин^{1,2,4,5}

¹Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

²Национальный исследовательский Томский государственный университет

³Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, г. Москва

⁴Саратовский государственный

медицинский университет им. В.И. Разумовского

⁵Институт проблем точной механики и управления РАН,

ФИЦ «Саратовский научный центр РАН»

E-mail: tuchinadk@mail.ru

Аннотация: Наиболее распространенные заболевания, приводящие к летальному исходу, связаны с развитием патологии сердца. В первую очередь - с ишемической болезнью сердца. При использовании оптических методов диагностики и лечения сердечных заболеваний существует возможность получать информацию о структуре ткани с высоким разрешением в режиме реального времени с помощью оптических методов. Для более глубокого зондирования мышечной ткани необходимо временно устранять ее высокое светорассеяние, что можно обеспечить использованием метода оптического просветления. Данный метод реализуется при нанесении на ткань биосовместимого химического агента, вызывающего обратимое снижение оптической неоднородности ткани за счет временной дегидратации и диффузии агента в ткань. В работе приведены результаты экспериментальных исследований по оптическому просветлению миокарда крыс *ex vivo* с помощью раствора глицерина с ДМСО в широком спектральном диапазоне.

Ключевые слова: миокард, оптическое просветление, глицерин, диметилсульфоксид, отражение, пропускание, транспортный коэффициент рассеяния.

Спектральные измерения проводились на тонких образцах миокарда, полученных с помощью скальпеля после предварительного замораживания цельного сердца крысы. Перед проведением измерений образцы миокарда промывались в физиологическом растворе для удаления излишков крови с поверхности образцов. В каждой серии экспериментов использовались образцы площадью приблизительно $10 \times 15 \text{ мм}^2$. Каждый образец помещался между двумя предметными стеклами, измерялась толщина образцов.

На спектрофотометре UV-3600 с интегрирующей сферой (Shimadzu, Япония) производилась запись спектров полного пропускания и диффузного отражения образцов миокарда в спектральном диапазоне 350-2500 нм с шириной шага 2 нм.

Сначала производилась запись спектров интактных образцов, после чего образцы помещались в водный 70%-раствор глицерина с добавлением 10% ДМСО на 3 часа, затем запись спектров повторялась. Толщина образцов миокарда до и после иммерсии в растворе глицерина составила 0.82 ± 0.23 мм и 0.54 ± 0.15 мм соответственно, что свидетельствует об их поперечной усадке, причиной которой является дегидратация тканей под действием гиперосмотического раствора [1].

Из измеренных спектров рассчитывались спектры транспортного коэффициента рассеяния образцов [2, 31]. Значение показателя преломления интактного миокарда, равное 1.3926 было взято из более ранних измерений на длине волны 589 нм [42]. Показатель преломления миокарда после оптического просветления в исследуемом растворе был измерен на многоволновом рефрактометре Аббе DR-M2/1550 (Atago, Япония) на длине волны 589 нм. Он оказался значительно большим, чем для интактного образца и равным 1.4558 ± 0.0015 .

На рисунке 1 представлены усредненные спектры транспортного коэффициента рассеяния образцов миокарда крыс до и после воздействия на них водного 70%-раствора глицерина с добавлением 10% ДМСО.

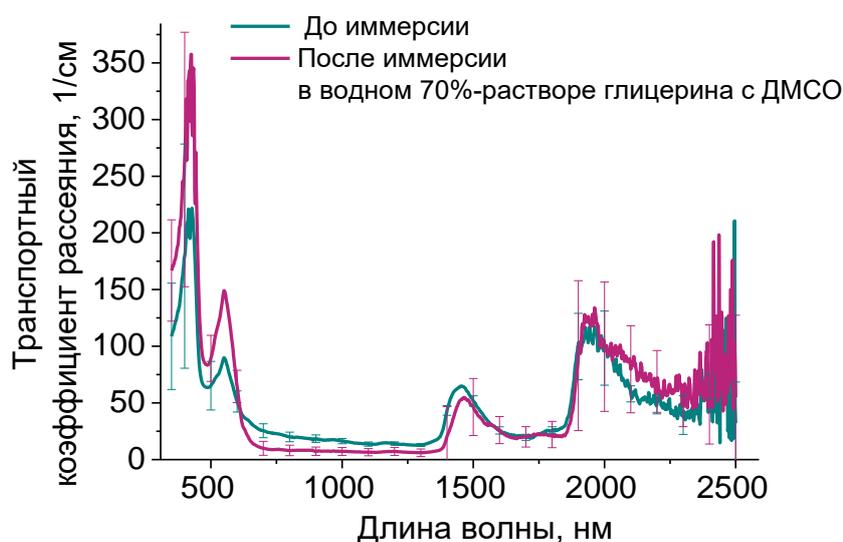


Рис. 1. Спектры транспортного коэффициента рассеяния образцов миокарда крыс *ex vivo* до и после иммерсии в водном 70%-растворе глицерина с добавлением 10% ДМСО

В диапазоне длин волн 350-650 нм транспортный коэффициент рассеяния изменяется в пределах погрешности в силу сильного поглощения света кровью. Тем не менее, наблюдается тенденция к увеличению рассеяния света в этом спектральном диапазоне, видимо, из-за более плотной упаковки миофибрилл. Далее до 1400 нм пропускание образцов миокарда после действия раствора увеличилось на 10-25%, отражение снизилось на 3-4%, а транспортный коэффициент рассеяния снизился в 1.5-2 раза.

Параметр эффективности оптического просветления OC_{eff} образцов миокарда на разных длинах волн представлен в таблице 1, его значения рассчитывались как отношение разности между значениями транспортного коэффициента рассеяния света в образце миокарда, измеренными до μ'_{s_0} и после $\mu'_{s_{oc}}$ иммерсии в растворе глицерина, к начальному значению μ'_{s_0} :

$$OC_{eff} = \frac{\mu'_{s_0} - \mu'_{s_{oc}}}{\mu'_{s_0}} \times 100\%.$$

Таблица 1. Параметр эффективности оптического просветления образцов миокарда OC_{eff} на разных длинах волн λ при иммерсии в 70%-растворе глицерина с добавлением 10% ДМСО

λ , нм	415	548	700	1000	1460	1700	1950
OC_{eff} , %	-5±10	-46±40	78±7	61±17	54±16	41±5	8±20

Эффективность оптического просветления образцов миокарда принимает значения от 41±5 до 78±7 на разных длинах волн. Отрицательные значения эффективности оптического просветления образцов миокарда получены, по-видимому, по причине дополнительного поглощения света мышечной тканью вследствие более плотной упаковки компонентов ткани за счет ее дегидратации и соответственно увеличения поглощения света гемоглобином в коротковолновой области.

Результаты, полученные в широком спектральном диапазоне, дают информацию об эффективности применения данного раствора на разных длинах волн, которые могут использоваться в диагностике и лечении сердечных заболеваний.

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

Библиографический список

1. *Oliveira L. M. C., Tuchin V. V.* The optical clearing method: A new tool for Clinical Practice and Biomedical Engineering // Springer Nature. 2019.
2. *Prahl S.* Everything I think you should know about Inverse Adding-Doubling // Oregon Medical Laser Center, St. Vincent Hospital. 2011. P.1-74.
3. <https://omlc.org/software/iad.html> Inverse Adding-Doubling. Обращение к ресурсу 28.04.2022.
4. *Lazareva E. N., Oliveira L., Yanina I. Yu., Chernomyrdin N. V., Musina G. R., Tuchina D. K., Bashkatov A. N., Zaytsev K. I., Tuchin V.V.* Refractive index measurements of tissue and blood components and OCAs in a wide spectral range // Chapter 7 in: Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging. – Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group LLC, CRC Press, 2022. P. 141-166.

2. МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ В ПРИСУТСТВИИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА A 549

*А.В. Рзянина, Г.В. Мицын, С.В. Швидкий,
А.Г. Молоканов, К.Н. Шипулин, А.В. Агапов, В.Н. Гаевский*
Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна
E-mail: rzjanina@mail.ru

Аннотация: Использование наночастиц металлов с высоким атомным номером для усиления эффекта лучевого поражения опухолевых клеток имеет большой потенциал для радиотерапии. В настоящей работе исследуется влияние наночастиц золота на выживаемость и образование микроядер в клетках карциномы легкого человека A549 под действие протонного облучения.

Ключевые слова: протонное облучение, наночастицы Au, клетки A 549

Одной из главных задач лучевой терапии является доставка лечебной дозы излучения в опухоль с сохранением при этом окружающих ее здоровых тканей. Основные усилия сосредоточены в двух направлениях: приведение доставляемой дозы в соответствие с объемом опухоли и повышение чувствительности опухоли к терапевтическому облучению. С задачей согласования доставляемой дозы с формой опухоли достаточно успешно справляется протонная терапия за счет высокой степени конформности распределения дозы протонных пучков. Это приводит к уменьшению побочных эффектов и более низкой интегральной дозе по сравнению с обычной фотонной терапией.

Одним из вариантов радиосенсибилизации является искусственное повышение энерговыделения в опухоли. В частности, действие протонной терапии может быть дополнительно усилено за счет использования наноразмерных радиосенсибилизаторов. Увеличение поглощенной дозы достигается путем введения или доставки в опухолевые клетки веществ с существенно большим сечением поглощения излучения, чем у нормальных клеток. Таковыми являются химические элементы с высоким атомным номером (Z), более 52 (I, Gd, Au, Pt и др.). За счет большей вероятности взаимодействия таких элементов с излучением можно достичь локального увеличения поглощенной дозы в области накопления вещества с высоким атомным номером. Возникающее вторичное короткопробежное излучение локализует энерговыделение вблизи этих элементов и поражает лишь близлежащие биологические структуры [1].

Для этих целей хорошо подходят наночастицы золота (^{79}Au). Они обладают рядом свойств, которые делают их идеальными радиосенсибилизаторами, а именно, высокий атомный номер ($Z = 79$), биосовместимость и низкая цитотоксичность. Первоначально большинство исследований радиосенсибилизирующего действия наночастиц металлов были сосредоточены на высокоэнергетическом мегавольтном (МэВ) и низкоэнергетическом киловольтном (кэВ) фотонном излучении [2]. Наилучшей эффективностью для радиосенсибилизации обладают наночастицы в сочетании с фотонами, энергия которых не превышает 500 кэВ, т.е. в области энергий, где преобладает фотоэффект. При взаимодействии фотонов такой энергии с наночастицами образуется много вторичных электронов, которые ответственны за большинство повреждений клеток [3].

Однако в клинических условиях киловольтные фотоны имеют ограниченную эффективность, т.к. у них относительно малая глубина проникновения в ткани, и они не могут доставлять дозу облучения в глубоко расположенные опухоли. Поэтому в большинстве случаев для радиотерапии используется мегавольтное фотонное (гамма) излучение в диапазоне энергий от 1 МэВ до 25 МэВ или протонные пучки.

Исходя из первоначальных теоретических расчётов не ожидалось, что наночастицы золота будут эффективными радиосенсибилизаторами при протонном облучении. Главным образом, из-за ограниченной Z -зависимости взаимодействий, в отличие от высокого фотоэлектрического поглощения с сильной Z -зависимостью для киловольтных фотонов. Однако, экспериментальные исследования на клетках опухоли предстательной железы, облученных протонами с энергией 160 МэВ, продемонстрировали снижение выживаемости клеток при применении наночастиц золота [4].

Аналогичное наблюдение Кима и соавторов показало снижение выживаемости раковых клеток, облученных протонами с энергией 45 МэВ, с использованием наночастиц золота и железа [5].

Дальнейшие теоретические и экспериментальные исследования показали, что наночастицы золота также способны быть эффективными радиосенсибилизаторами при протонном облучении [6].

Взаимодействие между наночастицами и протонами может генерировать коллективные электронные возбуждения (плазмоны) на поверхности металлических наночастиц, в результате чего с поверхности наночастиц испускаются флуоресцентные рентгеновские фотоны и электроны низкой энергии (LEE) через каскады Оже. В биологических мишенях такое излучение способно генерировать активные формы кислорода (АФК), что в свою очередь может привести к повреждению ДНК и апоптозу. Соответственно, комбинируя протонное облучение с введением металлических наночастиц можно улучшить эффективность протонной терапии.

Цель наших исследований - изучение влияния наночастиц золота ^{79}Au на опухолевые клетки карциномы легкого человека А 549 при облучении протонами.

Исследование проводили на культуре клеток карциномы легкого человека А 549. Для работы использовались наночастицы золота ((Au/PEG 6000/W 200/30 нм): «М 9 Nanomaterials & Technologies», Тольятти).

Наночастицы золота в различных концентрациях (2,5; 5; 10; 15; 30 мкг/мл) добавляли в питательную среду за 24 часа до облучения с предварительной 10 минутной обработкой ультразвуком (35 кГц).

Облучение клеток проводилось на терапевтическом протонном пучке в Медико-техническом комплексе (МТК) Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) Объединенного института ядерных исследований. Использовался пучок с модифицированным пиком Брэгга с протяженностью плоской вершины 2 см, глубинно-дозное распределение пучка представлено на рис.1.

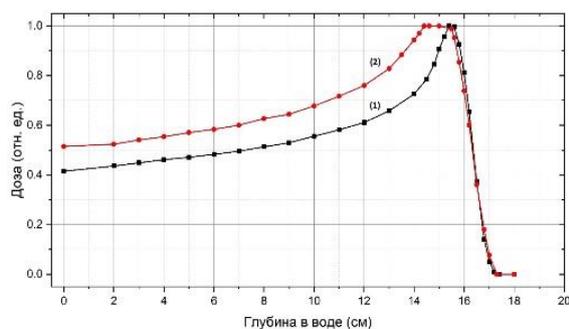


Рис. 1. Глубинно-дозные распределения исходного (1) и модифицированного (2) пучка

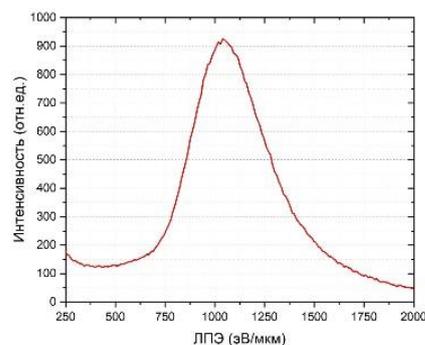


Рис. 2. Измеренный спектр ЛПЭ в точке облучения

Облучаемые образцы располагались в центральной части плоской вершины. Спектр значений линейной передачи энергии (ЛПЭ) протонов в точке облучения, измеренный с помощью многопиксельной кремниевой камеры MiniPIX компании Advacam (Чехия), приведен на рис. 2.

Дозиметрическая калибровка пучка проводилась с помощью клинического дозиметра PTW UNIDOS-E (фирмы "PTW- Freiburg", Германия) с ионизационной камерой TM30013 с точностью около 3 %. Мощность дозы во время облучения клеток была около 1 Гр/мин.

Изменение радиочувствительности клеток А 549 при облучении протонами в присутствии наночастиц золота оценивали при помощи клоногенной выживаемости клеток. *Генотоксическую активность* наночастиц золота при облучении протонами исследовали при помощи микроядерного теста с блокированием цитокинеза. Генотоксичность наночастиц золота оценивалась по количеству микроядер (МЯ) на 1000 бинуклеарных клеток

Результаты: Для исследования были выбраны концентрации наночастиц золота, не оказывающие влияния на жизнеспособность клеток. Как можно видеть из таблицы 1, частота микроядер в необлученных клетках, которые культивировались в присутствии наночастиц в диапазоне концентраций от 2,5-30 мкг/мл, находится на уровне контроля.

Таблица 1. Количество микроядер на 1000 бинуклеарных клеток, не подвергавшихся облучению протонами

Концентрация наночастиц Au, мкг/мл	Контроль	2,5	5	10	15	30
Число МЯ на 1000 бинуклеаров	22,7±1,5	19,6±4,9	20,2±5,6	25,5±7	24,2±7,3	20,2±4,5

Частота образования микроядер свидетельствует о повышении генотоксического действия наночастиц при облучении протонами в дозе 2 Гр. На рисунке 3 показана зависимость образования микроядер в клетках карциномы легкого человека А 549 при облучении протонами. Как уже отмечалось, количество микроядер в клетках, которые культивировались в присутствии наночастиц в диапазоне концентраций 0,1-30 мкг/мл без облучения находится на уровне контроля. Протонное облучение вызывало постепенное увеличение частоты образования микроядер в зависимости от концентрации наночастиц. При облучении протонами дозой 2 Гр в присутствии и отсутствии наночастиц различие по частоте образования микроядер составило для концентрации наночастиц 2,5 мкг/мл - 1,1; для 5 мкг/мл и 10 мкг/мл – 1,2; для 15 мкг/мл – 1,3 и для 30 мкг/мл -1,5.

Изменение радиочувствительности клеток в присутствии наночастиц золота представлено изменением их выживаемости при облучении протонным пучком разной дозой (рис. 4).

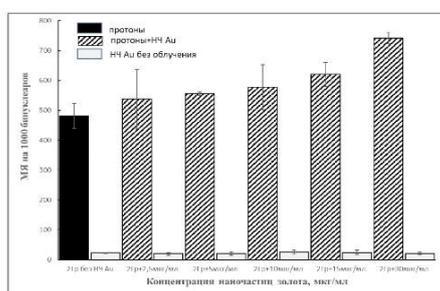


Рис. 3. Число микроядер на 1000 бинуклеарных клеток. Клетки А 549 за 24 часа до облучения протонами в дозе 2 Гр культивировались с наночастицами золота в концентрациях 0, 2,5; 5; 10; 15; 30 мкг/мл

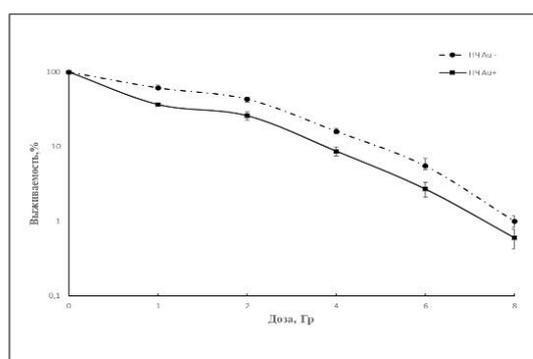


Рис.4. Кривая выживаемости клеток А 549 после облучения протонами с предварительным культивированием с наночастицами золота в концентрации 15 мкг/мл (НЧ Au+) и без наночастиц (НЧ Au-)

Кривые выживаемости клеток отражают снижение их выживаемости при добавлении металлических наночастиц с высоким Z , что отражает возникновение эффектов радиосенсибилизации. Коэффициент усиления для 10% и 50% уровней выживаемости составляет 1,4 и 2,5 соответственно, что согласуется с имеющимися литературными данными [7].

На основании проведенных исследований можно сделать выводы:

Применение наночастиц золота совместно с протонами увеличивает потенциал протонного облучения. Под действием протонного облучения повышается генотоксическая активность наночастиц золота и снижается выживаемость клеток карциномы легкого человека А 549.

Библиографический список

1. *Butterworth K.T, McMahon S.J, Currell F.J, Prise K.M.* Physical basis and biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization// *Nanoscale*. 2012. Aug 21.4(16):4830-8.
2. *Liu C.J., Wang C.H., Chen S.T., Chen H.H., Leng W.H., Chien C.C., Wang C.L., Kempson I.M., Hwu Y., Lai T.C., Hsiao M., Yang C.S., Chen Y.J., Margaritondo G.* Enhancement of cellradiation sensitivity by pegylated gold nanoparticles // *Physics in medicine and biology*. 2010.V. 55.№ 4.P.931-946.
3. *Roeske J.C., Nuñez L., Hoggarth M., Labay E., Weichselbaum R.R.* Characterization of the theoretical radiation dose enhancement from nanoparticles// *Technol Cancer Res Treat*. 2000. V. 6. № 5. P. 395-401.
4. *Polf J.C., Bronk L.F., Driessen W.H., Arap W., Pasqualini R., Gillin M.* Enhanced relative biological effectiveness of proton radiotherapy in tumor cells with internalized gold nanoparticles// *App. Phys. Lett*. 2011. May 9;98(19):193702-7.
5. *Kim J.K., Seo S.J., Kim H.T., Kim K.H., Chung M.H., Kim K.R., Ye S.J.* Enhanced proton treatment in mouse tumors through proton irradiated nanoradiatoreffects on metallic nanoparticles. // *Phys. Med. Biol*. 2012. V.57: 83027-23.
6. *Kuncic Z, Lacombe S.* Nanoparticle radio-enhancement: principles, progress and application to cancer treatment // *Phys Med Biol*. 2018. V.63: 02TR01 (27pp).
7. *Abdul Rashid R, Zainal Abidin S, Khairil Anuar M.A, Tominaga T, Akasaka H, Sasaki R, et al.* Radiosensitization effects and ROS generation by high Z metallic nanoparticles on human colon carcinoma cell (HCT116) irradiated under 150 MeV proton beam // *OpenNano*. 2019.V. 4:100027.

ПРОТИВОИОННАЯ АССОЦИАЦИЯ В СИСТЕМЕ ХИТОЗАН + АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА + ВОДА КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ

К.М. Шипенко¹, Т.Н. Луговицкая², Д.В. Пономарев¹, Ал.В. Скрипаль¹, А.Б. Шиповская¹

¹Саратовский национальный исследовательский

государственный университет имени Н.Г. Чернышевского

²Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина,

Институт новых материалов и технологий, г. Екатеринбург

E-mail: kshipenok@gmail.com

Аннотация: Методами вискозиметрии и диэлектрической спектроскопии исследованы гидродинамические и электрофизические свойства водных растворов хитозана в L-аспарагиновой кислоте. Обнаружено, что вязкость и диэлектрическая проницаемость исследуемой системы после её приготовления изменяются во времени. Нестабильность обусловлена эффектами ассоциации противоионов с поликатионом с образованием ионных пар, мультиплетных структур и сопровождается фазовой сегрегацией полимерного вещества на уровне микро- и наночастиц. Для повышения агрегативной устойчивости дисперсии на поверхности частиц сформирована защитная оболочка из полисилоксановой сетки.

Ключевые слова: хитозан, L-аспарагиновая кислота, полиэлектролит, противоионная ассоциация, наночастицы, биостимулятор.

Полимерные нано- и микрочастицы широко применяются в медицине и фармацевтике в качестве рН-чувствительных систем контролируемого и направленного транспорта лекарств, носителей контрастирующих агентов для магнитно-резонансной, радио- или электронной томографии [1–3]. Весьма перспективны для таких медико-биологических приложений нано- и микрочастицы хитозана (ХТЗ). Разработанные в настоящее время способы их получения предусматривают: ионотропное гелеобразование [4], нанораспылительную сушку [5], нанопреципитацию [6], обратное мицеллообразование типа «вода-в-масле» [7] и др. Однако, многие методики являются многостадийными, требуют дорогостоящего оборудования и зачастую предполагают использование сшивающих реагентов, приводящих к образованию токсичных побочных продуктов. Кроме того, микро(нано)частицы ХТЗ хоть и нецитотоксичны и биосовместимы, не обладают собственной биологической активностью. Мы предлагаем использовать для формирования нано- и микрочастиц ХТЗ противоионную ассоциацию поликатион–противоионы, реализующуюся для солевой формы полимера в водной среде. По нашему мнению, полученные таким методом частицы дисперсной фазы должны проявлять широкий спектр биологической активности.

В настоящей работе использовали ХТЗ и биологически активную L-аспарагиновую кислоту (AspA). При растворении ХТЗ в водном растворе AspA формируется аспарагиновокислый хитозан, реакция протекает при рН = 3.5–3.8 и минимальном стехиометрическом отношении

$[\text{Asp}]/[-\text{NH}_2] \sim 0.43$ [8, 9]. При этом обнаружена кинетическая нестабильность кислотно-основных, вязкостных и электрохимических свойств системы ХТЗ + AspA + вода, приводящая к фазовой сегрегации полимерного вещества на уровне микро- и наночастиц [10, 11]. Предположительно данный процесс связан с противоионной ассоциацией поликатион–анион, протекающей в полимерной системе.

Целью работы является исследование гидродинамических и электрофизических свойств растворов ХТЗ в AspA для получения доказательств противоионной ассоциации и разработка подходов к стабилизации микрочастиц аспарагината хитозана.

Использовали ХТЗ со средневязкостной молекулярной массой 200 кДа, степенью деацетилирования 82 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс», г. Щелково), AspA (ЗАО «Биоамид», г. Саратов) фармакологической степени чистоты, тетраглицеролат кремния. Для получения растворов аспарагината хитозана навески ХТЗ и AspA растворяли в дистиллированной воде при перемешивании на магнитной мешалке при 50°C в течение 3 час. Растворы фильтровали с использованием воронки Шотта-160. Концентрацию ХТЗ варьировали в диапазоне 0.15–0.6 г/дл, AspA – 0.2–0.8 г/дл.

Инфракрасные спектры регистрировали на вакуумном ИК-Фурье спектрометре Vertex 70v с термовариацией PIKE GladiATR и разрешением в 4 см⁻¹. Вискозиметрические исследования проводили на вискозиметре Уббелодде с диаметром капилляра 0.56 мм. Предельное число вязкости определяли по методу Иржака-Баранова, эффективный радиус макромолекулярного клубка – согласно [12]. Частотные зависимости действительной (ϵ') и мнимой (ϵ'') частей комплексной диэлектрической проницаемости измеряли на векторном анализаторе цепей Agilent Microwave Network Analyzer PNA-X N5242A (USA) с использованием коаксиального зонда Agilent 85070E в диапазоне частот $f = 0.01$ –26 ГГц при 25°C. Основные характеристики (средний диаметр (d), распределение по размерам, индекс полидисперсности) микрочастиц определяли на Zetasizer Ultra версии Red Label Malvern Panalytical (Великобритания).

В ИК-спектре аспарагината хитозана выявляются характеристические колебания протонированной аминогруппы и диссоциированной карбоксильной группы аспарагиновой кислоты. Это подтверждает образование солевой формы ХТЗ.

Установлено, что концентрационные зависимости числа вязкости растворов аспарагината хитозана нелинейны, однако резкого повышения вязкости при разбавлении не наблюдается. Такой характер гидродинамического поведения обусловлен тем, что аспарагиновокислый хитозан в водной среде проявляет свойства катионного полиэлектролита с частично компенсированным зарядом. С повышением мольного соотношения кислота–полимер происходит увеличение числа противоионов и, как следствие, уменьшение числа вязкости, предельного числа вязкости и эффективного радиуса макромолекулярного клубка.

Спектры диэлектрической проницаемости $\varepsilon = \varepsilon' - j \varepsilon''$ растворов ХТЗ в AspA показали, что в области малых частот значения ε' раствора аспарагината хитозана меньше, чем кислоты и воды. В области больших частот ε' растворов полимера, кислоты и воды соизмеримы. Частотная зависимость действительной части диэлектрической проницаемости показывает, что в диапазоне малых f вклад в ε' вносят не только малые ионы, но и макродиполи. С увеличением концентрации полимера и уменьшением частоты диэлектрическая проницаемость раствора аспарагината хитозана понижается, а диэлектрические потери возрастают.

Отмечено, что через 1 сут хранения системы ХТЗ + AspA + H₂O наблюдается изменение ее вязкости и диэлектрической проницаемости, а также фазовая сегрегация полимерного вещества на уровне микро- ($d = 0.6\text{--}1.4$ мкм) и наночастиц ($d = 40\text{--}90$ нм), через 7 сут – выделение хлопьевидного осадка. Оценка распределения частиц по размерам показала, что основную долю ~90% составляют микрочастицы, доля наночастиц не превышает ~10%. В совокупности установленные особенности гидродинамических и электрофизических свойств аспарагината хитозана являются прямыми доказательствами протекания противоионной ассоциации в исследуемой системе.

Известно, что одним из способов повышения агрегативной устойчивости частиц дисперсной фазы является формирование на их поверхности препятствующей агрегации защитной оболочки. Показано, что введение тетраглицеролата кремния, претерпевающего в водной среде гидролиз и конденсацию, приводит к образованию полисилоксановой сетки на поверхности частиц и способствует повышению их агрегативной устойчивости. Диаметр частиц в стабилизированной системе составил $\sim 1.5 \pm 0.1$ мкм, что свидетельствует о формировании защитной оболочки толщиной ~ 0.5 мкм. На сегодняшний день дисперсный раствор, частицы которого покрыты полисилоксановой оболочкой, стабилен 230 сут (наблюдения продолжаются).

Выявлено также, что микрочастицы аспарагината хитозана обладают высокими биостимулирующей активностью и ростостимулирующей способностью. Их применение в качестве биостимулятора повышает всхожесть тест-семян, рост и вегетацию тест-растений.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили наше предположение, что в процессе противоионной ассоциации в системе ХТЗ + AspA + H₂O формируются биологически активные микрочастицы ХТЗ. Формирование на их поверхности полисилоксановой оболочки существенно увеличивает кинетическую стабильность коллоидной дисперсии.

Библиографический список

1. *Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy// *Nat. nanotechnol.* 2007. Vol. 2. P. 761–770.
2. *Abhilash M.* Potential applications of nanoparticles // *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2010. Vol. 1. Is. 1. P. 1–12.
3. *Torchilin V.P.* Polymeric contrast agents for medical imaging // *Curr. Pharm. Biotech.* 2000. Vol. 1. Iss. 2. P. 183–215.
4. *Desai K.G.* Chitosan nanoparticles prepared by ionotropic gelation: An overview of recent advances. // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2016. Vol. 33. Is. 2. P. 107–158.
5. *Ngan L.T.K., Wang S.L., Hiep D.M., Luong P.M.; Vui N.T.; Dinh T.M.; Dzung N.A.* Preparation of chitosan nanoparticles by spray drying, and their antibacterial activity. // *Res. Chem. Intermed.* 2014. Vol. 40. Is. 6 P. 2165–2175.
6. *Luque-Alcaraz A.G., Lizardi-Mendoza J., Goycoolea F.M. Higuera-Ciajara I, Argüelles-Monal W.* Preparation. Preparation of chitosan nanoparticles by nanoprecipitation and their ability as a drug nanocarrier. // *RSC Adv.* 2016; Vol. 6 Is. 64. P. 59250–59256.
7. *Kafshgari M., Khorram M., Mansouri M., Samimi A, Osfouri S.* Preparation of alginate and chitosan nanoparticles using a new reverse micellar system. // *Iran. Polym. J.* 2012. Vol. 21 Is. 2. P. 99–107.
8. *Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б.* Физико-химические свойства водных растворов L-аспарагиновой кислоты с добавкой хитозана // *Журн. общ. химии.* 2017. Т. 87. Вып. 4. С. 650–656
9. *Луговицкая Т.Н., Зудина И.В., Шиповская А.Б.* Получение и свойства аспарагиновокислых растворов хитозана // *Журнал прикладной химии.* 2020. Т. 93. Вып. 1. С. 90–99.
10. *Lugovitskaya T.N., Shipovskaya A.B., Shmakov S.L., Shipenok X.M.* Formation, structure, properties of chitosan aspartate and metastable state of its solutions for obtaining nanoparticles // *Carbohydrate Polymers.* 2022. Vol. 277. P. 118773.
11. *Lugovitskaya T.N., Shipovskaya A.B., Shipenok X.M.* Kinetic instability of a chitosan – aspartic acid – water system as a method for obtaining nano- and microparticles // *Chimica Techno Acta.* 2021. Vol. 8. Is. 4. № 20218405.
12. *Armstrong J.R., Wenby R.B., Meiselman H.J., Fisher T.C.* The hydrodynamic radii of macromolecules and their effect on red blood cell aggregation // *Biophysical journal.* 2004. V. 87. P. 4259–4270.

КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ СПЕКТРЫ ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И СТРУКТУРА ДВУХ ЭЛЕКТРОННО-ВОЗБУЖДЕННЫХ СОСТОЯНИЙ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀

Г.Н. Тен¹, М.М. Слепченков¹, О.Е. Глухова¹, М.К. Березин¹

¹Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: TenGN@yandex.ru

Аннотация: Выполнен расчёт электронного спектра фуллерена C₆₀ в области 200–500 нм и определены структурные параметры гексагональных и пятичленных колец в двух (I и II) электронных состояниях, имеющих наибольшую интенсивность. Показано, что изменения длин связей лежат в пределах 0.01–0.02 Å. Наблюдающаяся в первом I-ππ* электронном состоянии деформация пятичленного кольца позволяет проводить реакцию полимеризации в результате образования ковалентных связей СС пятичленного кольца с атомами углерода другого фуллерена. Во втором II-ππ* электронном состоянии динамика атомов углерода приводит к небольшому увеличению диаметра фуллерена C₆₀. Проведена интерпретация колебательных (ИК и КР) спектров C₆₀ в основном состоянии.

Ключевые слова: фуллерен C₆₀, колебательные и электронные спектры, структура электронных состояний

Наибольшую информацию о свойствах любой системы несет электронное строение. Знание энергетического спектра позволяет не только объяснить многие особенности физических и химических свойств исследуемых молекулярных структур, но и предсказать возможности их применения. Например, под воздействием видимого или ультрафиолетового излучения может происходить полимеризация фуллеренов, причем полученные полимеры могут быть значительно устойчивее обычных.

Разнообразие физических и химических свойства фуллерена и его производных позволяет широко использовать их в биомедицине. В настоящее время синтезировано множество производных фуллерена, обладающих обширным спектром биологической активности: антивирусной, антимикробной, антиоксидантной, противоопухолевой, нейропротективной, фотодинамической, мембранотропной [1].

В данной работе определены структурные параметры фуллерена C₆₀ в двух электронных состояниях, а также выполнен расчёт и проведена интерпретация колебательных спектров фуллерена C₆₀ в основном состоянии.

На рис. 1 приведена молекулярная структура и электронный спектр C₆₀ в области 200–500 нм. Расчёт структуры, колебательных и электронных спектров был выполнен с помощью программы Gaussian-09 методом DFT [2].

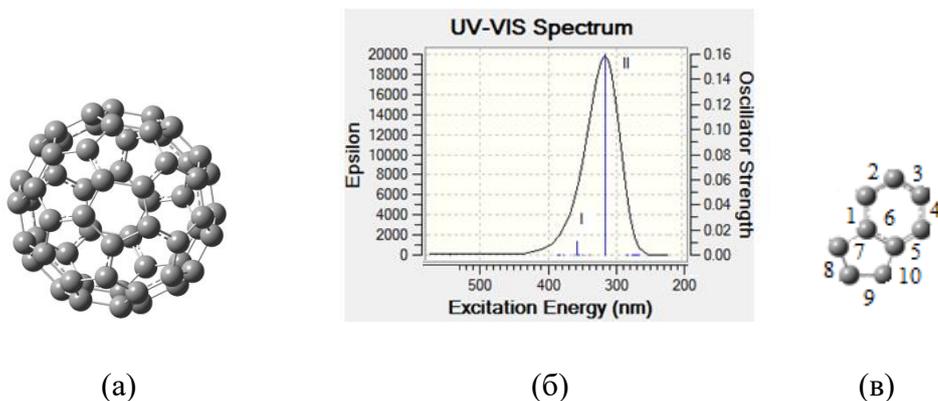


Рис. 1. Структура (а), электронный спектр (б) и нумерация длин связей двух сочленённых колец (в) фуллерена С60

В спектре фуллерена С60 проявляются два электронных перехода в области 360 (I - $\pi\pi^*$ переход) и 320 (II- $\pi\pi^*$ переход) нм, имеющих максимальную интенсивность поглощения в рассматриваемой спектральной области (рис.1). В таблице приведены длины связей гексагонального и пятичленного сочлененных колец С60 в основном состоянии и их значения при переходе в первое (I) и второе (II) электронно-возбуждённые состояния.

Таблица 1. Длины связей С60 в основном, I и II электронных состояниях (Å)

№ связи	Основное состояние	I $\pi\pi^*$ переход	II $\pi\pi^*$ переход
1	1.395	1.410	1.419
2	1.453	1.461	1.452
3	1.395	1.419	1.412
4	1.453	1.443	1.454
5	1.395	1.421	1.414
6	1.453	1.455	1.453
7	1.453	1.446	1.449
8	1.453	1.448	1.455
9	1.453	1.448	1.449
10	1.453	1.438	1.450

Изменения длин связей в обоих углеродных кольцах при переходе в возбуждённые состояния небольшие и составляют 0.01–0.02 Å.

Определено, что при переходе С60 в первое I- $\pi\pi^*$ электронное состояние наблюдается деформация пятичленных колец, что позволяет проводить реакцию полимеризации в результате образования ковалентных связей СС с атомами углерода близлежащего фуллерена.

Во втором II- $\pi\pi^*$ электронном состоянии динамика атомов углерода приводит, главным образом, к небольшому увеличению диаметра фуллерена С60.

Колебательные спектры (ИК и КР) фуллерена С60 в основном состоянии приведены на рис. 2.

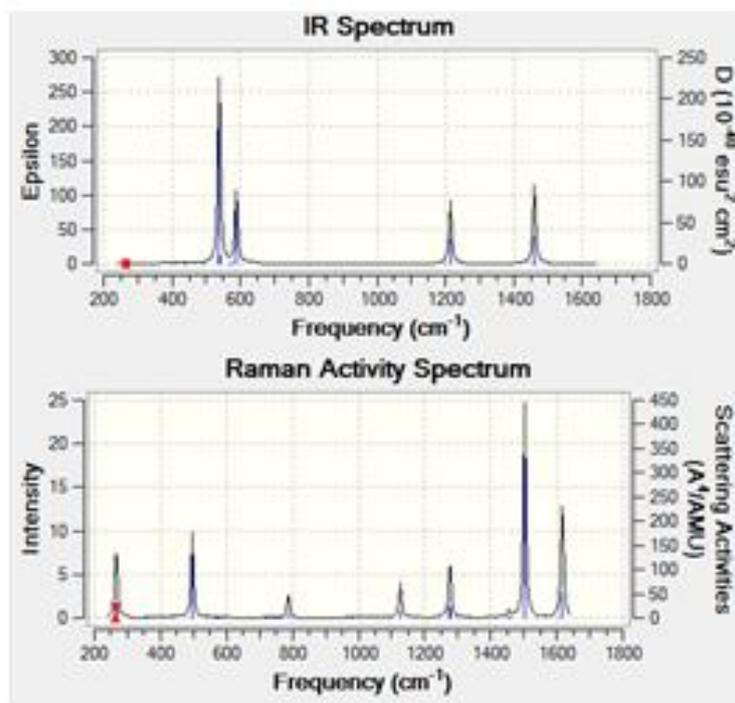


Рис. 2. Колебательные ИК (вверху) и КР (внизу) спектры фуллерена С60 в основном состоянии

В ИК спектре С60 проявляются: деформационное колебание с частотой 538 см⁻¹; «дыхательное» колебание с частотой 588 см⁻¹; валентные колебания, форма которых отвечает изменению С-С и С=С связей, а соответствующие значения частот равны 1214 и 1468 см⁻¹.

В спектра КР, как и в ИК спектре, в низкочастотной области проявляются деформационные колебания с частотами 266 и 437 см⁻¹; «дыхательные» колебания с частотами 490 и 788 см⁻¹; а также валентные колебания связей СС (колебания с частотами 1127, 1276, 1503 и 1617 см⁻¹).

Библиографический список

1. *Пиотровский Л.Б.* Фуллерены в дизайне лекарственных веществ // Российские нанотехнологии. – 2007. – Т. 2. – №. 7-8. – С. 6-18
2. *Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al.* Gaussian 09. Gaussian Inc., Wallingford CT. 2009. 394 p.

ГИДРОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ СМЕСИ ХИТОЗАНА С ГЛЮКОМАННАНОМ

М.А. Калиничева, О.С. Ушакова, А.Б. Шиповская
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г.Чернышевского»
E-mail: MKalinicheva25@mail.ru

Аннотация: Методом вискозиметрии изучены гидродинамические свойства водных растворов хитозана, глюкоманнана и их смеси в широком диапазоне составов. Смесевые композиции данных полисахаридов в соотношении 1:1 – 1:8 и индивидуальный хитозан проявляют эффект полиэлектролитного набухания. Концентрационная зависимость вязкости растворов смесей хитозана с глюкоманнаном в соотношении компонентов 1:9, как и растворов глюкоманнана, прямолинейна и описывается уравнением Хаггинса. Определено предельное число вязкости исследуемых систем. Установлено, что в смесевом растворе происходит образование уплотненного макромолекулярного клубка, размер которого существенно меньше по сравнению с индивидуальными полисахаридами.

Ключевые слова: хитозан, глюкоманнан, вискозиметрия, гидродинамические свойства

Хитозан и глюкоманнан – природные биологически активные полисахариды, имеют перспективы применения в медицине, фармакологии, косметологии и стоматологии [1, 2]. Хитозан относится к классу полужескоцепных полимеров животного происхождения [3], глюкоманнан – гибкоцепных полимеров растительного происхождения [4]. Использование смесей данных полисахаридов позволит получать разнообразные продукты, сочетающие в себе полезные качества каждого из компонентов. Поскольку температура плавления хитозана и глюкоманнана выше температуры термического разложения, материалы на их основе получают преимущественно из растворов. При этом на свойства растворов смесей существенное влияние оказывает не только соотношение и молекулярная масса полимера, но и конформация цепи, определяемая молекулярной структурой и жёсткостью компонентов [5]. Одним из способов изучения конформационных особенностей смесевых композиций в растворе является оценка гидродинамических параметров макромолекулярных клубков методом вискозиметрии.

В настоящей работе методом вискозиметрии исследованы гидродинамические свойства хитозана, глюкоманнана и их смеси.

Использовали гидрохлорид хитозана (ХТЗ-38·НСl) со средневязкостной молекулярной массой 38 кДа и степенью деацетилирования 70 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс»), глюкоманнан со средневязкостной молекулярной массой 1100 кДа (ГМ, ООО «Успех»), этиловый спирт и дистиллированную воду. Растворы ХТЗ-38·НСl готовили растворением навески воздушно-сухого порошка полимера в воде при перемешивании на магнитной мешалке с последующим выдерживанием 1

сут при 25°C. При приготовлении водного раствора ГМ навеску предварительно смачивали несколькими каплями этилового спирта, добавляли рассчитанное количество горячей воды (80°C) и дважды нагревали в СВЧ-печи в течение 2 мин. Готовые растворы ХТЗ-38·НСI и ГМ фильтровали через стеклянный фильтр Шотта №160 и смешивали в объемном соотношении 1:9 – 9:1. Вискозиметрические исследования проводили в вискозиметре Уббелоде (РФ) с диаметром капилляра 0.56 мм при 25°C по общепринятой методике [6]. Экспериментально определяли время истечения раствора t и растворителя t_0 , рассчитывали отношение η/η_0 и число вязкости $(\eta-\eta_0)/\eta_0 \cdot C$, удельную вязкость $\eta_{уд} = \eta_{отн} - 1$, приведенную удельную вязкость $\eta_{уд}/C$ и предельное число вязкости $[\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} (\eta_{уд}/C)$, где C – концентрация индивидуального полимера или общая концентрация полимеров в смеси.

На начальном этапе исследовали вискозиметрические свойства растворов индивидуальных полимеров. Полученная концентрационная зависимость $\eta_{уд}/C$ раствора ГМ оказалась прямолинейной, а для ХТЗ-38·НСI – криволинейной, типичной для полиэлектролитов средней силы. В случае прямолинейной концентрационной зависимости числа вязкости для определения предельного числа вязкости использовали уравнение Хаггинса $\eta_{уд}/C = f(C)$, криволинейной – уравнение Иржака-Баранова $\ln \eta_{отн} = f(C)$. Несмотря на существенную разницу в молекулярной массе ХТЗ-38·НСI и ГМ значения $[\eta]$ обоих исследуемых полимеров оказались близки (рис. 1). Это свидетельствует о близком размере макромолекулярных клубков данных полисахаридов вследствие разной скелетной жесткости их макромолекулярной цепи (рис. 2 а).

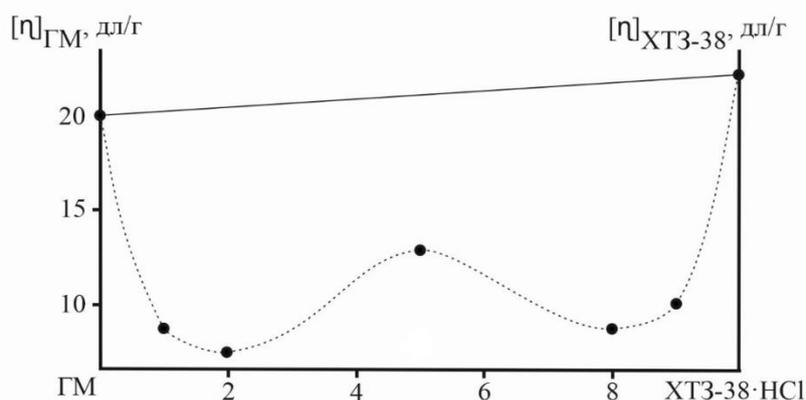


Рис. 1. Зависимость предельного числа вязкости смеси ГМ с ХТЗ от соотношения компонента

На втором этапе оценивали гидродинамическое поведение водных растворов смесей ХТЗ-38·НСI и ГМ. Исследования показали, что смесевые композиции, как и ХТЗ-38·НСI, проявляют полиэлектролитный эффект. Система с наибольшим содержанием ГМ (ХТЗ-38·НСI : ГМ = 1 : 9)

показала прямолинейный характер зависимости $\eta_{уд}/C = f(C)$. Рассчитанные значения $[\eta]$ смесей оказались существенно меньше аддитивных (рис. 1). «Отрицательное отклонение» значений $[\eta]$ растворов смесей от аддитивности может быть обусловлено образованием в растворе разных по скелетной жёсткости макромолекул хитозана и глюкоманнана компактных смесевых комплексов, гидродинамический объём которых меньше суммарного объёма макромолекулярных клубков индивидуальных макромолекул полимеров (рис. 2 б).

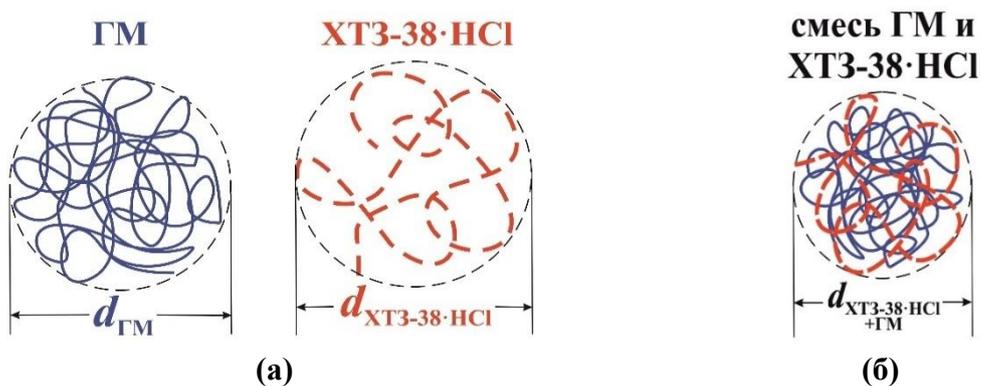


Рис.2. Предположительная схема макромолекулярного клубка водных растворов ХТЗ-38·НСІ, ГМ и их смеси

Таким образом, на основании проведенных экспериментов можно сделать вывод о формировании между ХТЗ-38·НСІ и ГМ межмолекулярных контактов физико-химической природы с образованием более компактного макромолекулярного клубка бикомпонентной системы по сравнению с индивидуальными полисахаридами.

Библиографический список

1. *Slaughter B. V., Khurshid S. S., Fisher O. Z.* Hydrogels in regenerative medicine // *Adv. Mater.* 2009. Vol. 21. No. 32-33. P. 3307–3329.
2. *Vipul D., Stephen P.* Review of Konjac Glucomannan // *J. Environ. Polym. Degrad.* 1997. Vol. 5. No. 4. P. 237–240.
3. *Павлюченко В.Н., Иванчев С.С.* Композиционные полимерные гидрогели // *Высокомолек. соед.* 2009. Т. 51. № 7. С. 1075–1095.
4. *Du X.Z., Li J., Chen J., Li B.* Effect of degree of deacetylation on physicochemical and gelation properties of konjac glucomannan // *Int. Food Res. J.* 2012. Vol. 46. Is. 1. P. 270–278.
5. *Малинкина Н.О., Гегель О.Н., Шиповская А.Б.* Влияние изоформы аскорбиновой кислоты на гидродинамическое поведение макромолекул аскорбата хитозана в водных растворах // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2019. Т. 19, № 2 С. 152–164.
6. *Кулиш Е. И., Туктарова И.Ф., Чернова В.В., Абзальдинов Х.С., Заиков Г.Е.* Метод вискозиметрии как способ оценки конформационного состояния хитозана в растворе // *Вестник Казан. техн. унив.* 2013. Т. 16. №. 14. С. 140–143.

ОРГАНОМИНЕРАЛЬНЫЙ БИОКОМПОЗИТ ГИДРОКСИАПАТИТ КАЛЬЦИЯ / ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА

*Н.А. Захаров¹, Е.М. Коваль¹, Л.В. Гоева¹, Е.В. Шелехов², А.Д. Алиев³, М.Р.
Киселев³, В.В. Матвеев³, Т.В. Захарова⁴*

¹Институт общей и неорганической химии РАН, Москва,

²НИТУ «МИСиС», г. Москва

³Институт физической химии и электрохимии РАН, Москва

⁴Российский университет транспорта «МИИТ», Москва

E-mail: zakharov@igic.ras.ru

Аннотация: Определено влияние гиалуроновой кислоты на осаждение биосовместимого гидроксиапатита кальция, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, в водной системе CaCl_2 - $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ - H_2O -гиалуроновая кислота (25°C). Синтезированные наноразмерные органоминеральные композиты составов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2(\text{гиалуроновая кислота})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$, где $x = 0.1, 0.2, 0.3$; $z = 5.3-10.0$ изучены методами физикохимического анализа (рентгенофазового, химического и термического анализа, инфракрасной спектроскопии), установлены фундаментальные взаимосвязи состав – структура – свойства и предложены способы направленного синтеза новых органоминеральных композитов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2/\text{гиалуроновая кислота}$ – перспективных материалов для костных имплантатов.

Ключевые слова: гидроксиапатит, гиалуроновая кислота, нанокompозит, синтез, свойства.

Создание органоминеральных композиционных материалов (ОМК) на основе биосовместимых фосфатов кальция и биополимеров является актуальным направлением разработки перспективных материалов для костных имплантатов с улучшенными характеристиками [1]. Гидроксиапатит кальция ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (ГА)) - кристаллохимический аналог неорганической компоненты костной ткани млекопитающих [2], обладает характеристиками биосовместимости и биоактивности, входит в состав природного наноразмерного ОМК – костной ткани, включающей в свой состав также биополимеры (в основном, коллаген), клетки и др. нативные ткани [3]. Моделирование состава костной ткани достигается с использованием биополимеров, позволяющих имитировать наиболее характерные свойства нативной костной ткани.

Одним из перспективных представителей подобных биополимеров является гиалуроновая кислота (ГК) [4] - компонент внеклеточного матрикса, являющаяся высокомолекулярным гликозаминогликаном, состоящим из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина. Эта относительно простая структура не изменилась при эволюционном развитии и одинакова у всех млекопитающих, позволяя предполагать, что ГК является биологической молекулой особой важности. В нативных условиях ГК присутствует в форме соли, гиалуроната, и обнаружена в мягких соединительных тканях, в составе кожи, пуповины, синовиальной

жидкости, и стекловидного тела. Структура ГК обеспечивает уникальные физико-химические и биологические свойства, которые находятся в зависимости от ее молекулярного веса [5].

Сообщается о разработке метода направленного синтеза ОМК ГА/ГК из водных растворов $\text{CaCl}_2\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{HPO}_4\text{-ГК-H}_2\text{O}$ (25°C), получении наноразмерных ОМК ГА/ГК, содержащих 0.1, 0.2, 0.3 масс. % ГК, идентификации продуктов синтеза методами физикохимического анализа, анализе взаимосвязей состав - условия синтеза – структура – дисперсность – свойства полученных ОМК ГА/ГК составов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2(\text{ГК})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$, где $x = 0.1, 0.2, 0.3$; $z = 5.3\text{-}10.0$ с регулируемыми в ходе синтеза и последующей обработки размером и морфологией нанокристаллов ГА (НКГА).

Процедура синтеза ОМК ГА/ГК в системах $\text{CaCl}_2\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{HPO}_4\text{-ГК-H}_2\text{O}$ (25°C), выбранные значения pH и соотношений $\text{CaCl}_2\text{/(NH}_4\text{)}_2\text{HPO}_4$ в исходных смесях соответствовали установленным ранее [6] оптимальным условиям образования ГА. На основании результатов химического анализа (табл. 1) можно сделать вывод об образовании в ходе синтеза ОМК ГА/АК составов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2(\text{ГК})_x \cdot z\text{H}_2\text{O}$, где $x = 0.1, 0.2, 0.3$; $z = 5.3\text{-}10.0$.

ИК спектры продуктов синтеза характеризовались типичными для ГА полосами валентных и деформационных колебаний группировок PO_4^{3-} , полосами поглощения кристаллизационной и адсорбированной воды и поглощенных в ходе синтеза групп CO_2 .

Таблица 1. Остаточные концентрации, состав продуктов синтеза и pH в системе $\text{CaCl}_2\text{-(NH}_4\text{)}_2\text{HPO}_4\text{-NH}_3\text{-ГК-H}_2\text{O}$ (25°C)

№ п/п	pH	Найдено в растворе, г-ион/л		Потери вес *, масс. %	Брутто-формула
		Ca^{2+}	PO_4^{3-}		
1	9.6	отсутст.	отсутст.	16,10	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0.1 \text{ ГК} \cdot 10.6\text{H}_2\text{O}$
2	10.5	-	-	22,09	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0.2 \text{ 0.1 ГК} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$
3	10.2	-	-	19,08	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot 0.3 \text{ 0.1 ГК} \cdot 17\text{H}_2\text{O}$

* Потери веса после обжига продуктов синтеза (1000°C , 1 ч).

Синтезированные в составе ОКМ ГА/АК апатиты по данным РФА (табл. 2) характеризовались как однородные твердые фазы на основе ГА (пр. гр. $\text{R}_6\text{/m}$). Условия синтеза обеспечивали отсутствие в продуктах синтеза посторонних фаз (CaCO_3 , CaO , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3$), свидетельствуя о полном прохождении реакции.

Таблица 2. Кристаллографические и морфологические характеристики НКГА в составе ОМК ГА/ГК

ГК, масс. %	Брутто-формула	Параметры элементарной ячейки, Å		Размер блока Коши, нм	
		<i>a</i>	<i>c</i>	$\parallel c$	$\perp c$
0.1	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ ·0.1 ГК·10.6H ₂ O	9,4242	6,8774	4,7	8,9
0.2	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ ·0.2 ГК·12H ₂ O	9,4189	6,8749	4,2	9,0
0.3	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ ·0.3 ГК·17H ₂ O	9,4196	6,8745	3,1	7,1

Уширение рентгеновских дифракционных линий свидетельствовало о вхождении НКГА в состав ОМК ГА/АК. Термическая обработка также не приводила к образованию посторонних фаз, увеличивая, в то же время, степень кристалличности ГА и улучшая разрешение его дифракционных линий. Параметры элементарных ячеек НКГА в составе ОМК ГА/АК находятся в удовлетворительном соответствии с данными JCPDS (№ 9-432) [9]. НКГА имеют размеры и кристаллографические характеристики, близкие к таковым для НКГА нативной кости [10] (табл. 2) и некоторых композитов на основе ГА [11,12].

Увеличение содержания ГК в составе ОМК ГА/АК даже в незначительных количествах (0.1-0.3) сопровождалось ощутимым укорочением НКГА вдоль гексагональной оси *c*. При этом их толщина в направлении, перпендикулярном оси *c*, изменялась незначительным образом. Рост содержания АК сопровождался небольшим уменьшением параметра *c* и незначительным ростом параметра *a* элементарной ячейки НКГА (табл. 2).

Полученные результаты позволяют

- осуществить направленный синтез ОМК ГА/ГК из водных растворов CaCl₂-(NH₄)₂HPO₄-ГК-H₂O (25⁰С) и получение наноразмерных ОМК ГА/ГК составов Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂(ГК)_{*x*}·zH₂O, где *x* = 0.1, 0.2, 0.3; *z* = 5.3-10.0;

- устанавливают взаимосвязи состав - условия синтеза – структура – дисперсность – свойства полученных ОМК ГА/ГК и определяют влияние состава и особенностей синтеза на размер и морфологию НКГА в составе ОМК;

- моделируют процесс кальцификации и остеогенеза, состав и свойства костной ткани для ОМК ГА/ГК, перспективных для использования в качестве имплантатов в медицинской практике.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

Библиографический список

1. *Dorozhkin S.V.* Medical Application of Calcium Orthophosphate Bioceramics // *BIO* - 2011. V. 1. P. 1-51.
2. *Elliot J.C.* Structure, chemistry of apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier Science. 1994. 350 p.
3. *Касавина Б. С., Торбенко В. П.* Жизнь костной ткани. 2-е изд. М.: Наука, 1979. 176 с.
4. *Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А.* Гиалуриновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. М: Практическая медицина, 2012. 224 с.
5. *Хабаров В.Н.* Биохимия гиалуриновой кислоты. М.: Тисо Принт, 2016. 292 с.
6. *Орловский В.П., Родичева Г.В., Ежова Ж.А. и др.* Изучение условий образования гидроксилapatита в системе $\text{CaCl}_2 - (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 - \text{NH}_4\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$ (25 °C) // *Журн. неорг. химии* // 1992. Т. 37, № 4. С. 881- 883.
7. *Шварценбах Г., Флашка Г.* Комплексонометрическое титрование. М.: Химия, 1970. с. 172.
8. *Горелик С.С., Скаков Ю.А., Расторгуев Л.Н.* Рентгенографический и электронно-оптический анализ. М.: «МИСиС», 2002. 360 с.
9. Powder diffraction file (inorganic phases). Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) File № 9-432, International Centre of Diffraction Data, Newton Square, PA, 1980.
10. *Hench L.L.* Bioceramics: from concept to clinic // *J. Amer. Ceram. Soc.* 1991, V. 74, № 7, P. 1487-1510.
11. *Захаров Н.А., Бокарев В.П., Горнев Е.С. и др.* Влияние углеродных нанотрубок на кристаллизацию и свойства наноразмерного гидроксиapatита кальция // *Электронная техника. Серия 3: Микроэлектроника.* 2019, № 1 (173), С. 55-60.
12. *Захаров Н.А., Бокарев В.П., Горнев Е.С. и др.* Влияние оксида графена на кристаллизацию и свойства наноразмерного гидроксиapatита кальция // *Электронная техника. Серия 3: Микроэлектроника.* 2019, № 3 (179), С. 46-51.

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМОВ ЛАЗЕРНОГО ОТЖИГА НА КРИСТАЛЛИЗАЦИЮ ПЛЕНОК АМОРФНОГО КРЕМНИЯ, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ БИОСЕНСОРНЫХ СТРУКТУР

Л.Д. Волковойнова, А.В. Козловский, А.А. Сердобинцев, С.В. Стецюра

Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: kozlowsky@bk.ru

Аннотация: Работа направлена на разработку режимов лазерного отжига для частичной кристаллизации аморфного кремния и формирования на его основе наноструктурированного материала с разной объемной долей кристаллической фракции. Подобные пленки перспективны для создания матричных биосенсоров. Показано, что на электрофизические характеристики исследуемых пленок определяющее влияние оказывает распределение аморфной и кристаллической фаз материала и их соотношение, задавать которое можно соответствующим режимом лазерного отжига.

Ключевые слова: аморфный кремний, лазерный отжиг, наноструктурированные полупроводники, пленочные биосенсоры.

При получении многослойных биосенсорных структур необходимо учитывать морфологию поверхности или структурное совершенство полупроводникового преобразователя сигнала [1], так как эти факторы влияют не только на количество иммобилизованного фермента, но и на активность иммобилизованных органических молекул за счет лучшего сохранения их нативной конформации. В частности, это было показано на примере фермента лизоцима в работе [2]. Кремний широко используется при изготовлении биосенсоров как монокристаллический (*c*-Si), так и с аморфной структурой (*a*-Si). В исследованиях [3] показаны некоторые преимущества использования *a*-Si в качестве трансдюсера для биосенсорных применений. Поиск публикаций по биосенсорам на гетерофазной подложке *a*-Si: *nc*-Si или с гетеропереходом в наноразмерной пленочной структуре *a*-Si/*c*-Si, не дал результатов, но анализ публикаций о пленках *a*-Si с нанокристаллами Si позволяет сделать выводы о перспективности материала для создания на нем рельефа электрического потенциала с помощью освещения. Далее такую подложку, по нашему мнению, можно будет использовать в качестве трансдюсера мультиферментного биосенсора.

Отличительной особенностью *a*-Si являются его слабая чувствительность к легированию и долговременная релаксация фотопроводимости [4] вследствие наличия в нем высокой концентрации ловушек. Большинство негидрированных аморфных полупроводников не обнаруживают фотопроводимости, поэтому совместное использование *a*-Si и *c*-Si или *nc*-Si в одной структуре, в которой последние являются источником неравновесных носителей заряда, возникающих при освещении, является необходимым и значительно увеличивает функциональные возможности *a*-Si (в частности, делает возможным

наблюдение фотопостсорбции [5]). На наш взгляд выводы работы могут быть расширены для применения при формировании мультиферментных биосенсоров с локальными участками с измененными адсорбционными свойствами.

Таким образом, целью исследования была разработка режимов лазерного отжига для частичной кристаллизации a -Si и формирования на его основе наноструктурированного материала с разной объемной долей кристаллической фракции и разными электрофизическими характеристиками.

Пленки a -Si в нашей работе были получены методом магнетронного напыления на постоянном токе. Для этого была использована установка Angstrom Nexdep. Пленки формировались в режиме постоянной мощности магнетронного источника, которая поддерживалась на уровне 500 Вт. Более подробно эта технология описана в [6]. Толщина слоя аморфного кремния составила 1 мкм. После напыления пленки a -Si подвергались облучению на лазерном станке с ЧПУ МиниМаркер2 с длиной волны излучения 1064 нм для кристаллизации кремния. Облучались квадратные области размером 10x10 мм². Лазерная обработка проводилась в различных режимах, но во всех случаях поддерживались постоянными мощность лазерного излучения, длительность импульсов и диаметр лазерного пятна. Так мощность лазерного излучения составляла 20 Вт, длительность импульса – 4 нс, диаметр лазерного пятна – 0,02 мм. Варьировались такие параметры отжига как частота следования импульсов и скорость движения лазерного луча. В зависимости от соотношения этих факторов все используемые в работе режимы лазерной обработки можно условно поделить на 2 группы: «локальный» лазерный отжиг и «равномерный» лазерный отжиг. В первую группу вошли режимы отжига, в которых частота следования импульсов и скорость движения лазерного луча составляли 60 кГц и 3000 мм/с (образец №3) для первого режима и 80 кГц и 4000 мм/с (образец №5) для второго. Для обоих режимов сочетание скорости и частоты следования импульсов подобрано таким образом, что расстояние между соседними импульсами составляет 0,05 мм. Поскольку расстояние между импульсами превышает диаметр лазерного пятна, данные режимы позволяют получать чередующиеся области кристаллизованного и аморфного кремния. Во вторую группу вошли режимы отжига, в которых частота следования импульсов и скорость движения лазерного луча составляли 300 кГц и 3000 мм/с (образец №4) для первого режима и 400 кГц и 4000 мм/с (образец №6) для второго. Для обоих режимов сочетание скорости и частоты следования импульсов подобрано таким образом, что расстояние между соседними импульсами составляет 0,01 мм. В этом случае расстояние между импульсами меньше диаметра лазерного пятна и данные режимы позволяют получать равномерную кристаллизацию кремния.

При анализе спектров комбинационного рассеяния в облученных пленках первой группы были обнаружены чередующиеся участки фазы *nc-Si* в окружении исходной аморфной матрицы. Образцы второй группы были равномерно кристаллизованы. Проводимость пленки возросла до 4-х порядков после облучения лазером в режиме «равномерного лазерного отжига» и менее чем в 1,5 раза при «локальной» лазерной обработке (рис. 1).

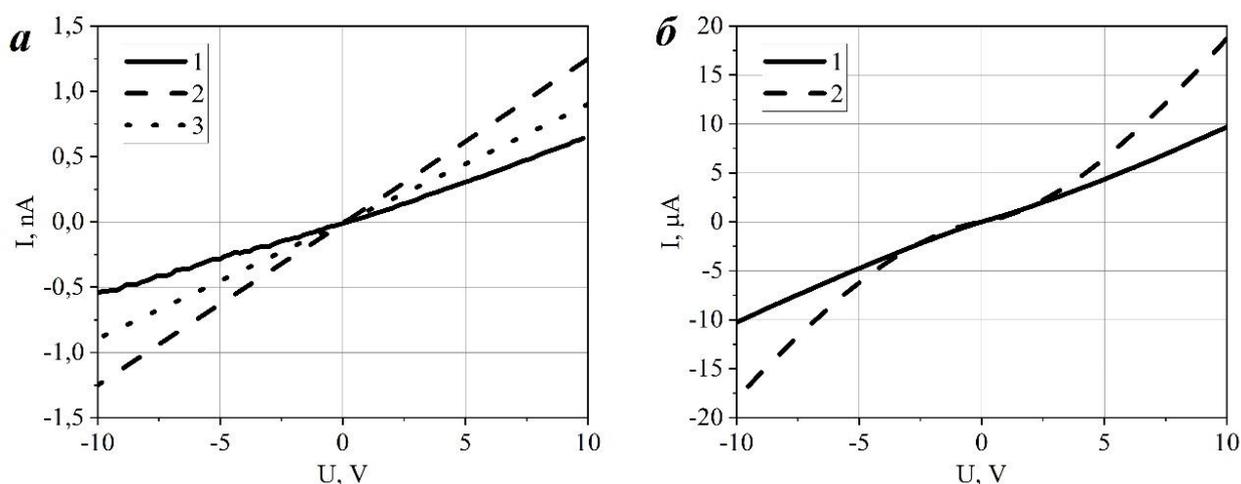


Рис. 1. Вольт-амперные характеристики (ВАХ) образцов *a-Si*, а) не прошедших (линия 1) и прошедших «локальный» лазерный отжиг в режимах 3 и 5 (линии 2 и 3, соответственно) и б) «равномерный» лазерный отжиг в режимах 4 и 6 (линии 1 и 2, соответственно)

Также необходимо отметить нелинейность ВАХ (рис. 1б), возникшую при «равномерном» лазерном отжиге и связанную со значительными потенциальными барьерами в отожженных структурах между нанокристаллами, не разделенными аморфной прослойкой. При освещении длинами волн из области видимого и ближнего ИК диапазонов ВАХ образцов первой группы практически не менялось, демонстрируя близкую к нулю фоточувствительность. Анализ показал, что на фоточувствительность исследуемых пленок определяющее влияние оказывает распределение аморфной и кристаллической фаз материала и их соотношение. Наибольшую фоточувствительность из исследуемых пленок показали образцы, полученные при режиме 4.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-22-00194, <https://rscf.ru/project/22-22-00194/>.

Библиографический список

1. *Stetsyura S.V., Kozlowski A.V., Serdobintsev A.A., Mitin D.M.* The influence of an amorphous silicon layer on the adsorption properties of a semiconductor structure under photostimulation conditions // *Technical Physics Letters*. 2019. V. 45. № 1. P. 12-15.
2. *Kao K.-C., Lin T.-S., Mou C.-Y.* Enhanced Activity and Stability of Lysozyme by Immobilization in the Matching Nanochannels of Mesoporous Silica Nanoparticles // *J. of Physical Chemistry C*. 2014. V.118. P. 6734-6743.

3. *Yoshinobu T., Schöning M. J., Finger, F. et al.* Fabrication of Thin-Film LAPS with Amorphous Silicon // *Sensors*. 2004. № 4. P. 163-169.
4. *Голикова О. А.* Квазиаморфные полупроводники // *Успехи физических наук*. 1989. Т. 158. № 4. С. 581-604.
5. *Полихова С. А., Андреев Н. С., Емелин А. В., Рябчук В. К.* Постсорбция кислорода на диоксиде циркония // *Вестник СПбГУ. Сер. 4*, 2004, вып. 2, С.31-41
6. *Serdobintsev A.A., Kozhevnikov I.O., Starodubov A.V., et al.* Scalable Approach for Amorphous Thin Silicon Films Near-IR Laser-Induced Crystallization Using Nickel Absorption Layer. // *Phys. Status Solidi A*. 2019. V. 216. № 11. article no1800964 (6 p.).

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДЕГРАДАЦИОННОЙ СТОЙКОСТИ ГЕТЕРОФАЗНОГО ПОЛУПРОВОДНИКА CdS С НАНОРАЗМЕРНЫМИ ВКЛЮЧЕНИЯМИ FeS

П.Г. Харитонов, С.В. Стецюра, Е.Г. Глуховской
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: haritonovap@gmail.com

Аннотация: Фотодеградация материалов, используемых в качестве трансдюсеров в светоадресуемых биосенсорах, является фактором, негативно отражающимся на надежности указанных биосенсорных структур. В работе рассмотрена технология получения полумагнитного гетерофазного материала CdS:Fe с использованием метода Ленгмюра-Блоджетт, позволяющая повысить деградационную стойкость полупроводникового преобразователя под действием интенсивного длительного облучения, и предложена качественная модель гетерофазного полупроводника, обладающего геттерными свойствами.

Ключевые слова: сульфиды кадмия и железа, гетерофазный полупроводник, деградационная стойкость.

Фотодеградация фоточувствительных материалов, используемых в качестве трансдюсеров в светоадресуемых биосенсорах, является фактором, негативно отражающимся на надежности указанных биосенсорных структур. Тонкие пленки CdS представляют особый интерес в этом плане, так как высокую фоточувствительность CdS используют при создании высокочувствительных биосенсоров. Создание гетерофазных материалов на основе CdS позволяет расширить диапазон его применимости за счет изменения оптических, фотоэлектрических и в целом функциональных свойств [1], а также повысить деградационную стойкость CdS при длительном интенсивном облучении. Ранее в работах было показано [2,3], что повысить деградационную стойкость CdS можно созданием в объеме и приповерхностном слое CdS узкозонных полупроводниковых включений PbS или свинецсодержащих наноразмерных включений, обеспечивающих сток и геттерирование точечных дефектов, генерируемых при облучении материала. Но свинец не желателен при создании структур для биологии и медицины.

На основании ранее полученных результатов исследований гетерофазных структур CdS-PbS, показавших хорошую деградационную стойкость при проведении радиационных испытаний с применением электронов допороговых энергий и интенсивного освещения [2], было высказано предположение о получении аналогичного результата при внедрении в CdS атомов железа. Железо при введении в CdS замещает атомы Cd с образованием FeS [4], но ввиду малой растворимости FeS в CdS это приводит к получению гетерофазного материала.

Ранее были проведены исследования [5], в которых такой материал был получен методом термического испарения в вакууме, и полупроводниковая гетерофазная пленка на основе CdS:Fe показала при

испытаниях свойства классического разбавленного полупроводника, соединив в себе наличие отдельных атомов Fe в твёрдом растворе на основе CdS, обладающим парамагнитными свойствами, и наноразмерных фаз Fe₂O₃ и FeS, обладающих ферромагнитными свойствами. Свойствами такого материала можно управлять как освещением, так и магнитным полем.

В связи с тем, что FeS имеет небольшую ширину запрещённой зоны – 1,25 эВ, а ширина запрещённой зоны CdS составляет 2,42 эВ, то получая твёрдый раствор Cd_xFe_{1-x}S, можно смещать максимум спектральной зависимости фотопроводимости, а наличие нескольких фаз приведет к уширению спектрального диапазона fotocувствительности, что бывает важно для получения fotocувствительных материалов, используемых в качестве преобразователей в биосенсорных структурах.

В данной работе рассмотрен альтернативный технологический режим получения полумагнитного гетерофазного материала CdS:Fe с использованием технологии Ленгмюра-Блоджетт. Применение в качестве источника примеси органических структурированных ионами железа монослойных покрытий, позволит в дальнейшем задавать необходимую глубину образования ферромагнитной фазы и её размер и плотность расположения [3,6].

В наших экспериментах в качестве вещества органической матрицы использовалась арахиновая кислота, в качестве источника железа – соль FeCl₃ с концентрацией 10⁻³ моль/л, что гарантировало присоединение определенного количества металлических частиц к монослою.

Для отработки наиболее эффективного режима получения железосодержащего покрытия варьировалось значение pH водной субфазы в диапазоне от 3,7 до 8. Перенос монослоев арахината железа (ArhFe) на поверхность подложки осуществлялся по методу Ленгмюра-Шеффера. Образование плотноупакованного монослоя ArhFe контролировалось по изотермам сжатия (π -A изотермы), по которым рассчитывались значения средней площади, приходящейся на одну молекулу, в монослоях ArhFe. Эти значения, как правило, коррелируют с количеством присоединенных атомов металла и являются косвенным подтверждением эффективности образования ArhFe и железосодержащих кластеров в создаваемом покрытии.

На рисунке 1 представлены экспериментально полученные значения средней площади, приходящейся на одну молекулу, в монослоях ArhFe, синтезированных при разных значениях pH. Значения площади, приходящейся на одну молекулу (*A*), в монослое арахиновой кислоты равно 0,22 нм². Изменения значений площади, приходящейся на одну молекулу, для пленок ArhFe происходили во всем диапазоне рассматриваемых значений pH и составляли от 0,25 нм² до 0,32 нм², причем при pH < 6 значение *A* увеличивалось, а затем уменьшалось в щелочной субфазе до минимального значения 0,22 нм², соответствующего «чистой» арахиновой кислоте.

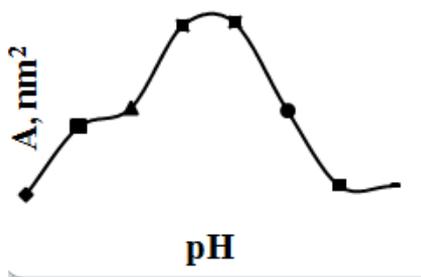


Рис. 1. Площадь, приходящаяся в среднем на одну молекулу, в монослоях арахидиновой кислоты (AA) и её солей при разных значениях pH

Качество перенесенного на подложку органического слоя определялось также с помощью атомно-силовой микроскопии (АСМ). На рисунке 2 представлены результаты АСМ измерений пленок ArhFe, полученных при разных значениях pH субфазы. Если по площади, приходящейся на одну молекулу, можно судить о количестве атомов Fe, встраиваемых в монослой, то АСМ изображения показывают, как меняется структура получаемого покрытия в зависимости от pH водной субфазы.

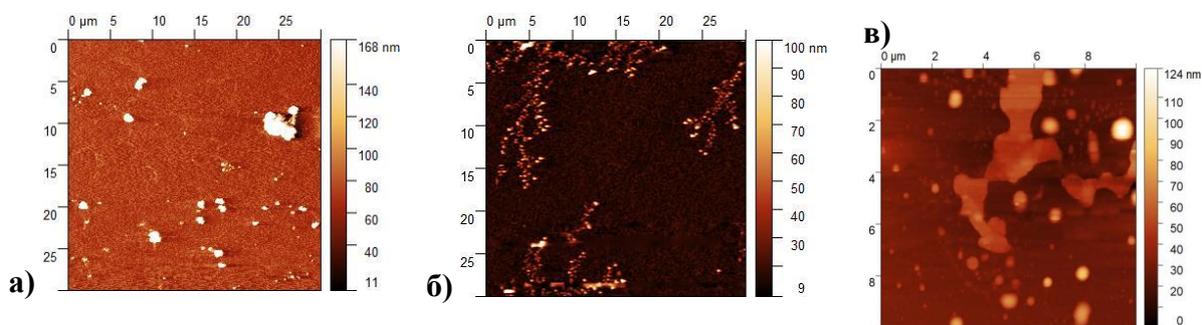


Рис. 2. АСМ-изображение монослоев арахидата железа, перенесенных на твердую подложку, при различных значениях pH субфазы: а) 3,7; б) 4,15; в) 6,5

Согласно АСМ-изображениям монослои, полученные в среде при $\text{pH} \approx 3,7$, содержат отдельные железосодержащие кластеры и одиночные атомы Fe (рис. 2а), при $\text{pH} \approx 4,15$ в органической матрице образуется дендритная структура [6], состоящая из молекул ArhFe (рис. 2б). При $\text{pH} \approx 6,5$ наблюдаются уже островковые железосодержащие включения в органической матрице (рис. 2в). Плотность атомов железа в островковых включениях больше, чем в дендритной структуре, но при этом присутствует неоднородность распределения железа по поверхности подложки, поэтому наиболее оптимальными являются пленки ArhFe, полученные при $\text{pH} \approx 4,15$.

Покрытие ArhFe используется в качестве источника атомов Fe, образующих при отжиге на поверхности и в приповерхностной области фоточувствительного полупроводника субмикронные железосодержащие фазы. Исходя из размеров и расположения этих фаз, можно смоделировать потенциальный рельеф гетерофазного материала CdS-FeS и оценить геттерные возможности фазы FeS для прогнозирования деградационной стойкости фоточувствительной матрицы CdS.

На рисунке 3 представлена качественная модель гетерофазного полупроводника с включениями FeS, образующимися на поверхности и в приповерхностном слое CdS. Показана область пространственного заряда

(ОПЗ) в CdS и пространственный ход напряженности E электрического поля в ней.

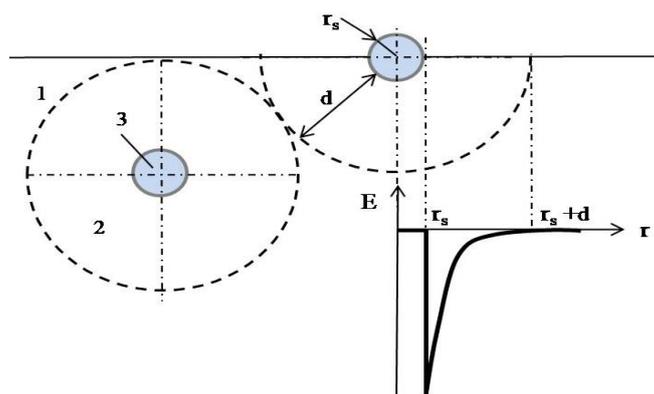


Рис. 3. ОПЗ в широкозонной фазе CdS и пространственный ход напряженности электрического поля в ней: 1 - часть широкозонной фазы; 2 – ОПЗ в широкозонной фазе; 3 – включения FeS

Точечные дефекты, образующиеся в CdS при освещении в процессе эксплуатации светоадресуемого биосенсора, будут геттерироваться железосодержащими фазами за счет потенциального рельефа гетерофазного полупроводника CdS-FeS. Для того чтобы все точечные дефекты, образующиеся в CdS, попадали в железосодержащую фазу-геттер, необходимо, чтобы расстояние между узкозонными включениями FeS обеспечивало «смыкание» ОПЗ, образуемых на границах фаз в фоточувствительной пленке CdS.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-22-00194, <https://rscf.ru/project/22-22-00194/>.

Библиографический список

1. Самофалова Т.В. и др. Оптические свойства активированных ионами меди и серебра пленок системы CdS-ZnS, осажденных при различных температурах // Конденсированные среды и межфазные границы. 2019. Т. 21. № 4. С. 552-560.
2. Бухаров В.Э., Роках А.Г., Стецюра С.В. Диффузионная модель деградационной стойкости гетерогенной фотопроводящей системы // Журнал технической физики. 2003. Т. 73. № 2. С. 93-98.
3. Маляр И.В., Стецюра С.В. Влияние морфологии и состава фаз поверхности на радиационную стойкость гетерофазного материала CdS-PbS // Физика и техника полупроводников. 2011. Т. 45. Вып. 7. С. 916-922.
4. Чуфарова Н. А., Маскаева Л. Н., Марков В. Ф. Ионный обмен как метод направленного синтеза твердых растворов халькогенидов металлов // Журнал физической химии. 2020. Т. 94. № 12. С. 1767-1775.
5. Стецюра С. В., Харитоновна П. Г., Маляр И. В. Полумагнитное пленочное покрытие на основе фоточувствительного полупроводника // Прикладная физика. 2020. № 5. С. 66-72.
6. Stetsyura S.V, Klimova S.A., Wenig S.B. et al. Preparation and probe analysis of Langmuir-Blodgett films with metal-containing dendritic and cluster structures // Applied Physics A: Materials Science & Processing . 2012. V. 109. No 3. P. 571-578.

ОСОБЕННОСТИ ФОТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЕТЕРОФАЗНЫХ ОБРАЗЦОВ CdS-PbS С РАЗНЫМ СООТНОШЕНИЕМ КОМПОНЕНТОВ

Д.Р.Байбикова¹, А.В. Козловский¹, Н.А. Чуфарова², А.А. Сердобинцев¹, С.В. Стецюра¹

¹Саратовский национальный исследовательский

осударственный университет им. Н.Г. Чернышевского

²Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина

E-mail: baybikova.daniya@mail.ru

Аннотация: Работа направлена на решение проблемы фотодegradации полупроводниковых подложек, выполняющих роль преобразователя сигнала в пленочных биосенсорах, работающих на полевом эффекте. С этой целью исследованы гетерофазные образцы на основе CdS и PbS и изменения тока от времени, возникающие под действием освещения разных спектральных диапазонов, в зависимости от соотношения компонентов. Установлено, что посредством выбора спектрального диапазона засветки можно активировать процессы, приводящие к стабилизации характеристик полупроводникового трансдьюсера.

Ключевые слова: гетерофазные фоточувствительные полупроводники, фотоэлектрические характеристики, пленочные биосенсоры.

Актуальность исследования обусловлена наличием проблемы фотодegradации полупроводниковых подложек, выполняющих роль преобразователя сигнала в пленочных многослойных биосенсорах, работающих на полевом эффекте. Ранее нами было показано [1, 2], что фотоэлектронные процессы в полупроводнике оказывают влияние не только на скорость адсорбции/десорбции полиэлектролитов, но и изменяют параметры биосенсорного слоя и границы полупроводник/органическое покрытие. Но при этом рассматривались только гомогенные полупроводниковые трансдьюсеры. На основании имеющихся данных [3], в том числе и наших исследований [4], можно утверждать, что фотоэлектрические, фотохимические и квазифотохимические процессы, происходящие в гибридной структуре, а также эффекты её degradation имеют принципиальные отличия, связанные с осаждением органического слоя, молекулы которого имеют полиионную природу, несут на себе определяемый условиями осаждения эффективный заряд и оказывают влияние на процессы во всех компонентах гибридной структуры по принципу обратной связи. Эти процессы недостаточно изучены на настоящий момент, поскольку гибридная сенсорная структура с гетерофазным полупроводниковым трансдьюсером является новым объектом исследования.

Целью данной работы было изучение гетерофазных образцов на основе CdS-PbS в зависимости от соотношения компонентов и морфологии поверхности, и установление особенностей изменения тока от времени, возникающих под действием освещения разных спектральных диапазонов, в указанных образцах.

Были изучены 4 партии пленочных образцов, полученных по ранее апробированной технологии [5] методом гидрохимического осаждения (ГХО) пленок халькогенидов металлов на стеклянную подложку с нанесенным проводящим слоем. ГХО позволяет получать тонкие пленки твердых растворов замещения на основе халькогенидов металлов, открывая большие возможности для синтеза новых соединений. Метод ГХО отличается высокой конкурентоспособностью при достижении требуемых электрофизических свойств получаемых пленок и возможностью прогнозирования состава и структуры пленок, полученных из разных реакционных смесей.

Партии образцов, исследованные в данной работе, отличались друг от друга по содержанию соли кадмия (в данном случае использовался ацетат) в исходном растворе, которое варьировалось от 0.06М до 0.1М. Концентрация соли свинца поддерживалась постоянной - 0.04 М. Известно [3], что CdS и PbS имеют крайне малую растворимость друг в друге, но при этом могут образовывать пересыщенные твердые растворы. Значение x для формулы твёрдого раствора $Cd_xPb_{1-x}S$ подвержено влиянию многих факторов, в том числе зависит от концентраций солей металлов в реакционной смеси, лигандов, pH, температуры и т. д. Для установления процентного соотношения CdS и PbS в полученных пленках был проведен исследования методом энергодисперсионного анализа на электронном микроскопе Tescan Mira II, оснащённом модулем Oxford Instruments. Пренебрегая малым уровнем взаимного растворения компонентов, установлено следующее соотношение фаз CdS и PbS в образцах: партия № 1– 70% CdS и 30% PbS; партия № 2– 50% CdS и 50% PbS; партия № 3– 20% CdS и 80% PbS партия № 4– 14% CdS и 86% PbS.

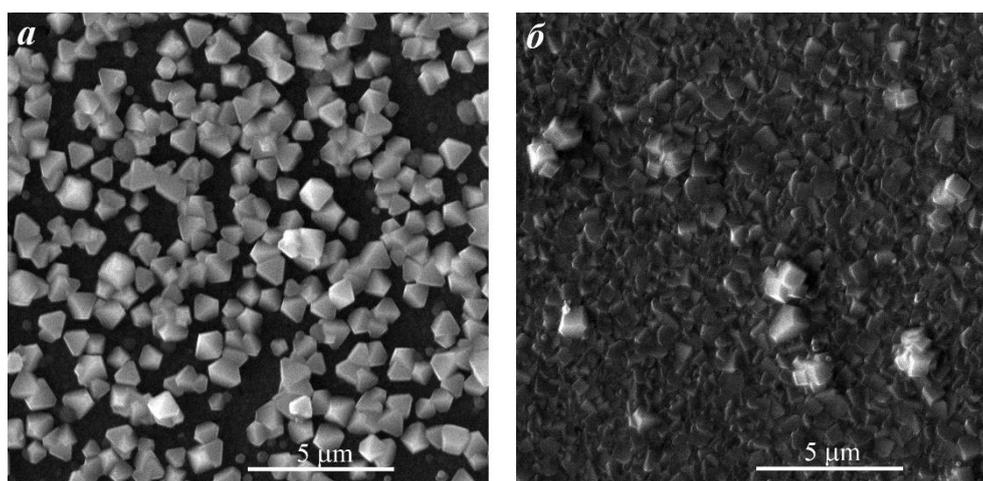


Рис. 1. СЭМ изображения поверхности образцов: а) $Cd_{0,7}Pb_{0,3}S$; б) $Cd_{0,14}Pb_{0,86}S$, измерения проведены при энергии первичных электронов 30 кэВ

Из рис.1 следует, что морфология поверхности образцов существенно различается в зависимости от преобладания компонентов - PbS или CdS. СЭМ изображение, показанное на рис 1а, типично для образцов с

соотношением фаз 50-70 % CdS и, соответственно, 50-30% PbS. Очевидна несплошность верхнего слоя, который состоит из кристаллитов субмикронной и микронной величины. Это объясняется тем, что ввиду крайне малой растворимости PbS в CdS (до 0,06%), микронной толщины пленки и соизмеримого с ней размера кристаллитов, преципитаты PbS при кристаллизации выталкиваются на поверхность. В случае преобладания компонента PbS (80-90 %) количество отдельных кристаллитов на поверхности гораздо меньше, что объясняется лучшей растворимостью CdS в PbS (до 30 %), то есть при указанном соотношении компонентов позволяет образовать практически гомогенную пленку твердого раствора $Cd_xPb_{1-x}S$ с отдельными кристаллитами CdS на поверхности.

Вольт-амперные характеристики (ВАХ) измерялись в темноте (после длительной выдержки в темноте и сразу после выключения освещения), а также непосредственно при освещении. Исследовались особенности проявления фотоэлектрических свойств в режимах продольной и поперечной фотопроводимости. Также исследовалось изменение токов во времени у образцов с разной предысторией засветки. Измерения проводились на зондовой станции РМ-5 (Cascade Microtech) при помощи анализатора полупроводниковых приборов Agilent B1500A. Для освещения использовалась галогенная лампа Motic MLK-150C с регулируемым уровнем мощности. Спектр лампы на минимальной мощности (рис.2а) существенно сдвигался в красную область и не включал длины волн из диапазона собственного поглощения CdS (490-530 нм), но при этом соответствовал области поглощения поликристаллического PbS и твердых растворов на его основе с CdS [6].

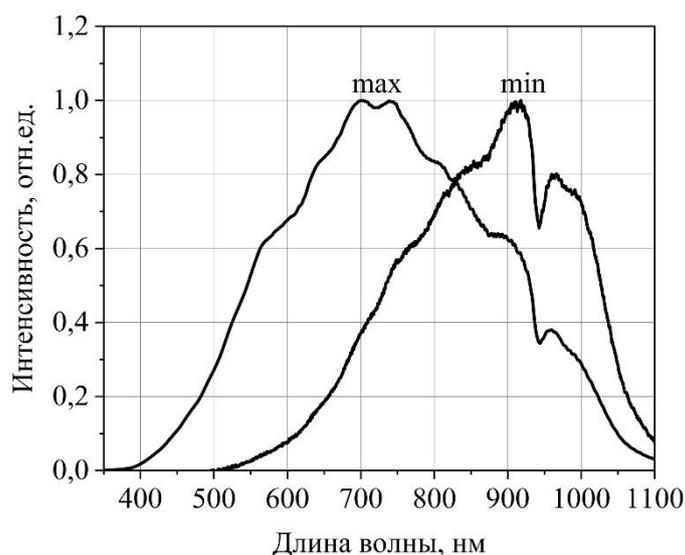


Рис. 2. Спектры светимости галогенной лампы Motic MLK-150C. на максимальной и минимальной мощностях

На рис. 3 приведены типичные кинетические зависимости тока для образцов.

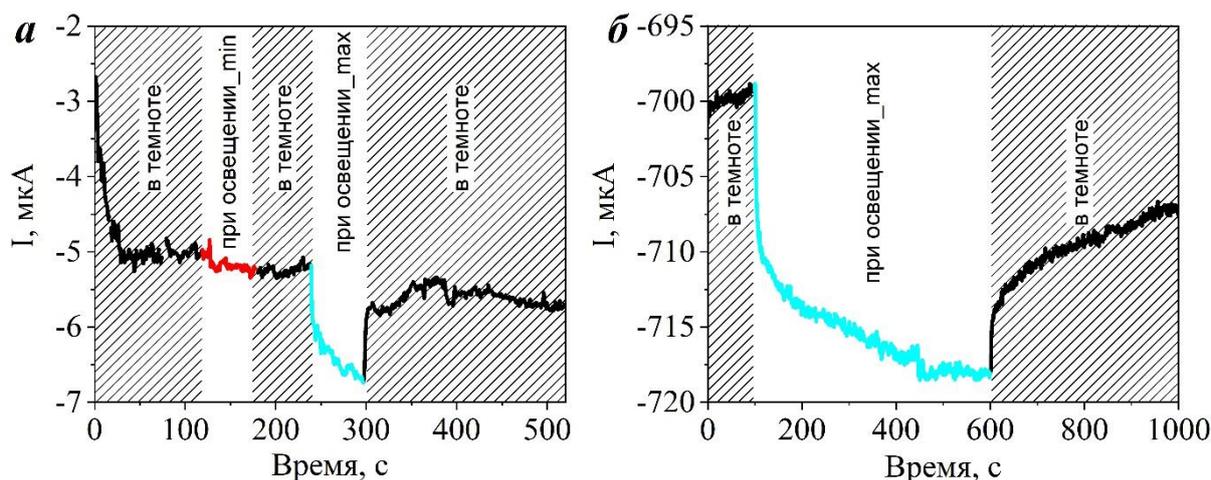


Рис. 3. Зависимость силы тока от времени при периодическом включении освещения разных спектральных диапазонов для образцов: а) $\text{Cd}_{0,7}\text{Pb}_{0,3}\text{S}$; б) $\text{Cd}_{0,14}\text{Pb}_{0,86}\text{S}$, измерения проведены при постоянном напряжении смещения -3 В, в режиме поперечной фотопроводимости

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что использование гетерофазной полупроводниковой подложки позволяет посредством выбора спектрального диапазона засветки использовать потенциальный рельеф на границах фаз CdS и PbS для активации процессов, приводящих к стабилизации характеристик полупроводникового трансдьюсера, что влияет на повышение надежности биосенсора в целом.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-22-00194, <https://rscf.ru/project/22-22-00194/>.

Библиографический список

1. *Kozlowski A.V., Stetsyura S.V.* Kinetics of photo-stimulated adsorption of enzyme molecules onto n- and p-type silicon // IOP Conf. Ser.: Materials Science and Engineering, 2019, V.699(012022). P. 1–4.
2. *Козловский А.В., Стецюра С.В.* Особенности формирования органического полиэлектролитного слоя на освещаемой полупроводниковой подложке // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. 2022. Т.22, вып. 3. С.254–265.
3. *Трофимова Н.Б., Роках А.Г., Бочкарев А.О., Шишкин М.И.* Экситонные линии поглощения PbS в композите CdS-PbS // ПЖТФ. 2018. Т.44. №7. С.78–87.
4. *Стецюра С.В., Козловский А.В., Митин Д.М., Сердобинцев А.А.* Влияние слоя аморфного кремния на адсорбционные свойства полупроводниковой структуры в условиях фотостимуляции // ПЖТФ, 2019, Т.45, вып. 2, С.14–17.
5. *Чуфарова Н.А., Маскаева Л.Н., Марков В.Ф.* Ионный обмен как метод направленного синтеза твердых растворов халькогенидов металлов // Журнал физической химии. 2020. Т.94. №12. С.1767–1775.
6. *Садовников С.И., Кожевникова Н.С., Гусев А.И.* Оптические свойства наноструктурированных пленок сульфида свинца с кубической структурой типа D03 // ФТП, 2011, Т.45, вып. 12, С.1621–1632.

АКТИВИРОВАННЫЙ ГЛАУКОНИТ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ЛЮДЕЙ И ЖИВОТНЫХ

Н.Н. Щербакова., С.Б. Вениг., В.Г. Сержантов., А.М. Захаревич.

Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: nn-sar@mail.ru

Аннотация: Термоактивированный глауконит (нагрев до 300 - 450°C) показал высокую степень поглощения долгоживущих радиоактивных изотопов Cs-137 и Sr-90. Исследованиями установлена эффективность активированного глауконита при очищении воды от солей тяжёлых металлов, радионуклидов, ряда органических и неорганических составов, и может приниматься для очистки организма человека и животных. Благодаря содержанию микроэлементов, глауконит восстанавливает гидробаланс поврежденной кожи, снимает раздражения, ускоряет регенерацию.

Ключевые слова: активированный глауконит, радионуклиды, лечение ожоговых ран, дезактивация, детоксикация.

На опытно-экспериментальном комплексе кафедры сорбционных материалов на базе ООО «ЭкоСорбент» по разработанной безотходной технологии, на основе природного минерала глауконита Белоозерского месторождения Саратовской области, получены сорбенты различного фракционного состава из природного глауконита широкого спектра использования, в т.ч. для удаления и дезактивации радионуклидов из почвы, водоемов, с техники, людей и животных. На исследовательской базе Института физики СГУ имени Н.Г. Чернышевского проведены разносторонние исследования глауконита и полученных материалов и комплексов на его основе, включая порошковые и гранулированные сорбенты. Измерение морфологии поверхности образцов было проведено в лаборатории диагностики наноматериалов и структур образовательно-научного института наноструктур и биосистем СГУ имени Н.Г. Чернышевского.

Исследованиями установлена высокая эффективность активированного глауконита при очищении воды от солей тяжёлых металлов, ряда органических и неорганических составов, радионуклидов. Активированный глауконит при фильтрации через него загрязнённых вод, практически полностью задерживает состав железа и аммиака, почти на порядок понижает содержимое в воде нефтепродуктов, в 25-50 раз понижает содержимое радиоактивных изотопов цезия-137 и стронция-90. В качестве исходных компонентов используется природное сырьё - глауконит, связующее и модификаторы. Процентное соотношение компонентов, входящих в состав сорбента, определяется сферой его применения и необходимыми фильтрационными и сорбционными характеристиками. [1-3]. В таблицах 1 и 2 приведены результаты исследований материалов на основе Белоозерского глауконита, проведенных в испытательной лаборатории «Чистая вода» МИФИ, Москва.

Таблица 1. Изменение содержания стронция в водном растворе (24 часа при T=24⁰C)

№	Образец	Содержание стронция, мг/л		Эффективность сорбции, %
		В рабочем растворе	В растворе после сорбции	
1	Глауконитовые гранулы	10	0,26	97,4
2	Глауконитовые гранулы с активированным углем	10	1,21	87,7
3	Глауконитовые гранулы активированным углем и шунгитом.	10	5,88	41,2

Таблица 2. Изменение содержания цезия в водном растворе (24 часа, при T=24⁰C)

№	Образец	Содержание цезия		Эффективность сорбции, %
		В рабочем растворе	В растворе после сорбции	
1	Глауконитовые гранулы	10	0,3	97,0
2	Глауконитовые гранулы с активированным углем	10	0,5	95,0
3	Глауконитовые гранулы активированным углем и шунгитом.	10	0,9	91,0

Как следует из таблиц 1 и 2, глауконитовые гранулы без углеродных добавок показали лучшую сорбционную способность. Реакционную способность глауконитов можно существенно повысить с помощью термоактивации (нагрева до температуры 300 - 450⁰C и выше).

Проведенными исследованиями подтверждается, что полученный в результате механохимической и термической обработки исходного глауконитового сырья комплексный гранулированный наносорбент, имеет по всему объему гранул развернутую наноструктуру, определяющую их высокую сорбционную способность.

Высокая поглотительная способность глауконита может быть использована для решения задач по защите окружающей среды от воздействия различных экотоксикантов, способных интенсивно мигрировать в гидро- и геосфере и тем самым нарушать нормальный ход биохимических процессов. Водоудерживающие свойства глауконита повышают поглощающую и обменную способность почвы, что способствует более эффективному использованию питательных элементов растениями. Адсорбированные катионы металлов удерживаются глауконитом, что позволяет существенно уменьшить их вынос с отчуждаемой товарной частью урожая и, следовательно, получать свободную от нуклидов и токсикантов продукцию земледелия, в частности, корма для сельскохозяйственных животных. Если имеется заражение кормовых

растений, при добавке глауконита в корм, значительная часть употребленных радионуклидов связывается глауконитом и выносится из организма животного с продуктами жизнедеятельности. Важным обстоятельством является присутствие в глауконите микроэлементов (Mn, Cu, Co, Ni, B и др.), многие залежи глауконитовых пород содержат высокую примесь P_2O_5 и включают горизонты фосфоритов. Избирательное связывание ионов тяжелых металлов происходит благодаря замещению катионов кальция, обуславливают элиминацию радионуклидов из организма человека, обеспечивая выведение стронция, связывая и выводя естественным путем.

За последние годы был накоплен большой практический материал по применению бактериальной биомассы для извлечения из водной среды тяжелых металлов и радионуклидов. Было установлено, что бактерии *Bacillus firmus* способны сорбировать свинец, цинк и медь из растворов их солей в количествах 467 мг/г, 418 мг/г и 381 мг/г соответственно. Не менее впечатляющие биосорбционные возможности проявляют бактерии *Corynebacterium glutamicum*, способные сорбировать 567,7 мг/г ионов свинца, бактерии *Pseudomonas* проявляют в большинстве своем превосходные сорбционные свойства [4-7].

Средства защиты и очищения кожи на основе глауконита.

На базе СГАУ (Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова) проведены работы по получению иммобилизованных на глауконите форм бактерий, исследованы порошковые и гранулированные материалы с иммобилизованными бактериями [6-7].

В качестве лекарственных средств, для получения композита использовался раствор метиленового синего (МС) марки ч.д.а. (Россия), растворенного в 0.05 % цетилпиридинии хлориде (ЦПХ) марки ч.д.а. (Индия). Антибактериальную активность композитов определяли в отношении двух стандартных штаммов – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P, *Escherichia coli* ATCC 25922. Обнаружено, что композит с иммобилизованными ЦПХ и МС оказывает наиболее подавляющее действие на развитие популяций опытных штаммов по сравнению с комбинированным раствором данных веществ, на 98 % эффективнее по отношению к штамму *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P и на 75 % - *Escherichia coli* ATCC 25922.

Разработаны методики и исследованы препараты на основе глауконита, улучшение целебных свойств возможно за счет насыщения лекарствами [6-7], витаминами, аминокислотами, добавками к общей массе различных ингредиентов.

Обогащенный глауконит ООО «ЭкоСорбент» (ТУ 2322-001-69468254-2013) порошкообразный продукт, собирает загрязняющие вещества как с поверхности кожи, так и из кишечника при употреблении внутрь. При разведении водой, до консистенции жидкой сметаны может использоваться для кожи, в виде масок, обертываний и компрессов. Благодаря присутствию микроэлементов, он помогает восстанавливать гидробаланс кожи, смягчает и очищает, снимает раздражения, обладает

подсушивающим эффектом, ускоряет регенерацию кожи, улучшая капиллярное кровообращение, увеличивая скорости обменных процессов в клетках. На рис. 1 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. Сорбция глауконитом продуктов (экссудат) выделения раневой поверхностью, способствует очищению и быстрейшему заживлению раневой поверхности. Проведены предварительные исследования на добровольцах, выявившие перспективность применения наноструктурированного глауконита для борьбы с инфекционными осложнениями, что позволяет улучшить результаты лечения ожоговых ран.



Рис. 1. Течение процесса заживления ожоговой раны при использовании порошка наноструктурированного глауконита.

Таким образом, разработаны способы получения разных фракций и гранулята глауконитовых материалов, изучены их физико-химические, морфологические и сорбционные свойства. Инновационный подход состоит в получении гранулированных и мелкодисперсных (от 60 до 5 мкм) форм глауконита, а также нанокомпозитов и биоккомпозитов на их основе с регулируемыми свойствами. Разработанная технология позволяет получать глауконитовый прекурсор- порошкообразный продукт, который при разведении водой или раствором лекарств, может использоваться для обработки кожных покровов людей и животных, для обработки растений и кормов, опыления водной поверхности и почвы, поглощенные радионуклиды надежно связываются глауконитом. Более того, глауконит является активным поглотителем различных фосфорорганических, фторорганических и серосодержащих пестицидов, резко снижая их содержание в почве и водной среде.

Направленные и углубленные специальные исследования, позволят разработать инновационные глауконитовые материалы для защиты человека, удаления радионуклидов из организма, уточнить методы и концентрации внесения глауконитовых концентратов при заражении.

Библиографический список

1. *Вениг С.Б., Сержантов В.Г., Чернова Р.К., Щербакова Н.Н., Селифонова Е.И., Сплюхин В.П., Хапцев З.Ю.* Отечественные технологии получения и применения глауконитовых сорбентов для очистки и восстановления объектов от химических загрязнений. //Химическая безопасность. 2018. Т. 2. № 2. С. 183-1
2. *Щербакова Н.Н., Сержантов В.Г., Сплюхин В.П.* Перспективные разработки кафедры сорбционных материалов в направлении внедрения глауконита в экотехнологии // Нано- и биомедицинские технологии. Управление качеством. Проблемы и перспективы. Сборник научных статей. Под редакцией С.Б. Венига. Саратов, 2019. С. 245-254.
3. *Щербакова Н.Н., Синельцев А.А., Сержантов В.Г.* Эффективный комплексный сорбент для очистки воды на основе природного сырья // Сб. Материалы III международной конференции по химии и химической технологии НАН Р РА 16-20 сентября.- Ереван. 2013. С. 616.
4. *Аронбаев С. Д.* Биосорбционное концентрирование тяжелых металлов и радионуклидов микроорганизмами и сорбентами на их основе // Молодой ученый. 2015. № 24 (104). С. 31-50.
5. *Хадарцев А.А., Хадарцев Б.С., Хадарцев О.С.* Варианты выведения радионуклидов и других токсикантов из организма человека // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. XIX, №1. С. 177-178.
6. *Вениг С.Б., Щербакова Н.Н., Хапцев З.Ю., Сержантов В.Г.* Тестирование минеральных носителей в качестве иммобилизованного биокатализатора для создания антибактериальных препаратов // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2021. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2021. С. 89-93.
7. *Щербакова Н.Н., Хапцев З.Ю., Захаревич А.М., Сержантов В.Г.* Микроскопические исследования минеральной матрицы для создания био-минерального композита // Перспективные полимерные композиционные материалы. Альтернативные технологии. Переработка. Применение, Экология. Доклады Международной конференции "Композит –2019". Энгельс, 21-23 июня 2019 .-ГАУДПО «СОИРО» -2019 .-С.-112-116.

3. МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЯВЛЕНИЙ

ЭЛЕКТРОПРОВОДИМОСТЬ ГРАФЕНА С ВЕРТИКАЛЬНО ОРИЕНТИРОВАННЫМИ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ, ДЕКОРИРОВАННОГО АЗОТИСТЫМИ ОСНОВАНИЯМИ ДНК

В.В. Шунаев¹, О.Е. Глухова^{1,2}

¹Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

²Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова.

E-mail: shunaevvv@sgu.ru

Аннотация: С помощью квантово-химических методов определены наиболее выгодные места посадки азотистых оснований ДНК – аденина, гуанина, цитозина и тимина на поверхности графена с вертикально ориентированными углеродными нанотрубками (12,6). Установлено, что добавление азотистых оснований значительно меняет параметры зонной структуры углеродного композита, а также его проводимость: при пропускании тока вдоль направления зигзаг проводимость увеличивается на 5-10% в сравнении с чистым образцом, а при пропускании тока вдоль направления кресло проводимость уменьшается на 38-45%. Полученные результаты подтверждают возможность использования рассматриваемого материала в качестве распознающего элемента биосенсора ДНК.

Ключевые слова: графен, углеродные нанотрубки, композит, ДНК, проводимость, биосенсор

ДНК играет ключевую роль в хранении и передаче генетической информации. В настоящее время молекулярный анализ ДНК позволяет диагностировать более 400 заболеваний [1]. Известно, что диагностика некоторых заболеваний, например, рака, на ранней стадии повышает шансы пациентов на выживание. В связи с этим высокочувствительные биосенсоры, способные детектировать фемто- и пикомолярные концентрации молекул, являются неотъемлемым биомедицинским инструментом. Высокая чувствительность углеродных нанотрубок (УНТ) вкуче с большой детектирующей площадью поверхности графена делает гибридный материал на их основе идеальным кандидатом на роль биосенсорного элемента [2]. В последнее время все большую популярность приобретает такой гибридный 3D материал, как графен с вертикально ориентированными углеродными нанотрубками (ВОУНТ-графен). Показано, что его массовая чувствительность может достигать до 1 Иг (10^{-24} г), что значительно превышает аналогичные показатели УНТ [3].

Прежде чем оценивать перспективы ВОУНТ/графена в качестве сенсора такой крупной молекулы, как ДНК, было решено провести оценку взаимодействия данного материала с азотистыми основаниями ДНК – гуанином (G), аденином (A), тиминем (T) и цитозином (C). Поиск оптимального места расположения азотистых оснований на поверхности суперъячейки ВОУНТ(12,6)/графен, транслируемой по двум направлениям, осуществлялся методом SCC DFTB 2 с разбиением обратного пространства сеткой Монкхорста-Пака 16x16x16 с базисным набором параметров 3-ob-1. В результате серии численных экспериментов определены два наиболее выгодных места расположения азотистых оснований на поверхности углеродного композита. Поскольку места посадки для всех азотистых оснований приблизительно совпадают, то на Рис. 1 приведены лишь случаи посадки аденина. Место посадки 1 соответствует позиции напротив пентагона, образовавшегося в результате построения структуры ВОУНТ(12,6)/графен. Как показывает анализ распределения зарядов по Малликену, в этом месте наблюдаются наибольшие смещения электронных облаков, что и усиливает взаимодействие атомов углеродного каркаса в этой области с атомами азотистых оснований. Место 2 находится внутри УНТ. В данной позиции молекулы азотистых оснований имеют возможность ван-дер-ваальсово взаимодействовать с бóльшим числом атомов углеродного композита.

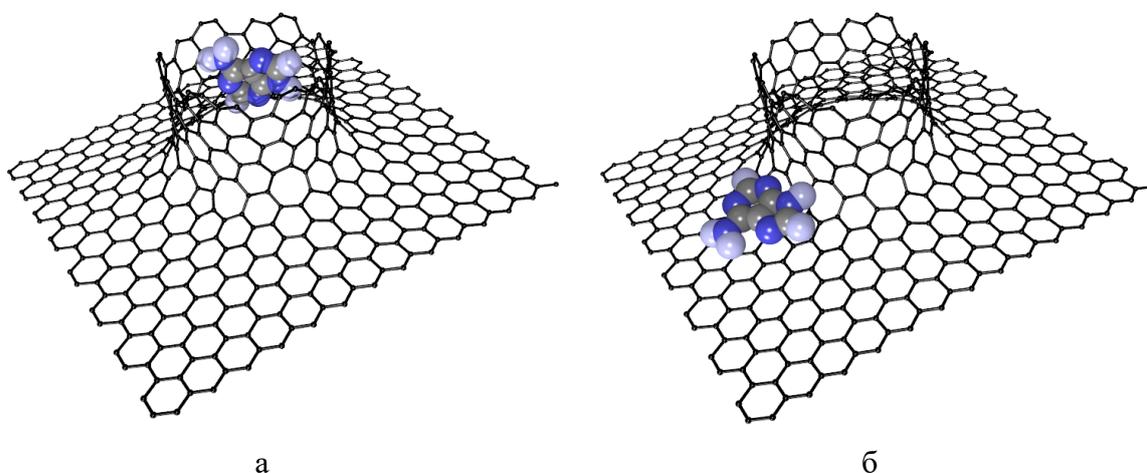


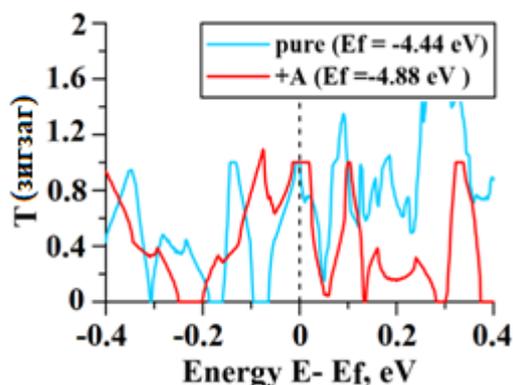
Рис. 1. Наиболее выгодные расположения молекулы аденина на поверхности ВОУНТ(12,6)/графен: а) позиция 1; б) позиция 2.

Анализ зонной структуры показал, что добавление гуанина и цитозина к поверхности ВОУНТ(12,6)/графен снижает уровень Ферми композита с -4.44 до -4.87 эВ, добавление аденина – до -4.88 эВ, тимина – до -4.89 эВ. Расчет функции пропускания $T(E)$ и электрической проводимости G осуществлялся при температуре 300К на основе формализма Ландауэра-Буттикера с использованием неравновесных функций Грина-Келдыша [4]. Графики функций пропускания $T(E)$ для чистого ВОУНТ(12,6)/графен, а также декорированного аденином, цитозином, гуанином и тиминем, представлены на Рис. 2 (значения $T(E)$ даны в квантах проводимости e^2/h).

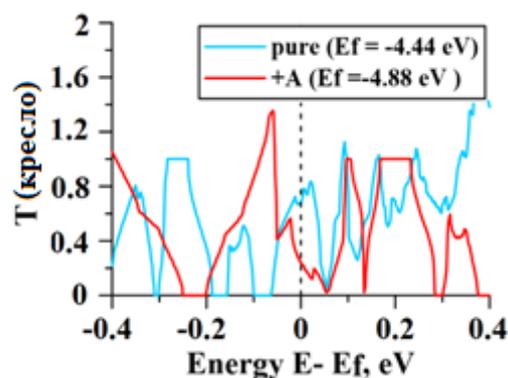
Как показывают рисунки 2, а, в, г, е, при пропускании тока в направлении *зигзаг* для всех случаев обращает на себя внимание появление плато на отметке $T(E)=1$ в районе уровня Ферми (для чистого композита на уровне Ферми $T(E)\sim 0.8$). Это и обуславливает увеличение проводимости у композитов с нуклеотидами на 5-10 % в сравнении с чистым образцом (Табл.1). При пропускании тока в направлении *кресло* ситуация обратная. При добавлении нуклеотидов на уровне Ферми значение $T(E)$ падает до ~ 0.3 (рис. 7, е-г), а сама проводимость G уменьшается на 38-45% (Табл.1). Таким образом, проведенные расчеты свидетельствуют о перспективности рассматриваемого материала в качестве элементной базы биосенсоров ДНК.

Таблица 1. Значения проводимости и сопротивления вдоль направлений *зигзаг* и *кресло* для VACNT(12.6)/graphene – чистого, а также декорированного азотистыми основаниями

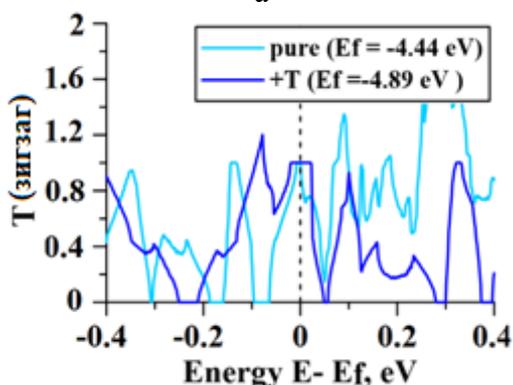
	G (зигзаг), См	R (зигзаг), кОм	G (кресло), См	R (кресло), кОм
Чистый графен	5.36e-5	18.66	4.40e-5	22.76
Графен+С	5.63e-5	17.75	2.72e-5	36.78
Графен+Т	5.98e-5	16.72	2.54e-5	39.39
Графен+G	5.89e-5	16.99	2.71e-5	36.86
Графен+А	5.84e-5	17.13	2.42e-5	36.74



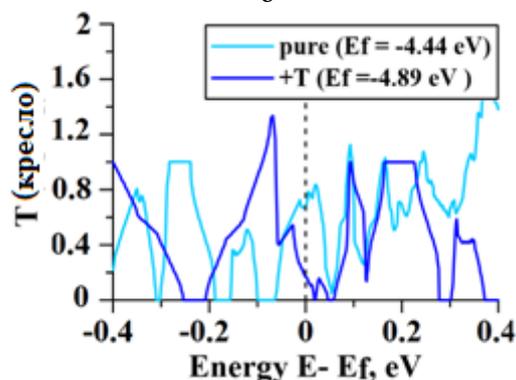
а



б



в



г

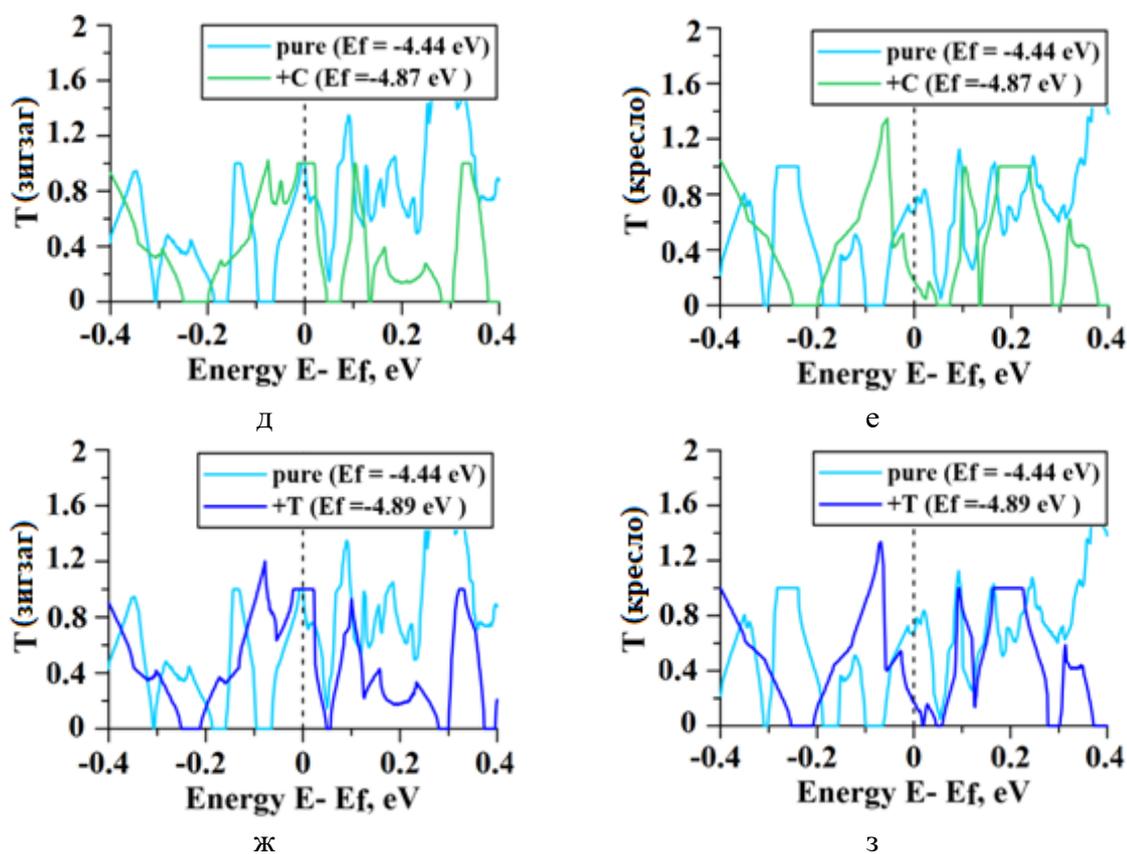


Рис. 2. Графики функции пропускания $T(E)$ ВОУНТ(12,6)/графен – чистого и допированного азотистыми основаниями: а-б аденином; в-г тиминном; д-е цитозином; ж-з гуанином.

Работа В.В.Шунаева (проведение расчетов, оформление статьи) выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (проект №. СП-3976.2021.1).

Работа О.Е. Глуховой (постановка задачи, обсуждение результатов моделирования и их описание) выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-10091).

Библиографический список

1. Ye F., Zhao Y., Ei-Sayed R. *et al.* Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. *Nano Today*. 2018. V. 18. P. 103–123.
2. Zou, L., Wang S., Qiu J. Preparation and properties of a glucose biosensor electrode based on an ionic liquid-functionalized graphene/carbon nanotube composite. *New Carbon Materials*. 2020. V. 35. P. 12–19.
3. Duan K., Li L., Hu Y., Wang X. Pillared graphene as an ultra-high sensitivity mass sensor. *Scientific Reports*. 2017. V.7. 14012.
4. Slepchenkov M.M., Shmygin D.S., Zhang G., Glukhova O.E. Controlling anisotropic electrical conductivity in porous graphene-nanotube thin films. *Carbon*. 2020. V.165. 139–149.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОСТА ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ ИЗМЕНЕНИИ ФЕНОТИПА КЛЕТОК

И.В. Красняков, Д.А. Брацун
Пермский национальный
исследовательский политехнический университет
E-mail: krasnyakov_ivan@mai.ru

Аннотация: Относительно недавно в клинической онкологии была сформулирована новая парадигма, в рамках которой опухоль рассматривают как гетерогенное образование, результат коллективного поведения злокачественных клеток, которые выполняют различные функции при канцерогенезе для поддержания текущей жизнедеятельности и планов развития всего самоорганизующегося скопления перерождённых клеток. Таким образом, возникает необходимость разработать математическую модель развития злокачественного образования с учётом его гетерогенности. В данной работе представлена дискретная двумерная хемомеханическая математическая модель роста карциномы.

Ключевые слова: математическое моделирование, структуры инвазивной карциномы, моделирование карциномы, структурообразование.

Статистика онкологических заболеваний показывает рост, который объясняется совокупностью причин. Например, этот рост может быть связан с изменением образа жизни, массовым использованием населением специальных медицинских препаратов, увеличением влияния социальных и техногенных неблагоприятных факторов, ухудшением экологии планеты и т. п. Таким образом, рак является серьёзным и опасным заболеванием, борьба с которым требует всё больше материальных и интеллектуальных ресурсов. Поэтому математическое моделирование процессов возникновения и роста злокачественных новообразований стало одним из основных направлений моделирования в математической биологии.

В плане гетерогенности опухоли основной является работа [1], которая прямо определяет опухоль как «город» или «поселение». В рамках новой концепции опухоль представляет собой своеобразный орган (или даже организм), который живет по своим законам. Внутри опухоли происходит дифференциация клеток по группам, которые выполняют определённые специфические функции. На это указывает установление факта, что клетки даже одного типа могут образовывать пространственные структуры [1; 2] (архитектурные формы опухоли), которые помогают опухоли коллективно защищаться от различного рода терапий, а также повышают потенциал к метастазированию. Таким образом, разработчикам лекарственных препаратов необходимо учитывать не только вид раковых клеток, но и структуры, в которые раковые клетки объединяются, чтобы оказывать резистентность против лекарственного препарата.

В работе мы представляем математическую модель роста злокачественного образования в эпителиальной ткани. Т.к. эпителиальные

ткани выстилают поверхности органов, слизистые оболочки, а её клетки прикрепляются к базальной мембране, то задачу можно свести к двумерной постановке. Элементарная единица живой матери – клетка, представлена в модели в виде многоугольника, с динамически меняющимся числом вершин. Вся система откалибрована так, что наиболее вероятной формой клетки является шестиугольник, но появление клеток с другим числом вершин не исключено. Шестиугольная клетка наиболее выгодна энергетически в системе, которая состоит из большого числа элементов, и по форме достаточно близка к окружности.

Для расчёта динамики системы зададим уравнение потенциальной энергии

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N(t)} \left(\mu L_i^2(t) + \eta (A_i(t) - A_0)^2 \right), \quad (1)$$

где $L_i(t)$ и $A_i(t)$ – периметр и площадь i -клетки в момент времени t . Суммирование ведётся по всем $N(t)$ клеткам рассматриваемой системы, число которых также может меняться со временем. Коэффициенты эластичности μ и η являются управляющими параметрами модели, которые определяют свойства деформации среды. Первое слагаемое в (1) описывает сопротивление клеток их чрезмерному растяжению, а второе – характеризует стремление клеток сохранять свою среднюю площадь A_0 и сопротивляться действию сил растяжения и сжатия со стороны среды.

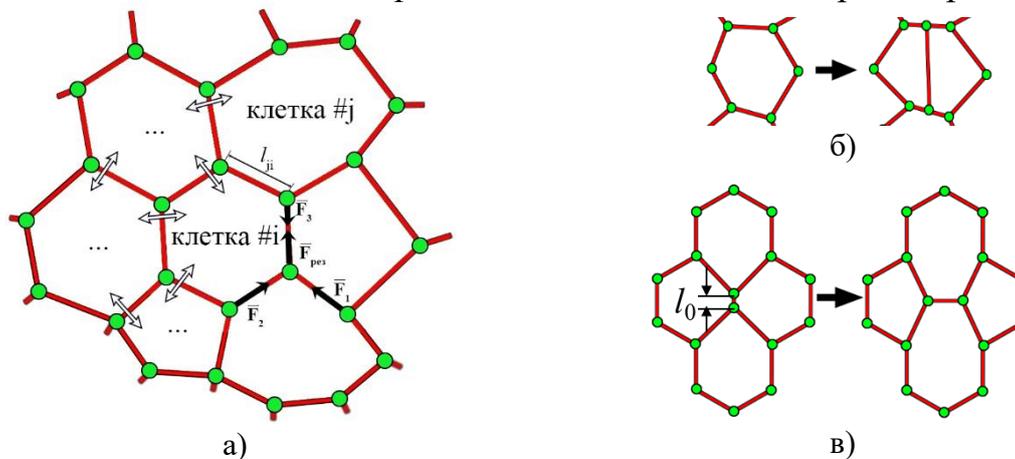


Рис. 1. Схематическое представление клеток эпителиальной ткани математической модели, которые обмениваются химическими (белые стрелочки) и механическими (чёрные стрелочки) сигналами (а), представление процесса деления клетки (б), представление процесса интеркаляции клеток (в)

Каждая клетка–многоугольник меняет своё положение в пространстве посредством перемещения её узлов. Равнодействующая механических сил, приложенных к ξ -ому узлу (узлы отмечены на рис. 1 зелёными кружками), является градиентом потенциальной энергии (1) по радиус-вектору ξ -ого узла:

$$\mathbf{F}_{\xi} = - \frac{\partial U}{\partial \mathbf{R}_{\xi}}, \quad (2)$$

где \mathbf{R}_ξ – радиус-вектор ξ -ого узла. Смещение узлов приводит к деформации клетки.

Для описания уравнения скорости перемещения клеток мы используем механику Аристотеля. Во-первых, клеточная ткань является сильно диссипативной средой, где движение происходит без эффекта инерции, а во-вторых, такой подход позволяет существенно сократить объём вычислений. Так в уравнении движения силы напрямую определяют скорость движения объекта:

$$\mathbf{V}_\xi = \frac{d\mathbf{R}_\xi}{dt} = k(\mathbf{F}_\xi + \mathbf{F}_\xi^1)H(|\mathbf{F}_\xi + \mathbf{F}_\xi^1| - F_0), \quad (3)$$

где H – функция Хэвисайда, k – коэффициент мобильности, F_0 – параметр, определяющий критическую силу, ниже которой узел остаётся неподвижным.

Для здоровых клеток эпителия в модели предполагается, что вероятность p деления клетки зависит от количества её узлов n :

$$p = p_0 q^{n-6}, \quad (4)$$

где p_0 и q – параметры задачи. Параметр p_0 равен вероятности деления гексагональной клетки и отвечает за частоту деления всех клеток. В случае $q > 1$ деление клеток происходит тем чаще, чем больше у неё вершин. Механизм деления схематически представлен на рис. 1 (б).

Важное свойство эпителия – интеркаляция клеток [3] (рис. 1 (в)). Она необходима для ослабления давления, оказываемого на клетку в ткани, для снятия локальных напряжений, а также для уменьшения потенциальной энергии всей ткани в случае её структурной перестройки. Алгоритм интеркаляции записан следующим образом:

$$p_{\text{int}} = \begin{cases} 1, & l_i < l_0 \\ 0, & l_i \geq l_0 \end{cases}, \quad (5)$$

где p_{int} – вероятность интеркаляции клеток. Механизм (5) срабатывает, если перемычка между клетками становится меньше критического значения l_0 . Деление и интеркаляция позволяют клеткам динамически менять форму и размер за счёт изменения количества вершин многоугольника под действием потенциальных сил (2). Таким образом, каждая клетка в модели испытывает ряд механических воздействий, под влиянием которых она эволюционирует со всей системой. Также в системе задано уравнение реакции-диффузии, описывающее обмен химическими сигналами между клетками через их общую границу (белые стрелочки на рисунке 1). Таким образом, в модели мы можем задавать хемомеханическое взаимодействие, например, влияние белка определённой группы на подвижность клетки в ткани.

В целом математическая модель эпителия (1–5) фокусирует внимание только на механических и хемомеханических взаимодействиях между клетками. Клеточная ткань эволюционирует таким образом, чтобы уменьшить локально и глобально свою потенциальную энергию (1).

Для того, чтобы учесть гетерогенность карциномы, нами была введена функция, которая описывает фенотип клетки в зависимости от её микроокружения

$$S_i(t) = \frac{1}{N_i(t)} \left(N_i(t) - \sum_{j=1}^{N_i(t)} Z_j \right), \quad (6)$$

где $N_i(t)$ – общее число соседних клеток любого типа для рассматриваемой i -ой клетки, Z – функция состояния клетки, которая принимает два значения: $Z = 0$ – для здоровых и $Z = 1$ – для раковых клеток. Функция (6) определена так, чтобы крайние значения $S_i = 0$ и 1 отвечали эпителиальному и мезенхимальному фенотипам соответственно. При этом промежуточные значения функции определяют переходный эпителиально-мезенхимальный (ЭМ) фенотип.

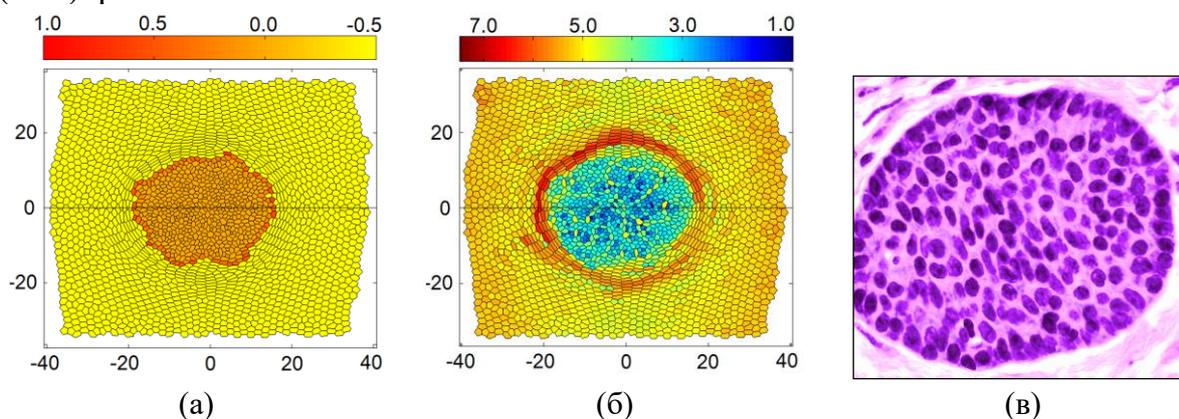


Рис. 2. Результат численного расчёта развития гетерогенной карциномы солидного типа: поле индекса эпителиально-мезенхимального перехода (S) клеток в раковой опухоли (а), здоровые клетки эпителия отмечены жёлтым; поле периметра клеток (б); для сравнения приведена микрофотография карциномы молочной железы солидного типа (в)

Разработанная математическая модель позволяет воспроизводить динамику развития гетерогенной инвазивной карциномы *in situ*, и при изменении основных управляющих параметров получать её различные формы роста [4].

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FSNM-2020-0026).

Библиографический список

1. Tabassum D.P., Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. // Nat. Rev. Cancer. 2015. V.8. P.473–483.
2. Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Денисов Е.В., и др. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления // Acta Naturae. 2015. Т.7(2). С.18–31.
3. Guillot C., Lecuit T. Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis // Science. 2013. V.340. P.1185–1189.
4. Bratsun D.A., Krasnyakov I.V., Pismen L.M. Biomechanical modeling of invasive breast carcinoma under a dynamic change in cell phenotype: collective migration of large groups of cells // Biomech. Model. Mechanobiol. 2020. V.19. P.723–743.

ОБ ОПЫТЕ ИНСТАЛЛЯЦИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА ALPHAFOLD2 И ЕГО ОПТИМИЗИРОВАННЫХ ВЕРСИЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 3D-СТРУКТУР БЕЛКОВ И БЕЛКОВЫХ КОМПЛЕКСОВ

С.Ю. Щеголев^{1,2}, К.С. Тихонов¹, Д.К. Андрейченко¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

²Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов

ФИЦ Саратовский научный центр РАН

E-mail: shegolev_s@ibppm.ru

Аннотация: Обсуждаются проблемы и результаты развертывания и использования AlphaFold2 и ряда сопутствующих программ в обновленном вычислительном кластере УЦИТ СГУ, с акцентом на их применении для предсказания 3D-структур белковых комплексов и количественной оценке результатов моделирования.

Ключевые слова: 3D-структура белков, аминокислотные последовательности, молекулярный докинг, белковые комплексы, Linux.

Центральной проблемой моделирования структур белков и белковых комплексов следует признать оценку достоверности получаемых моделей, способную, в том числе, отличить истинно взаимодействующие белки от невзаимодействующих (с ложноположительными результатами моделирования). Методы предсказания 3D-структур и молекулярного докинга белков, основанные на физических теориях межатомных и межмолекулярных взаимодействий и статистике, часто находят вариант(ы) пространственного сближения белковых молекул с оптимальным значением изменения свободной энергии связей и внешне непротиворечивой геометрией комплекса. Вопрос в том, насколько эти предсказания адекватны реальной ситуации?

Важным этапом в решении этого вопроса является публикация [1]. В ней авторы предложили показатель качества моделей белкового докинга DockQ, принимающий значения в интервале [0, 1] (от низкого качества высокому) и объединяющий показатели эффективности предсказаний докинга белков, стандартизированные сообществом Критической оценки прогнозируемых взаимодействий (CAPRI) [2]. Данное сообщество регулярно проводит соответствующие бенчмаркинги – раунды сопоставительного анализа результатов моделирования с использованием эталонных показателей.

На веб-странице [3] размещен открытый код программы для расчета DockQ. Ее входными данными служат два файла формата .pdb, описывающие 3D-структуру модели данного белкового комплекса (условно model.pdb) и результаты ее экспериментального определения (условно native.pdb). Эти результаты, полученные методами рентгеноструктурного

анализа (РСА), криоэлектронной микроскопии (крио-ЭМ) и ЯМР-спектроскопии, аккумулируются в Базе данных белковых структур PDB [4]. Согласно работам [1, 3], модели приемлемого качества соответствуют $0.23 \leq \text{DockQ} < 0.49$, среднего качества $0.49 \leq \text{DockQ} < 0.80$, высокого качества $\text{DockQ} \geq 0.80$. Некорректные модели характеризуются значениями $\text{DockQ} < 0.23$.

Огромным достижением в предсказаниях 3D-структур белков *in silico* по их аминокислотным последовательностям стала технология AlphaFold2 [5]. Она основана на глубоком машинном обучении с использованием множественных выравниваний последовательности запроса (МВП) с последовательностями белков, извлекаемыми из обширных генетических и белковых баз данных (что позволяет привлечь в рассмотрение эволюционные факторы) и экспериментальных данных о гомологичных структурах из PDB [4]. В отличие от упомянутых выше методов предсказания 3D-структур белков, AlphaFold2 не использует какие-либо теоретические модели внутри- и межмолекулярных взаимодействий, но опирается на известные сведения о белковых структурах, о внутри- и межбелковых связях, созданных самой Природой.

Вслед за опубликованием основополагающей работы [5] разработчики AlphaFold2 выпустили вскоре обновленную версию программы AlphaFold-Multimer [6, 7], предназначенную для высокоточных предсказаний белковых комплексов благодаря ее специальному обучению для мультимерных исходных данных с заданной стехиометрией, ряду дополнительных модификаций. В работе [6] установлена значительно более высокая точность моделирования структур белковых комплексов программой AlphaFold-Multimer по сравнению с существующими альтернативными подходами, включающими моделирование на основе шаблонов и свободный теоретический докинг (см. выше), а также основанными на адаптированном первоначальном варианте AlphaFold2 [5], разработанном для исследований одноцепочечных белков. К таковым относятся облегченные версии AlphaFold2 [8, 9], нацеленные на упрощение аппаратных требований и существенное сокращение

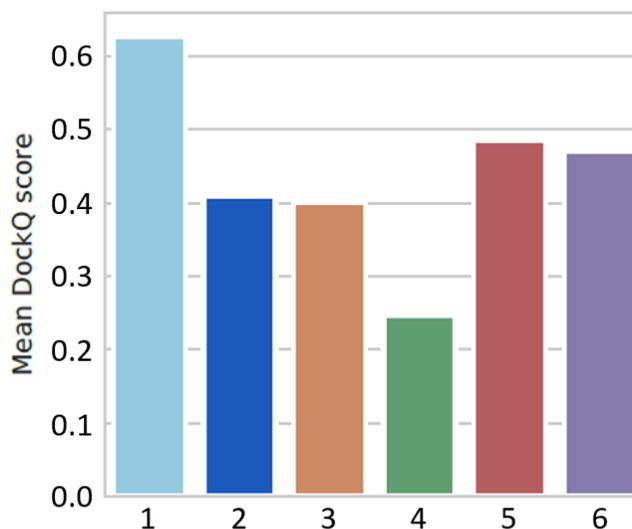


Рис.1. Оценка эффективности AlphaFold-Multimer (1) по усредненному DockQ в сравнении с методами, описанными в работе [6]: AlphaFold-Linker (2); ColabFold (3); ClusPro (4); ClusPro, комбинированный с AlphaFold (5); ClusPro, повторно комбинированный с AlphaFold (6).

времени вычислений в десятки раз. Это достигается благодаря, в частности, оптимизации поиска и кластеризации сходных белковых последовательностей и сокращению объема используемых баз данных при построении МВП и поиске РДВ-шаблонов, с сохранением достаточной точности моделирования. Соответствующие сравнительные результаты приведены на рисунке 1, адаптированном нами из работы [6]. Обратим внимание на значительное превышение оценки AlphaFold-Multimer (1) над оценкой метода ClusPro [10] (4), относящегося к твердотельным вариантам моделирования белкового докинга и считающегося одним из лучших среди методов этой категории. В качестве исходных данных в них используют результаты предсказания, либо экспериментального определения 3D-структур исследуемых пар (либо мультимеров) белков, заданные в файлах формата .pdb.

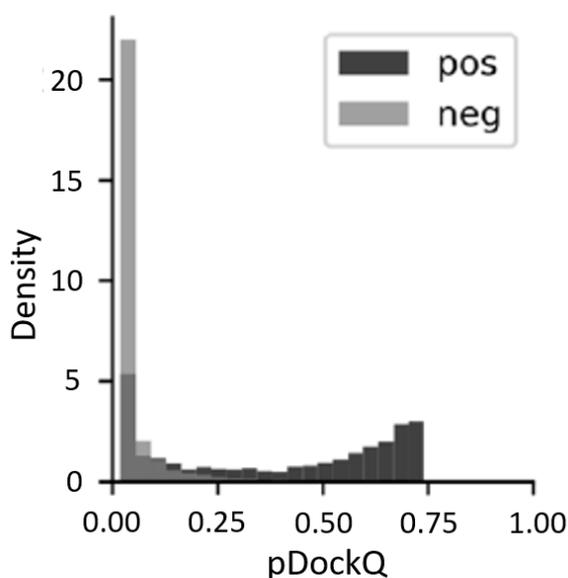


Рис.2. Разделение по пороговому значению $pDockQ=0.23$ 1481 взаимодействующих (черное) и 5694 не взаимодействующих (серое) белков. Адаптировано из работы [11].

Следует особо отметить работу [11], в которой решена задача предсказания параметра DockQ для моделей димерных белковых комплексов, полученных с помощью AlphaFold-Multimer. В ней показано, что условие $pDockQ \geq 0.23$ (где $pDockQ$ есть значение DockQ, предсказанное программой FoldDock [11, 12]) не только может быть использовано для того, чтобы отличить приемлемые модели от неправильных, но также впервые предоставляет количественный критерий для идентификации действительно взаимодействующих ($pDockQ \geq 0.23$) и не взаимодействующих ($pDockQ < 0.23$) белков. В качестве входных

данных для определения $pDockQ$ с помощью соответствующего скрипта, представленного в составе программного продукта FoldDock [11, 12], используется файл формата .pdb с описанием 3D-модели комплекса, полученной с применением AlphaFold-Multimer. На рисунке 2 показана диаграмма, построенная в работе [11] с использованием достаточно представительных наборов экспериментальные данные о взаимодействующих и не взаимодействующих белках, иллюстрирующая возможность их отличить по пороговому значению $pDockQ=0.23$.

В вычислительном кластере УЦИТ СГУ, обновленном за счет финансирования, полученного по программе «Приоритет-2030», были развернуты, запущены в работу и поддерживаются AlphaFold-Multimer [7], локализованная версия ColabFold [9] и сопутствующие программные

компоненты [3, 12]. Доступное оборудование: 2 процессора Intel® Xeon® Gold 6248R 3.00 ГГц с 24 ядрами и 48 потоками на каждом; оперативная память DDR4 756 ГБ; 4 ускорителя CUDA Nvidia Tesla A100 с 40 ГБ видеопамати; 3.4 ТБ дискового пространства с генетическими базами данных.

Установка под операционной системой Linux программы Alphafold2 (AlphaFold-Multimer) и дополнительных программных компонентов отличалась рядом проблем. В официальной репозитории [7] используются контейнеры Docker. Однако вычислительный кластер УЦИТ СГУ не рассчитан на работу с контейнерами, и было неясно, как постановщик задач Slurm [13], используемый на кластере, будет запускать контейнеры Docker. В качестве компромисса была использована дополнительная надстройка `Alphafold_non_docker` – bash-скрипт, позволяющий запускать Alphafold2 без контейнеров. На следующем этапе установки был создан Slurm-скрипт с запуском окружений `conda` и `bash`.

Особенностью функционирования LocalColab [8] является ее обращение к внешней базе данных с заявленным разработчиками ограниченным количеством запросов к ней. Однако, несмотря на активное использование этой программы, указанное ограничение практически никак не проявилось. Из всего программного комплекса FoldDock [12], также использующего контейнер, задействованы его элементы, позволяющие получить оценку `rDockQ` [11] точности моделирования комплексов программой Alphafold2 и идентифицировать истинно взаимодействующие пары белков. При установке программы для расчета `DockQ` [1, 3] использовали инструмент GNU `make` [14].

Ряд проблем, связанных с сопровождением Alphafold2, требующим обновления баз данных и самого кода программы, был преодолен переходом полностью с версии AlphaFold v2.1.0 на версию AlphaFold v2.2.0. На сегодняшний день используемые программы работают стабильно, и сложилось достаточно четкое представление о возможных проблемах при обновлении программ и способах их решения.

Перечисленные выше программные продукты активно используются сотрудниками Института химии и Биологического факультета СГУ, а также ИБФРМ РАН в рамках Договора о сотрудничестве между СГУ и ИБФРМ РАН в развитии Учебно-научного центра физико-химической биологии СГУ и ИБФРМ РАН. На сегодняшний день с их помощью были определены 3D-структуры около 400 бактериальных, архейных и растительных белков и их комплексов.

В качестве примера на рис. 3 демонстрируются результаты применения программ AlphaFold-Multimer и DockQ для моделирования (и оценки его результатов) комплекса белка шипа Spike S1 (рис. 3Б) коронавируса SARS-CoV-2 (рис. 3А) с ингибитором LCB1 (рис. 3В) домена RBD (рис. 3Б), связывающего Spike S1 с рецептором на поверхности клеток человека. 3D-структуры Spike S1 и его комплекса с ингибитором LCB1

определены экспериментально методами, соответственно, PCA (PDB 6XC2) и крио-ЭМ (PDB 7JZU). Glycan на рис. 3 обозначает углеводный компонент (2-ацетиамидо-2-дезоксид-бета-D-глюкопиранозу) гликозилированного Spike S1 (PDB 6XC2, 7JZU).

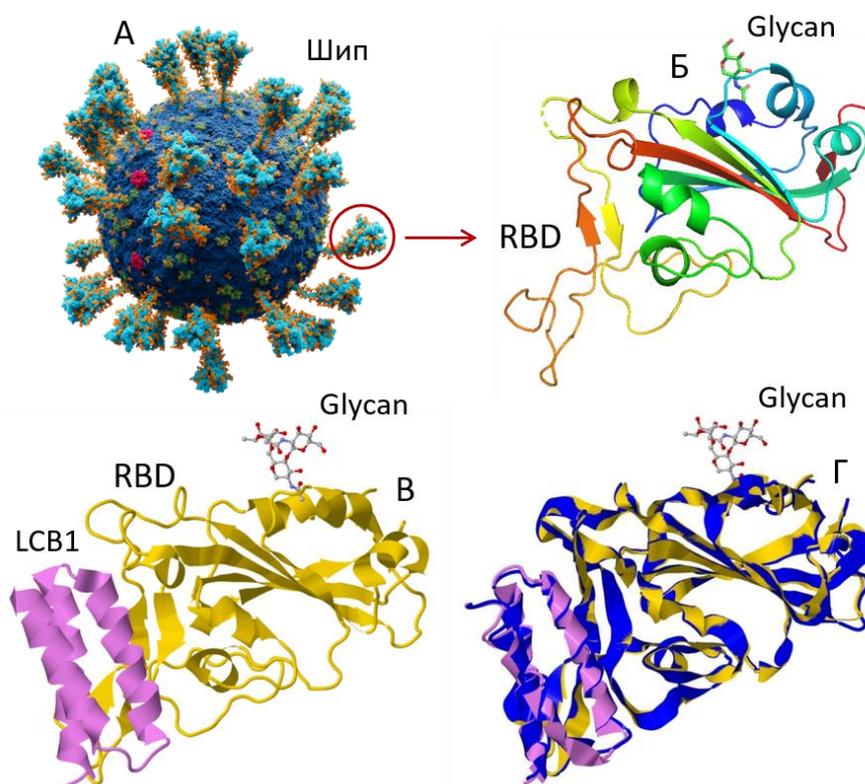


Рис. 3. Модель коронавируса SARS-CoV-2 (А); 3D-структура белка Spike S1 шипа коронавируса (PCA), PDB 6XC2 (Б); комплекс Spike S1 (желтое) с ингибитором LCB1 (фиолетовое) домена RBD (крио-ЭМ), PDB 7JZU (В); выравнивание в 3D комплекса Spike S1+LCB1, PDB 7JZU (желтое+фиолетовое) с его моделью, предсказанной с помощью AlphaFold-Multimer (синее) (Г).

На рис. 3Г приведено выравнивание в 3D комплекса 7JZU Spike S1 (желтое) + LCB1 (фиолетовое) с его моделью (синее), полученной с помощью AlphaFold-Multimer. Общее топологическое соответствие 3D-структур комплекса и его модели количественно характеризует параметр $TM\text{-score}=0.77$ и среднеквадратичное отклонение в расположении аминокислотных остатков $RMSD=0.46\text{\AA}$. Хорошо выровненными в 3D считаются белковые структуры при $RMSD < 4\text{\AA}$; $TM\text{-score}$ варьирует в интервале (0, 1]. Значение $TM\text{-score}=1$ указывает на идеальное совпадение между двумя 3D-структурами; $TM\text{-score} > 0.5$ означает практически одинаковую укладку биополимерных цепей (фолдинг белков) в 3D в рамках наиболее популярных схем классификации белковых структур SCOP / CATH; значения $TM\text{-score} < 0.17$ соответствуют случайно выровненным неродственным белкам.

Эффективность предсказания интерфейса взаимодействия ингибитора LCB1 с доменом RBD (рис. 3Г, синее) программой AlphaFold-Multimer характеризует значение $DockQ=0.94$, определенное программой

[3], удовлетворяющее условию DockQ > 0.80, что свидетельствует о высоком качестве модели (см. выше). Взаимодействие между искусственным пептидом LCB1 и доменом RBD белка Spike S1 препятствует присоединению коронавируса к человеческим клеткам. Так что конструирование подобных ингибиторов является одним из действенных инструментов в разработке лекарств против COVID-19.

Более сложный пример моделирования белковых комплексов с использованием AlphaFold-Multimer показан на рис. 4. На нем представлен полученный нами пентамер белка FliD из почвенной бактерии *Azospirillum brasilense* Sp7. Данный пентамер входит в состав покрывающего кэп-комплекса, расположенного на дистальном конце бактериального жгутика. Кэп-комплекс управляет фолдингом флагеллина и сборкой из него филамента жгутика. Последний обеспечивает подвижность бактерий, определяет их антигенные свойства и участвует в разнообразных взаимодействиях (в том числе сигнальных) с другими организмами.

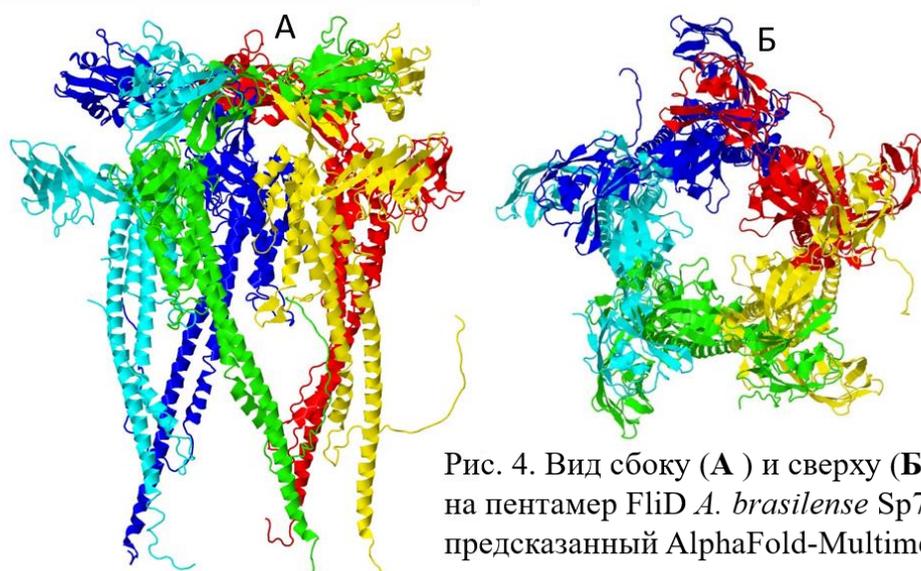


Рис. 4. Вид сбоку (А) и сверху (Б) на пентамер FliD *A. brasilense* Sp7, предсказанный AlphaFold-Multimer.

Общая архитектура пентамера FliD на рис. 4 полностью соответствует структуре пентамеров, охарактеризованных методом крио-ЭМ, к примеру, пентамеру FliD из *Campylobacter jejuni* (PDB 6SIH, данные не приводятся). В отличие от ассоциативных для растений азоспирилл, используемых для создания экологически чистых биоудобрений, кампилобактерии являются возбудителями кампилобактериоза, острого инфекционного заболевания, поражающего желудочно-кишечный тракт домашних животных и человека. Понимание молекулярной организации важнейших клеточных органелл этих (и других) бактерий необходимо для их эффективного контроля и использования в биотехнологии и медицине.

Библиографический список

1. Basu S., Wallner B. DockQ: A quality measure for protein-protein docking models. PLoS ONE. 2016. V. 11 (e0161879). P. 1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0161879.
2. Lensink MF, Wodak SJ. Docking, scoring, and affinity prediction in CAPRI. Proteins. 2013. V. 81. P. 2082-2095. DOI: 10.1002/prot.24428.

3. <https://github.com/bjornwallner/DockQ>. DockQ. Обращение к ресурсу 30.10.2022.
4. <https://www.rcsb.org>. RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB). Обращение к ресурсу 30.10.2022.
5. *Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al.* Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021. V. 596. P. 583-589. DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2.
6. *Evans R., O'Neill M., Pritzel A. et al.* Protein complex prediction with AlphaFold-Multimer. Preprint at bioRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.10.04.463034.
7. <https://github.com/deepmind/alphafold>. AlphaFold. Обращение к ресурсу 30.10.2022.
8. *Mirdita M., Schütze K., Moriwaki Y. et al.* ColabFold: making protein folding accessible to all. *Nature Methods*. 2022. V. 19. P. 679-682. DOI: 10.1038/s41592-022-01488-1.
9. <https://github.com/sokrypton/ColabFold>. ColabFold. Обращение к ресурсу 30.10.2022.
10. *Desta I.T., Porter K.A., Xia B. et al.* Performance and its limits in rigid body protein-protein docking. *Structure*. 2020. V. 28. P. 977-1082. DOI: 10.1016/j.str.2020.06.006.
11. *Bryant P., Pozzati G., Elofsson A.* Improved prediction of protein-protein interactions using AlphaFold2. *Nature Communications*. 2022. V. 13 (1265). P. 1-11. DOI: 10.1038/s41467-022-28865-w.
12. <https://gitlab.com/ElofssonLab/FoldDock>. FoldDock. Обращение к ресурсу 30.10.2022.
13. <https://slurm.schedmd.com/documentation.html>. Slurm. Обращение к ресурсу 30.10.2022.
14. <https://www.gnu.org/software/make>. GNU Make. Обращение к ресурсу 30.10.2022.

АНАЛИЗ ВОДОРОДНОГО СВЯЗЫВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ ИЗ СОСТАВА ИЗОЛЯТА СЫВОРОТОЧНОГО БЕЛКА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

К.А. Брыксин, И.Л. Пластун

Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.

E-mail: inna_pls@mail.ru

Аннотация: Методами теории функционала плотности исследовано межмолекулярное взаимодействие аминокислот из состава изолята сывороточного белка и гиалуроновой кислоты. Рассчитаны структуры и ИК спектры образующихся соединений, проанализированы параметры водородных связей, на основе чего сделаны выводы о возможностях и степени комплексообразования.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, межмолекулярное взаимодействие, гиалуроновая кислота, пролин, серин, адресная доставка

В последнее время всё большее распространение в медицине получает направление, связанное с адресной доставкой терапевтического и диагностического агента к пораженным клеткам. В качестве таких модулей доставки применяются различные средства – мицеллы, нанокапсулы, липосомы, имеющие в своём составе активные белки [1].

Одним из биодоступных средств транспортировки лекарственных препаратов могут быть гидрогели различного состава. Один из вариантов гидрогеля - смесь изолята сывороточного белка с льняным маслом, образующая при центрифугировании нанокапсулы льняного масла с белковой оболочкой, к которым может прикрепляться доставляемое лекарство. В качестве лекарственного средства, доставляемого с помощью таких гидрогелей, может использоваться, например, гиалуроновая кислота.

В рамках исследования был проведен анализ соединений гиалуроновой кислоты с аминокислотами из состава изолята сывороточного белка – оболочки нанокапсулы.

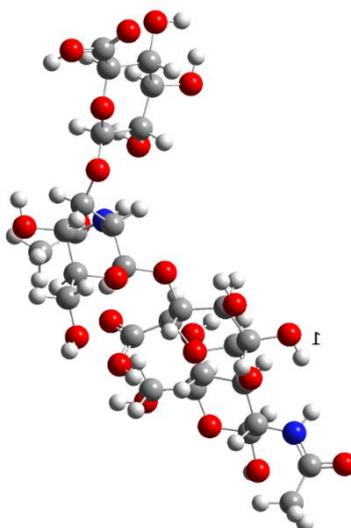


Рис. 1. Рассчитанная структура молекулы гиалуроновой кислоты.

Моделирование межмолекулярного взаимодействия проводилось методами теории функционала плотности [2] с функционалом B3LYP и базисом 6-31G(d) при помощи программного комплекса Gaussian, предварительная оптимизация молекул проводилась в программных комплексах Avogadro и GaussView.

На первом этапе был проведен расчет молекулярной структуры и анализ ИК спектра гиалуроновой кислоты. Экспериментальный спектр был взят на сайте researchgate.com [3]. Рассчитанная структура молекулы гиалуроновой кислоты представлена на рисунке 1.

На рисунке 2 представлено сравнение рассчитанного и экспериментального ИК спектров молекулы гиалуроновой кислоты. Красным цветом на рисунке обозначен ИК спектр рассчитанного соединения, синим цветом обозначен экспериментальный спектр.

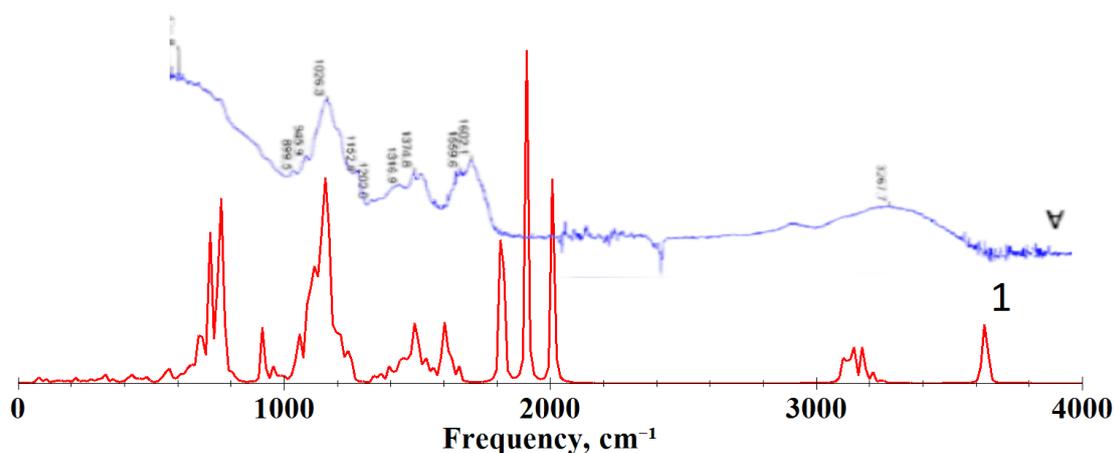


Рис. 2. Рассчитанный и экспериментальный ИК спектры гиалуроновой кислоты. Цифрой 1 обозначен спектральный пик, соответствующий колебаниям -ОН группы

На обоих спектрах присутствует небольшой пик на частоте 3144 см^{-1} и более интенсивный пик на частоте 3634 см^{-1} . Оба пика соответствуют колебаниям -ОН группы. Для анализа степени водородного связывания будем рассматривать изменения спектрального пика на частоте 3634 см^{-1} , обозначенного на спектре цифрой 1.

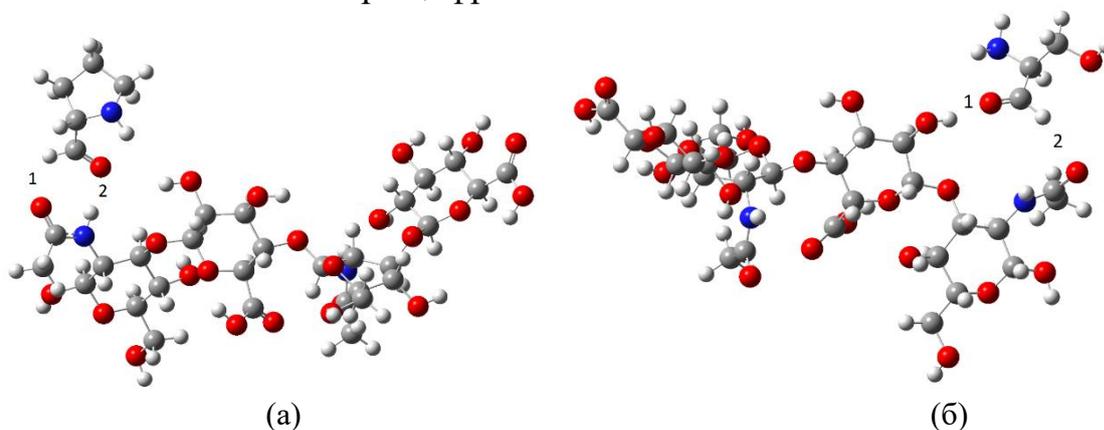


Рис. 3. Рассчитанная структура молекулярных комплексов гиалуроновая кислота-пролин (а) и гиалуроновая кислота-серин (б).

Исследуем параметры водородного связывания и возможности комплексообразования гиалуроновой кислоты с аминокислотами, присутствующими в составе изолята сывороточного белка. Для анализа выберем азотсодержащие аминокислоты пролин и серин.

На рисунке 3 представлены рассчитанные структуры молекулярных комплексов гиалуроновой кислоты с пролином (рис.3а) и серином (рис.3б).

На рисунке 4 представлен рассчитанный ИК спектр молекулярного комплекса гиалуроновая кислота-серин.

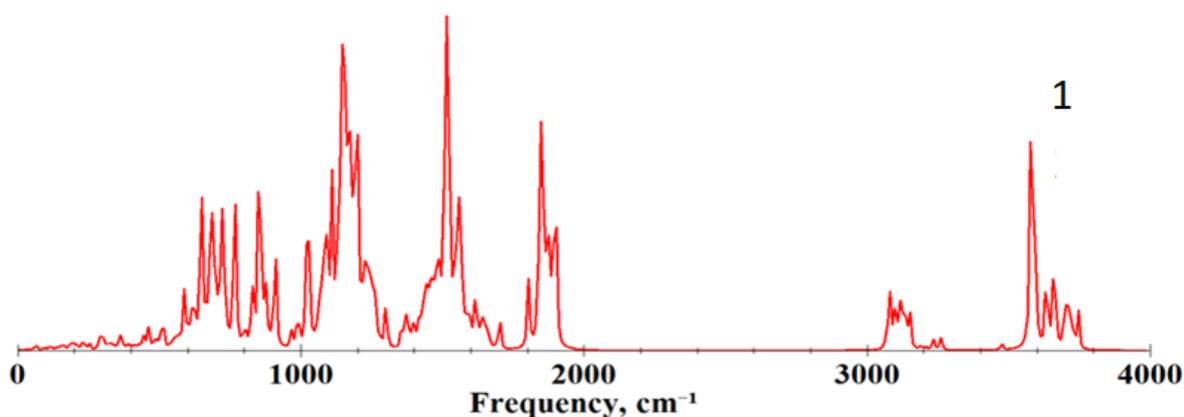


Рис. 4. Рассчитанный ИК спектр комплекса гиалуроновая кислота-серин. Цифрой 1 обозначен спектральный пик, соответствующий колебаниям -ОН группы

Из расчётов видно, что пик, соответствующий колебаниям -ОН группы (на рис. 4 он помечен цифрой 1), смещается влево и регистрируется на частоте 3577 cm^{-1} , что говорит о наличии водородного связывания на основе -ОН группы.

На рисунке 5 представлен ИК спектр соединения гиалуроновая кислота-пролин.

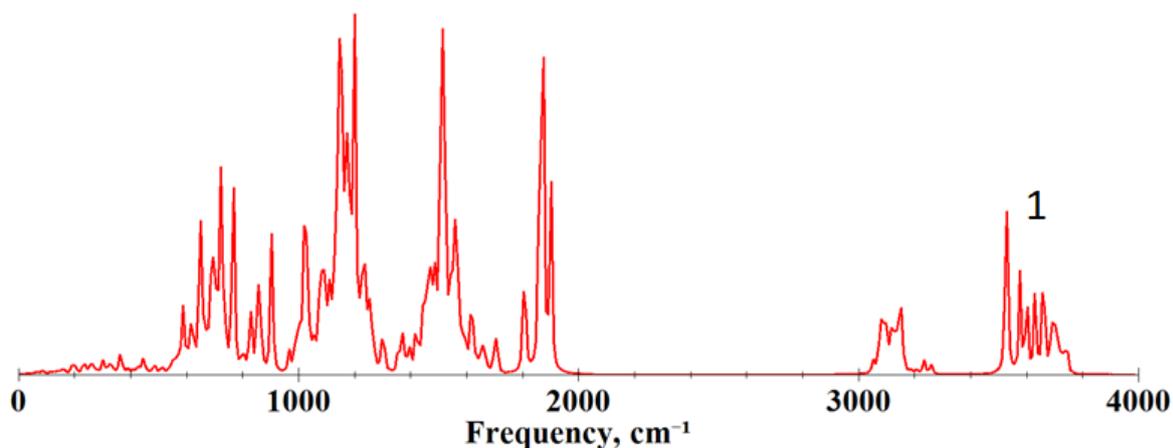


Рис. 5. Рассчитанный ИК спектр комплекса гиалуроновая кислота-пролин. Цифрой 1 обозначен спектральный пик, соответствующий колебаниям -ОН группы

Спектральный пик, соответствующий колебаниям –ОН группы, смещается на частоту 3526 см⁻¹, что, также как и у серина, свидетельствует о наличии водородного связывания на основе –ОН группы.

Помимо пролина и серина, также было изучено межмолекулярное взаимодействие и комплексообразование между гиалуроновой кислотой и молекулами глутамина и лизина, которые показали аналогичный характер взаимодействия.

Сравнительный анализ параметров образующихся водородных связей приведён в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ образующихся водородных связей

Аминокислота	Тип связи	Длина Н-связи R, Å	Длина водородного мостика R _b , Å	Частота ν, см ⁻¹	Частотный сдвиг Δν, см ⁻¹	Энергия связи -ΔH, kkal/mol	Интенсивность I _{IR} , km/mol
Серин	О-Н...О	1,23	2,05	3577	57	1,36	499
Пролин	О-Н...О	1,23	2,5	3526	108	2,72	400

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что комплексообразование гиалуроновой кислоты с аминокислотами на основе образования водородных связей имеет примерно однотипный характер: во всех случаях образуется одна слабая связь и одна связь средней силы. Этот факт может говорить о возможности интенсивного супрамолекулярного взаимодействия гиалуроновой кислоты с белками, что косвенно подтверждающегося её высокой биологической активностью.

Библиографический список

1. Aggarwal, B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. //Nature Reviews Immunology. 2003. V.3. P. 745–756.
2. Попл Дж. А. Квантово-химические модели // Успехи физических наук. 2002. Т. 172, No 3. С. 349–356.
3. FT-IR spectrum of (A) Hyaluronic acid. https://www.researchgate.net/figure/FT-IR-spectrum-of-A-Hyaluronic-acid-and-B-hyaluronic-acid-curcumin-conjugates_fig9_51051093

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВОДНОГО ОКРУЖЕНИЯ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННОГО ГЛИЦИНА

П.А.Филин¹, П.Д.Жулидин¹, И.Л. Пластун¹, Р.Ю. Яковлев²

¹Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.

²ООО «СМАРТ ПОЛИМОРФ ТЕХНОЛОДЖИЗ»

E-mail: filinbox98@gmail.com

Аннотация: На основании комплексного подхода (эксперимент, теория) исследовано влияния водного окружения на энергетические характеристики модифицированного глицина. В области 600-4000 см⁻¹ измерены ИК спектры глицина. Методом теории функционала плотности были рассчитаны структуры: изолированный глицин, димер глицина и их комплексы с водой. Проведено сравнение рассчитанных ИК спектров с экспериментальными данными. Дана оценка влияния водородного связывания на физико-химические свойства глицина в условиях перекристаллизации.

Ключевые слова: глицин, ИК спектр, теория функционала плотности, водородные связи, перекристаллизация, молекулярное моделирование, экспериментальные измерения

Как известно (см., например, [1]), аминокислоты играют ключевую роль в биохимии живых организмов, являясь основой построения любой белковой структуры. По сути, белки представляют собой полимерные молекулы, состоящие из аминокислотных остатков, соединённых друг с другом специфической ковалентной связью [1]. Кроме того, существует множество биологических процессов, основанных на межмолекулярном взаимодействии аминокислот, строящихся на водородном связывании.

Глицин (Gly) является простейшей аминокислотой с наименьшим углеводородным аминокислотным радикалом, в силу чего часто рассматривается как модельное биохимическое соединение. В водной среде при нейтральном рН, равном 7, молекулы глицина находятся в цвиттер-ионной форме (ZW) и состоят из двух гидрофильных (-NH⁺, -COO) и одной гидрофобной (-CH₂) групп. Как самый устойчивый таутомер в воде, обладающий большим локальным зарядом и большим дипольным моментом, Gly-ZW имеет сильные взаимодействия с водой. Поэтому стабильность цвиттер-иона определяется, прежде всего, взаимодействиями растворенное вещество - растворитель [2].

Актуальной задачей фармакологии является повышение степени биодоступности и растворимости лекарственных препаратов, следствием чего является увеличение их терапевтического эффекта. Одним из направлений повышения терапевтического действия лекарственных средств является разработка их полиморфных модификаций, способствующих более выраженному лечебному эффекту. Технология получения модифицированной формы глицина, разработанная ООО «СМАРТ ПОЛИМОРФ ТЕХНОЛОДЖИЗ», является технологией криохимической перекристаллизации органических веществ и состоит из нескольких определяющих стадий: 1) растворение глицина до образования истинного

раствора; 2) получение молекул в высокоэнергетических конформациях, что достигается за счет воздействия на раствор температуры, лазерного или ультрафиолетового излучения; 3) охлаждение/заморозка раствора; 4) лиофильная сушка.

Исследования морфологических характеристик выполнялось на сканирующем электронном микроскопе TESCAN MIRA3 (Чехия) при разрешении до 5 мкм (3.0 kV) с детектором BSE. Минимальное поле обзора составило 20 мкм, максимальное – 1.51 мм.

Спектры инфракрасного излучения (рис. 1) регистрировались на ИК Фурье спектрометре Spectrum Two (Perkin Elmer, США) с приставкой диффузного отражения (без таблетирования в KBr) в диапазоне 4000-600 см^{-1} с разрешением 2 см^{-1} при температуре 20 $^{\circ}\text{C}$.

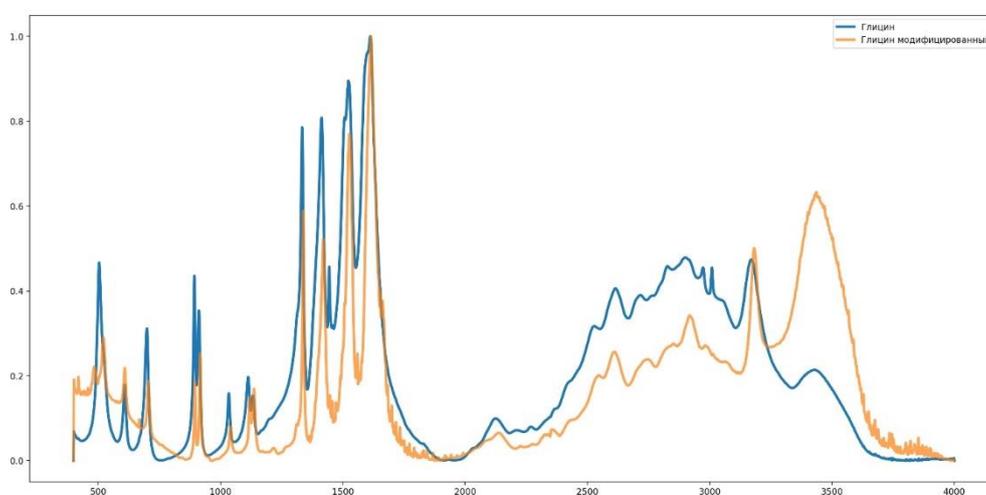


Рис. 1 Экспериментальные спектры глицина (синий – стандартная форма, желтый – модифицированная форма)

Молекулярное моделирование и расчет спектров молекул и их комплексов проводились на основе метода теории функционала плотности (ТФП) [3] с использованием функционала B3LYP [3,4] и базисного набора 6-31G(d).

На рис. 1 представлены экспериментальные ИК спектры обычного и модифицированного глицина. В спектре модифицированного глицина наблюдается незначительный сдвиг частот. В правой части спектра модифицированного глицина изменяется интенсивность спектральных пиков: заметно снижение интенсивности для части спектра, начиная с 2000 см^{-1} до 3200 см^{-1} , и увеличение интенсивности с 3200 см^{-1} и до 4000 см^{-1} .

На рис. 2в и 3в представлено попарное сравнение рассчитанных ИК спектров глицина и его димера с экспериментально измеренными ИК спектрами основной формы глицина и модифицированного глицина в окружении воды и без неё. Цифрами отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты.

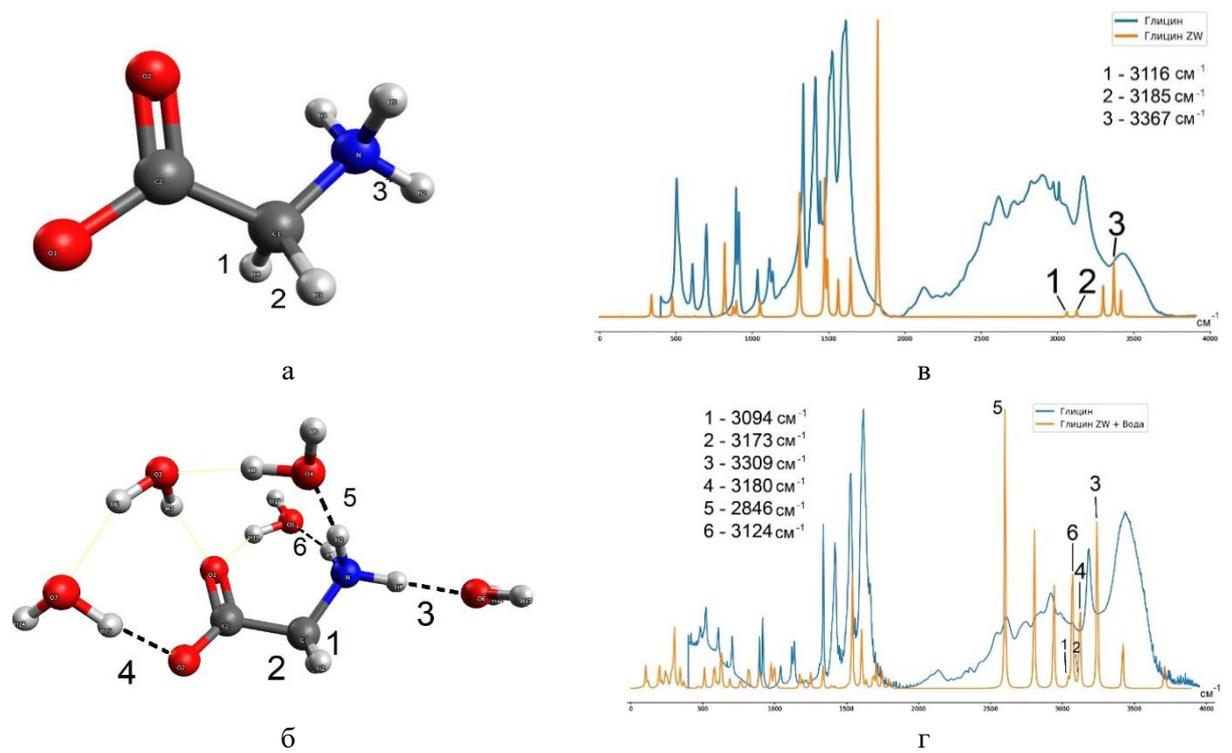


Рис. 2. Структура глицина (а) и её рассчитанный ИК спектр (в – желтый) с экспериментальным ИК спектром глицина (в – синий). Структура глицина с 5 молекулами воды (б) и её рассчитанный ИК спектр (г – желтый) с экспериментальным ИК спектром модифицированного глицина (г – синий). Цифрами отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты в ИК спектре

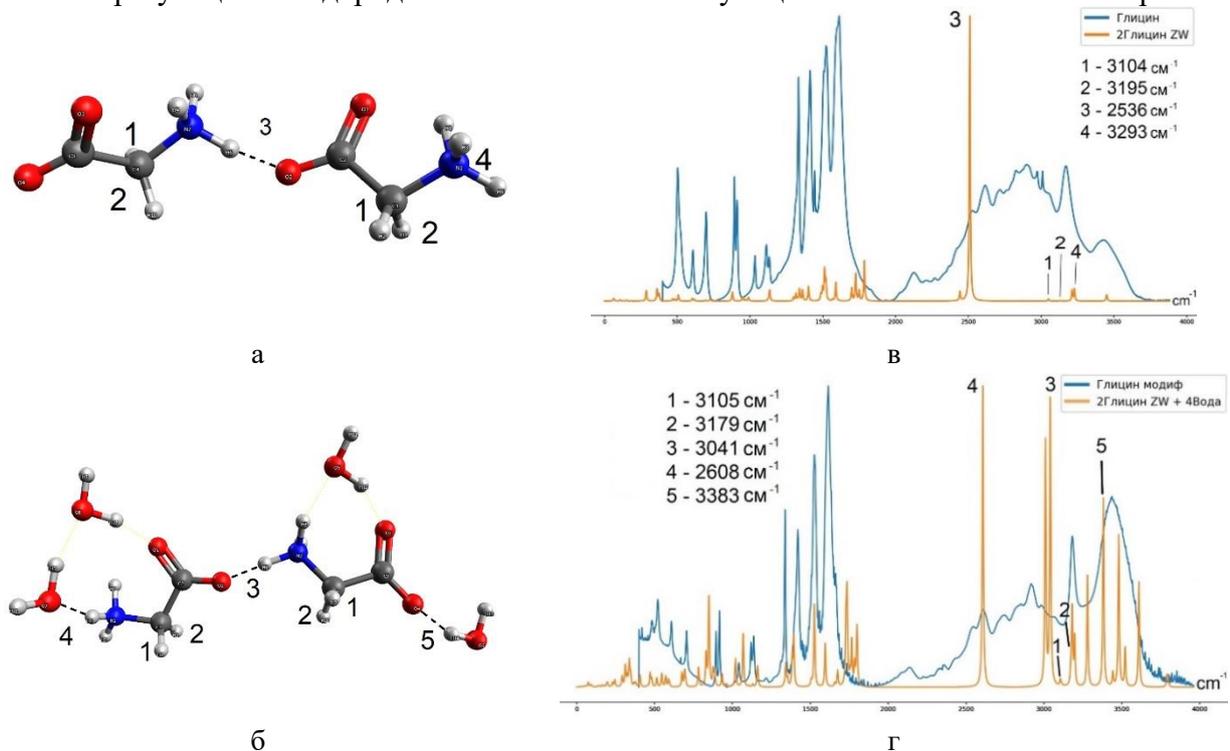


Рис. 3. Структура димера глицина (а) и её рассчитанный ИК спектр (в – желтый) с экспериментальным ИК спектром глицина (в – синий). Структура димера глицина с 4 молекулами воды (б) и её рассчитанный ИК спектр (г – желтый) с экспериментальным ИК спектром модифицированного глицина (г – синий). Цифрами отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты в ИК спектре

Вычисленные параметры водородных связей глицина представлены в

таблице 1. В таблице 2 отражены водородные связи димера глицина.

Таблица 1. Рассчитанные параметры водородных связей глицина в водном окружении

Номер связи на рис. 2	Тип связи	Длина Н-связи R, Å	Длина водородного мостика R _в , Å	Частота ν , см ⁻¹	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, см ⁻¹	Энергия связи - ΔH , kkal/mol	Интенсивность I _{IR} , km/mol
1	C-H	1,09		3094			50
2	C-H	1,09		3173			9
3	N-H...O	1,09	2,85	3309	58	0,12	390
4	O-H...O	1	2,66	3180			705
5	N-H...O	1,06	2,68	2846	481	6,58	1023
6	N-H...O	1,04	2,7	3124	243	4,67	1084

Таблица 2. Рассчитанные параметры водородных связей Н-комплекса димера глицина

Номер связи на рис. 3	Тип связи	Длина Н-связи R, Å	Длина водородного мостика R _в , Å	Частота ν , см ⁻¹	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, см ⁻¹	Энергия связи - ΔH , kkal/mol	Интенсивность I _{IR} , km/mol
1-в	C-H	1,09		3195			5
2-в	C-H	1,09		3104			10
3-в	N-H...O	1,09	2,6	2536	791	8,44	2603
4-в	N-H	1,02		3293			109
1-г	C-H	1,09		3105			30
2-г	C-H	1,09		3179			73
3-г	N-H...O	1,05	2,76	3041	326	5,07	1278
4-г	N-H...O	1,08	2,66	2608	759	8,044	1305
5-г	O-H...O	0,99	2,74	3382			319

Было обнаружено, что при добавлении четырёх молекул воды к димеру глицина наблюдается смещение характерных пиков в высокочастотной области спектра, соответствующих валентным колебаниям связи O-H гидроксильной группы глицина, что указывает на образование водородных связей. Анализ результатов взаимодействия глицина с молекулами воды указывает на то, что во время получения полиморфных модификаций после этапа лиофильной сушки в модифицированном глицине остаются немногочисленные молекулы воды, вызывающие изменения в ИК спектре по сравнению с немодифицированной формой глицина. В свою очередь, наличие взаимодействия глицина с

молекулами воды способствует более сильному водородному связыванию, что приводит к изменению физико-химических свойств глицина.

Библиографический список

1. *Нельсон Д., Кокс М.* Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. М.: Лаборатория знаний, 2020. Т. 1. 693 с.
2. *Кручинин С.Е., Федотова М.В.* Структурные параметры гидратации цвиттер-иона глицина по данным метода интегральных уравнений в приближении RISM // Журнал физической химии, 2012, том 86, № 12, с. 1968-1973
3. *Кон В.* Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Успехи физических наук. 2002. Т.172, No 3. С. 336–348
4. *Попл Дж. А.* Квантово-химические модели // Успехи физических наук. 2002. Т. 172, No 3. С. 349–356.

ДИСКРЕТНОЕ УПРАВЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

М.В. Чирков

Пермский государственный национальный исследовательский университет

E-mail: chirkov@psu.ru

Аннотация: В работе рассматривается численное решение задачи дискретного управления иммунным ответом в условиях неопределенности. Поставленная задача представлена нелинейной системой обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Сформирована программа лечения, основанная на реализации иммунотерапии. Проведена оценка наиболее значимых параметров модели.

Ключевые слова: математическая модель инфекционного заболевания, дискретное управление, иммунотерапия.

Моделирование иммунного ответа при инфекционных заболеваниях часто основано на использовании систем обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом [1 – 3]. Такие модели позволяют анализировать иммунную реакцию у конкретного пациента, а также формировать подходящие стратегии лечения, которые входят в модели в качестве управляющих функций. Однако сложность иммунологических процессов не позволяет однозначно выбрать критерий управления иммунным ответом непосредственно из практических соображений. Поэтому актуальна разработка специализированных методов, учитывающих особенности конкретной модели.

Рассмотрим подход, позволяющий строить управление в условиях неопределенности, когда значения параметров не известны, а их оценка уточняется по мере накопления клинико-лабораторных данных. Одним из эффективных способов лечения инфекционных заболеваний является иммунотерапия, основанная на введении донорских антител или готовых иммуноглобулинов.

Будем использовать математическую модель противовирусного иммунного ответа, предложенную Г.И. Марчуком и Р.В. Петровым [2, 3]. Данная модель учитывает как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, и позволяет рассматривать их по отдельности. Фазовыми переменными модели являются следующие компоненты: V_f – концентрация свободного вируса; F – концентрация антител к вирусным антигенам; C_V – доля зараженных клеток органа-мишени; m – доля пораженных клеток органа-мишени; H_B – количество клеток-хелперов для В-клеток; B – количество В-клеток данной специфичности; P – количество плазматических клеток, синтезирующих антитела; M_V – количество стимулированных макрофагов; K – концентрация донорских антител.

С учетом иммунотерапии модель противовирусного иммунного ответа гуморального типа может быть представлена в следующем виде [5]:

$$\begin{aligned}
\frac{dV_f}{dt} &= a_1 C_V - a_3 V_f F - a_{39} V_f K - a_4 V_f - a_5 (1 - C_V - m) V_f, \\
\frac{dC_V}{dt} &= a_{35} V_f (1 - C_V - m) - a_{37} C_V, \\
\frac{dm}{dt} &= a_{37} C_V - a_{38} m, \\
\frac{dM_V}{dt} &= a_6 V_f - a_7 M_V, \\
\frac{dH_B}{dt} &= a_{14} \xi(m) H_B (t - a_{15}) M_V (t - a_{15}) - a_{16} H_B M_V - a_{17} M_V H_B B + a_{18} (1 - H_B), \\
\frac{dB}{dt} &= a_{25} \xi(m) M_V (t - a_{26}) H_B (t - a_{26}) B (t - a_{26}) - a_{27} M_V H_B B + a_{28} (1 - B), \\
\frac{dP}{dt} &= a_{29} \xi(m) M_V (t - a_{30}) H_B (t - a_{30}) B (t - a_{30}) + a_{31} (1 - P), \\
\frac{dF}{dt} &= a_{32} P - a_{33} F V_f - a_{34} F, \\
\frac{dK}{dt} &= u - a_{40} K V_f - a_{41} K.
\end{aligned} \tag{1}$$

Начальные условия описывают заражение здорового организма

$$\begin{aligned}
V_f &= V_f^0, \quad M_V = C_V = m = K = 0, \quad H_B = B = P = F = 1, \\
H_B(t) M_V(t) &= 0, \quad \forall t \in [-a_{15}, 0), \\
M_V(t) H_B(t) B(t) &= 0, \quad \forall t \in [-\tau, 0), \\
\tau &= \max(a_{26}, a_{30}).
\end{aligned} \tag{2}$$

Функция $\xi(m)$, учитывающая нарушение работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа, имеет вид

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < m^*, \\ \frac{m-1}{m^*-1}, & m^* \leq m \leq 1, \end{cases} \tag{3}$$

где m^* – максимальная доля разрушенных антигенами клеток, при которой еще возможна нормальная работа иммунной системы, а управляющая функция $u = u(t)$ характеризует скорость введения донорских антител.

Рассмотрим следующий набор значений параметров, который характеризует динамику гепатита В [2]: $a_1 = 0,1$; $a_3 = 0,1$; $a_4 = 10^{-4}$; $a_5 = 10^{-4}$; $a_6 = 0,05$; $a_7 = 0,02$; $a_{14} = 10^{-2}$; $a_{15} = 1$; $a_{16} = 10^{-3}$; $a_{17} = 10^{-4}$; $a_{18} = 0,05$; $a_{25} = 0,8$; $a_{26} = 1$; $a_{27} = 0,08$; $a_{28} = 0,1$; $a_{29} = 0,5$; $a_{30} = 1$; $a_{31} = 0,16$; $a_{32} = 0,17$; $a_{33} = 0,2$; $a_{34} = 0,17$; $a_{35} = 0,4$; $a_{37} = 0,005$; $a_{38} = 0,12$; $a_{39} = 0,1$; $a_{40} = 0,2$; $a_{41} = 0,17$; $m^* = 0,1$

Будем считать, что клинико-лабораторные данные можно получить в определенные моменты времени, которые соответствуют узлам сетки

$$П = \{t_i : t_i = i\Delta t, i = \overline{1, N}, \Delta t = T / N\}. \quad (4)$$

Для построения управляющей функции в условиях неопределенности использовался алгоритм, предложенный в работе [4]. Идея алгоритма заключается в том, что динамику антигенов необходимо вывести на желаемое состояние, которому соответствует некоторое решение математической модели противовирусного иммунного ответа. Это решение названо опорным. С помощью опорного решения строится управление, при этом оценка параметров уточняется в ходе накопления клинико-лабораторных данных.

Подбор опорного решения является достаточно сложной задачей. Рассмотрим подход, при котором опорное решение определяется исходя из минимизации функционала энергетической цены иммунного ответа [5]:

$$E = a_{29} \int_0^T M_V(t - a_{26}) H_B(t - a_{26}) B(t - a_{26}) dt \rightarrow \min. \quad (5)$$

В работе [5] найдены следующие значения параметров для определения опорного решения: $a_{26} = 0$ и $a_{29} = 3,5$. Для построения управляющей функции в условиях неопределенности будем использовать имитацию клинико-лабораторных показателей. Экспериментальные значения на сетке (4) зададим из решения модели (1) – (3) при известных значениях параметров. Далее, считая значения параметров неизвестными, будем с помощью описанного алгоритма строить управление и одновременно уточнять значения параметров модели.

Результаты вычислительных экспериментов представлены на рис. 1. Начальная доза инфицирования считалась равной 10^{-6} . Сплошной кривой показана динамика донорских антител при реализованной программе лечения, пунктирной – соответствующее ей изменение концентрации вирусов, также для сравнения показана динамика вирусов при естественном течении заболевания (штрих-пунктир). Причем проводилась оценка наиболее значимых параметров модели, а значения остальных параметров считались заданными. Получена следующая оценка параметров модели: $a_1 = 0,105$; $a_5 = 0,00094$; $a_6 = 0,047$; $a_{14} = 0,011$.

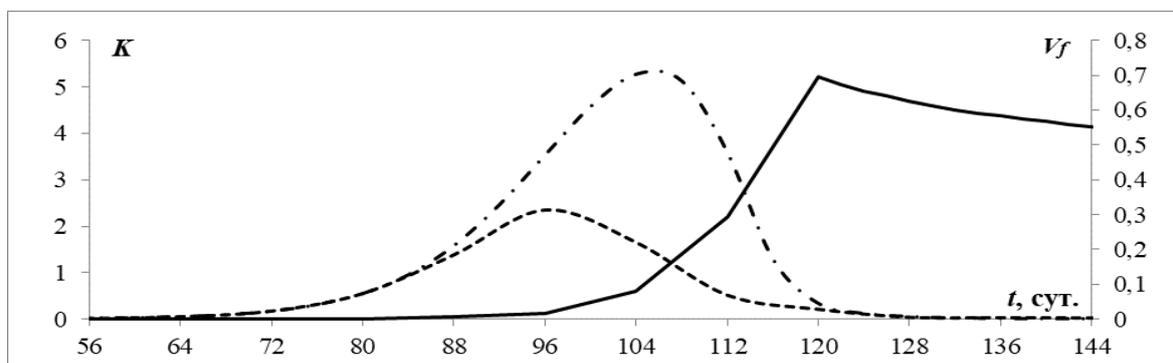


Рис. 1. Динамика донорских антител и вирусов

На рис. 2 показан вид управляющей функции, которая характеризует скорость введения донорских антител.

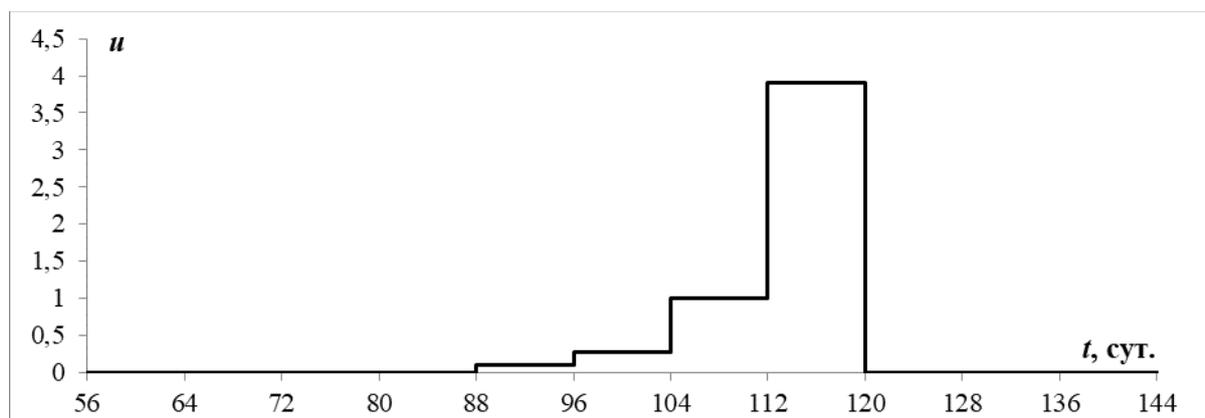


Рис. 2. Управляющая функция

Таким образом, рассмотренный подход позволяет построить управление в условиях неопределенности, когда значения параметров модели не известны, а их оценка корректируется по мере накопления клинико-лабораторных данных.

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.* Идентификация параметров и управление в математических моделях иммунного ответа // Российский журнал биомеханики. – 2014. – Т. 18. – № 2. – С. 259–269.
5. *Чирков М.В.* Управление в условиях неопределенности на основе математической модели противовирусного иммунного ответа // Научно-технический вестник Поволжья. – 2017. – № 4. – С. 226–228.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS–CoV–2 В ЛОКАЛЬНОЙ АТМОСФЕРЕ СО СЛУЧАЙНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВИРИОНОВ

И.В. Деревич, А.А. Панова

Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана
(национальный исследовательский университет)
E-mail: Panova005@gmail.com

Аннотация: Представлена математическая модель инфицирования индивидов в атмосфере со случайной концентрацией вирионов COVID-19. Развитие вируса в пораженных органах описывается в рамках модернизированной трехстадийной клеточной модели. Учитывается абсорбция вирионов из локальной атмосферы и их транспорт к пораженным органам. Предполагается наличие критической концентрации патогена, превышение которой приводит к взрывному росту клеток вируса. Включен механизм первичного иммунитета, который замедляет генерацию клеток патогена. На основе системы стохастических обыкновенных дифференциальных уравнений исследовано влияние случайной концентрации вирионов в локальной атмосфере на динамику инфицирования. Предложена методика анализа массива случайных сценариев инфицирования на основе эмпирической функции плотности вероятности концентрации патогена в организме.

Ключевые слова: вирусная инфекция, стохастические обыкновенные дифференциальные уравнения, функция плотности вероятности, клеточная модель инфицирования.

В настоящее время подтверждается гипотеза о том, что инфицирование COVID-19 происходит воздушно-капельным путем, когда вирусные клетки попадают в организм с микрокаплями, размер которых менее 5 мкм [1–6]. При случайном перемещении в небольшой группе индивидов, среди которых есть инфицированные вирусом COVID-19, концентрация вирионов в атмосфере является случайной. Абсорбция вирионов легкими и транспорт вирионов к органам их интенсивного размножения приводит к инфицированию организма [1, 6]. Мы модифицируем традиционную модель развития вирусного заболевания [6–9]. Схема модифицированной модели представлена на рис. 1. Кроме механизма абсорбции вируса из атмосферы в модифицированную модель включена критическая концентрация патогена в организме, превышение которой приводит к взрывному росту клеток вируса в пораженных органах. В модель включена также степень начального иммунитета, меняющаяся от 0 до 1. Иммунитет способствует снижению генерации клеток патогена из инфицированных клеток организма.

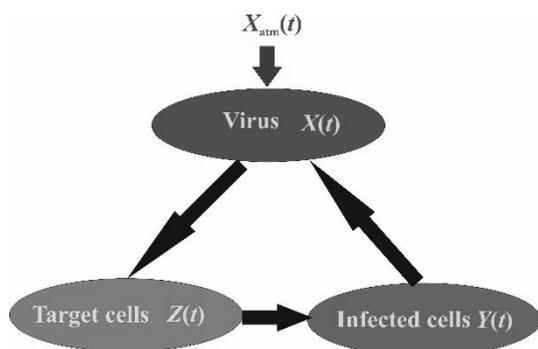


Рис. 1. Модифицированная клеточная модель развития вирусного заболевания. $X(t), Y(t), Z(t)$ – концентрации клеток патогена, инфицированных клеток и целевых клеток организма, атакуемых вирусом; $X_{atm}(t)$ – локальная концентрация вирионов в атмосфере. В ходе инфицирования клетки вируса атакуют целевые клетки организма, которые становятся инфицированными и генерируют новые клетки патогена

В безразмерном виде система уравнений для концентраций имеет вид

$$\frac{dX^*(t^*)}{dt^*} = \Gamma_X Z^*(t^*) \left(\frac{X^*(t^*)}{1 + \alpha_{im}^* X^*(t^*)} - 1 \right) X^*(t^*) + \frac{X_{atm}^*(t^*)}{T_{in}^*} - X^*(t^*), \quad (1)$$

$$\frac{dZ^*(t^*)}{dt^*} = -B_Z Z_0^* Z^*(t^*) X^*(t^*) - \frac{1}{\tau_Z^*} Z^*(t^*), \quad \alpha_{im}^* = \frac{\Gamma_X \alpha_{im}}{1 + \Gamma_X}. \quad (2)$$

Здесь $0 \leq \alpha_{im} \leq 1$ – степень начального иммунитета, Γ_X, B_Z – временные параметры генерации клеток вируса из зараженных клеток и снижения концентрации целевых клеток [6, 7], T_{in}^* – характерное время транспорта абсорбированных вирионов к органам интенсивной репликации клеток вируса.

Параметры со звездочкой являются безразмерными. Концентрации нормированы на критическую концентрацию клеток патогена в организме. Масштабом времени является время вырождения клеток вируса. Концентрация зараженных клеток, генерирующих клетки патогена, исключается из полной системы уравнений на основе гипотезы квазистационарности [6]. Временные параметры модели (1), (2) заимствованы из [7] и соответствуют инфицированию вирусом SARS-CoV-2. Модель описывает динамику развития вируса с момента его регистрации.

Для детерминированного случая постоянной концентрации вирионов в атмосфере существует критическая концентрация, ниже которой концентрация патогена в организме выходит на стационарное значение. Выше критического уровня в атмосфере концентрация патогена в организме имеет взрывной рост.

Здесь мы представим некоторые результаты прямого численного моделирования динамики инфицирования при случайной концентрации вирионов в локальной атмосфере. Флуктуации концентрации вирионов в

локальной атмосфере моделируем как логарифмически-нормальный случайный процесс [10]

$$X_{\text{atm}}^*(t^*) = \langle X_{\text{atm}}^* \rangle \exp[\Xi^*(t^*)], \quad \langle \Xi^*(t^*) \rangle = 0$$

Случайный процесс Гаусса $\Xi^*(t^*)$ генерируется путем решения стохастического обыкновенного дифференциального уравнения (СОДУ)

$$\frac{d\Xi^*(t^*)}{dt^*} = \frac{1}{T_{\text{atm}}^*} (\eta^*(t^*) - \Xi^*(t^*)) \quad (3)$$

Здесь T_{atm}^* – интегральный временной масштаб флуктуаций концентрации вирионов в атмосфере, $\eta^*(t^*)$ – случайный процесс – белый шум, который генерирует компьютер.

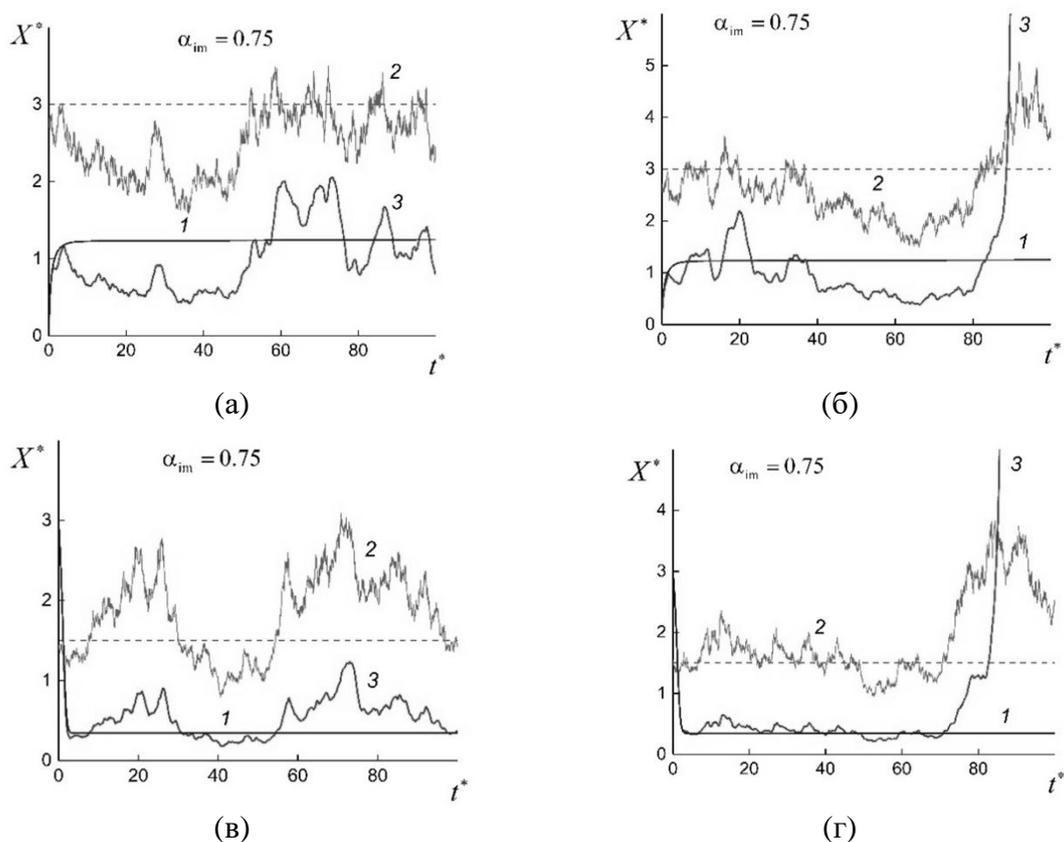


Рис. 2. Различные сценарии роста концентрации патогена в организме в локальной атмосфере с флуктуациями концентрации вирионов в случае нулевой начальной концентрации вирионов (а)-(б) и заданной начальной концентрации вирионов (в)-(г): 1 – концентрация патогена при постоянной концентрации вирионов в атмосфере, 2 – случайная нормализованная концентрация вирионов в атмосфере, 3 – случайная концентрация патогена в организме. Пунктиром показана нормализованная осредненная концентрация вирионов в атмосфере

Система СОДУ (1)–(3) интегрируется численно методом типа Рунге – Кутта модифицированным для решения СОДУ [11–13]. На рис. 2 показаны

различные сценарии роста концентрации клеток патогена в организме инфицированного индивида в локальной атмосфере с флуктуациями концентрации вирионов. Видно, что динамика роста концентрации вируса в случайной атмосфере (кривые 3) качественно отличается от детерминированного случая (кривые (1)). В случайной среде всегда реализуется сценарий взрывного роста концентрации патогена. Это объясняется тем, что случайный процесс с ненулевой вероятностью пересечет любой заданный уровень [10] и нелинейным характером роста концентрации вирионов в организме. Кривые 2 обозначают значение нормализованной актуальной концентрации $X_{\text{atm}}^*(t^*)/T_{\text{in}}^*$, штриховая линия представляет значение осредненной концентрации $\langle X_{\text{atm}}^*(t^*) \rangle / T_{\text{in}}^*$.

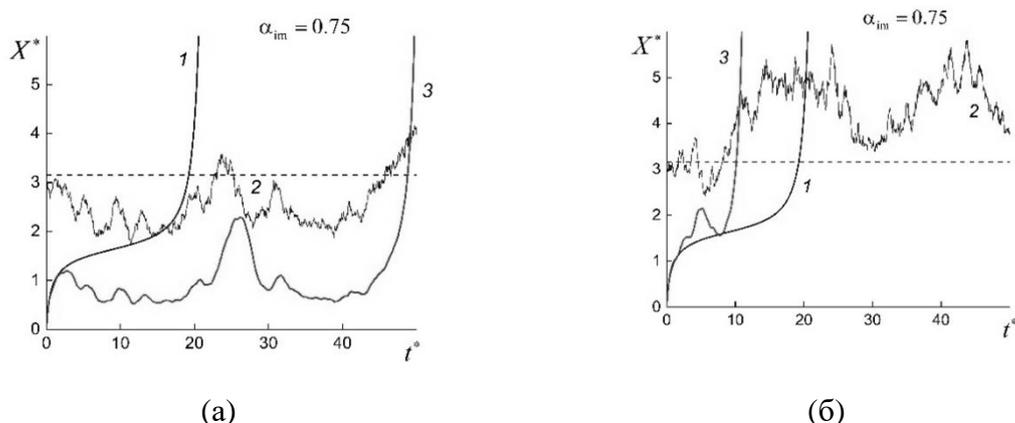


Рис. 3. Рост концентрации патогена в организме, когда концентрация вирионов в атмосфере превышает критическое значение. Подписи как на рис. 2

На рис. 3 представлены различные сценарии роста концентрации клеток вируса в организме, когда осредненная концентрация вирионов в атмосфере выше критического значения. Видно, что флуктуации концентрации вирионов в локальной атмосфере могут приводить как к существенной задержке взрывного роста патогена в организме, так и к более раннему моменту времени необратимого роста концентрации вируса.

Данные прямого численного моделирования дают представление об отдельных сценариях инфицирования. Тенденцию развития заболевания в группе индивидов дает эмпирическая функция плотности вероятности (ФПВ) случайной концентрации клеток патогена в организме. Рассмотрена популяция из 1000 индивидов с одинаковыми медико-биологическими параметрами по отношению к инфицированию COVID-19.

На рис. 4 показана динамика трансформации ФПВ патогена в организме индивида, находящегося в локальной атмосфере с флуктуациями вирионов. В детерминированном случае при заданном начальном распределении концентрации вирионов в организме и постоянной концентрации вирионов в атмосфере стационарное значение концентрации патогена в организме было бы локализовано вблизи X_{st}^* . На рис. 4 X_{max}^*

представляет концентрацию патогена в организме, превышение которой безусловно приведет к развитию тяжелой формы заболевания. В детерминированном случае при заданной начальной концентрации патогена тяжелая форма заболевания у членов популяции не реализуется. В случайной атмосфере ситуация кардинально отличается от детерминированного приближения. Из рис. 4 видно, что с течением времени в атмосфере со случайными флуктуациями концентрации вирионов существенная доля членов популяции переходит в тяжелую форму инфицирования. Для ФПВ выполняется условие нормировки

$$\int_0^{\infty} \Phi(X^*, t^*) dX^* = 1$$

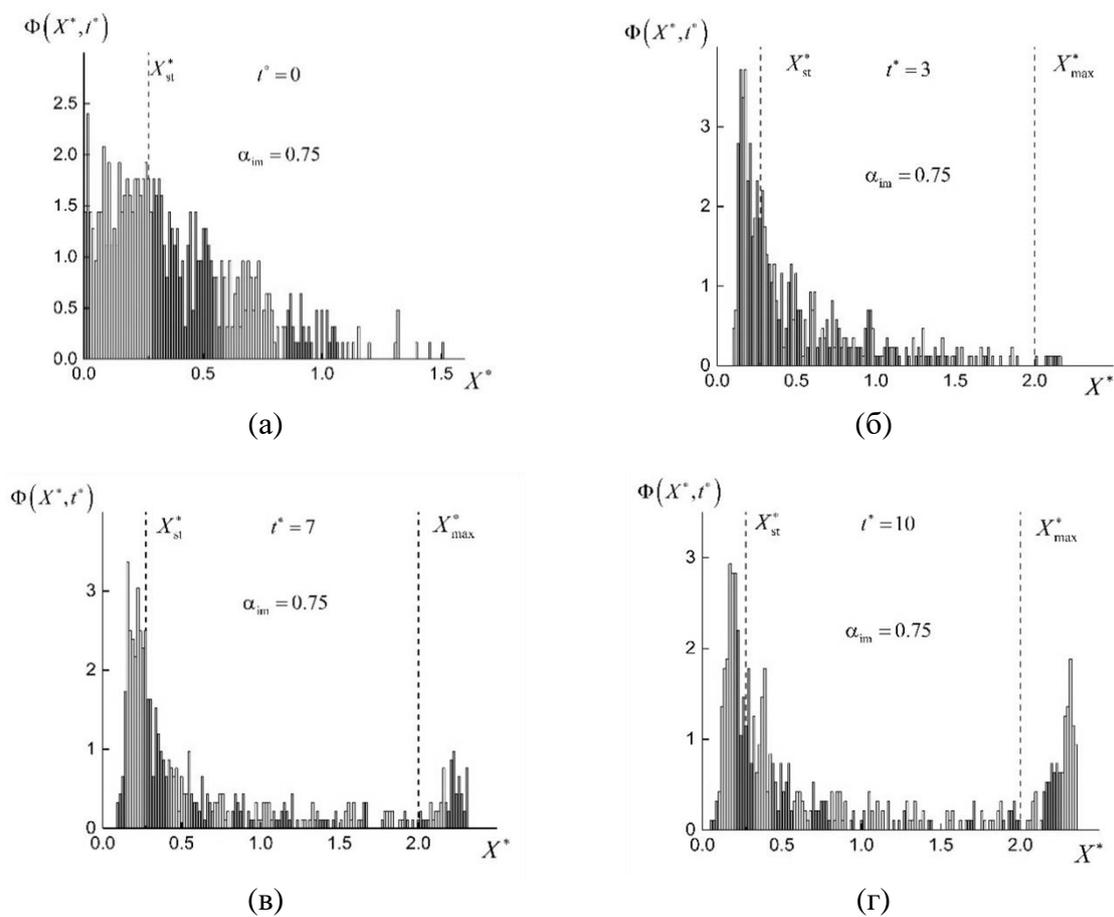


Рис. 4. Динамика ФПВ случайной концентрации клеток вируса в организме в различные моменты времени.

Итак, в работе представлена модифицированная модель инфицирования индивидов вирионами COVID-19 с учетом случайной концентрации вирионов в локальной атмосфере. Флуктуации концентрации могут быть вызваны случайными перемещениями и контактами первоначально здоровых и инфицированных индивидов. Развитие наших исследований позволит создать комплекс имитационных программ,

позволяющих моделировать детальную динамику распространения вирусных заболеваний в небольших коллективах, индивидов, хаотически перемещающихся в ограниченных помещениях, в том числе и в условиях паники.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (20-08-01061).

Библиографический список

1. *Guest P. C., Clinical, Biological and Molecular Aspects of COVID-19.* – Springer-Verlag, 2021. 356 p.
2. *Noakes C. J., Beggs C. B., Sleigh P.A., Kerr K. G.* Modelling the Transmission of Airborne Infections in Enclosed Spaces // *Epidemiol. Infect.* 2006, V. 134. P. 1082–1091.
3. *Noakes C. J., Sleigh P. A.* Mathematical Models for Assessing the Role of Airflow on the Risk of Airborne Infection in Hospital Wards // *J. R. Soc. Interface* 2009, V. 6, S791–S800.
4. *Minucci S., Heise R. L., Valentine M. S. et al.* Mathematical Modeling of Ventilator-Induced Lung Inflammation // *J. Theor. Biol.* 2021, V. 526. 110738.
5. *Santarpia J. L., Rivera D. N., Herrera V. L., et al.* Aerosol and Surface Contamination of SARS-CoV-2 Observed in Quarantine and Isolation Care // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. 12732.
6. *Bernhauerová V., Lisowski B., Rezelj V. V., Vignuzzi M.* Mathematical Modelling of SARS-CoV-2 Infection of Human and Animal Host Cells Reveals Differences in the Infection Rates and Delays in Viral Particle Production by Infected Cells // *J. Theor. Biol.* 2021. V. 21, 531: 110895.
7. *Kim K. S., Ejima K., Iwanami S., et al.* A Quantitative Model Used to Compare Within Host SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV Dynamics Provides Insights into the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 // *PLoS Biol.* 2021. V. 19(3), e3001128.
8. *Iwanami S, Ejima K, Kim K.S., et al.* Detection of Significant Antiviral Drug Effects on COVID-19 with Reasonable Sample Sizes in Randomized Controlled Trials: A Modeling Study. *PLoS Med.* 2021. V.18(7), e1003660.
9. *Hernandez-Vargas E. A., Velasco-Hernandez J. X.* In-host Mathematical Modelling of COVID-19 in Humans // *Ann. Rev. Control* 2020. V. 50. P. 448–456.
10. *Кляцкин В. И.* *Стохастические уравнения и волны в случайно-неоднородных средах.* – М.: Наука. 1980. 236 с.
11. *Higham D. J.* An Algorithmic Introduction to Numerical Simulation of Stochastic Differential Equations // *SIAM Rev.* 2001. V. 43. P. 525–546.
12. *Burrage K., Burrage P.M.* High strong order explicit Runge-Kutta methods for stochastic ordinary differential equations // *Appl. Num. Math.* 1996. V.22. P. 81-101.
13. *Debrabant K., Roßler A.* Families of second order Runge – Kutta methods for weak approximation of Ito stochastic differential equations// *Appl. Num. Math.* 2009. V. 59. P. 582 – 594.

СТРУКТУРА И КОЛЕБАТЕЛЬНЫЕ ИК СПЕКТРЫ ХРОМЕНО[3,4-С]ПИРИДИНОВЫХ И ПИРИДО[1,2-А]ПИРИМИДИНОВЫХ СИСТЕМ

И.В.Ивлиева (Перетокина), А.А. Мецрякова, Л.М. Бабков, В.В. Сорокин
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского
E-mail: Irine09@yandex.ru

Аннотация: Исследованы строение и колебательные ИК спектры впервые синтезированных ранее неизвестных хроменопиридинкарбонитрильных и пиридо[1,2-а]пиримидиновых систем, представляющих интерес для фармакологии и медицины. Синтезированные системы являются смесями. При комнатной температуре в диапазоне 400—3700 см⁻¹ измерены их ИК спектры. Методом функционала плотности B3LYP/6-31G(d) построены структурно-динамические модели соединений компонентов смесей. Минимизированы энергии, оптимизированы структуры, в гармоническом приближении рассчитаны частоты и интенсивности нормальных колебаний в ИК спектрах молекул смесей. Интерпретированы ИК спектры.

Ключевые слова: 4-амино-2-арил-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрилы, 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)малонитрилы, хроменопиридинкарбонитрильные системы, моделирование, структура, таутомер, ИК спектр, спектрально-структурные признаки

В настоящем сообщении представлены результаты исследований строения и колебательные ИК спектры ранее неизвестных впервые синтезированных хроменопиридинкарбонитрильных систем: 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1Н-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила (I) и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила(II), пиридо[1,2-а]пиримидиновых систем: изомерных 4-амино-2-арил-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрилов (III, IV) и их открытых форм – 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)малонитрилов (V, VI) [1, 2, 3].

Соединения, содержащие хромено[3,4-с]пиридиновый фрагмент, проявляют противомикробную, противоопухолевую, антибактериальную, противовоспалительную и другие виды биологической активности [4-6]. Пиридо[1,2-а]пиримидиновые системы обладают широким спектром фармакологической активности [7-10].

Синтез I и II осуществлялся на основе 2-(2-амино-3-циано-4Н-хроменил)малонитрила и 2-аминопиридина при кипячении эквимольного соотношения реагентов в изопропиловом спирте. Полученные продукты реализовывались в виде смеси таутомеров в соотношении 49,56 : 50,44% [1]. Ряд пиридо[1,2-а]пиримидиновых систем (III, IV) и их открытые формы (V, VI) были получены методом трехкомпонентной реакции 2-аминопиридина, малонитрила и ароматических альдегидов в этаноле [2,3].

При комнатной температуре в диапазоне 400—3700 см⁻¹ на Фурье-спектрометре модели IRAFFINITY-1 (производитель: Shimadzu, Япония)

измерены ИК спектры синтезированных веществ, представляющих собой образцы, запрессованные в таблетках КВг.

Целью работы была идентификация компонентов смесей путем установления их спектрально-структурных признаков на основе построения структурно-динамических моделей соединений, входящих в смеси. Было проведено моделирование их геометрической структуры и ИК спектров. В моделировании использован метод B3LYP/6-31g(d) [11,12], реализованный в программном пакете GAUSSIAN'03 [13].

На рис.1 приведено строение соединений I - VI. На основе анализа результатов расчета структуры установлено, что таутомерный переход I- II оказывает значительное влияние на геометрию всего соединения: изменяется угол поворота кольца R4 относительно остальной части молекулы, длины некоторых связей изменяются в пределах $\sim 0,1\text{\AA}$.

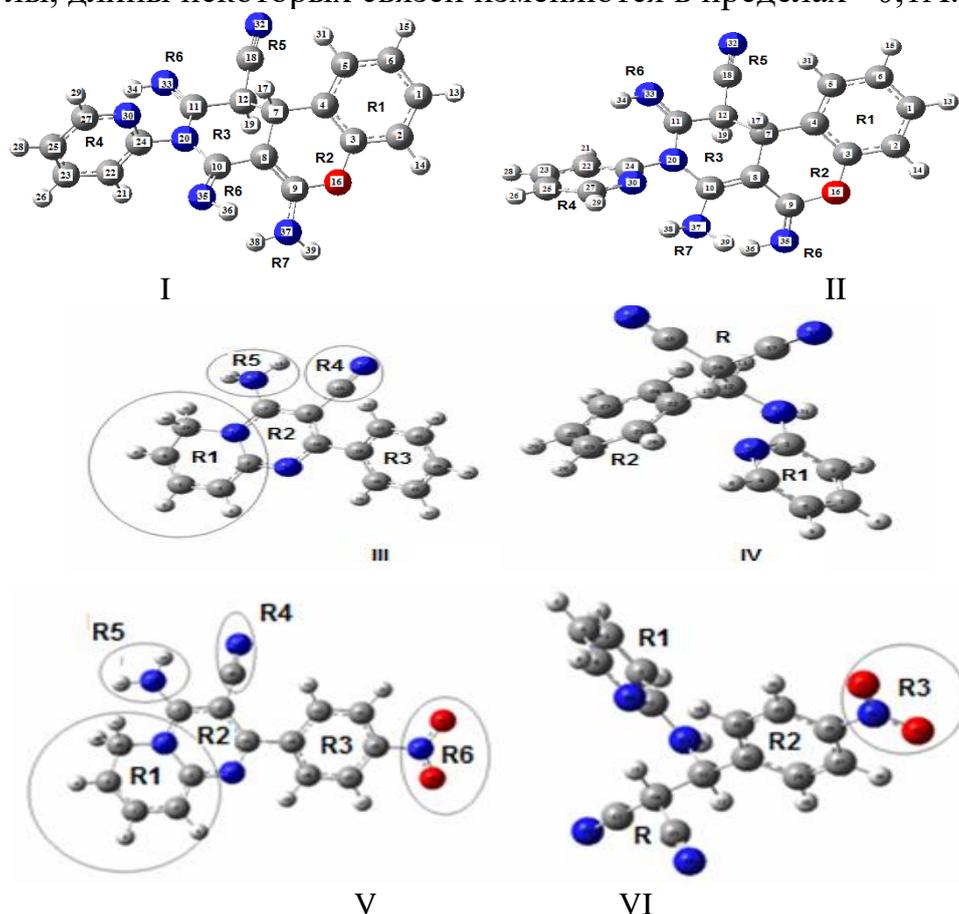


Рис. 1. Строение соединений I, II, III, IV, V и VI

Экспериментальные и теоретические ИК спектры смесей их компонент приведены на рис. 2. На основе анализа измеренных и рассчитанных спектров выделены спектрально-структурные признаки компонентов смесей: наиболее характерные для соединений смесей полосы ИКС. Такие полосы есть во всех областях спектров. На рис.2 они обозначены стрелками. Эти полосы подтверждают наличие соответствующего соединения в смеси. В частности, интенсивные полосы измеренного ИКС $2295-2210\text{см}^{-1}$ и $1580-1640\text{ см}^{-1}$, относящиеся к

колебаниям групп $-C\equiv N$, $=NH$, $-NH_2$, являются спектральными признаками таутомеров I, II. Наличие полос с максимумами 3439 см^{-1} и 3483 см^{-1} в измеренном ИК спектре обусловлены таутомерным переходом. Полоса с максимумом 3483 см^{-1} соответствует валентному колебанию $\nu(NH)$ группы NH_2 соединения I, а полоса с максимумом 3439 см^{-1} соответствует валентному колебанию $\nu(NH)$ группы NH_2 соединения II.

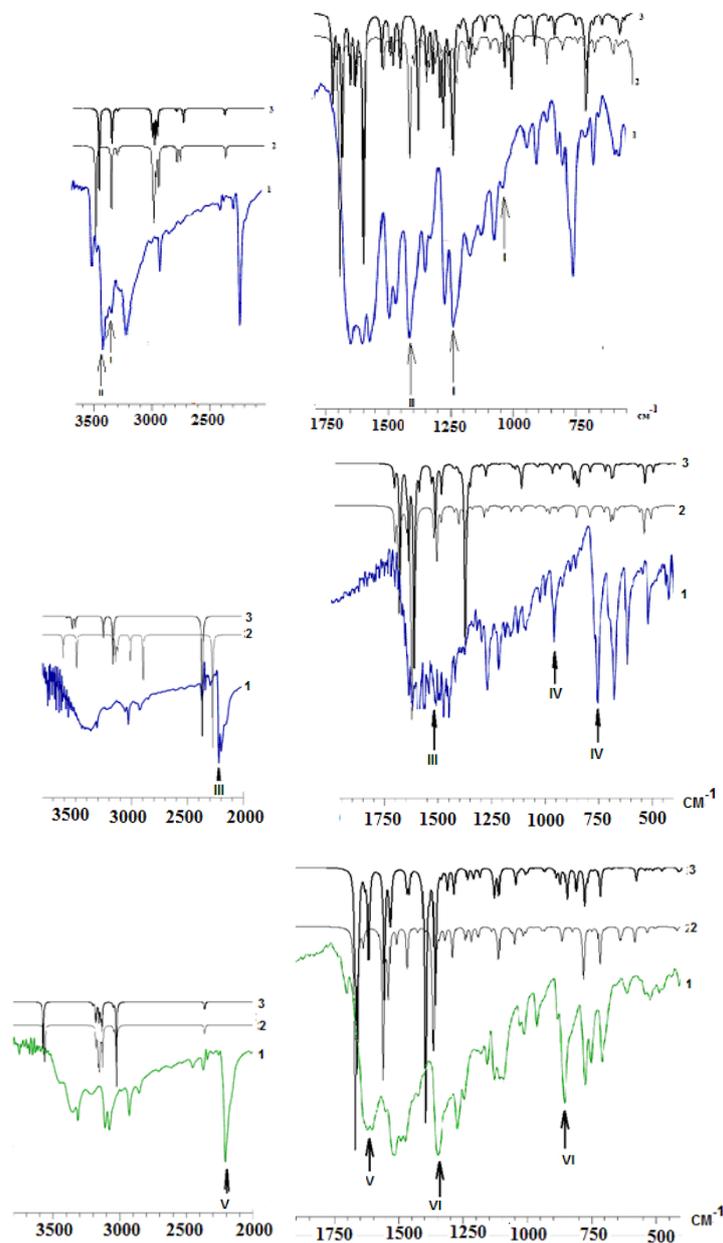


Рис.2. ИК спектры: экспериментальные (1) и теоретические (2 и 3)

Аналогично, интенсивные полосы 2222 и 1543 см^{-1} измеренного ИКС соответствуют валентным колебаниям $\nu_{R_4}(C\equiv N)$ и кольцевым: $\beta_{R_3}(CCH)$, $\nu_{R_3}(CC)$ соединений III и IV, полосы 959 и 754 см^{-1} – колебаниям колец R1 и R3. Интенсивные полосы 2208 и 1605 см^{-1} соответствуют валентным $\nu_{R_4}(C\equiv N)$, $\nu_{R_2 R_4}(CC)$, $\nu_{R_3}(NO)$, $\nu_{R_2}(CC)$ и деформационным колебаниям $\beta_{R_2}(CCH)$, $\beta_{R_2 R}(CCH)$ соединений V и VI, а полосы 1348 и 856 см^{-1} – колебаниям колец R1.

Таким образом, на основе результатов молекулярного моделирования установлено строение соединений I - VI, составляющих смеси исследуемых веществ и рассчитаны их ИК спектры. Установлены и оценены изменения геометрических параметров при таутомерном переходе. Установлены спектрально-структурные признаки соединений I - VI, по которым идентифицированы эти соединения в смеси. Измеренные ИК спектры хромено[3,4-с]пиридиновых и пиридо[1,2-а]пиримидиновых систем интерпретированы.

Библиографический список

1. Nikulin A. V., Meshcheryakova, A. A., Sklyar, A. E., Vasilkova, N. O., Sorokin, V. V., Krivenko, A. P. Fusion of Pyrimidine and Pyridine Rings to Substituted 4H-Chromenes //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Т. 57. – №. 10. – С. 1650-1655.
2. Ивонин М. А., Тюлькина, И. Р., Мецержакова, А. А., Бурьгин, Г. Л., Сорокин, В. В. Трехкомпонентный синтез новых аминоксианов ряда пиридопиримидина//Химия биологически активных веществ. – 2019. – С. 134-135.
3. Таутомерия и к. ц. Трехкомпонентный синтез и кольчато-цепная таутомерия пиридо [1, 2-а] пиримидинкарбонитрилов //Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – №. 2. – С. 307-309.
4. Núñez-Vergara L.J. et al. Chromenopyridines: promising scaffolds for medicinal and biological chemistry// Curr. Med. Chem. 2011, V.18. P. 4761–4785.
5. Fouad S. A. et al. Synthesis of Chromen-2-one, Pyrano [3, 4-c] chromene and Pyridino [3,4-c] chro-mene Derivatives as Potent Antimicrobial Agents //Croatica Chemica Acta. 2018. V. 91., №. 1. P. 99.
6. Mohareb R. M., Megally Abdo N. Y., Gamaan M. S. Uses of cyclohexan-1, 3-dione forthe synthesis of tetrahydrochromeno [3, 4 -c] chromen derivatives with anti-tumor activities//Journal of Heterocyclic Chemistry. 2020, V. 57, №. 6. P. 2512-2527.
7. Madar J. M. et al. Design, synthesis, characterization, and biological evaluation of pyrido [1, 2-a] pyrimidinone coumarins as promising anti-inflammatory agents //Synthetic Communications. 2018. V. 48, №. 4. P. 375-386.
8. Luo Z. et al. Synthesis, anticancer activity and molecular docking studies of novel pyrido [1, 2-a]pyrimidin-4-one derivatives. Synthetic Communications. 2019. V. 49, №. 17. P. 2235-2243.
9. Hajimahdi Z., Zarghi A., Zabihollahi R., Aghasadeghi M. R. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of new 1,3,4-oxadiazole- and 1,3,4-thiadiazole-substituted 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidines as anti-HIV-1 agents. MedicinalChemistryResearch, 2012. V. 22, № 5. P. 2467–2475. doi:10.1007/s00044-012-0241-5
10. Abba C., Betala S., Racha H. Synthesis of Novel Amide and Schiff's Base Functionalized Novel Pyrido [1, 2-a] Pyrimidin-4-One Derivatives and Their Anticancer Activity Studies //Letters in Organic Chemistry. – 2022. – Т. 19. – №. 2. – С. 111-117.
11. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности// УФН. 2002, Т.172, №3. С. 336–348.
12. Попл Дж. А. Квантово – химические модели// УФН. 2002, Т.172, №3. С. 349–356.
13. Frisch J., Trucks G.W., Schlegel H.B. Gaussian03, Revision B.03; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA. 2003. 302 p.

АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КАПСУЛ С МАЛЕИМИДОМ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

А.А.Захаров, И.Л. Пластун

Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина
E-mail: wolfserk@mail.ru

Аннотация: Исследованы параметры межмолекулярного взаимодействия элементов полиэлектrolитной капсулы и малеимида. При помощи методов молекулярного моделирования и анализа рассчитанных структур и ИК спектров молекулярных комплексов было обнаружено наличие достаточно сильного водородного связывания между малеимидом и элементами полиэлектrolитной капсулы, аргинином и декстран сульфатом, на основе чего можно сделать вывод об успешном использовании малеимида в качестве «якоря», удерживающего капсулу в ткани.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, межмолекулярное взаимодействие, аргинин, декстран сульфат, полиэлектrolитные капсулы, малеимид, адресная доставка.

В настоящее время одним из интенсивно развивающихся направлений в биофизике и медицине является диагностика и таргетная терапия различных заболеваний. В частности, особое внимание привлекают к себе биоразлагаемые полиэлектrolитные капсулы, состоящие из полиаргинина и декстран сульфата, которые могут быть использованы в качестве системы адресной доставки диагностических и лекарственных препаратов [1].

Важную роль играет не только доставка, но и удержание капсулы для высвобождения лекарственного препарата, одним из путей достижения данной задачи является модификация полиэлектrolитных капсул малеимидом (рис. 1). Малеимид - ненасыщенный циклический имид, имеющий важное значение в органическом синтезе и модифицировании биологических объектов [2].

Благодаря возможности протекания реакции тиол-малеимид при физиологических условиях, полимерные материалы и липосомы, модифицированные функциональными группами малеимида, показывают высокую способность к адгезии к слизистым тканям [3,4].

Целью данной работы является исследование механизмов межмолекулярного взаимодействия малеимида с элементами полимерной полиэлектrolитной капсулы на основе полиаргинина и декстран сульфата с целью удержания капсулы внутри пораженной ткани. Молекулярное моделирование и расчет спектров молекул и их комплексов проводились на основе метода теории функционала плотности (ТФП) [5] с использованием функционала B3LYP и базисного набора 6-31G(d). Так как полиаргинин является крупной молекулой с повторяющимися фрагментами, то в данной работе будет рассматриваться межмолекулярное взаимодействие одного звена полиаргинина - аргинина.

На рисунке 1 продемонстрирована рассчитанная структура, а также рассчитанный и экспериментальный ИК спектр малеимида. Валентное колебание связи -NH группы проявляется на частоте 3449 см^{-1} (рис. 1б).

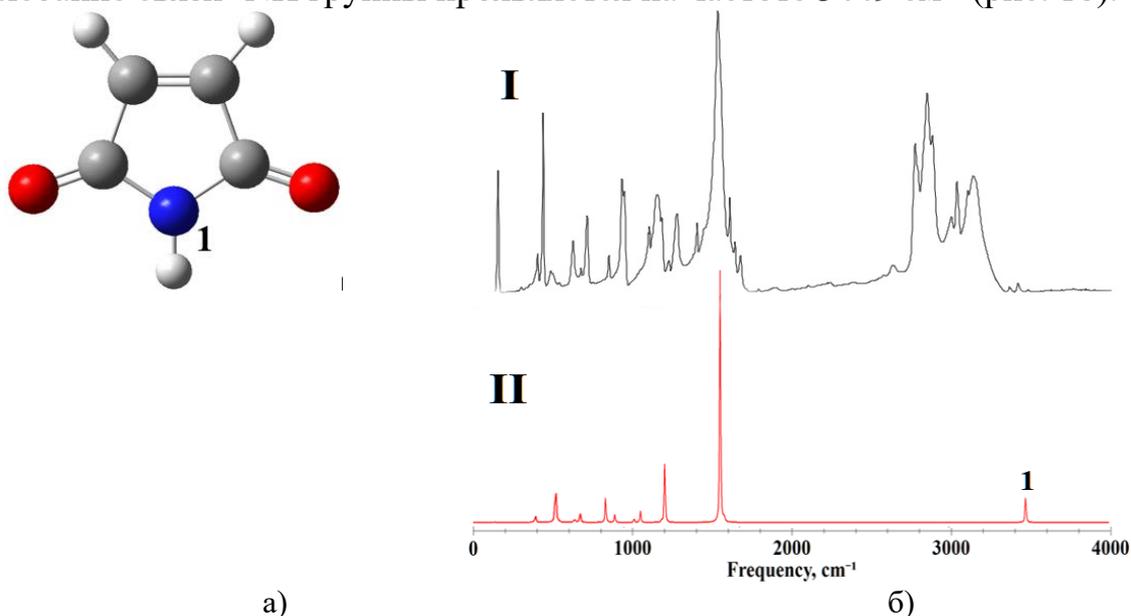


Рис. 1. Рассчитанная структура (а) и ИК спектры малеимида (б) (I) экспериментальный, (II) рассчитанный. Цифрой 1 отмечена образующаяся водородная связь и соответствующая ей частота в ИК спектре

На рисунке 2 демонстрируется рассчитанная структура и ИК спектр аргинина. В спектре аргинина валентные колебания связей с участием -NH и -OH групп проявляются на частотах 3311 см^{-1} и 3372 см^{-1} (рис. 2б №1,3 симметричные колебания), 3342 см^{-1} , 3403 см^{-1} , 3563 см^{-1} (рис. 2б №2,4,6), и 3472 см^{-1} (рис. 2б №5 асимметричные колебания).

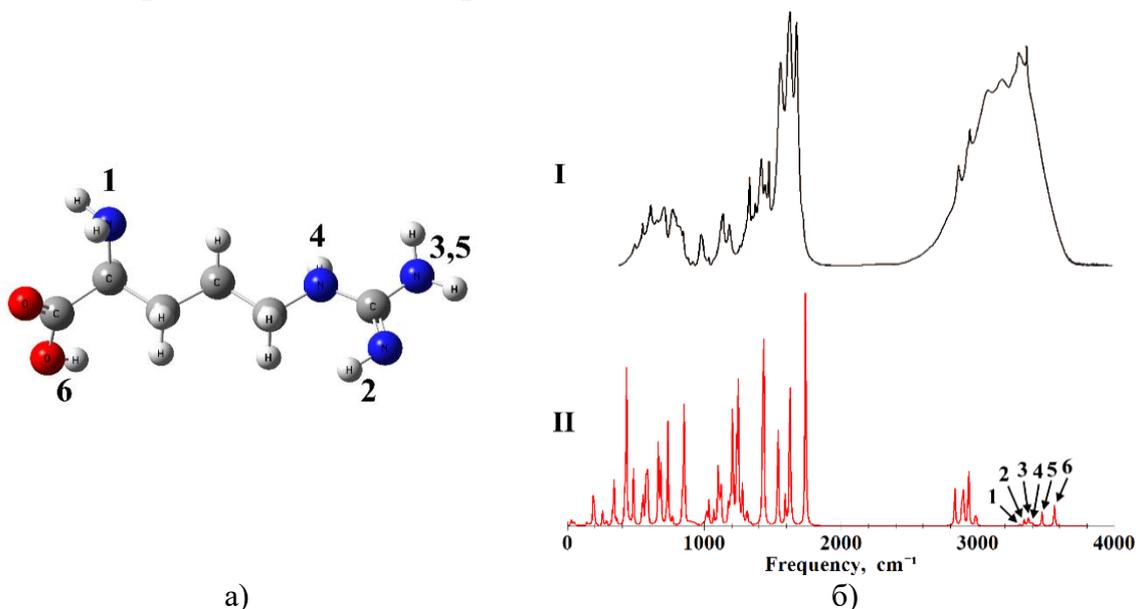


Рис. 2. Рассчитанная структура (а) и ИК спектры аргинина (б) (I) экспериментальный, (II) рассчитанный. Цифрами отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты в ИК спектре.

На рисунке 3 демонстрируется рассчитанная структура и рассчитанный и экспериментальный ИК спектр декстран сульфата. В

спектре декстран сульфата частоты валентных колебаний связей с участием -NH групп проявляются на частотах 3411 см^{-1} (рис. 3б №) и 3502 см^{-1} (рис. 3б №2).

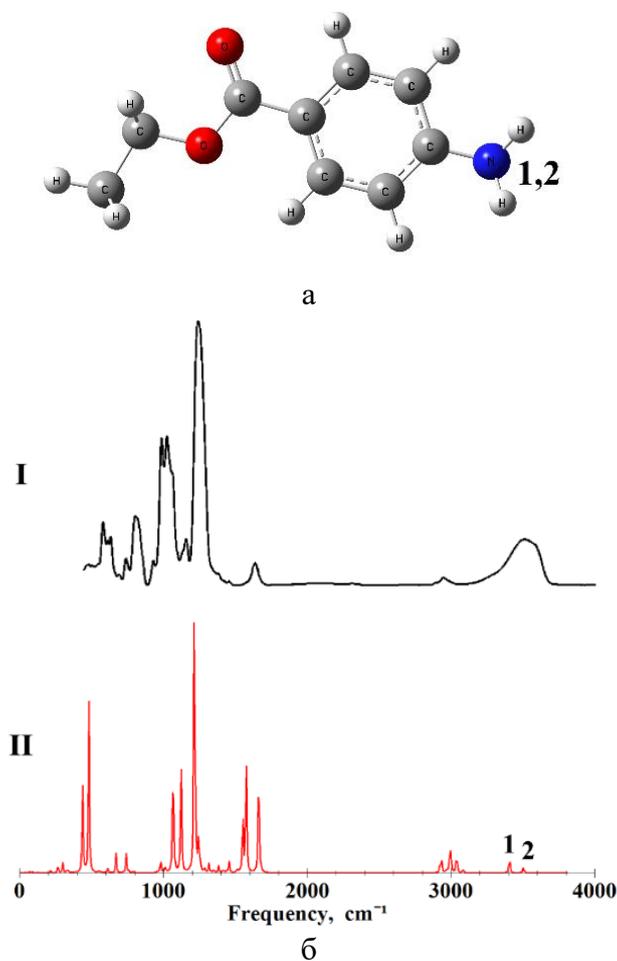


Рис. 3. Рассчитанная структура (а) и ИК спектры декстран сульфата (б) (I) экспериментальный, (II) рассчитанный. Цифрами отмечены образующиеся водородные связи и соответствующие им частоты в ИК спектре.

Было произведено численное моделирование молекулярных комплексов аргинин-малеимид (таблица 1) и декстран сульфат-малеимид (таблица 2). В таблице 1 показаны параметры водородных связей пяти вариантов молекулярного комплекса аргинин-малеимид. В первом варианте образуются две водородные связи, сопровождающиеся частотными сдвигами в 263 см^{-1} и 80 см^{-1} , имеющими интенсивность в 540 и 328 км/моль и относящиеся к водородным связям средней и слабой силы соответственно. В вариантах №2,3,5 также образуются водородные связи средней силы, а в варианте №4 образовалась сильная водородная связь с частотным сдвигом в 422 см^{-1} , интенсивностью 1797 км/моль и энергией $5,86\text{ ккал/моль}$.

Таблица 1. Рассчитанные параметры водородных связей молекулярного комплекса аргинин-малеимид

Номер варианта	Тип связи	Длина Н- связи R, Å	Длина водородного мостика R _b , Å	Частота ν , cm ⁻¹	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm ⁻¹	Энергия связи - ΔH , kkal/mol	Интенсивность I _{IR} , km/mol
1	O-H...O	1,84	2,83	3300	263	4,48	540
	N-H...O	2,17	3,19	3369	80	1,9	328
2	N-H...O	1,94	2,96	3268	181	3,56	996
3	N-H...O	1,93	2,95	3303	146	3	556
4	N-H...N	1,86	2,89	3027	422	5,86	1797
5	O-H...O	1,83	2,82	3331	232	4,16	804

В трех вариантах взаимодействия малеимида и декстран сульфата образуются 3 водородные связи (таблица 2) с типом связи N-H...O, из которых только одна связь (№2) относится к слабой водородной связи. Связи под номерами 1 и 3 относятся к водородным связям средней силы.

Таблица 2. Рассчитанные параметры водородных связей молекулярного комплекса декстран сульфат-малеимид

Номер варианта	Тип связи	Длина Н- связи R, Å	Длина водородного мостика R _b , Å	Частота ν , cm ⁻¹	Частотный сдвиг $\Delta\nu$, cm ⁻¹	Энергия связи - ΔH , kkal/mol	Интенсивность I _{IR} , km/mol
1	N-H...O	1,86	2,88	3254	195	3,74	1077
2	N-H...O	2,1	3,11	3348	63	1,44	238
3	N-H...O	2,1	3,11	3291	120	2,68	263

В результате молекулярного моделирования было установлено, что малеимид образует водородные связи с элементами полиэлектролитной капсулы. В случае взаимодействия малеимида с декстран сульфатом были рассмотрены все возможные варианты комплексообразования, в которых образовались две водородные связи средней силы и одна слабая, тогда как при взаимодействии с аргинином были образованы четыре водородные связи средней силы, одна слабая и одна сильная водородная связь.

Таким образом, малеимид имеет более высокую степень комплексообразования на основе водородного связывания при взаимодействии с аргинином, чем с декстран сульфатом. На основе этого можно сделать вывод, что при модификации капсул малеимидом необходимо выстраивать структуру полиэлектролитных капсул с внешним слоем, состоящим из полиаргинина, для наилучшего закрепления малеимида на оболочке капсулы.

Библиографический список

1. Трушина Д. Б., Бурова А. С., Бородин Т. Н., Солдатов М. А., Клочко Т. Ю., Букреева Т. В. Термоиндуцированное сжатие капсул из комплекса “сульфат декстрана/полиаргинин” с магнитными наночастицами в составе оболочки. Коллоидный журнал. 2018. Том 80. № 6. С. 738–744.
2. Hermanson, Greg. Bioconjugate Techniques. N.-Y.: Academic Press, 2008, 1003 p.
3. Tonglairoum P., Brannigan R.P., Opanasopitb P., Khutoryanskiy V.V Maleimide-bearing nanogels as novel mucoadhesive materials for drug delivery // Journal of Materials Chemistry B. – 2016. - V. 4, №40. - P. 6581–6587.
4. Kaldybekov D.B., Tonglairoum P., Opanasopitb P., Khutoryanskiy V.V Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. - V. 111. - P. 83–90.
5. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Успехи физических наук. 2002. Т.172, No 3. С. 336–348.

АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ КОЛЕБАНИЙ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В ЦИТОЗОЛЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

А.А. Симанова, И.В. Докукина

Саровский физико-технический институт НИЯУ МИФИ

E-mail: ivdokukina@mephi.ru

Аннотация: Был проведен анализ устойчивости системы колебаний цитозольного кальция в гепатоците клетки методом Гурвица, установлена зависимость устойчивости от двух управляющих параметров.

Ключевые слова: математическая устойчивость, критерий Гурвица, модель колебаний.

Цитозольный Ca^{2+} в гепатоцитах является регулятором многих процессов, проходящих внутри клетки [1]. Осцилляции концентрации ионов кальция в цитозоле гепатоцитов исследуются экспериментально и с использованием методов математического моделирования.

Недавно была опубликована модель, в которой описываются различные типы колебательных процессов концентрации ионов кальция в цитозоле клеток печени в зависимости от физиологического состояния клетки и ее структурных характеристик [2]. В модели мы можем наблюдать как осцилляции разной частоты и амплитуды, так и сложные колебательные режимы. Модель описывается системой из четырех автономных нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений с двумя управляющими параметрами d_{IP_3} и d_{inh} . Переменными в этой модели являются:

- Ca_{cyt} : концентрация Ca^{2+} в цитозоле;
- Ca_{ER} : концентрация Ca^{2+} в полости ER;
- Ca_m : концентрация Ca^{2+} в митохондриях;
- h : доля каналов, еще не инактивированных Ca^{2+} .

Для нее ищется решение задачи Коши с использованием численных методов. Работа [2] носила прикладной характер, ее основной целью было исследование факторов, которые могут повлиять на появление патологий, влияющих на регулирование процессов, происходящих в клетках, поэтому анализ устойчивости ранее не проводился.

В предыдущей работе была построена бифуркационная диаграмма (рис. 1) в зависимости от двух основных управляющих параметров d_{IP_3} и d_{inh} . Их низкие значения соответствуют состоянию «натощак», повышенные значения соответствуют состоянию «после приема пищи». В пределах указанного диапазона значений d_{IP_3} цитозольный Ca^{2+} переходит от стабильных стационарных состояний с высокими концентрациями Ca^{2+} к колебаниям и снова к стабильным стационарным состояниям, но с низкими концентрациями Ca^{2+} . Сплошные линии показывают максимум и минимум регулярных колебаний Ca^{2+} . Пунктирные линии показывают средний максимум и минимум колебаний Ca^{2+} с переменной амплитудой,

таких как модулированные или хаотические колебания, возникающие при переходе от высокого стабильного уровня цитозольного Ca^{2+} к регулярным колебаниям. Светло-серая заштрихованная область соответствует состоянию «натошак» с нормальным высоким цитозольным Ca^{2+} . Темно-серая заштрихованная область соответствует состоянию «после приема пищи» с нормальным низким цитозольным Ca^{2+} . Область, затененная средним серым цветом, соответствует состоянию «после приема пищи», характеризующемуся аномальным переходом от низкого уровня Ca^{2+} в цитозоле к высокому при увеличении основного управляющего параметра d_{inh} .

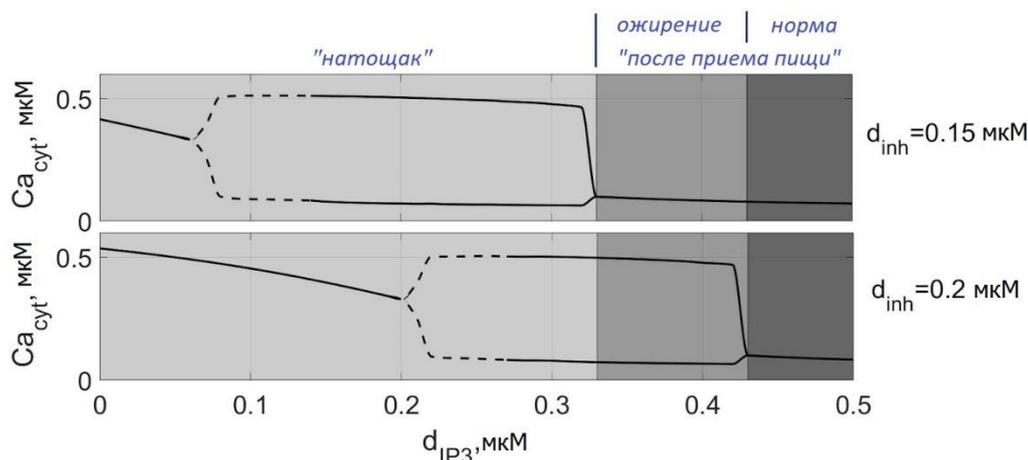


Рис. 1. Бифуркационная диаграмма

В рамках данной работы был проведен анализ устойчивости модели колебательных процессов, представленной ранее в [2]. В целях упрощения вычислений, прежде всего, система была линеаризована. Далее использовался один из методов исследования устойчивости линейных систем – метод Гурвица, заключающийся в исследовании определителя Гурвица, в частности, знака его главных миноров:

$$H = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & 0 \\ 0 & a_0 & a_2 & a_4 \end{vmatrix} \quad (1)$$

Определитель составлялся из коэффициентов характеристического уравнения

$$\begin{vmatrix} f_{11} - \lambda & f_{12} & f_{13} & f_{14} \\ f_{21} & f_{22} - \lambda & f_{23} & f_{24} \\ f_{31} & f_{32} & f_{33} - \lambda & f_{34} \\ f_{41} & f_{42} & f_{43} & f_{44} - \lambda \end{vmatrix} = 0, \quad (2)$$

$$f(\lambda) = a_0\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0, \quad (3)$$

где $f_{ij} = \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right|_{x=x_0}$ – частные производные уравнений модели [2], x_0 – стационарные точки. Согласно критерию Гурвица отрицательность всех

главных миноров определителя Гурвица свидетельствует об устойчивости системы.

В данной работе выявлена зависимость между устойчивостью системы [2] и двумя управляющими параметрами d_{IP_3} и d_{inh} (рис. 2) (затененная область соответствует области устойчивости системы, белая область – области неустойчивости системы), что позволяет судить о результатах моделирования с точки зрения физиологии клетки. Сравнение полученных результатов с представленными в исходной статье [2] показывает, что наиболее интересные с точки зрения физиологии и патофизиологии клетки процессы наблюдаются при задании параметров, которые соответствуют области неустойчивости системы.

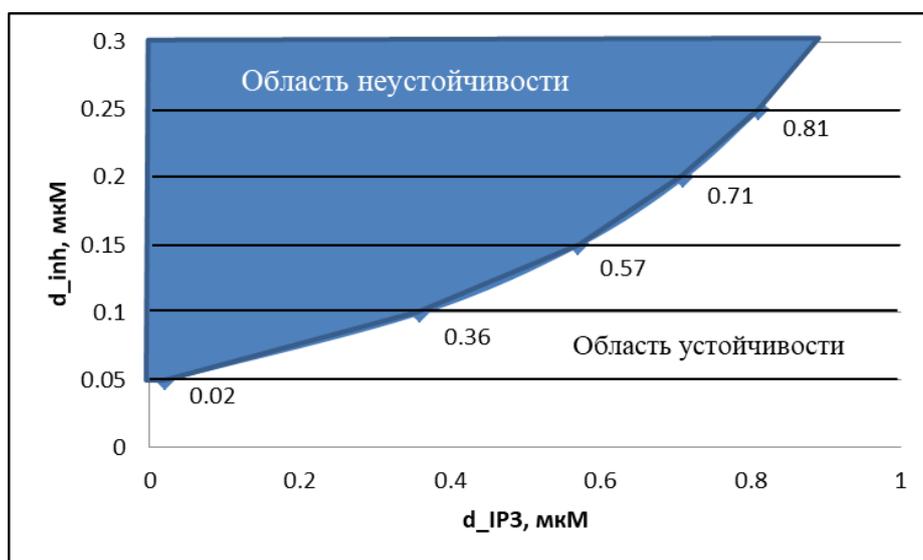


Рис. 2. Устойчивость системы в зависимости от управляющих параметров

Библиографический список

1. *Berridge M.J.* The biology and medicine of calcium signaling // *J. Mol. Cell. Endocrinol.* 1994. V.98(2). P. 119-124.
2. *Dokukina I.V., Yamashev M.V., Samarina E.A., Tilinova O.M., Grachev E.A.* Calcium-dependent insulin resistance in hepatocytes: mathematical model // *J. Theor. Biol.* 2021. V.522. 110684.

4. ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ И ИЗОБРАЖЕНИЙ

ДИСТАНЦИОННАЯ ОКСИМЕТРИЯ НА ОСНОВЕ МЕТОДА СПЕКТРАЛЬНОЙ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

И.Ю. Волков, Д.И. Майсков, А.В. Фомин, М.О. Цой, А.В. Скрипаль, А.А. Сагайдачный
Саратовский национальный исследовательский
государственный университет им. Н.Г. Чернышевского
E-mail: volkovivan27@yandex.ru

Аннотация. Предложен бесконтактный метод двумерной визуализации оксигенации крови, основанный на фотоплетизмографической визуализации с использованием двух длин волн и последующем Фурье-анализе данных. Установлено, что предложенный метод позволяет визуализировать относительное изменение уровня кислорода в крови во время дыхательной пробы.

Ключевые слова: фотоплетизмографическая визуализация, гемодинамика, оксиметрия, двумерная оксиметрия.

Фотоплетизмографическая визуализация (ФПГВ) – относительно новый оптический метод исследования пространственного распределения гемодинамики в приповерхностном слое кожи. Физический принцип действия метода такой же, как и у классического контактного ФПГ-датчика, анализирующего отраженный сигнал от поверхности кожи, только в методе ФПГВ вместо фотодиода используется ПЗС-матрица камеры, а вместо светодиода – пространственное однородное освещение. Технология ФПГВ позволяет производить анализ динамики кровенаполнения как в конкретной точке, так и строить двумерные карты распределения амплитуд кардиальных колебаний [1].

В большинстве работ ФПГВ рассматривается именно как метод исследования пространственной динамики амплитуды кардиальных колебаний кровотока с помощью зеленого освещения, увеличивающего соотношение сигнал/шум [1]. В 2005 году предложено использовать метод ФПГВ для бесконтактного определения оксигенации крови с помощью попеременного переключения освещения между парой длин волн красного (660 нм) и инфракрасного (940 нм) диапазонов [2].

Классический способ вычисления оксигенации основан на определении разницы между следующими друг за другом максимумом и минимумом кардиальных пульсаций – AC-значений, и среднего – DC-значения в ФПГ-сигнале на каждой длине волны за определенный

промежуток времени. Далее по формулам (1-3) проводится вычисление оксигенации.

$$R_{\lambda 1} = \frac{AC_{\lambda 1}}{DC_{\lambda 1}}, R_{\lambda 2} = \frac{AC_{\lambda 2}}{DC_{\lambda 2}} \quad (1)$$

$$RR = \frac{R_{\lambda 1}}{R_{\lambda 2}} \quad (2)$$

$$SpO_2 = -15 \cdot RR + 110, \quad (3)$$

где: $\lambda 1, \lambda 2$ – выбранные длины волн; $R_{\lambda 1}, R_{\lambda 2}, RR$ – вычисляемые коэффициенты отношений; SpO_2 – уровень оксигенации, %.

Описанный классический способ не всегда может подходить для бесконтактного определения оксигенации, что связано с низким соотношением сигнал/шум и искаженной формой сигнала пульсовой волны [1]. Данное обстоятельство затрудняет построение двумерных карт оксигенации. Существует альтернативный метод, который базируется на дискретном преобразовании Фурье (ДПФ) [3], но он не получил широкого распространения для контактных методов, однако может лучше подходить для бесконтактных. Поэтому **целью данного исследования** было использование преобразования Фурье для построения двумерных карт распределения оксигенации на поверхности кожи.

Для исследования применялся программно-аппаратный комплекс для ФПГВ, который состоял из закрепленных на штативе монохромной камеры Basler acA 2000-165um NIR и кольцевого осветителя с радиально расположенными светодиодами длина волны которых чередуется (660 нм и 940 нм). Регулирование яркости свечения, переключение, а также синхронизация режимов работы осветителя и камеры осуществлялись с помощью устройства-диспетчера, управляемого с компьютера. Программная часть комплекса написана на языке C++ и платформе Qt. В функции программного обеспечения также входила постобработка записываемой последовательности монохромных изображений.

Эксперимент заключался в последовательной видеозаписи кисти испытуемого в состоянии покоя - 3 мин, далее выполнялся глубокий вдох и длительная задержка дыхания, запись испытуемого после выдоха осуществлялась в течение 4 мин. Контроль уровня кислорода в крови производился прибором Dixon Storm 5000. В эксперименте участвовали трое здоровых испытуемых мужского и женского пола в возрасте от 23 до 35 лет. До эксперимента добровольцы не употребляли алкогольных и тонизирующих напитков. Во время экспериментов запись последовательности изображений тыльной стороны ладони производилась с частотой 20 Гц и разрешением 720×480 пикселей. Камера и кольцевой осветитель располагались на расстоянии 70 см от объекта съёмки.

Для вычисления двумерных карт оксигенации было написано дополнительное программное обеспечение, принцип действия которого основан на алгоритме, блок-схема которого показана на рисунке 1. Первым шагом выполнялось разделение потока видеоданных на четные (красный

канал) и нечетные (инфракрасный канал) кадры. Следующим шагом исходное изображение разбивалось на субпиксели размером 5x5 пикселей, в результате размер итогового изображения составлял - 144x96 субпикселей. Далее формировалась трехмерная матрица для красного - Data₁ и инфракрасного - Data₂ канала размером (x,y,t) где t – кол-во записанных кадров. После этого выполнялось дискретное преобразование Фурье временной последовательности в каждой ячейке по формуле (4) [4], в результате получали матрицы FFT₁ и FFT₂ с Фурье-коэффициентами, вычисленными для каждого субпикселя. Для определения матрицы DC-компонент использовался нулевой коэффициент ДПФ, а для определения матрицы AC-компонент выбиралось максимальное значение в частотном диапазоне 0,7 – 2 Гц. Далее вычислялись матрицы R₁ и R₂, матрица RR и итоговое значение SpO₂. Конвертация значений RR в SpO₂ выполнялась с использованием приближенной формулы (3), содержащей калибровочные коэффициенты.

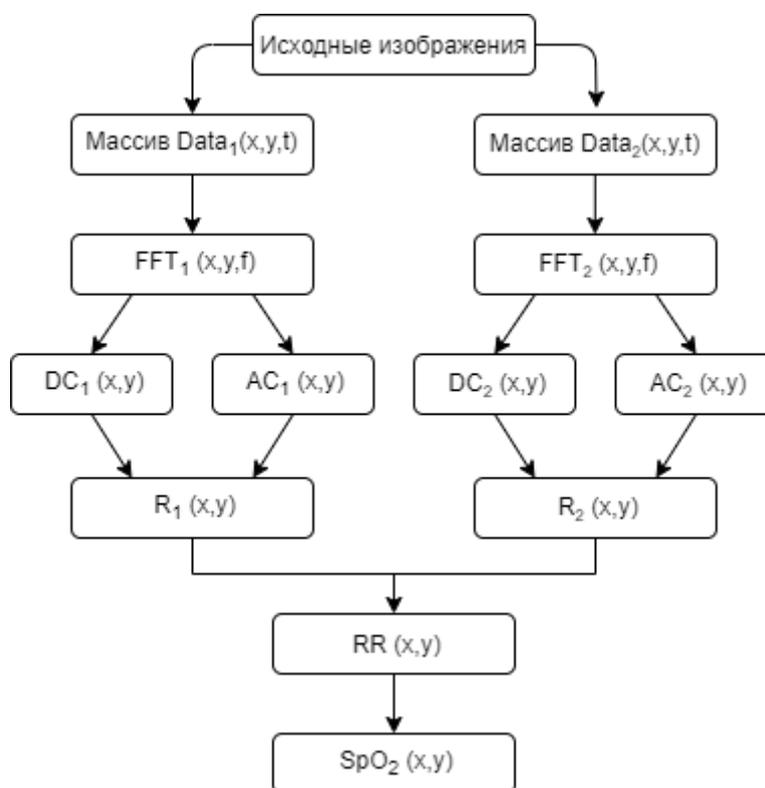


Рис. 1. Блок-схема алгоритма для вычисления SpO₂ на основе Фурье-анализа.

$$C(f) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{t=0}^{N-1} x(t) e^{\frac{-i2\pi f t}{N}} \quad (4)$$

где: $C(f)$ - коэффициенты Фурье; $x(t)$ - исходный фотоплетизмографический сигнал в пространстве времени; t – индексы отсчета времени; f – индексы отсчета частоты; N – общее количество точек.

В результате эксперимента для каждого испытуемого были получены две карты оксигенации: до задержки дыхания и после. На рисунке 2

показаны карты оксигенации для одного из испытуемых. На изображениях видно, что после длительной задержки дыхания происходит уменьшение уровня оксигенации, что свидетельствует об уменьшении уровня кислорода в крови. Наибольшее уменьшение оксигенации регистрируется на дистальных фалангах пальцев, т.к. они обладают наибольшей васкуляризацией и кровенаполнением, по сравнению с другими частями пальцев.

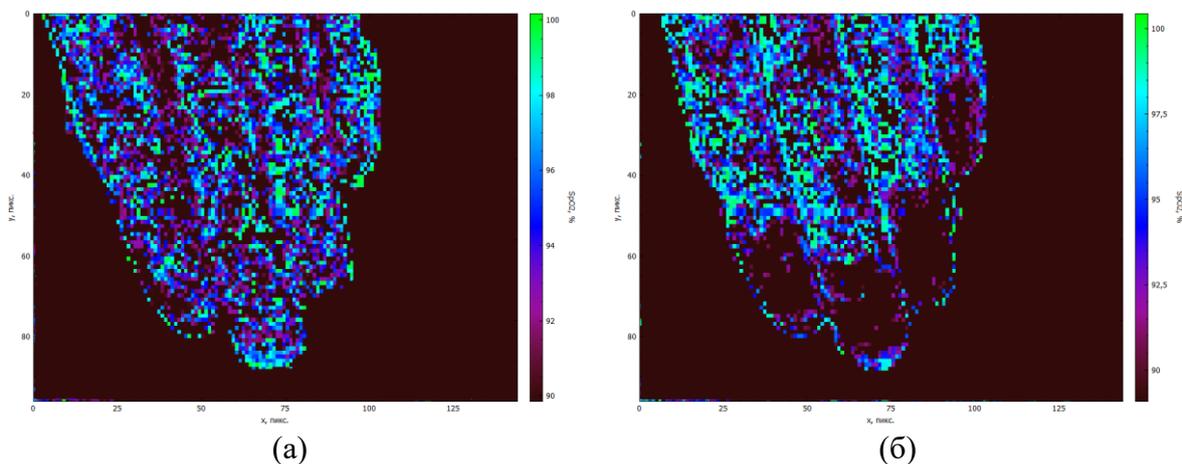


Рис. 2. Карты оксигенации для одного из испытуемых. (а) – до дыхательной пробы, (б) – после выполнения дыхательной пробы.

В результате проведенное исследование продемонстрировало, что разработанный алгоритм Фурье-анализа фотоплетизмографического сигнала на двух длинах волн позволяет вычислять двумерные карты оксигенации и визуализировать относительное изменение уровня оксигенации крови. Дальнейшие исследования будут направлены на доработку разработанного алгоритма, а также улучшению точности метода, за счет применения других длин волн и способов съёмки.

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. Волков И. Ю., Сагайдачный А. А., Фомин А. В. Фотоплетизмографическая визуализация гемодинамики и двумерная оксиметрия // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 15-45.
2. Wieringa F.P., Mastik F., Van der Steen A.F.W. Contactless multiple wavelength photoplethysmographic imaging: a first step toward “SpO2 Camera” technology // Annals of Biomedical Engineering. 2005. V.33, №8. P.1034–1041.
3. John E. S., Stephan A., David C. Pulse oximetry through spectral analysis // Proceedings of the Twelfth Southern Biomedical Engineering Conference. 1993. P.227-229.
4. Лайонс Р. Цифровая обработка сигналов // Бином-Пресс. 2006. 656 с.

ОБРАБОТКА ИЗОБРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ, ПОЛУЧЕННЫХ УЗИ ПРИБОРОМ «БОДИСОНИК» С ПРИМЕНЕНИЕМ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Е.А. Мищенко, И.Ю. Демин

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

E-mail: jane14122000@yandex.ru

Аннотация: Метод ультразвуковой визуализации широко используется в медицине, а вкпе с машинным обучением, УЗИ изображения, полученные с помощью прибора «БодиСоник» можно использовать для оценки морфометрии мышечных структур.

Ключевые слова: изображения скелетных мышц, ультразвуковая эхолокация, прибор «БодиСоник», машинное обучение.

Метод ультразвуковой визуализации (УЗИ) широко используется в исследованиях и клинических условиях для оценки морфологии и морфометрии нейро-мышечно-скелетных структур. Этот метод показал достоверность и надежность при измерении размера различных мышц в контролируемых условиях. Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы визуально оценить толщину передней поверхности бедра с помощью УЗИ. Преимущество УЗИ скелетных мышц состоит в том, что оно представляет собой быстрый, неинвазивный, портативный, безопасный и клинически полезный метод получения объективных измерений [1].

Портативный прибор «БодиСоник» с помощью эхолокации фиксирует отраженные акустические сигналы от слоев жировой и мышечной ткани для последующих измерений толщины этих слоев. Ультразвуковой луч передается через кожу. Когда луч входит в контакт с поверхностью раздела тканей он частично отражается обратно в виде эхо-сигнала (рис.1) [2].

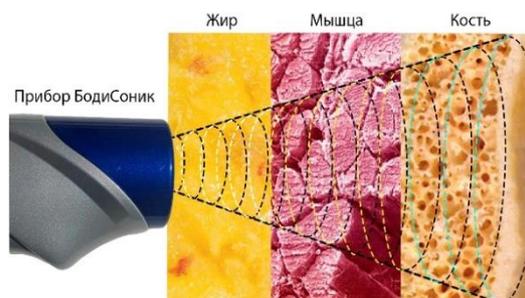


Рис. 1. Принцип работы прибора «Бодисоник»

Программная оболочка Body View позволяет получить два вида сканов – А-скан и В-скан. Горизонтальная ось на А-скане (рис.2) соответствует толщине или глубине ткани, а вертикальная ось – отраженному сигналу. Первый пик (1) – граница «жир-мышца». Более мелкие пики (2) – внутренняя структура ткани, в том числе соединительные ткани в мышечном слое. Третий пик (3) – граница «мышца-кость».

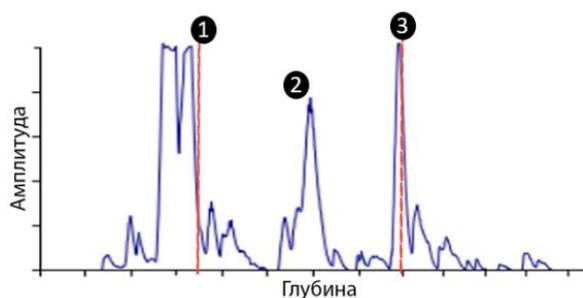


Рис. 2. А-скан

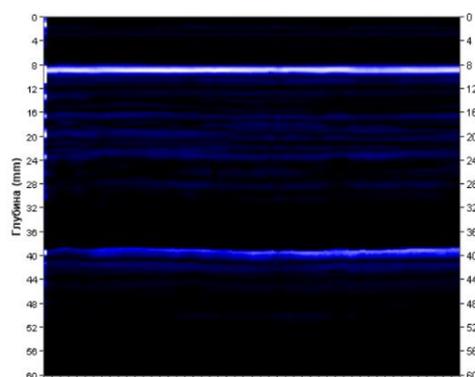


Рис. 3. В-скан

Относительная сила, или амплитуда, эхо-сигналов представлена яркостью изображения В-скана (рис. 3) на экране компьютера. Сильные отражения кажутся белыми; более слабые отражения кажутся синими, а отсутствие эхо-сигналов - черными. В результате получается двумерное изображение. Преобразователь в А-режиме, использует узкий луч для сканирования разрыва ткани и создает всплеск на графике. Сканирование в режиме В, использует линейную матрицу для получения двумерного изображения путем объединения сигналов в режиме А с различных направлений. Чем выше частота ультразвука, тем больше разрешение, но проникновение уменьшается. Данный прибор работает на наиболее универсальной частоте 2,5 МГц.

Машинное обучение (Deep Learning) — это перспективное решение для обнаружения ориентиров, отслеживание участка мышц, проверка надежности, а также анализ и интерпретация ультразвуковых изображений, которые могут помочь начинающему клиническому персоналу. Также это эффективная стратегия для определения состояния скелетных мышц и гладких мышц, помогающая медицинскому персоналу в идентификации участков мышц и тестировании надежности с использованием сегментации или классификации с помощью ультразвуковой визуализации. Неотъемлемая проблема, связанная с сегментацией скелетных мышц, заключается в том, что такие мышцы двигаются регулярно и что это создает шум, который может негативно сказаться на результате прогноза.

Машинное обучение имеет преимущество перед другими стратегиями классификации и сегментации с использованием искусственного интеллекта, поскольку эффективность сегментации может быть значительно повышена с помощью различных наборов фильтров, которые могут быть реализованы для каждого этапа в сверточной нейронной сети (CNN) и более глубокой сети в целом [3-5].

В случае сверточных нейронных сетей принцип построения аналогичен простой нейронной сети, то есть один узел входного слоя связывался с каждым узлом скрытого слоя, а тот в свою очередь, связывался с каждым узлом выходного слоя. Только в сверточных нейронных сетях мы имеем не один скрытый слой, а несколько, посредством чего каждый узел

скрытого слоя соединяется с каждым узлом и предыдущего, и следующего слоев.

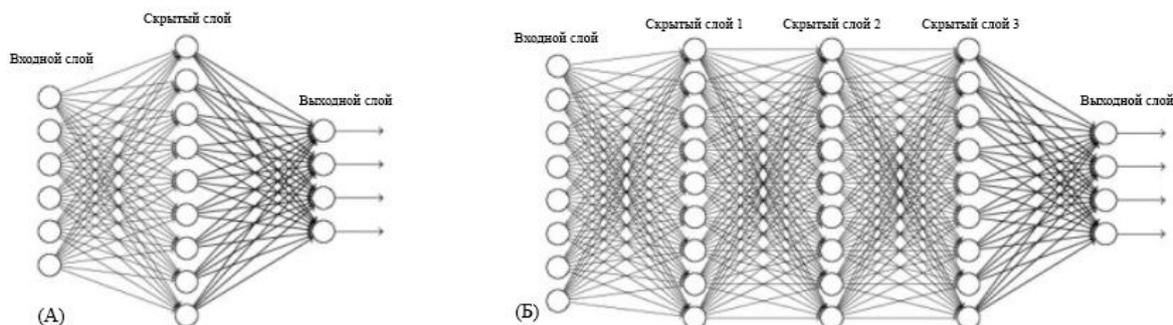


Рис. 4. (А)-принцип построения простой нейронной сети, (Б)-принцип построения сверточной нейронной сети

Сетевая архитектура, используемая для сегментации скелетных мышц, требует специальной обработки слоев, чтобы максимизировать производительность глубокого обучения. В данной работе использовалась архитектура U-net, которая была специально разработана для использования с биомедицинскими изображениями. Сеть не имеет полностью соединенных слоев и использует только действительную часть каждой свертки, то есть карта сегментации содержит только пиксели, для которых полный контекст доступен во входном изображении. Для качественной сегментации U-net увеличивает количество данных путем деформации имеющихся изображений.

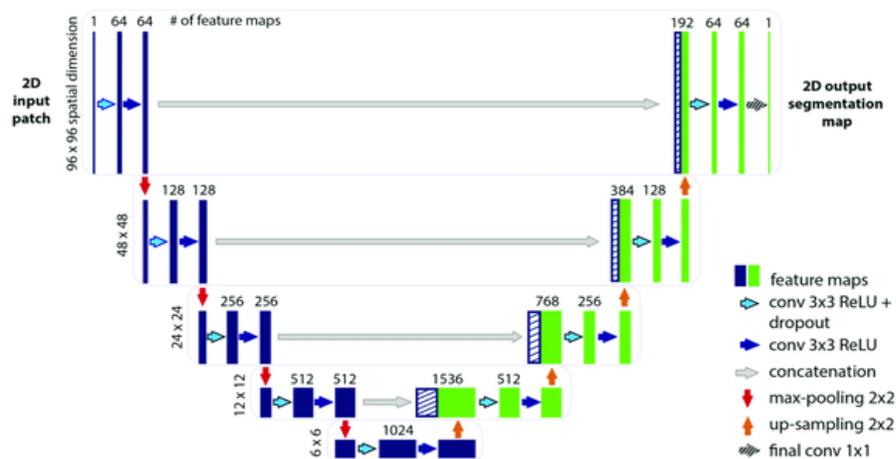


Рис. 5. Иллюстрация U-net архитектуры

В нашем случае результатом работы модели является попиксельная бинарная метка, то есть каждый пиксель изображения принадлежит к одному из обозначенных классов – апоневроз/не апоневроз.

Для обучения нейронной сети был использован набор данных N. J. Cronin'a, состоящий из большого количества одиночных изображений скелетных мышц (медиальной и латеральной икроножных, латеральной

широкой и передней большеберцовой). В результате получен датасет для обучения модели для определения апоневрозов (более 500 изображений).

В данной работе в качестве оптимизатора также использовался алгоритм Adam и бинарная кросс энтропия в качестве loss-функции.

Для обучения выборка данных разбивалась в соотношении 9/1 – то есть 90% данных использовались для обучения, 10% - для тестирования. Обучение прекращалось досрочно, если была очевидна чрезмерная подгонка, что характеризовалось уменьшением ошибки обучения и сопутствующим «застоем» или увеличением ошибки теста.

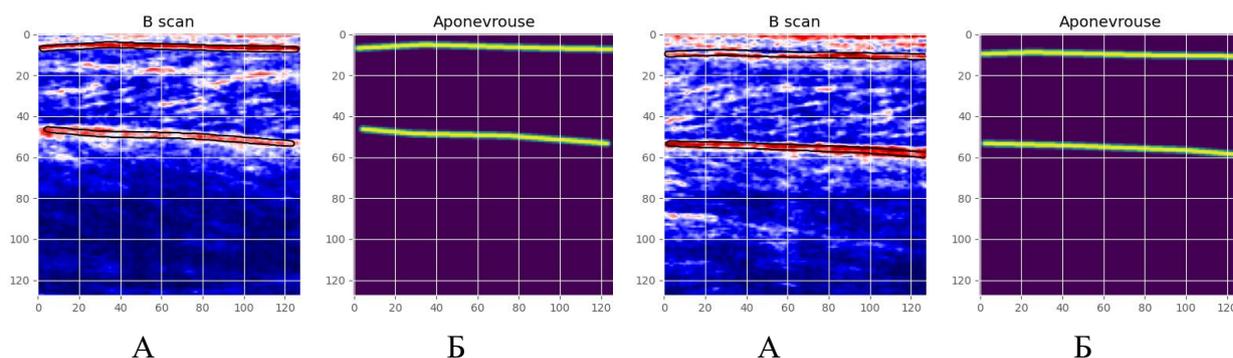


Рис. 6. (А) – В-скан, (Б)- предсказанные апоневрозы.

Для обеих моделей оптимальный результат был получен примерно на 13 эпохе. Время обучения для каждой модели из 50 изображений и 15 эпох обучения составило около получаса.

В результате обучения были получены некоторые положительные результаты, по которым можно сделать вывод о том, что обучение прошло успешно. В данном примере хорошо видно, что обнаружение апоневрозов практически идеальное.

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

Библиографический список

1. Хилл К., Бэмбер Дж., Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. – М.: Физматлит, 2008, 544с.
2. Кириллов А. Г., Рейман А.М. Ученые записки физического факультета Московского университета. 2017. №5. С. 1750701.
3. Вейдман С. Глубокое обучение. Легкая разработка проектов на Python. 2021. 272 с.
4. Грессер Лаура, Кенг Ван Лун. Глубокое обучение с подкреплением, 2022 – 416 с.
5. Y. Wang, X. Ge, H. Ma, S. Qi, G. Zhang and Y. Yao, Deep Learning in Medical Ultrasound Image Analysis: A Review // *IEEE Access*. 2021.vol. 9. pp. 54310-54324.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИСКРЕТНОГО СПЕКТРА ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ РАСЧЕТЕ ПАРАМЕТРОВ РЕНТГЕНОВСКОГО АППАРАТА

М.Г. Петрушанский

Оренбургский государственный университет

E-mail: pmg74@inbox.ru

Аннотация: Показана возможность применения коэффициента использования спектра в качестве меры количественной оценки эффективности использования дискретного спектра излучения при определении радиационных параметров рентгеновского аппарата. Получены расчетные соотношения и выполнены вычисления, результаты которых подтверждают уменьшение отличия расчетных результатов от экспериментальных при увеличении коэффициента использования спектра.

Ключевые слова: спектр излучения рентгеновского аппарата, суммарная фильтрация пучка рентгеновского излучения, слой половинного ослабления, коэффициент гомогенности излучения.

В настоящее время известны несколько вариантов метода расчета значений первого и второго слоев половинного ослабления (СПО), коэффициента гомогенности и суммарной фильтрации пучка рентгеновского излучения по известному спектру излучения рентгеновского аппарата, основанных на применении одноэлементной модели описания фильтрующих свойств излучателя [1].

Один из вариантов указанного метода, предложенный в работе [2], предполагает использование при расчетах рентгеновских квантов только двух энергий (20 и 30 кэВ), являющихся малой частью исходного дискретного спектра. Долю числа таких квантов N_1 от суммарного числа квантов N_0 исходного дискретного спектра можно представить как коэффициент использования спектра $K_{исп1}$:

$$K_{исп1} = \frac{N_1}{N_0}, \quad (1)$$

где число квантов N_1 равно сумме чисел N_{20} и N_{30} используемых при расчетах квантов с энергиями 20 и 30 кэВ соответственно:

$$N_1 = N_{20} + N_{30}. \quad (2)$$

Суммарное число квантов N_0 всех n дискретных значений энергии E_i в исходном рентгеновском спектре определяется следующим выражением:

$$N_0 = \sum_{i=1}^n N_{0i}, \quad (3)$$

где N_{0i} – число квантов с энергией E_i .

Учитывая выражения (2) и (3), формулу (1) можно записать в следующем виде:

$$K_{ucn1} = \frac{N_{20} + N_{30}}{\sum_{i=1}^n N_{0i}}, \quad (4)$$

Другой вариант метода расчета параметров рентгеновского аппарата, предусматривающий более полное использование имеющейся в исходном спектре информации об излучении и учитывающий кванты всех энергий спектра, был предложен в работе [3]. В этом варианте метода с помощью дополнительного фильтра осуществляется виртуальное преобразование исходного дискретного спектра, а затем выполняется совместная обработка исходного и полученного спектров.

Коэффициент использования спектра K_{ucn2} для этого варианта можно рассчитать по следующей формуле:

$$K_{ucn2} = \frac{N_2}{N_0}, \quad (5)$$

где N_2 – общее число квантов всех энергий в преобразованном спектре, равное сумме чисел N_i квантов, обладающих энергией E_i :

$$N_2 = \sum_{i=1}^n N_i. \quad (6)$$

Число N_i квантов с энергией E_i в преобразованном спектре определяется следующим выражением:

$$N_i = N_{0i} \cdot e^{-\mu_i \cdot \rho \cdot d}, \quad (7)$$

где ρ и d – плотность вещества и толщина дополнительного фильтра соответственно, μ_i – массовый коэффициент ослабления излучения с энергией E_i веществом дополнительного фильтра.

Учитывая выражения (3), (6) и (7), формулу (5) можно записать в следующем виде:

$$K_{ucn2} = \frac{\sum_{i=1}^n N_{0i} \cdot e^{-\mu_i \cdot \rho \cdot d}}{\sum_{i=1}^n N_{0i}}. \quad (8)$$

При тестировании обоих вариантов метода использовались приведенные в справочнике [4] экспериментальные спектры и соответствующие им величины первого и второго СПО, а также коэффициента гомогенности излучения реальных рентгеновских аппаратов. Для осуществления виртуальной фильтрации применялся дополнительный алюминиевый фильтр, толщина которого d выбиралась равной первому СПО излучения для заданного анодного напряжения. Значения плотности и массовых коэффициентов ослабления излучения для алюминия получены из [5]. Результаты расчетов по формулам (2)–(4), (6) и (8) с использованием математического программного пакета MathCAD приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения количества квантов в исходных и преобразованных спектрах и величины коэффициента использования спектра при различных значениях анодного напряжения

Анодное напряжение, кВ	Число квантов N_0 в исходном спектре	Первый вариант метода		Второй вариант метода	
		Число квантов N_1	Коэффициент использования спектра $K_{исп1}$	Число квантов N_2	Коэффициент использования спектра $K_{исп2}$
50	250730	18212	0,0726	156711	0,625
60	500002	27632	0,0553	316971	0,634
70	500006	21405	0,0428	324827	0,650
80	499903	16713	0,0334	325555	0,651
90	499982	15594	0,0312	327259	0,655
100	499999	12332	0,0247	320942	0,642
110	499998	10985	0,0220	320852	0,642
120	501002	9640	0,0192	317396	0,634

Из таблицы 1 видно, что для второго варианта метода коэффициент использования спектра составляет более 0,6, что существенно превышает значения аналогичного коэффициента для первого варианта.

В таблице 2 представлены значения параметров излучения, приведенные в справочнике [4] и полученные в результате расчетов [2], [3].

Таблица 2. Экспериментальные [4] и расчетные [2], [3] значения параметров излучения при различных значениях анодного напряжения

Анодное напряжение, кВ	Первый СПО, мм Al			Второй СПО, мм Al			Коэффициент гомогенности		
	[4]	[2]	[3]	[4]	[2]	[3]	[4]	[2]	[3]
50	1,35	1,44	1,29	1,93	1,95	1,78	1,43	1,35	1,38
60	1,68	1,77	1,64	2,6	2,50	2,35	1,52	1,41	1,43
70	1,97	2,06	1,87	3,1	3,02	2,81	1,59	1,47	1,50
80	2,3	2,31	2,26	3,9	3,51	3,51	1,66	1,52	1,55
90	2,4	2,43	2,35	4,1	3,86	3,77	1,70	1,59	1,60
100	3,0	2,75	2,99	5,2	4,45	4,80	1,73	1,62	1,61
110	3,3	3,00	3,22	5,7	4,96	5,24	1,74	1,65	1,63
120	3,6	3,23	3,57	6,3	5,45	5,84	1,74	1,69	1,64

Из таблицы 2 видно, что при переходе от первого варианта метода [2] ко второму [3] максимальные отличия расчетных значений от экспериментальных [4] для первого СПО уменьшились с 10 % (при величине анодного напряжения 120 кВ) до 5 % (при 70 кВ), для второго СПО – с 14 % (при 100 кВ) до 10 % (при 80 кВ), а для коэффициента гомогенности излучения – с 8 % (при 80 кВ) до 7 % (при 100 кВ).

Таким образом, учет квантов всех энергий спектра положительно сказывается на результатах расчетов и позволяет снизить отличие расчетных результатов от экспериментальных по сравнению с вариантом учета квантов только двух энергий. Для первого СПО, одного из важнейших подлежащих контролю эксплуатационных параметров рентгеновского аппарата [6], указанное отличие уменьшилось в два раза.

Библиографический список

1. *Петрушанская Е.В., Петрушанский М.Г.* Развитие одноэлементной модели фильтрации рентгеновского излучения. // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2015: материалы Всерос. школы-семинара. / под ред. проф. Д.А. Усанова. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2015. С. 122–124.
2. *Петрушанский М.Г.* Расчет радиационных параметров рентгеновского аппарата по спектру его излучения. // Медицинская техника. 2012. №5. С. 29–31.
3. *Петрушанский М.Г.* Повышение точности расчета радиационных параметров рентгеновского аппарата по спектру его излучения. // Медицинская техника. 2021. № 6. С. 28–30.
4. *Васильев В.Н., Лебедев Л.А., Сидорин В.П., Ставицкий Р.В.* Спектры излучения рентгеновских установок: Справочник. – М.: Энергоатомиздат, 1990. 144 с.
5. *Berger M.J., Hubbell J.H.* XCOM: Photon Cross Sections on a Personal Computer, National Bureau of Standards. 1999. Version 3.1.
6. *Петрушанский М.Г.* Метод измерения величины слоя половинного ослабления излучения рентгеновских аппаратов. // Медицинская техника. 2013. №6. С. 18–20.

АЛГОРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕТОДА РАСЧЕТА РАДИАЦИОННЫХ ПАРАМЕТРОВ РЕНТГЕНОВСКОГО АППАРАТА ПО СПЕКТРУ ЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

М.Г. Петрушанский

Оренбургский государственный университет

E-mail: pmg74@inbox.ru

Аннотация: Выявлена необходимость многократного выполнения виртуальной фильтрации исходного спектра излучения с последующей обработкой полученных данных при реализации предложенного ранее метода расчета первого и второго слоев половинного ослабления, коэффициента гомогенности и суммарной фильтрации пучка излучения рентгеновского аппарата по его радиационному спектру. При этом происходит постепенное приближение рассчитываемых величин к их действительным значениям до достижения уровня приемлемой погрешности. Разработан алгоритм расчета и представлены результаты его применения при задании различных начальных условий. Требуемая величина погрешности достигается после четырехкратного выполнения цикла преобразования и обработки данных, что подтверждает возможность применения предложенного алгоритма для расчета радиационных параметров рентгеновского аппарата.

Ключевые слова: спектр излучения рентгеновского аппарата, суммарная фильтрация пучка рентгеновского излучения, слой половинного ослабления, коэффициент гомогенности излучения.

Наличие сведений о спектральном составе излучения рентгеновского аппарата позволяет определить его радиационные параметры, в число которых входят первый и второй слои половинного ослабления (СПО), коэффициент гомогенности и суммарная фильтрация пучка рентгеновского излучения. Для этого нужно, в соответствии с предложенным в работе [1] методом, выполнить виртуальную одноэлементную фильтрацию исходного спектра [2] и провести совместную обработку исходного и полученного спектров.

При реализации этого метода по исходному и преобразованному определенной толщиной d дополнительного алюминиевого фильтра спектрам с помощью описанных в [1] соотношений определяется коэффициент пропускания излучения K , значение которого используется для расчета суммарной фильтрации излучения d_f , что позволяет затем определить первый СПО Δ и другие радиационные параметры рентгеновского аппарата. В таблице 1 приведены результаты расчетов указанных величин при толщинах дополнительного алюминиевого фильтра 0,01, 0,1, 1 и 10 мм с использованием представленных в [3] сведений о спектральном составе излучений, генерируемых при разных значениях анодного напряжения. Необходимые для расчетов значения плотности и массовых коэффициентов ослабления излучения для алюминия, а также величины массового коэффициента электронного преобразования энергии для воздуха взяты из источников [4] и [5].

Таблица 1. Расчетные величины параметров при толщинах фильтра 0,01, 0,1, 1 и 10 мм

Ua , кВ	$d=0,01\text{мм}$			$d=0,1\text{мм}$			$d=1\text{мм}$			$d=10\text{мм}$		
	K , $\times 10^{-3}$	d_f , мм Al	Δ , мм Al	K , $\times 10^{-3}$	d_f , мм Al	Δ , мм Al	K , $\times 10^{-3}$	d_f , мм Al	Δ , мм Al	K , $\times 10^{-3}$	d_f , мм Al	Δ , мм Al
50	989	0,985	0,805	915	1,25	0,958	566	1,85	1,26	48,4	2,27	1,44
60	991	1,14	1,01	929	1,41	1,19	622	2,06	1,56	81,4	2,54	1,80
70	990	0,935	0,949	924	1,19	1,15	644	2,03	1,73	110	2,63	2,08
80	992	1,14	1,20	935	1,35	1,38	681	2,23	2,04	147	3,02	2,53
90	992	1,09	1,24	937	1,33	1,47	687	2,12	2,13	158	2,69	2,55
100	995	1,75	1,96	953	1,79	2,00	734	2,58	2,66	205	3,40	3,26
110	994	1,37	1,70	949	1,55	1,89	740	2,50	2,79	224	3,36	3,47
120	995	1,61	2,07	956	1,77	2,24	759	2,65	3,11	246	3,44	3,78

Из таблицы 1 видно, что толщина дополнительного фильтра оказывает существенное влияние на результаты расчетов. Поэтому, учитывая, что, согласно ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 [6], величина суммарной фильтрации должна обеспечивать требуемый первый СПО излучения, целесообразно определять суммарную фильтрацию при толщине дополнительного фильтра, равной первому СПО для данного спектра. Однако эта величина для исследуемого спектра является неизвестной и должна быть определена в результате применения рассматриваемого метода. Поэтому виртуальная фильтрация исследуемого спектра должна быть осуществлена неоднократно, в результате чего будет последовательно получен и обработан ряд преобразованных спектров и найдены для них значения коэффициента пропускания, суммарной фильтрации и первого СПО. Эти шаги требуется повторять до тех пор, пока коэффициент преобразования не станет равен 0,5, что соответствует достижению толщиной дополнительного фильтра величины первого СПО.

Таким образом, алгоритм расчета радиационных параметров рентгеновского аппарата по известному спектру его излучения должен содержать следующую последовательность действий:

- 1) задать начальный номер приближения $j = 0$;
- 2) задать нулевое приближение для толщины дополнительного фильтра d_0 , близкое к ожидаемому значению первого СПО;
- 3) определить коэффициент пропускания излучения K_j с помощью описанного в [1] соотношения;
- 4) определить суммарную фильтрацию излучения d_{ff} с помощью описанного в [1] соотношения;
- 5) определить первый СПО Δ_j с помощью описанного в [1] соотношения;

6) в случае выполнения с учетом требуемой погрешности условия $K_j \approx 0,500$ вывести значения K_j , d_{ff} , Δ_j и завершить выполнение алгоритма, в противном случае – перейти к следующему пункту;

7) увеличить на единицу номер приближения $j = j + 1$;

8) задать новое приближение для толщины дополнительного фильтра $d_j = \Delta_{j-1}$, взяв в качестве этой толщины значение первого СПО предыдущего приближения, и перейти к пункту 3.

После выполнения этих основных пунктов нужно определить величины второго СПО и коэффициента гомогенности излучения с помощью описанных в [1] соотношений, а также погрешности расчета всех найденных радиационных параметров рентгеновского аппарата в соответствии со способом, изложенным в работе [7].

В таблицах 2 и 3 приведены результаты расчетов значений коэффициента пропускания, суммарной фильтрации и первого СПО излучения по изложенному выше алгоритму для нулевых приближений толщины дополнительного фильтра 1 и 10 мм с использованием представленных в [3] исходных спектров излучений.

Таблица 2. Расчетные величины параметров для начальной толщины фильтра 1 мм

U_a , кВ	$d_0=1\text{мм}$			$d_1 = \Delta_0$			$d_2 = \Delta_1$			$d_3 = \Delta_2$			$d_4 = \Delta_3$		
	K_0 , $\times 10^{-3}$	d_{f0} , мм Al	Δ_0 , мм Al	K_1 , $\times 10^{-3}$	d_{f1} , мм Al	Δ_1 , мм Al	K_2 , $\times 10^{-3}$	d_{f2} , мм Al	Δ_2 , мм Al	K_3 , $\times 10^{-3}$	d_{f3} , мм Al	Δ_3 , мм Al	K_4 , $\times 10^{-3}$	d_{f4} , мм Al	Δ_4 , мм Al
50	566	1,85	1,26	505	1,90	1,28	501	1,91	1,29	499	1,91	1,29	499	1,91	1,29
60	622	2,06	1,56	512	2,18	1,63	501	2,20	1,64	499	2,20	1,64	499	2,20	1,64
70	644	2,03	1,73	519	2,23	1,85	502	2,25	1,86	501	2,26	1,87	500	2,26	1,87
80	681	2,23	2,04	525	2,53	2,24	502	2,56	2,25	501	2,57	2,26	500	2,57	2,26
90	687	2,12	2,13	524	2,39	2,33	502	2,41	2,35	500	2,42	2,35	500	2,42	2,35
100	734	2,58	2,66	529	2,98	2,96	503	3,00	2,99	501	3,01	2,99	501	3,01	2,99
110	740	2,50	2,79	534	2,97	3,17	503	3,01	3,21	501	3,03	3,22	500	3,03	3,22
120	759	2,65	3,11	533	3,08	3,48	506	3,17	3,56	501	3,18	3,57	500	3,18	3,57

Таблица 3. Расчетные величины параметров для начальной толщины фильтра 10 мм

U_a , кВ	$d_0=10\text{мм}$			$d_1 = \Delta_0$			$d_2 = \Delta_1$			$d_3 = \Delta_2$			$d_4 = \Delta_3$		
	K_0 , $\times 10^{-3}$	d_{f0} , мм Al	Δ_0 , мм Al	K_1 , $\times 10^{-3}$	d_{f1} , мм Al	Δ_1 , мм Al	K_2 , $\times 10^{-3}$	d_{f2} , мм Al	Δ_2 , мм Al	K_3 , $\times 10^{-3}$	d_{f3} , мм Al	Δ_3 , мм Al	K_4 , $\times 10^{-3}$	d_{f4} , мм Al	Δ_4 , мм Al
50	48,4	2,27	1,44	469	1,93	1,30	497	1,91	1,29	499	1,91	1,29	499	1,91	1,29
60	81,4	2,54	1,80	475	2,23	1,65	498	2,20	1,64	499	2,20	1,64	499	2,20	1,64
70	110	2,63	2,08	473	2,29	1,89	497	2,26	1,87	500	2,26	1,87	500	2,26	1,87
80	147	3,02	2,53	472	2,61	2,29	497	2,58	2,27	499	2,57	2,26	500	2,57	2,26
90	158	2,69	2,55	480	2,44	2,37	498	2,42	2,35	500	2,42	2,35	500	2,42	2,35
100	205	3,40	3,26	479	3,06	3,02	498	3,03	2,99	501	3,01	2,99	501	3,01	2,99
110	224	3,36	3,47	481	3,04	3,23	499	3,03	3,22	500	3,03	3,22	500	3,03	3,22
120	246	3,44	3,78	486	3,20	3,58	499	3,18	3,57	500	3,18	3,57	500	3,18	3,57

Анализ данных таблиц 2 и 3 показывает, что после четырехкратного выполнения цикла преобразования и обработки данных коэффициент пропускания достигает величины $K_j = 0,500 \pm 0,001$, а вновь рассчитываемые значения суммарной фильтрации и первого СПО излучения не изменяются, что подтверждает возможность применения предложенного алгоритма для расчета радиационных параметров рентгеновского аппарата по спектру его излучения в соответствии с методом, изложенным в работе [1].

Библиографический список

1. *Петрушанский М.Г.* Повышение точности расчета радиационных параметров рентгеновского аппарата по спектру его излучения. // Медицинская техника. 2021. № 6. С. 28 – 30.
2. *Петрушанская Е.В., Петрушанский М.Г.* Развитие одноэлементной модели фильтрации рентгеновского излучения. // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2015: материалы Всерос. школы-семинара. / под ред. проф. Д.А. Усанова. – Саратов: Изд-во Саратовский источник, 2015. С. 122–124.
3. *Васильев В.Н., Лебедев Л.А., Сидорин В.П., Ставицкий Р.В.* Спектры излучения рентгеновских установок: Справочник. – М.: Энергоатомиздат, 1990. 144 с.
4. *Berger M.J., Hubbell J.H.* XCOM: Photon Cross Sections on a Personal Computer, National Bureau of Standards. 1999. Version 3.1.
5. ГОСТ 8.087–2000. Установки дозиметрические рентгеновского и гамма-излучений эталонные. Методика поверки по мощности экспозиционной дозы и мощности кермы в воздухе.
6. ГОСТ Р МЭК 60601-1-3–2013 Изделия медицинские электрические. Часть 1-3. Общие требования безопасности с учетом основных функциональных характеристик. Дополнительный стандарт. Защита от излучения в диагностических рентгеновских аппаратах.
7. *Петрушанский М.Г., Корнев Е.А., Пищухин А.М.* Определение погрешности расчета эффективной энергии смешанного пучка рентгеновского излучения. // Медицинская техника. 2006. № 3. С. 20 – 22.

Научное издание

**МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ – 2022**

Сборник статей Всероссийской школы-семинара

Под редакцией профессора Ан.В.Скрипаля

Подписано в печать 09.11.22.

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.